

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



**KRİTİK COVID-19 HASTALARINDA KARDİYAK OLAYLARIN VE
MORFOLOJİK EKG ÖZELLİKLERİNİN SURVEYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mıhrıcan SAYAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hatıce Betül ALTINIŞIK

Çanakkale/2022

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KRİTİK COVID-19 HASTALARINDA KARDİYAK OLAYLARIN VE
MORFOLOJİK EKG ÖZELLİKLERİNİN SURVEYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mıhrıcan SAYAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK

Çanakkale/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini eksik etmeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mesut ERBAŐ başta olmak üzere saygıdeğer tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince her umutsuzluğa düŐtüęümde beni destekleyen her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım, yoldaşım, her şeyim eşim Dr. Ozan SAYAN'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, yanımda olduklarını her zaman hissettiren, desteklerini esirgemeyen çok kıymetli annem ve ablam başta olmak üzere tüm aileme,

Zorlu uzmanlık eğitimi sürecini kolaylaŐtıran, bu sürecin daha keyifli ve kıymetli geçmesi sağlayan, bilgi, tecrübe ve destekleriyle yanımda olan yoldaşlarım asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mihrican SAYAN

Çanakkale/2022

ÖZET

Amaç: COVID-19'da yaygın görülmekte olan miyokard hasarı kötü prognoz göstergesi olduğundan kardiyak olayların belirlenmesi ve tedavisi şiddetli hastalığın takibinde oldukça önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu ile yoğun bakımda tedavi görmüş hastalarda kardiyak olaylarla ilişkili risk faktörlerinin, prognostik biyobelirteçlerin (üre, kreatin, albümin, nötrofil, lenfosit, nötrofil-lenfosit oranı troponin T, laktat dehidrogenaz, D-dimer, ferritin, C-reaktif protein, prokalsitonin), EKG (elektrokardiyografi) bulgularının incelenmesi ve bunların mortalite üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi görmüş 193 hasta retrospektif olarak incelendi. Şüpheli kardiyak olay yaşayan (n:111) ve yaşamayan hastalar (n:82) olarak iki grup oluşturuldu. Bu hastalarda kardiyak olaylarla ilişkilendirilebilecek risk faktörleri, laboratuvar ve EKG bulguları incelendi ve mortalite ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Şüpheli kardiyak olay yaşayan hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış süresi daha fazla ve beden kitle indeksleri daha yüksek bulundu. Bu hastalarda; ileri yaş, hipertansiyon varlığı, inotrop kullanımı, sitokin fırtınası varlığı, PaO₂-FiO₂ oranı düşüklüğü, biyobelirteçlerde bozukluk, mortalite ile ilişkili bulundu. EKG bulgusu olan hastaların mortalitesi yüksek olup bu hastalarda ileri yaş, diyabet, hipertansiyon görülme oranında ve inotrop kullanımı, invaziv mekanik ventilatör ihtiyacında artış görüldü. EKG bulgularından QTc uzaması hastaların %28'inde görülürken mortalite ile ilişkisi saptanmadı. Atriyal fibrilasyonun (AF) ve sağ dal bloğunun (RBB) mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. RBB olan hastalarda nötrofil-lenfosit oranı (NLR) yüksekken ST elevasyonu (STE) olan hastalarda NLR düşük gözlemlendi.

Sonuç: COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmede kardiyovasküler sistem olaylarının önemli bir rolü bulunmaktadır. AF, RBB, STE, sol dal bloğu gibi EKG bulgularıyla birlikte biyobelirteçlerdeki bozukluklar klinisyenleri yüksek riskli hastaya karşı uyarmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kardiyak hasar, EKG, biyobelirteçler, mortalite



ABSTRACT

Objective: Myocardial injury, which is common in COVID-19, due to indicator of poor prognosis, is very important to identification and treatment of cardiac events in the follow-up of severe disease. Therefore, in this study, the risk factors associated with cardiac events, prognostic biomarkers (urea, creatine, albumin, neutrophil, lymphocyte, neutrophil-lymphocyte ratio, troponin T, lactate dehydrogenase, D-dimer, ferritin, C-reactive protein, procalcitonin), ECG (electrocardiography) findings and evaluation of their effects on mortality in patients treated in intensive care unit with COVID-19 infection were investigated.

Method: Patients (n:193) which treated because of COVID-19 pneumonia, at Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital intensive care unit, were investigated retrospectively. Two groups were formed as patients who had a suspected cardiac event (n:111) and those who did not (n:82). Risk factors associated with cardiac events, laboratory and ECG findings at these patients reviewed and researched of association of mortality.

Findings: Patients with suspected cardiac events had longer length of stay in the intensive care unit and higher body mass indexes. In these patients, older age, presence of hypertension, use of inotropes, presence of cytokine storm, low PaO₂-FiO₂ ratio, abnormality in biomarkers were found to be associated with mortality. Patients with ECG findings had a high mortality rate, at the same time incidence rate of older age, diabetes, hypertension and use of vasopressor, need for invasive mechanical ventilator were increased. One of ECG findings, QTc prolongation was observed in 28% of the patients, but it was not associated with mortality. Atrial fibrillation (AF) and right bundle branch block (RBB) were found to be associated with mortality. Although the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was high in patients with RBB, the NLR was low in patients with ST elevation (STE).

Conclusion: Cardiovascular system events have an important role in predicting mortality in COVID-19 patients. ECG findings such as AF, RBB, STE, left

bundle branch block in addition abnormality in biomarkers should alert clinicians to high-risk patients.

Keywords: COVID-19, cardiac injury, ECG, biomarkers, mortality



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	x
ŞEKİLLER VE RESİMLER	xiv
TABLolar	xv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1 COVID-19	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	6
2.1.4. Viroloji	8
2.1.5. Klinik Bulgular	12
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	13
2.1.7. Radyolojik Bulgular	16
2.1.8. Komplikasyonlar	20
2.1.9. Tedavi	23
2.2. Kardiyovaskuler Sistem ve COVID-19	28

2.2.1 Miyokardiyal Yaralanma ve Miyokardit.....	28
2.2.2. Akut koroner sendrom.....	29
2.2.3. Kalp Yetmezliği	30
2.2.4. Kardiyak Aritmiler	30
2.2.5. Elektrokardiyografi Bulguları.....	31
2.2.5.1. Supraventikül Taşıkardiler	31
2.2.5.2. Malign ventriküler disritmiler: ventriküler taşıkardi ve ventriküler fibrilasyon	32
2.2.5.3. İnterval ve eksen anormallikleri.....	32
2.2.5.4. ST segmenti, T dalgası ve QRS kompleksi anormallikleri	33
3.Gereç ve Yöntem.....	34
3.1.Etik Kurul	34
3.2.Hasta Seçimi	34
3.3.Hastaların Değerlendirilmesi	34
3.4.İstatistiksel Yöntem	37
4.Bulgular	38
4.1. Demografik Özellikler ve Yoğun Bakım Verileri	38
4.2. EKG'deki Morfolojik Bulgular.....	39
4.3. Labaratoruvar Verileri	40
4.4. Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi	41
4.5. Kardiyak Olaylarla İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu.....	48

4.6. EKG Bulgularının Değerlendirilmesi	51
4.7. Kardiyak Olay Durumunun Değerlendirilmesi	59
4.8. Kardiyak Olayla İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu.....	71
5. Tartışma.....	73
6. Sonuç ve Öneriler	83
7. Kaynaklar	84



KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut Böbrek Hastalığı

ACE2: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji

AF: Atriyal Fibrilasyon

ALT: Alanin Transaminaz

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

APTT: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATN: Akut Tubuler Nekroz

AV Blok: Atriyoventriküler Blok

B: Beta

Bat- SL-CoVZC45: Yarasadan Kaynaklanan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile ilgili Koronavirüs

BCO: Buzlu Cam Opasitesi

BMP: Bis- Monoasilgiserofosfat,

BMI: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDC: Hastalık Önleme ve Kontrol

CK: Kreatin Kinaz

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CoVs: Koronavirüsler

CPK: Kreatin fosfokinaz

CRP: C Reaktif Protein

CtCa: Düzeltilmiş Kalsiyum

DİC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin Ven Trombozu

E: Virüsün Glikoprotein Zarfı

ECMO: Ektrakorporal Membran Oksijenizasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

G-CSF: Granülosit Stimüle Edici Faktör

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör

HCoV: İnsan koronavirüsü

HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

Hs-CRP: Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein

HT: Hipertansiyon

IFN γ : İnterferon Gama

IL: İnterlökin

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

IP-10: İnterferon Gama ile indüklenebilir Protein-10,

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KVS: Kardiyovasküler Sistem

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir

M: Virüsün Matriks Proteini

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu,

MCP1: Monosit Kemotaktik Protein-1,

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu ile ilgili Koronavirüs

MI: Miyokard İnfarktüsü

MIP1A: makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein 1

N: Virüsün Nükleokapsid Proteini

N/L: Nötrofil Sayısının Lenfosit Sayısına Oranı

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü

NSTE-AKS: ST Segment Yükselmeziz Akut Koroner Sendrom

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PaO₂/FiO₂: Kandaki Parsiyel Oksijen Basıncının İnspire Edilen Gaz Karışımındaki Oksijen Fraksiyonuna Oranı

PRC: Prokalsitonin

PTE: Pulmoner Tromboemboli

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldesteron Sistemi

RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

QTc: Düzeltilmiş QT aralığı

S: Virüsün Diken Proteini

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile ilgili Koronavirüs 2

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile ilgili Koronavirüs

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

SpO2: Kan Oksijen Saturasyonu

STEMI: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü

SVH: Serebrovasküler Hastalık

SVT: Supraventriküler Taşikardi

TNF α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

VT: Ventriküler Taşikardi

VTE: Venöz Tromboembolizm

VF: Ventriküler Fibrilasyon

VOC: Endişe Verici Varyantlar

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 1: COVID-19' un epidemiyolojik 3 evresi	5
Şekil 2: Koronavirüsün genomik yapısı ve filogenetik ağacı	9
Şekil 3: SARS-CoV-2 hücre içine girişi ve yaşam döngüsü.	10
Şekil 4: COVID-19'un potansiyel tedavilerinin özeti	24
Resim 1: COVID-19'da akciğer radyografisi bulguları	17
Resim 2: COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri	18

TABLolar

Tablo 1: Şiddetli COVID-19' a Neden Olan Risk Faktörleri	7
Tablo 2: Şiddetli hastalıkla ilişkili laboratuvar bulguları	8
Tablo 3: COVID-19'da laboratuvar değerlerindeki değişimler	15
Tablo 4: COVID-19 ile ilgili BT bulguları için önerilen raporlama dili	19
Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri	38
Tablo 6: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların EKG Bulguları	39
Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Laboratuvar Değerleri	40
Tablo 8: Demografik Veriler ile Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi	41
Tablo 9: Yoğun Bakım Verileri ile Mortalite Durumunun Analizi	43
Tablo 10: YBÜ'ne Giriş Günü Ölçülen Laboratuvar Değerleri ile Mortalite Durumunun Karşılaştırılması	44
Tablo 11: EKG Bulguları ile Mortalite Durumunun İlişkisi	46
Tablo 12: Mortalite Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	47
Tablo 13: Kardiyak Patolojilerle İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu 1	49
Tablo 14: Kardiyak Patolojilerle İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu 2	50
Tablo 15: EKG'deki Morfolojik Bulguların Değerlendirilmesi	53
Tablo 16: EKG'deki Morfolojik Bulguların Değerlendirilmesi	55
Tablo 17: Demografik Veriler ile EKG'de Patoloji Varlığının İncelenmesi	56
Tablo 18: Yoğun Bakım Verileri ile EKG'de Patoloji Varlığının Analizi	57

Tablo 19: YBÜ'ne Giriş Günü Ölçülen Laboratuvar Bulguları ile EKG'de Patoloji Varlığının Analizi	58
Tablo 20: Demografik Veriler ile Kardiyak Olay Varlığının İlişkisi	60
Tablo 21: Yoğun Bakım Verileri ile Kardiyak Olay Varlığının İlişkisi	61
Tablo 22: YBÜ'ne Giriş Günü Ölçülen Laboratuvar Bulguları ile Kardiyak Olay Varlığının Analizi	62
Tablo 23: Kardiyak Olay Yaşayan Grupta Tekrarlı Hemodinamik Parametreleri ve Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi	63
Tablo 24: Kardiyak Olay Yaşayan Hastalarda Demografik Veriler ile Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi	65
Tablo 25: Kardiyak Olay Yaşayan Hastaların Yoğun Bakım Verileri ile Mortalite Durumunun Analizi	67
Tablo 26: Kardiyak Olay Yaşayan Hastaların Laboratuvar Değerleri ile Mortalite Durumunun Analizi	68
Tablo 27: Kardiyak Olay Yaşayan Hastaların EKG Çekildiği Gün Ölçülen Verilerinin Analizi	70
Tablo 28: Mortalite Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	70
Tablo 29: Kardiyak Olaylarla İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu	72

1. Giriş ve Amaç

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum yolu sendromu ile ilgili koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu, ölümlerle sonuçlanabilen oldukça bulaşıcı bir viral hastalıktır (1). SARS-CoV-2'nin Aralık 2019'un sonlarına doğru, Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde, ağırlıklı olarak solunumsal viral hastalıklar rapor edildikten sonra kısa bir zaman içinde, tüm dünyaya yayılması sonucunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, COVID-19'un uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olduğu açıklanarak, 11 Mart 2020'de küresel pandemi ilan edildi (2,3). Küresel pandemi ilan edildiğinden beri dünya çapında birçok ülkede sağlık sistemi pandemiye uyum sağlamada zorluklar yaşamıştır. SARS-CoV-2'nin daha iyi anlaşılması ve COVID-19'un yönetimiyle ilgili klinik araştırmalardaki ilerlemelere ve virüsün yayılımını kısıtlama çalışmalarına rağmen pek çok ülkede çıkan ikinci ve üçüncü dalga salgını artan endişeye yol açmıştır.

Koronavirüsler (CoVs), zarfında glikoprotein dikenleri olan pozitif polariteli tek zincirli taçlı RNA (ribonükleik asit) virüsüdür. SARS-CoV-2 bulaş, temel olarak virüs barındıran presemptomatik, asemptomatik ve semptomatik kişilerden, damlacık yoluyla veya bu kişilerle yakın temas ile olur. SARS-CoV-2 virüsü yapısal ve filogenetik olarak şiddetli akut solunum yolu sendromu ile ilgili koronavirüs (SARS-CoV) ve orta doğu solunum yolu sendromu ile ilgili koronavirüs (MERS-CoV) ile benzerlik gösterir. Dört ana yapısal proteine sahiptir; diken (S), glikoprotein zarfı (E), nükleokapsid (N), membran proteini (M) (4). Diken proteinleri ile konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzimi 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak konak hücre içine girer (5-7).

SARS-CoV-2 virüsünün ortalama inkübasyon süresi 5,1 gün olmakla birlikte 2-14 gün arasında değişmektedir (8,9). Ateş, kuru öksürük, halsizlik semptomları daha yaygın görülürken nazal konjesyon, burun akıntısı, boğaz ağrısı, kas ağrısı da sık görülen semptomlarıdır. Solunum sistemi semptomlarına ek olarak ishal, baş ağrısı, çarpıntı eşlik edebilmektedir (10). COVID-19 asemptomatikten ağır pnömoniye kadar geniş bir klinik

sergilemektedir. Hastalığın şiddetli seyrettiği ağır pnömonilerde tablo çoklu organ yetmezliğine kadar gidebilmektedir.

COVID-19 ilişkili mortalitede en önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH) yer almaktadır (11). Pandeminin başından beri toplanan klinik verilerinin artmasıyla; COVID-19 ile meydana gelen solunum yetmezliğine ek olarak, virüs kaynaklı kardiyak olayların da sıklıkla görüldüğü fark edilmiştir (12). Changal ve arkadaşları 12,577 hastanın analiziyle gerçekleştirdiği meta analizde; COVID-19 ile takip edilen hastaların ortalama %27,2'sinde akut miyokard hasarı görülmüş, miyokard hasarının mortaliteyi arttırdığı, hipertansiyonu ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda miyokard hasarının daha sık görüldüğü raporlanmıştır (13). Dolayısıyla COVID-19 olgularının hastane yatışı süresince miyokardiyal hasar açısından takip edilmeleri önem arz etmektedir.

COVID-19'da miyokard hasarı farklı nedenlerden ortaya çıkabilmektedir. SARS CoV ile enfekte hastaların %35'inde kalpte virüs genomu bulunmuştur (14). Miyokard dokusu ve vasküler endotelial hücrelerde ACE2 reseptörlerinin varlığı, miyokard dokusunun doğrudan virüs tarafından enfekte edilerek miyokardit oluşabileceğini düşündürmektedir (15,16). Ek olarak, miyokardiyal hasara neden olabilecek dolaylı mekanizmalar da mevcuttur. Solunum yetmezliği, yandaş hastalıkların varlığı, hareketsizlik, inflamatuvar durumlar COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm (VTE) riskini artırır. (17). Oluşan bu hiperkoagülabil durum, miyokardiyovasküler sistemde mikrovasküler trombüslere sebep olarak kardiyak hasar oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda, hayatını kaybedenlerin daha yüksek D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (18). COVID-19 enfeksiyonu ayrıca akut koroner sendrom (AKS) gelişimine sebep olarak miyokardiyal hasara neden olabilir. COVID-19 enfeksiyonunda görülen inflamatuvar stres aterosklerotik plak instabilitesine ve plak rüptürüne neden olabilir (19). Solunum yetmezliği sonucu oluşan hipoksi, enfeksiyon, sepsis, sitokin fırtınası, inotropik ilaç kullanımı gibi miyokardiyal oksijen ihtiyacının arttığı ama oksijen sunumunun yetersiz kaldığı

durumlarda da miyokardiyal hasar oluşur. Bu durum tip 2 miyokardiyal infarktüs (MI) olarak adlandırılır (12).

COVID-19 enfeksiyonu sonucu oluşabilecek metabolik disfonksiyon, miyokardiyal hasar, sempatik sistem aktivasyonu, hemodinamik olarak stabil olmayan COVID-19 hastalarında vazopresor kullanımı ve diğer aritmojenik ilaçlar kardiyak aritmilere neden olabilir (20). COVID-19 enfeksiyonunda kardiyovasküler hastalıkların ciddiyeti ve mortalite ile elektrokardiyografi (EKG) arasında korelasyon olduğu görülmüştür. EKG değişiklikleri COVID-19 enfeksiyonunda kardiyak hasarı ve anormallikleri yansıtarak bize önemli prognostik bilgileri verir (21). Yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu olan birçok hastada EKG de atriyal fibrilasyon, ST-T segment değişiklikleri, taşikardi, bradikardi, QTc uzaması, atriyal prematüre kontraksiyonlar, intraventriküler blok sol dal bloğu (LBB) ve sağ dal bloğu (RBB) dahil çeşitli anormallikler görülmüştür (22,23).

Biz bu çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu ile yoğun bakımda tedavi görmüş hastalarda kardiyak olayları, kardiyak olaylarla ilişkili olabilecek risk faktörlerini incelemeyi, kardiyak olayları ön gördürücü ve prognostik parametreleri analiz etmeyi, bu parametrelerle kardiyak olaylar ve EKG bulguları arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. Genel Bilgiler

2.1 COVID-19

2.1.1. Tanım

Aralık 2019'da Çin'de Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde kaynağı bilinmeyen pnömoni vakaları tanımlandı. Bu hastaların çoğunun ortak noktası yakın zamanlarda Huanan deniz ürünleri pazarında bulunmalarıydı. Çin hastalık kontrol ve koruma merkezi (CDC) ile Wuhan şehri sağlık yetkilileri 31 Aralık 2019'da nedeni bilinmeyen pnömoni salgınlarını raporladılar (24). Çin CDC 7 Ocak 2020'de bu pnömoni hastalarının alt solunum yollarından alınan örneklerde yeni koronavirüs etkeni saptadılar (25). Bu yeni koronavirüs daha sonra SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. DSÖ SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile oluşan hastalığa COVID-19 adını verdi. COVID-19'un yayılmasını önleme çalışmalarına rağmen tüm ülkeye yayıldı ve Ocak 2020'de Tayland, Japonya, Kuzey Kore'de vakalar raporlandı. COVID-19 üç aydan kısa sürede 114 ülkeye yayılarak 4000'den fazla ölüme neden oldu. Dünya sağlık örgütü 11 Mart 2020'de COVID-19 'u pandemi ilan etti.

2.1.2. Epidemiyoloji

Wuhan'da ilk vaka ortaya çıktığından beri 550 milyon üzerinde doğrulanmış vaka ve altı milyon üzerinde COVID-19'a bağlı ölüm görüldü (26). Ülkemizde de ilk vaka ortaya çıktığından beri 15 milyon üzerinde vaka ve yaklaşık 100 bin COVID-19' a bağlı ölüm görülmüştür (27). Meskini M ve arkadaşları COVID-19 'un epidemiyolojisi üç evreye ayırmışlardır (şekil 1). COVID-19 salgınında ilk vaka raporu ile Wuhan dışında 13 Ocak 2020' de 41 vaka raporlandı (evre 1), hastane bulaşı ve enfekte kişilerin yakın teması ile enfeksiyon çevre ülkelere yayılmaya başladı (evre 2), kısa sürede binin üzerinde ülkede vakalar raporlanmaya başladı (evre 3) (28).



Şekil 1: COVID-19' un epidemiyolojik 3 evresi-Meskini M ve ark (28).

Hastalığın primer yayılımı SARS-CoV-2 'nin insandan insana yakın teması (iki metre mesafede) ile enfekte kişinin öksürük, hapşırma ya da konuşmasıyla havaya salınan virüs içeren büyük damlacık veya aerosollerin inhalasyonu ile olur (29). Büyük damlacıklar 5 μm 'den büyük iki metrelik uzağa yayılımı olan partiküllerdir, aerosoller ise 5 μm 'den küçüktür ve uzun zaman havada asılı kalabilirler (29).

COVID-19 viral RNA'nın üst solunum yolunda en fazla olduğu, hastalığın erken dönemlerinde daha bulaşıcıdır (30). SARS-CoV-2 virüsünün ortalama inkübasyon süresi 5,1 gün olmakla birlikte 2-14 gün arasında değişmektedir (8,9). Tayvan'da 100 COVID-19 hastasının yakın temas ettiği 2761 kişi değerlendirilmiş, bu hastaların 22'si SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve semptomların temas sonrası 6 gün içinde başladığı görülmüştür (31). Çin'de 94 COVID-19 hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise teması bilinen 77 hastanın semptom başlama süresi ortalama 5,8 gün iken en fazla bulaşıcılık semptom başlangıcından iki gün önce ve bir gün sonra görülmüştür (32).

2.1.3. Risk Faktörleri

COVID-19 tüm yaş gruplarında görülebilmemesine rağmen orta yaşlı ve yaşlı hastalar SARS-CoV-2 enfeksiyonundan daha çok etkilenir ve şiddetli hastalık geçirme riskleri artmıştır. Hastanede COVID-19 nedeniyle yatan hastaların incelendiği kohort çalışmalarında hastaların medyan yaşı 49 ile 56 arasında değişmekteydi (33). Çin CDC'nin yayınladığı bir raporda 44,500 COVID-19 hastasının %87'si 30-79 yaş aralığındaydı (34). İleri yaş aynı zamanda mortaliteyle de ilişkilidir (34,35). Çin CDC'nin yayınladığı bir raporda incelenen hastaların mortalite oranı %2,3 iken 70 ile 79 yaş aralığındaki hastalarda bu oran %15'e kadar çıkmaktadır (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 12 Şubat ve 16 Mart 2020 arasında 2449 hasta COVID-19 tanısıyla hastane ve yoğun bakım ünitesinde yatmaktaydı, bu hastaların %67'si 45 yaşından büyüktü ve 65 yaşından büyük hastalarda mortalite %80 oranında görülmekteydi (36). Buna karşılık başka bir çalışmada 18-34 yaş aralığındaki hastaların %5'i hospitalize olmuş ve hospitalize olan hastalarda mortalite oranı %2,7 bulunmuştur (37).

COVID-19'un şiddetli hastalığa (hospitalizasyon, yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon, mekanik ventilasyon ya da ölüm) ilerlemesinde birçok komorbidite ve komorbiditenin altında yatan sebepler bulunmaktadır (38). Bu risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir. Şiddetli hastalık tek başına görülebilse de çoğu en azından bir risk faktörüne sahiptir. İtalya'da 355 ölen hastanın raporlandığı bir çalışmada sadece 3 hastanın komorbiditesi yoktu ve komorbiditeye sahip olma ortalaması 2,7 idi (39). COVID-19 tanılı 300,000 hastanın analiziyle yapılan bir çalışmada komorbiditeleri olan hastaların hastaneye yatış sıklığı ek hastalığı olmayanlara göre altı kat arttığı (%45,4'e %7,6) ve mortalite oranının komorbiditeleri olan hastalarda 12 kat daha yüksek olduğu görüldü (40).

COVID-19 olan hastalarda cinsiyete bağlı değişikliklerle ilişkili veriler incelendiğinde erkeklerde şiddetli hastalık gelişme ve mortalite riski kadın cinsiyete göre daha yüksek bulunmuştur (41).

Tablo 1: Şiddetli COVID-19' a Neden Olan Risk Faktörleri

<ul style="list-style-type: none">• 65 ve üzeri yaş• Kanser• Serebrovasküler hastalık• Kronik böbrek hastalığı• Kronik akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, bronşektazi ve KOAH)• Kronik karaciğer hastalığı (siroz, non-alkolik karaciğer yağlanması, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit)• Kistik fibrozis• Diyabetes mellitus tip 1 ve tip 2• Engellilik (DEHB, serebral palsi, konjenital malformasyonlar, öz bakımı kısıtlayan limitasyonlar, entelektüel ve gelişimsel güçlükler, öğrenim güçlüğü, spinal kord hasarı)• Kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler)• HIV• Psikiyatrik hastalıklar (duygu durum bozuklukları, şizofreni)• Nörolojik hastalıklar (demans)• Obezite• Fiziksel aktivitede kısıtlılık• Hamilelik• Primer immün yetmezlik• Sigara kullanımı• Orak hücreli anemi, talasemi• Solid organ veya kan hücresi transplantasyonu• Tüberküloz• Kortikosteroid, immünsüpresif ilaç kullanımı
<ul style="list-style-type: none">• Alfa 1 antitripsin eksikliği• Astım• Bronkopulmoner displazi• Hepatit b• Hepatit c• Hipertansiyon
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezleri (38)

Laboratuvar anormallikleri de hastalığın kötüleşmesiyle ilişkili bulunmuştur (tablo 2). Laboratuvar anormallikleri başlıca şunları içerir; lenfopeni, trombositopeni, artmış karaciğer enzimleri, artmış laktat dehidrogenaz (LDH), artmış inflamasyon belirteçleri ve inflamatuvar sitokinler,

artmış D-dimer, artmış protrombin zamanı (PTZ), artmış kreatin fosfokinaz (CPK), artmış böbrek fonksiyon testleri.

Tablo 2: Şiddetli hastalıkla ilişkili laboratuvar bulguları

Anormallik	Olası eşik
Artan değerler	
• D-dimer	1000ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL)
• CRP	>100 mg/L (normal aralık: <8 mg/L)
• LDH	>245 ünite/L (normal aralık: 110-210 ünite/L)
• Troponin	Normal aralıktan iki kat artış (normal aralık: kadınlarda 0-9 erkeklerde 0-14 ng/L)
• Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadınlarda 10-200 erkeklerde 30-300 mcg/L)
• CPK	Normal aralıktan iki kat artış (normal aralık: 40-50 ünite/L)
Azalan değerler	
• Lenfosit sayısı	<800/microL (normal aralık: 1000-4800/microL)
Belirtilen laboratuvar bulguları şiddetli hastalık ile ilişkili olmasına rağmen hala prognostik bir değer belirlenememiştir.	
CRP: C-reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; CPK: kreatin fosfokinaz	

Huang C ve ark (33), Wu Z ve ark (34), Guan WY ve ark (42), Wang D ve ark (43), Zhou F ve ark (44).

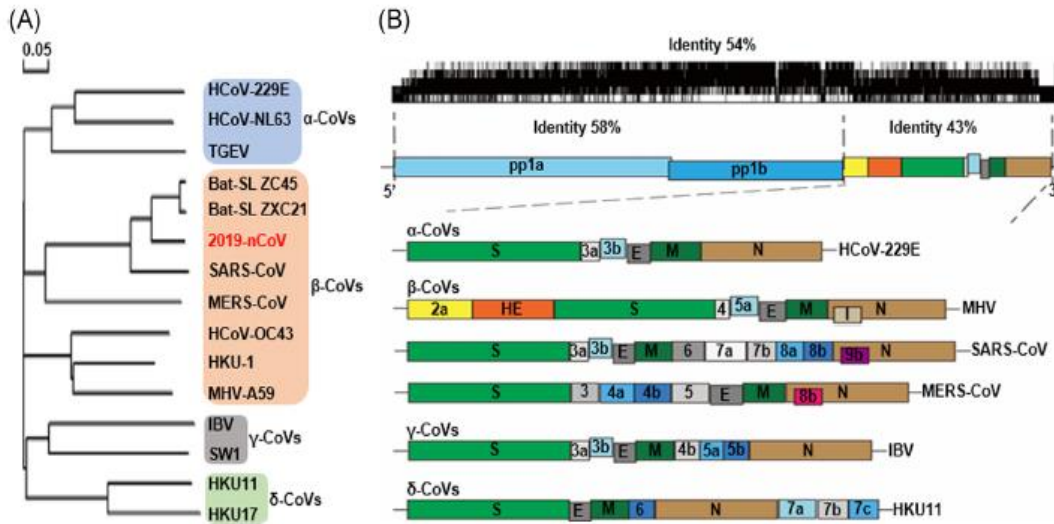
2.1.4. Viroloji

Koronavirüsler insanlar ve omurgalılar için önemli bir patojendir. İnsan, kuş, yaras, büyükbaş hayvan, fare ve birçok vahşi hayvanın solunum sistemi, gastrointestinal sistem, hepatik ve santral sinir sistemini enfekte edebilir (45). Geçmişteki SARS ve MERS salgınları yeni çıkan koronavirüslerin hayvandan insana ve insandan insana bulaşabildiğini göstermiştir (46).

Koronavirüsler *Nidovirales* takımının *Coronaviridae* ailesinin *Coronavirinae* alt ailesinde bulunmaktadır. Bu alt aile dört cins koronavirüs barındırır: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, ve *Deltacoronavirus* (şekil 1). Tek zincirli pozitif kutuplu yaklaşık 30 kb boyutunda RNA virüsleridir (47). Şu ana kadar altı koronavirüsün insanlarda hastalık

yaptığı bilinmektedir. İnsan koronavirüsleri (HCoV) 229E, OC43, NL63 ve HKU1 endemik, SARS-CoV ve MERS CoV ise epidemik koronavirüslerdir (4).

Koronavirüsün içinde RNA genomunu sarmal bir yapı olarak bir arada tutan nükleoprotein (N) mevcuttur. Helikal nükleokapsidi zarf (E) çevirmiştir. Zarfla ilişkili de iki ya da üç yapısal protein mevcuttur. Matrix proteini (M) zarfın içine gömülü olarak bulunur (4). Zarfa sabitlenmiş diken protein nötralize edici antikorun hedefidir. Hemaglütinin esteraz birçok beta-koronavirüste bulunur (48). Koronavirüsler dört yapısal protein (N, E, M, S) ve viral replikasyon/transkripsiyon (RNA bağımlı RNA polimeraz, RdRp) genleri olmak üzere beş gene sahiptir. Genom dizilimi 5'RdRp-S-E-M-N-3 şeklindedir (Şekil 2).



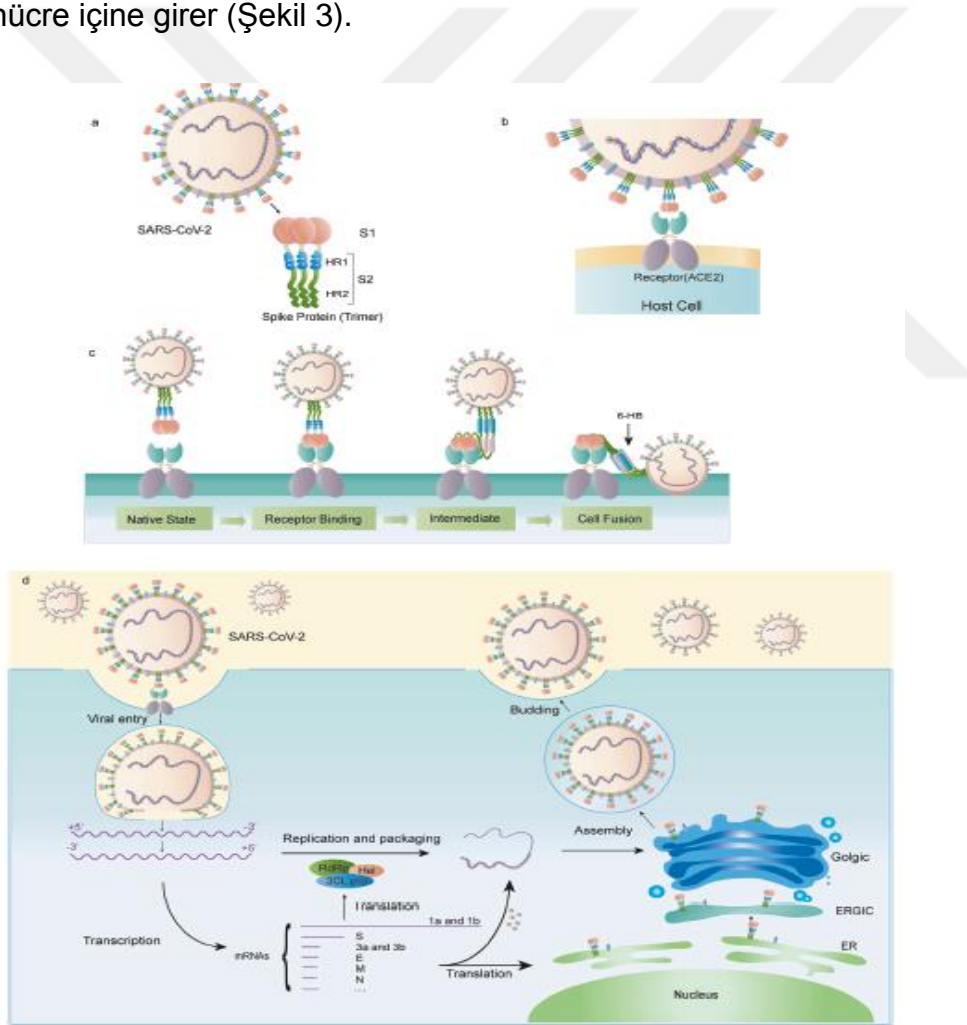
Şekil 2: Koronavirüsün genomik yapısı ve filogenetik ağacı-Chen Y ve ark. (29)

COVID-19 'a neden olan koronavirüs bir beta-koronavirüsdür. Uluslararası virüs taksonomi komitesinin koronavirüs çalışma grubu tarafından 11 Şubat 2020'de bu virüse SARS-CoV-2 adı verilmiştir (49). SARS-CoV-2'nin nükleotid dizisi 79.0% SARS-CoV ve 51.8% MERS-CoV ile benzerlik göstermektedir ve SARS-CoV-2 87.6%-89% benzerlik oranıyla yarasadan kaynaklanan şiddetli akut solunum yolu sendromu ile ilişkili koronavirüs (bat-SL-CoVZC45) ile yakından ilişkili bulunmuştur (50). Bu benzerlik birincil kaynağın

yarasalar olduğunu düşündürmüştü ancak bulaşın doğrudan yarasalardan mı yoksa ara konaklardan mı olduğu kesin bilinmemektedir (51).

Diğer virüsler gibi SARS-CoV-2 virüsü de zaman içinde evrimleşti. Çoğu mutasyonun virüs fonksiyonunda herhangi bir etki yapmamasına rağmen virüsün bazı mutasyonları hastalığın yayılım ve klinik etkilerini değiştirdi ve bu varyantlar endişe verici varyantlar (variants of concern: VOC) başlığı altında toplandı. DSÖ tarafından VOC Yunan alfabesine göre alfa, beta, delta, gama, omicron olarak tanımlandı (52).

SARS-CoV-2 konağın ACE2 reseptörüne spike proteiniyle bağlanarak hücre içine girer (Şekil 3).



Şekil 3: SARS-CoV-2 hücre içine girişi ve yaşam döngüsü. A: S proteininin yapısı. B: s proteininin ACE2 reseptörüne bağlanma. C: virüsün hücre ile füzyonu. D: virüsün yaşam döngüsü-Huang Y ve ark (59).

SARS-CoV-2 çoğunlukla solunum ve vasküler sistemi hedefler. SARS-CoV-2 ilişkili pnömoni patogenezi iki faz ile açıklanabilir; erken ve geç faz. Erken faz replikasyon sonucu doğrudan virüs ilişkili doku hasarı ile karakterizedir. Enfekte konak hücrelerinin immün cevabı tetiklemesiyle geç faz başlar. T lenfositler, monositler, nötrofiller aktive olur ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF α), granülosit-makrofaj koloni stimülasyon faktörü (GM-CSF), interlökin (IL) 1, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12, ve interferon gama (IFN- γ) sitokinlerinin salınımı olur (53,54). Şiddetli hastalıkta immün sistemin aşırı aktivasyonu sonucu yüksek miktarda sitokinlerin özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın dolaşıma katılmasıyla, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı bağı olarak sitokin fırtınası meydana gelir (53,54). Doğrudan virüs hasarı sonucunda perivasküler inflamasyon sonrası mikrovasküler mikro trombus birikimiyle oluşan endotelit, ACE2 reseptörlerine bağlanan virüsün artmasıyla renin anjiyotensin aldosteron sisteminin disregülasyonu, kallikrein-bradikinin yolu aktivasyonu sonucu meydana gelen vasküler geçirgenlik artışı ve hücresel şişme, hücreler arası bağlantıların bozulmasıyla oluşan vasküler geçirgenlik artışı pulmoner ödem ile sonuçlanır (55-57). SARS-CoV-2'nin toll like reseptörlere bağlanmasıyla pro-IL-1 β salınımı olur, aktif olgun IL-1 β 'ya evrilir ve bu sitokinin akciğer inflamasyonu ile fibrozisten sorumlu olduğu düşünülmektedir (58).

COVID-19'un kardiyak olaylarla ilişkisini tam olarak açıklanamamakla birlikte multifaktöriyel nedenlere bağlanmaktadır. ACE-2 reseptörlerinin miyokard hücrelerinde bulunması SARS-CoV-2 ile direk miyokardiyal hasar sonucu miyokardite neden olur (60). IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler de vasküler inflamasyon, miyokardit ve kardiyak aritmilere neden olabilir (33). Akut koroner sendrom COVID-19'da sıklıkla karşımıza çıkar ve multifaktöriyeldir. Hiperkoagülabilite, proinflamatuvar sitokin salınımı, mevcut koroner arter hastalığının kötüleşmesi, stres kardiyomiyopatisi, hemodinamik kötüleşme (koroner kan akımının, oksijen sunumunun azalması), koroner plak instabilitesi, COVID-19 ilişkili kardiyak olaylardan sorumlu tutulmuştur (61-63).

SARS-CoV-2 hemostatik ve hematolojik sistem üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. COVID-19 'da en yaygın görülen laboratuvar parametrelerinden biri

olan lenfopenin mekanizması belirsizdir. Virüsün lenfatik organları enfekte etmesi, proinflamatuvar sitokin nedenli lenfositlerin apoptozisi, virüsün direk ACE-2 aracılı lenfosit yıkımı gibi birçok hipotez öne sürülmüştür (64). Virüs aracılı platelet supresyonu, oto antikörlerin oluşumuyla tetiklenen koagülasyon kaskatıyla plateletlerin tükenmesi trombositopenide rol oynayabilir (65). Trombositopeni ve nötrofili şiddetli hastalığın ayırıcı özelliklerindedir.

İnsan ve fare beynindeki ACE-2 reseptörleri SARS-CoV-2'nin enfeksiyonu ile sonuçlanabilir (66). Enfekte olfaktör sinirden trans sinaptik transfer, vasküler endotel hücre enfeksiyonu veya kan beyin bariyerinden lökosit göçü SARS-CoV-2'nin santral sinir sistemine invazyonun olası mekanizmalarıdır (67).

ACE-2 aracılı intestinal mukozaya viral sitotoksik etki, sitokin aracılı inflamasyon, bağırsak disbiyozu ve vasküler anormallikler gastrointestinal sistem etkilenmelerinde rol oynar (68). RAAS imbalansı, virüs kaynaklı sitotoksik hasar, mikrovasküler hasar, hipovolemi, nefrotoksik ajanlar, nazokomiyal sepsis COVID-19' da potansiyel böbrek hasarı nedenleridir (69).

2.1.5. Klinik Bulgular

COVID-19 hastalığının spektrumu asemptomatikten ölümcül hastalığa kadar değişiklik göstermektedir. Ateş hastalığın en yaygın görülen semptomlarından biridir. Çin'de yapılan kapsamlı bir çalışmada başvuruda hastaların %44'ünde ateş görülmekteyken başvuru sonrası %88'inde ateş semptomu gelişmiştir (42). Kuru öksürük hastaların yaklaşık %65-70 'inde görülmektedir. Avrupa'da hastaların %85-88'inde koku ve tat kaybı olduğu raporlanmıştır (70). Miyalji ve nefes darlığı hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir (43). Gastrointestinal semptom sıklığı ise 60 çalışma ve 4243 hastanın dahil edildiği bir meta analizde %17,6 bulunmuştur (71). Üst solunum yolu semptomları Delta ve Omicron Varyantı ile enfekte hastalarda daha yaygın görülmektedir (72). Pnömoni; ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntülemesinde bilateral tutulumla karakterize, COVID-19'un en sık görülen ciddi belirtisidir (33,42,43,73). ABD'de CDC Ocak-Mayıs 2020 arasında

370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 hastasında en sık görülen semptomları; öksürük (%50), ateş (%43), miyalji (%36) ve baş ağrısı (%34) olarak bildirmişleridir (40). Bu bulgulara ek olarak konjonktivit oluşabilir (74). Düşmeler, genel sağlık durumunda ve bilişsel fonksiyonda bozulma gibi diğer klinik belirtiler yaşlı erişkinlerde, özellikle 80 yaşın üzerindeki ve altta yatan nörolojik hastalığı olanlarda bildirilmiştir (75). COVID-19 hastalarında bir dizi dermatolojik bulgu ortaya çıkabilir. Makülopapüler/morbilliform, ürtikeryal ve veziküler döküntüler ve geçici livedo retikularis bildirilmiştir (76).

Ulusal sağlık enstitüsü (The National Institute of Health-NIH) klinik semptomlar, laboratuvar ve radyolojik anormallikler, hemodinamik ve organ fonksiyonlarına göre hastalığın şiddetini değerlendirerek COVID-19' u beş başlık altında topladı. Asemptomatik ve presemptomatik enfeksiyon; klinik semptomu olmayan SARS-CoV-2 pozitif olan hastalar. Hafif hastalık; nefes darlığı ve anormal akciğer görüntülemesi olmayan COVID-19 semptomlarından (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, diyare, koku ve tat kaybı) herhangi biri olan hastalar. Orta derecede hastalık; solunum sistemi semptomları ve akciğer görüntülemelerinde tutulumu olan ve oda havasında $SpO_2 \geq \%94$ olan hastalar. Şiddetli hastalık; oda havasında $SpO_2 \leq \%94$, $PaO_2/FiO_2 < 300$, takipne (solunum sayısı $> 30/dk$), ya da $\%50$ 'den fazla akciğer tutulumu olan hastalar. Kritik hastalık; akut şiddetli solunum yetmezliği gelişen, septik şok ve veya çoklu organ yetmezliği olan hastalar. Çin-CDC'nin 72314 hasta içeren raporunda hastaların $\%81$ 'inin hafif (pnömoni olmayan vakalar), $\%14$ 'ünün şiddetli (dispne, solunum sayısı $> 30/dk$, kan oksijen saturasyonu $< \%93$, PF oranı < 300 ve veya 24-48 saat içinde akciğer tutulumu $> \%50$ olan vakalar), $\%5$ 'inin kritik (solunum yetmezliği, septik şok ve veya çoklu organ yetmezliği olan vakalar) hastalığa sahip olduğu raporlanmıştır (34).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 nedeniyle hospitalize hastaların laboratuvar bulguları arasında en yaygın lenfopeni, artmış aminotransferaz, artmış laktat dehidrogenaz, artmış

inflamasyon belirteçleri (ferritin, CRP ve ESR) ve koagülasyon parametrelerinde bozukluk görülür (42,43).

Şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 hastalarının tam kan sayımı ve lenfosit, nötrofil değerleri 15 makalenin verileri ile tablo 3'te gösterilmiştir (77). Lenfosit sayısı şiddetli ve hafif COVID-19 hastalarını ayıran önemli bir parametredir (89,90). Çoğu hastada lenfopeni görülmekle birlikte çalışmalarda nötrofil sayısında yükseklik de raporlanmıştır (73,78-81). Total lökosit sayısı ise nötrofili veya lenfopenin şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Yang ve ark nötrofil lenfosit oranı (N/L) yüksekliğinin COVID-19 prognozunu tahmin etmede kullanılabileceğini raporlamışlardır (91). Raporlanan bir meta analizde N/L değerlerindeki artışın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Lenfopeniye eşlik eden hafif trombositopeni de yaygın olarak görülmektedir (42,33,44,73,78,80,82,83). Trombositopenik COVID-19 hastalarının hastaneye yatış sırasında hastalığın daha şiddetli olacağı öne sürülmüştür (93). PTZ ve APTT yüksekliği de COVID-19 hastalarında görülebilmektedir (73,78,80). Bu laboratuvar bulgularına ek olarak D-dimer yüksekliği hastalığın progresyonu gösteren önemli bulgulardan biridir, PT ve D-dimer değerlerindeki artış kötü prognoz ile ilişkili olabilir (33). Tang ve ark. COVID-19 hastalarında ölen ve sağ kalanlar arasında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) açısından değerlendirilen koagülasyon parametrelerinde önemli farklılıklar raporlamışlardır (%71,4-%0,6) (94). Akut fazda inflamasyon ilişkili parametreler (ESR, CRP, prokalsitonin) oldukça yüksek raporlanmıştır (73,78-80).

Yapılan bir çalışmada yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında prokalsitonin değerindeki artış oranı %25 iken yatmayan hastalarda %0 olduğu görülmüştür (33). Bir başka çalışmada progresyon gösteren grupla stabil seyreden grup karşılaştırılmış CRP değerleri progresyon gösteren grupta anlamlı yüksek bulunmuş (38,9-10,6 mg/l) (95). Başka bir çalışmada ferritin hastaların %90,7 referans aralığının üstünde raporlanmış, ferritin değeri düşüşü ile hs-CRP (yüksek duyarlı c- reaktif protein) değerinin düşüşü arasında korelasyon bulunmuş (96).

Tablo 3: COVID-19'da laboratuvar değerlerindeki değişimler

	Chen ve ark (73)	Yang ve ark (78)	Liu ve ark (79)	Cao ve ark (80)	Wu ve ark (81)	Zhou ve ark (44)	Chen ve ark (82)	Guan ve ark (42)	Wan ve ark (83)	Huang ve ark (33)	Xu ve ark (84)	Zhang ve ark (85)	Shi ve ark (86)	Zhang ve ark (87)	Chen ve ark (88)
Vaka sayıları	99	149	12	198	80	191	29	1099	135	41	62	221	81	140	9
(ağır vakalar)	(17)	(0)	(6)	(19)	(N/R)	(54)	(14)	(173)	(40)	(13)	(1)	(55)	(N/R)	(58)	gebe
Yaş (yıl)	56	45	54	50	44	56	56	47	40	49	41	55	49.5	57	30
Kadın (%)	32%	45.6%	33%	49%	48%	38%	28%	41.9%	46.7%	27%	44%	51%	48%	49%	100%
Hemogram															
Lökosit	↑24%;	↑1.34%;	↑8%;	↑10.4%;	↑10%;	↑21%;	↑21%;	↑5.9%;	↑6.6%;	↑30%;	↑2%;	↑10.4%;	↑32%;	↑12%;	↑22%;
	↓9%;	↓24.1%;	↓15.5%;	↓9%;	↓17%;	↓21%;	↓33.7%;	↓20.7%;	↓25.7%;	↓31%;	↓33%;		↓20%;		
Lenfosit	↓35%;	↓35.5%;	↓55%;	↓8.9%;	↓43%;	↓40%;	↓69%;	↓83.2%;	↓50%;	↓63%;	↓42%;	↓73.8%;	↓33%;	↓75%;	↓56%;
			↑37.5%;								↑58%;	↑26.2%;			
Nötrofil	↑38%;	↑4%;	↑17%;	↑6.2%;	↑20%;										
Platelet	↓12%;	↓13.4%;	↓8%;	↓17.6%;		↓7%;	↓17%;	↓36.2%;	↓17%;	↓5%;	↓5%;				
Hemoglobin	↓51%;					↓15%;	↓41%;								
Koagülasyon															
D-dimer	↑36%;	↑14%;		↑32.8%;		↑42%;		↑46.4%;							
PT	↑5%;	↑11.4%;		↑9.2%;		↑6%;									
aPTT	↑6%;	↑26.8%;		↑17.9%;											
Inflamasyon															
CRP	↑86%;	↑55%;	↑83%;	↑78.4%;	↑46%;		↑93%;	↑60.7%;						↑91%;	↑75%;
PRC	↑6%;		↑8%;	↑28.4%;	↑40%;	↑9%;	↑0%;	↑5.5%;	↑3%;	↑8%;	↑11%;	↑5.9%;		↑35%;	
ESR	↑85%;			↑86.8%;											

PT: prothrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP:c reaktif protein, PRC: prokalsitonin, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı

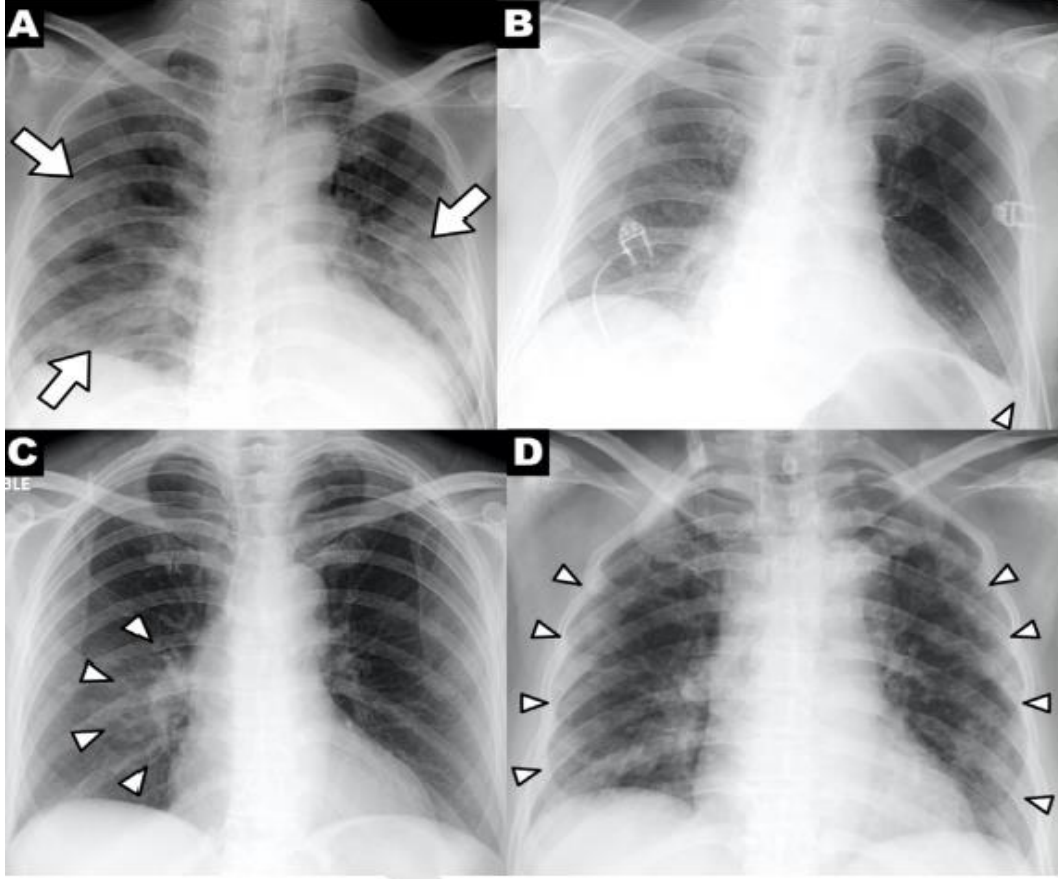
COVID-19'un şiddetini öngörmeye biyokimyasal belirteçler de rol oynamaktadır, raporlanan bir meta analizde şiddetli hastalık ile hafif hastalık

karşılaştırıldığında şiddetli COVID-19 hastasında daha yüksek ALT, AST, total bilirubin ve daha düşük albümin değerleri olduğu gösterilmiştir ve kötü prognozu göstermede LDH cutt off değeri 280U/L olarak önerilmiştir (77). Yapılan bir çalışmada LDH ve kreatin kinaz (CK) seviyelerindeki düşüş ile viral mRNA eliminasyonu arasında doğrudan bir ilişki gösterildi, bu da LDH veya CK seviyelerindeki düşüşün muhtemelen COVID-19 hastalarının seyrine olumlu bir yanıtı ön gördürebileceğini düşündürmektedir (97).

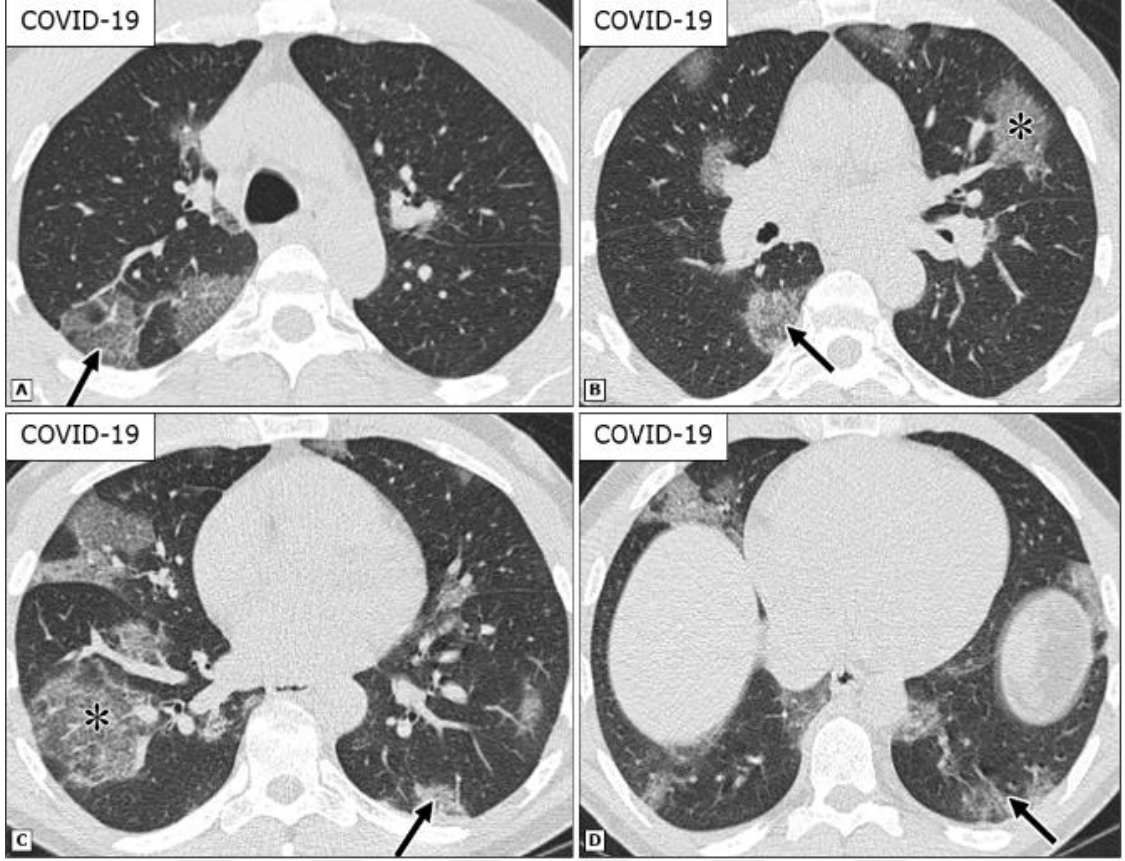
2.1.7. Radyolojik Bulgular

Akciğer radyografisi; erken ve hafif hastalıkta normal olabilir, Hong Kong'da 64 COVID-19 hastasının incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların %20'sinde akciğer radyografisinin normal olduğu görülmüştür (98). Yaygın anormal radyografi bulguları ise bilateral, periferik ve akciğerin alt zonlarında konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir (resim 1) (99-101). Spontan pnömotoraks yaygın olmamakla birlikte akciğer radyografisinde tespit edilebilmektedir (99).

Akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) akciğer radyografisinden daha duyarlı olmasına ve bazı BT bulgularının COVID-19'a spesifik olmasına rağmen hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen ekarte edemez veya COVID-19 tanısı koyduramaz. Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVID-19 taraması veya teşhisi için akciğer BT'sinin kullanılmamasını ve hastanede yatan hastalarda hasta yönetimi için gerektiğinde BT görüntülemesi kullanılmasını tavsiye etmektedir (102). COVID-19 pnömonisinde BT'de en sık konsolidasyonla veya konsolidasyon olmadan buzlu cam opasiteleri görülür (resim 2) (103-106). COVID-19 tanısıyla 2700 hastanın BT bulgularının incelendiği bir sistematik derlemede %83 oranında buzlu cam opasitesi, %58 oranında konsolidasyonla birlikte buzlu cam opasitesi, %52 oranında plevral kalınlaşma, %48 oranında interlobuler septal kalınlaşma, %46 oranında hava bronkogramı ve daha az sıklıkta kaldırım taşı manzarası, bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon görülmüş (107).



Resim 1: COVID-19'da akciğer radyografisi bulguları: (A) yamalı konsolidasyon, (B) plevral effüzyon, (C) perihiler dağılım, (D) periferel dağılım- Wong HYF ve ark (99)



Resim 2: COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri: 52 yaşındaki bir erkekte akciğerlerin aksiyal görüntüleri (A'dan D'ye), bilateral, çok odaklı yuvarlak (yıldız işaretleri) ve periferik buzlu cam opasitesi (oklar) ve üst üste binmiş interlobüler septal kalınlaşma ve belirginleşmiş intralobüler çizgiler (103).

Bir çalışma, radyologların tipik BT görüntüleme özelliklerine dayanarak COVID-19'u diğer viral pnömonilere karşı %60-%83 oranında doğru tanımladığını göstermiştir (108). Potansiyel olarak COVID-19 pnömonisine atfedilebilecek tesadüfen keşfedilen özelliklerin nasıl bildirileceği daha karmaşıktır. Potansiyel olarak COVID-19'a atfedilebilecek BT görüntüleme bulgularını raporlamak için, her biri önerilen standartlaştırılmış dile sahip dört kategori önerilmiştir (tablo 4) (103).

Tablo 4: COVID-19 ile ilgili BT bulguları için önerilen raporlama dili

COVID-19 pnömonisi BT	Tanım	BT Bulguları	Önerilen raporlama dili
Tipik görünüm	COVID-19 pnömonisi için daha fazla özgüllüğe sahip yaygın olarak bildirilen görüntüleme özellikleri.	<ul style="list-style-type: none"> • Periferik, bilateral, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz BCO veya intralobüler çizgiler (kaldırım taşı). • Yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz BCO veya intralobüler çizgiler. • Ters halo işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür) 	COVID-19 pnömonisinin yaygın görüntüleme özellikleri mevcuttur. İlaç toksisitesi ve bağ dokusu hastalığı, influenza pnömonisi ve organize pnömoni gibi diğer süreçler benzer bir görüntülemeye neden olabilir.
Belirsiz görünüm	COVID-19 pnömonisinin spesifik olmayan görüntüleme özellikleri.	<ul style="list-style-type: none"> • Tipik özelliklerin olmaması • Belirli bir dağılıma sahip olmayan, çevresel ve yuvarlak olmayan konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz çok odaklı, perihiler, tek taraflı BCO. • Yuvarlak ve çevresel dağılıma sahip olmayan birkaç küçük BCO. 	Görüntüleme özellikleri COVID-19 pnömonisi ile görülebilir, ancak spesifik değildir ve çeşitli bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan süreçlerle ortaya çıkabilir.
Atipik görünüm	COVID-19 pnömonisinin nadir görülen veya bildirilmeyen özellikleri.	<ul style="list-style-type: none"> • Tipik veya belirsiz özelliklerin olmaması • BCO olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon • Ayırık küçük nodüller. • Akciğer kavitesi. • Plevral efüzyonlu pürüzsüz interlobüler septal kalınlaşma 	"Görüntüleme özellikleri COVID-19 pnömonisi için atipik veya nadiren rapor edilmiştir. Alternatif tanıları düşünülmelidir."
Pnömoni için negatif	Pnömoni özelliği yok.	Pnömoniyi düşündürecek BT özelliği yok.	"Pnömoniyi gösteren BT bulgusu yok.

Simpson S ve ark (105)

NOTLAR:

1. Önerilen raporlama dili sütununda parantez içinde belirtilen öğelerin bir raporuna dahil edilmesi, klinik şüpheye, yerel yaygınlığa, PUI olarak hasta durumuna ve raporlamayla ilgili yerel prosedürlere bağlı olabilir.
2. CT, RT-PCR'nin yerini tutmaz, RT-PCR için yerel tavsiyelere ve prosedürlere ve mevcudiyetine göre test yapmayı düşünün.
3. COVID-19'un erken evrelerinde BT negatif olabilir.

COVID-19: koronavirüs hastalığı 2019; BT: bilgisayarlı tomografi; BCO: buzlu cam opasitesi; RT-PCR: ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

2.1.8. Komplikasyonlar

Solunum yetmezliği: Şiddetli hastalığı olan hastalar semptom başlangıcından yaklaşık on gün sonra akut solunum sıkıntısı sendromuna (acute respiratory distress syndrome-ARDS) girebilir (43). ARDS, alveolar-kılcal bariyerde vasküler permeabilite artışı ile ilişkili akut ve yaygın inflamatuvar hasar ile karakterizedir. Düşük kompliyans ve havalanan akciğer dokusunun boyutu, gaz deđiŐimini tehlikeye sokar ve hipoksemiye neden olur (109). Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından teşvik edilen ARDS kriterlerinin gözden geçirilmesi amacıyla düzenlenen uluslararası toplantıda Berlin kriterleri oluŐturulmuŐtur. Bu kriterler solunum semptomlarının akut baŐlangıcı, akciğer ödeminin kalp hastalığı veya aşırı sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanamadığı, göğüs görüntülemesinde bilateral infiltrat varlığı, Şiddetine göre üç kategoriye ayrılan hipoksemi olarak üç başlık altında toplanmıŐtır (110). ARDS geliŐimi ve ARDS ilişkili sağkalım ile ilgili risk faktörleri arasında ileri yaş, nötrofil, organ ve pıhtılaşma disfonksiyonu (rn., daha yüksek LDH ve D-dimer) yer almaktadır (111). Yapılan çalışmada, yoğun bakımda takip edilen hastalar diğer hastalara göre daha yaşlı ve ek hastalıklara sahip olmakla birlikte, yoğun bakım takibine alınan hastaların %61'inde ARDS, %44 'nde aritmi, %30'unda Şok tablosu geliştiği gösterilmiştir (112).

Kardiyak komplikasyonlar; aritmiler, miyokard hasarı, kalp yetmezliği ve Şok tablosunu içerir (124). COVID-19 ve kardiyovasküler sistem başlığı altında detaylandırılacaktır.

Tromboembolik komplikasyonlar: COVID-19 olan hastalarda, konvansiyonel pıhtılaşma anormallikleri enfeksiyonlarla ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşma gibi diğer sistemik koaglopatileri taklit eder (113,114). Yaygın derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli dahil olmak üzere venöz tromboembolizm, COVID-19'lu ağır ve özellikle yoğun bakım nitesindeki (YB) hastalarda yaygın görülmektedir (%10-40) (115). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli, COVID-19 hastalarında sıklıkla bulunur; insidansı rutin taramanın (ultrasonografi) yapılıp yapılmadığına ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır, YB'deki hastalarda daha yüksek prevalans gösterir (115,119,120).

Rapor edilen 18,093 hastayı içeren 49 çalışmanın meta-analizinde, VTE insidansı %17,0, sistematik tarama kullanılan çalışmalarda %33,0 (çalışmaların %28'i) ve klinik tanıya dayananlarda insidans %9,8 idi (121). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında VTE taraması yapmayan büyük randomize kontrollü çalışmalarda, profilaktik doz antikoagülasyon kullanıldığında VTE insidansı %6-10 iken tedavi dozunda antikoagülasyon kullanıldığında insidansı %4-8 bulunmuştur (122,123). COVID-19 hastalarında yüzeysel ven trombozu ve kateterle ilişkili tromboz da sıklıkla bildirilmektedir (124). Venöz tromboza benzer şekilde, arteriyel tromboz; iskemik inme, sistemik arteriyel emboli, akut koroner sendrom gelişimine neden olmakla birlikte tüm organları etkileyebilir (115). Yapılan bir çalışmada 143 COVID-19 hastasının %46,1'inde DVT geliştiği raporlandı, DVT görülen hastalar daha yaşlıydı, bu hastaların D-dimer değerleri daha yüksekti ve klinik seyirleri kötü prognozlu idi (116). SARS-CoV-2 'nin ACE-2 reseptörleri aracılığı ile doğrudan damar endotel hasarı da yapabileceği öne sürülmüştür (55-57). Ayrıca COVID-19 hastalarında von Willebrand faktör düzeyi beş kat artmıştır (117,118).

Nörolojik komplikasyonlar: COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastanede yatan hastalarda sık görülür (114,119). Hastanede yatan hastaların %80'inden fazlası, hastalık seyri sırasında bir noktada nörolojik semptomlara sahiptir (126). Oranlar coğrafi konuma ve hasta özelliklerine göre değişmekle birlikte Çin, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastaların yaklaşık üçte birinde miyalji, baş ağrısı, ensefalopati ve baş dönmesi görülmüştür (125-129). Tat ve koku kaybı gibi nörolojik semptomlar daha az görülmekle birlikte bu durum şiddetli bilişsel veya kardiyorespiratuar disfonksiyonu olan hastalarda semptomların doğru tespitinin sınırlı olmasından kaynaklanmış olabilir (128,129). İnme, hareket bozuklukları, motor ve duyu kusurları, ataksi ve nöbetler nadir görülür (126,128). Kritik hastalarda nörolojik komplikasyon oranı daha yüksektir (125,126). Aşılama ve sosyal mesafe stratejileri nedeniyle COVID-19'un akut sunumlarının sıklığı ve şiddeti azaldığından, bazı hastalar bilişsel işlev bozukluğu, baş ağrısı ve uyuşukluk gibi kalıcı nörolojik semptomlar bildirmiştir (130).

Akut böbrek yetmezliği; COVID-19 olan hastaların hastaneye başvurusu sırasında akut böbrek hasarı (ABH) görülebilir (131-133). Hastanede yatan yaklaşık 13,000 hastanın raporlandığı bir meta-analizde, ABH insidansının %17 olduğu bildirilmiştir ve hastaların yaklaşık %5'inde böbrek replasman tedavisi gerekmiştir (133). COVID-19'lu hastalarda böbrek hasarı sonucu; ABH, hematüri veya proteinüri görülebilir ve bu hastalar daha yüksek bir ölüm riski taşır (131,133-136). ABH'nin majör nedeninin hemodinamik instabiliteden ve sitokin salınımından mı kaynaklandığı yoksa virüsün doğrudan sitotoksik etkiye neden olmasıyla mı meydana geldiği hala belirsizliğini korumaktadır. COVID-19 ile ölen 42 hastanın böbrek histopatolojisinin incelendiği otopsi serisinde; hastaların çoğunda ABH (çoğunlukla evre 3) kaydedildi, değişen derecelerde akut tübüler nekroz (ATN) (%62) mevcuttu, birinde çöken fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) vardı ve birçoğunda tıbbi komorbiditelerinin sekelleri (örn., hipertansif nefroskleroz) mevcuttu, dahil edilen hastaların ortalama yaşı 72 idi (39-97), %88'i 60 yaşın üzerindediydi, HT (%73), DM (%42), koroner arter veya serebrovasküler hastalık (%32), obezite (%31) ve kronik böbrek hastalığı (%29) gibi komorbiditeler yaygındı, sadece iki hastada altta yatan komorbidite yoktu. (137).

Sepsis, şok, çoklu organ yetmezliği: COVID-19'lu kritik hastalarda sepsis, şok ve çoklu organ yetmezliği meydana gelebilir. Vazoaktif ajanlara duyulan ihtiyaç değişkendir, Çin'in Wuhan kentinde yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların yüzde 35'i vazoaktif ajan kullanmaktaydı (138). Buna karşılık, New York'dan bir vaka serisinde, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların yüzde 95'inde vazopresör desteği gerekmiştir (139).

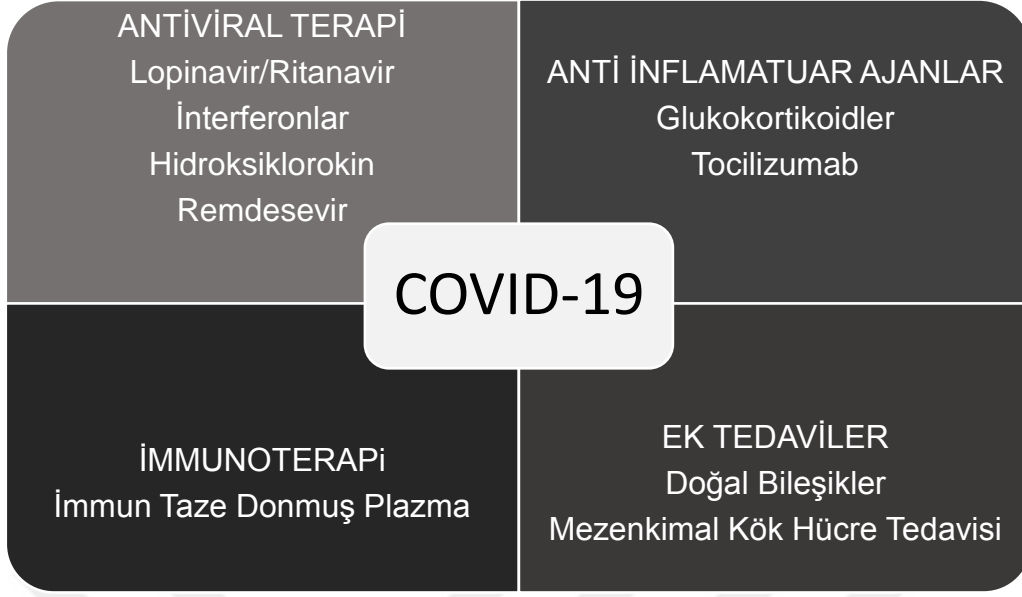
Sekonder enfeksiyonlar: Sağlam veriler sınırlı olsa da COVID-19'lu kritik durumdaki hastaların sekonder enfeksiyon geliştirme riskleri artmıştır. Sekonder enfeksiyonlar arasında pnömoni (örn., bakteriyel, mantar), vasküler kateter enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve nadiren *Strongyloides* reaktivasyonu bulunur (139-141). COVID-19'lu 774 kritik hasta hasta üzerinde yapılan retrospektif bir İtalyan araştırmasında, hastaların %46'sı hastane kaynaklı

enfeksiyonlara sahipti ve bunların üçte birinde etken çoklu ilaca dirençli bakterilerdi (141).

Sitokin fırtınası: COVID-19, bazı durumlarda yaşamı tehdit eden ve ölümlerinden sorumlu olan hiper inflamatuvar bir durumu tetikler (142,143). Anormal immün cevap; akciğer hasarı, fonksiyonel bozukluk, azalmış pulmoner kapasite ve nihayetinde ölümlerle sonuçlanır (144). Bu tür sitokin fırtınası sendromlarında düzensiz bir immün cevap sonrası anormal yüksek proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler çoğunlukla çoklu organ yetmezliği ile birlikte. İlginç bir şekilde, COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası, erken ARDS ve koagülopati ile ilişkili olması ve diğer sitokin fırtına sendromlarına göre daha düşük serum ferritin ve daha düşük interlökin-6 seviyeleri bulunması ile farklılık gösterir (145,146). Bazı araştırmalar, şiddetli COVID-19'lu hastalarda hafif ve orta şiddette enfeksiyonları olan hastalara göre daha yüksek IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, interferon-gama ile indüklenebilir protein-10 (IP-10), monosit kemotaktik protein-1 (MCP1), TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa (MIP1A), ve granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) bulunduğu gösterilmiştir (33,147,148).

2.1.9. Tedavi

Genel tedavi stratejileri, yatak istirahatini, destekleyici tedaviyi, yeterli enerji alımının ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasını, yaşamsal belirtilerin izlenmesini (kalp hızı, nabız, kan basıncı, oksijen saturasyonu, solunum hızı vb.) içerir (149,152). Bununla birlikte, antibiyotiklerin yaygın kullanımı daha yüksek direnç oranına yol açabileceğinden ve COVID-19 pandemisi sırasında hastalık yükünü ve ölümleri artırabileceğinden antibiyotik tedavisi veya profilaksi önerilmemektedir (150,151). Refrakter hipoksemisi olanlara hastalara DSÖ ekstrakorporeal membran oksijenasyonunu (ECMO) önermektedir (150,151). COVID-19 için potansiyel tedaviler immün terapi, hücresel tedavi, antiviral tedavi ve bitkisel terapi olarak dört başlıkta toplanabilir (şekil 3).



Şekil 4: COVID-19'un potansiyel tedavilerinin özeti

-Tsang HF ve ark (149).

Antiviral terapiler: Favipiravir; *influenza*, *ebola* ve diğer viral ajanlara karşı kullanılmış umut vadeden bir ilaçtır (153,154). Bir nükleozid analogu olarak, katalitik alanına bağlanarak SARS-CoV-2'nin RdRp kompleksini inhibe eder ve viral RNA replikasyonu için gerekli nükleotidlerin dahil edilmesini önleyerek, artan mutasyon frekansına ve belki de ölümcül mutageneze yol açar (155). RdRp'nin yüksek polimerasyon oranının olması ve konak hücrede bulunmaması favipiravir gibi polimeraz inhibitörlerinin kullanılabileceğini düşündürmüştür (155,156). Bir meta analizde; hastanede yatan hastalarda, standart bakıma kıyasla favipiravir kullanılan hastalarda 3-4. günde ateş düşmekteydi, 5. günde daha yüksek viral klirens oranı, daha erken akciğerde radyolojik iyileşme, 10-11. günde hastaneden taburculuk ve daha kısa klinik iyileşme süresi görülmekteydi, advers olaylarla ilgili olarak, favipiravir grupları daha yüksek hiperürisemi oranlarına, artan ALT oranlarına, daha düşük bulantı ve kusma oranlarına sahipti, mortalite ve artan AST açısından fark yoktu, hastanede yatmayan hastalarda ise anlamlı bir farklılık bildirilmemişti (157). TC. Sağlık Bakanlığı'nın Nisan 2022'de yayınladığı, COVID-19 erişkin hasta tedavisi rehberinde

favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabilenleği düşünölmüştür (158).

Klorokin; otoimmün ve antimalaryal hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Klorokinin in vitro olarak COVID-19'u etkili bir şekilde baskılamak için potansiyel bir ilaç olabileceğini bildirmiştir (159). Klorokin, koronavirüsler ve dang virüsü de dahil olmak üzere birçok virüse karşı etkili olduğu bulunmuştur, viral enfeksiyonu bloke etmek için virüs veya hücre füzyonunu önleyen endozomal pH'ı artır ve fosfolipidozu indükleyerek bis- monoasilgliserofosfat (BMP) birikmesine yol açar, klorokinin endozomal pH üzerindeki birleşik etkilerinin yanı sıra BMP birikiminin, SARS-CoV-2 endozomal-lizozomal transferinin bozulmasına neden olabileceğine inanılmaktadır (160). Azitromisinin, COVID-19 hastalarının tedavisinde hidroklorokinin etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir (161). Bununla birlikte, COVID-19 tedavisinde azitromisin ile kombinasyon halinde hidroklorokin rejiminin etkinliği, son zamanlarda birkaç büyük klinik çalışma tarafından sorgulanmıştır ve artık DSÖ tarafından COVID-19 tedavisi veya profilaksisi olarak önerilmemektedir (162-164). TC. Sağlık Bakanlığı'nın Nisan 2022'de yayınladığı COVID-19 erişkin hasta tedavisi rehberinde de klorokin kullanımı önerilmemektedir (158).

Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) replikasyonunu ve sentezini engellemek için kullanılan proteaz inhibitörlerinin bir kombinasyonudur. LPV/RTV'nin etkisi altında yalnızca olgunlaşmamış ve bulaşıcı olmayan virüs üretilebilir. Bu nedenle LPV/RTV, koronavirüsler farklı bir enzimatik proteaz sınıfını kodlamasına rağmen, COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2'nin viral protein sentezini inhibe etmek için kullanılması önerilmiştir (165). Bununla birlikte, şiddetli COVID-19 ile hastaneye yatırılan yetişkinlerde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, LPV/RTV tek başına kullanıldığında standart bakımın ötesinde, gözlemlenebilir tedavi yararları olmadığı raporlanmıştır (166). COVID-19 ile hastaneye yatırılan 7,825 hastayı içeren başka bir randomize kontrollü çalışmada, LPV/RTV tedavisinin COVID-19 hastaları için etkili bir tedavi olmadığını, hastanede kalış süresini veya 28 günlük mortaliteyi

azaltmadığını, COVID19 ile hastaneye yatırılan hastalarda klinik sonuçları iyileştirmedeğini göstermiştir (167). TC. Sağlık Bakanlığı'nın Nisan 2022'de yayınladığı COVID-19 erişkin hasta tedavisi rehberinde de LPV/RTV kullanımını önerilmemektedir (158).

İnterferon alfa (IFN α); viral enfeksiyona karşı konak direncinde önemli bir rol oynayan tip I IFN ailesinin bir üyesidir. IFN α , virüsün replikasyonuna doğrudan müdahale ederek ve hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerini teşvik ederek viral enfeksiyonu bastırır. İn vitro deneyler, IFN α 'nın SARS-CoV replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir (168-170). Ayrıca, sentetik rekombinant IFN α 'nın SARS hastaları için terapötik yararı bir pilot klinik deneyde gösterilmiştir (171). Bu nedenle IFN α , COVID-19 tedavisi için aday bir ilaç olarak düşünülmüştür.

Remdesivir hem in vitro hem de in vivo SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilen geniş spektrumlu, SARS-CoV-2'ye karşı, olası doğrudan anti-viral ilaçlardan biridir ve dünya çapında çeşitli düzenleyici ofisler tarafından onaylanmıştır (172). COVID-19 ile hastaneye yatırılan 1,062 hastayı içeren çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, remdesivirin iyileşme süresini kısaltarak plaseboya üstün olduğu gösterildi, çalışmada remdesivir alan hastalarda ortalama iyileşme süresi 10 gün iken, plasebo alanlarda ortalama iyileşme süresi 15 gündü (173). Bununla birlikte, birkaç çalışma, remdesivirin viral profilaksi veya maksimum viral replikasyondan önce başlatılması için optimal olarak uygun olduğunu göstermiştir, remdesivirin maksimum viral replikasyonun ardından başlatılması, hastalık şiddetini veya mortaliteyi etkilememektedir (174).

Anti-inflamatuar ajanlar; glukokortikoidlerin sistemik veya lokal olarak uygulanması inflamasyon aracılı akciğer hasarını modüle eder ve solunum yetmezliği ve ölümü azaltabilir. Hastanede tedavi gören 9,355 COVID-19 hastasının incelendiği bir çalışmada solunum desteği alan hastalarda deksametazon kullanımının 28 günlük mortaliteyi azalttığı görülmüştür (175). İlginç bir şekilde, COVID-19 ile ilişkili ciddi ARDS hastalarında, kortikosteroid kullanımını değerlendiren, bir eğilim skoru eşleştirme analizinde yazarlar,

kortikosteroid kullanımının artmış mortalite ve gecikmiş viral klirens ile ilişkili olduğunu bildirmiştir, mortalitedeki artış, kortikosteroidin erken başlanması (hastaneye yatıktan 3 gün sonra), yüksek doz kullanılması (>200 mg) ile ilişkili iken kortikosteroid tedavisinin süresi ile ilişkili bulunmamıştır (176).

Enfeksiyonun erken bir aşamasında kortikosteroid kullanımının konakçının antiviral aktivitesini baskılayabileceği ve viral replikasyona izin vererek, alveolar epitel hücrelerinde sitopatik hasara neden olabileceğinden, erken aşamada kullanımı önerilmemektedir. Aksine, bağışıklık sistemi viral replikasyonu kontrol ettikten sonra hastalarda kortikosteroid kullanımı faydalı olabilir. Bu tür ilaç uygulaması, proinflamatuvar sitokinlerin azaltılmasına, anti-inflamatuvar sitokinlerin güçlendirilmesine, akciğer vasküler geçirgenliğinin azaltılmasına, epitelyal bariyer bütünlüğünün iyileştirilmesine ve alveolar ödem sıvı klirensinin desteklenmesine katkıda bulunabilir (177).

Tocilizumab, IL-6 reseptörünün hem çözünür hem de zara bağlı formlarını hedefleyen rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Çok merkezli, retrospektif bir çalışmada (n = 544), intravenöz veya subkutan olarak uygulanan tocilizumabın, invaziv mekanik ventilasyon veya ölüm riskini azaltabileceği gösterilmiştir (178). Başka bir çalışmada (n = 100), tocilizumab (8 mg/kg intravenöz infüzyonlar, 12 saat arayla 2 gün) ile tedavi edilen hastalarda solunum durumunda anlamlı klinik iyileşme görülmüştür (179). Bununla birlikte, şiddetli COVID-19 tedavisi için tocilizumabın etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde, tocilizumab ile tedavinin şiddetli COVID-19 hastalarına ek fayda sağlayacağına dair kesin bir kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle, COVID-19 tedavisinde tocilizumabın klinik sonuçları üzerindeki etkileri henüz belirlenmemiştir.

İmmün plazma tedavisi, nötralize edici antikor içeren pasif bir immün terapidir. İmmün plazmadan türetilen antikorlar, virüs replikasyonunu önlemek için kompleman aktivasyonuna ve fagositoz sürecine yardımcı olabilir (180). COVID-19 erken döneminde kullanımı önerilmiştir. Yapılan bir meta analizde immün plazma kullanımının hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon kullanımı, klinik iyileşme veya klinik bozulma ile anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir

(181). Bu nedenle immün plazma kullanımı ile ilgili daha çok araştırmaya gerek duyulmaktadır (182).

2.2. Kardiyovaskuler Sistem ve COVID-19

2.2.1 Miyokardiyal Yaralanma ve Miyokardit

Miyokard hasarı, COVID-19'da yaygın görünmektedir ve kötü prognoza işaret eder. Çin'den yayınlanmış altı çalışmanın meta-analizi, COVID-19'lu hastaların %8'inin kalp hasarına sahip olduğunu bulmuştur (183). COVID-19'a bağlı kardiyak hasarda farklı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. ACE2 kardiyovasküler ve immün sistemde önemli rolü olan bir aminopeptidazdır, SARS-COV-2 enfeksiyonu, virüsün başak proteininin kalp ve akciğerlerde yüksek oranda eksprese edilen ACE2'ye bağlanmasıyla tetiklenir (184). Bu durum, miyokard dokusunun, doğrudan virüs tarafından enfekte edilerek miyokardit oluşabileceğini düşündürmektedir (15,16). Miyokardı etkileyen COVID-19'un histopatolojik kanıtı sınırlıdır. Geçmişte SARS virüsü ile enfekte hastaların %35'inde kalpte SARS-CoV genomu bulunmuştur (14). Ardışık 12 COVID-19 ölümünün otopsi serisi, tüm hastaların akciğerlerinde SARS-CoV-2 RNA'sının tespit edildiğini ve beş hastada kalpte yüksek viral titreler bulunduğunu göstermiştir (185). Yapılan bir çalışmada, COVID-19 sonrası iyileşen ve ciddi kardiyak manyetik rezonans anormallikleri olan hastaların miyokard biyopsisinde aktif lenfositik infiltrasyon bildirilmiştir (186).

Şiddetli COVID-19'daki sistemik inflamatuvar yanıt, vasküler endotelial hücreler ve kardiyomiyositler dahil olmak üzere çoklu dokulara zarar verebilen, yüksek seviyelerde sitokin (sitokin salınım sendromu olarak bilinir) salınımına yol açarak kardiyak hasara neden olabilir (187-190). Bununla birlikte, çoğu durumda, miyokard hasarının, sistemik enfeksiyon ve şiddetli pnömoni veya ARDS'nin neden olduğu, devam eden hipoksi ile ilişkili artan kardiyometabolik talepten kaynaklandığı görülmüştür (189). Bu durum tip 2 MI olarak adlandırılır (12).

Solunum yetmezliği, komorbid durumların varlığı, hareketsizlik COVID-19 hastalarında VTE riskini artırır (17). Oluşan bu hiperkoagölabil durum miyokardiyovasküler sistemde mikrovasküler trombüslere sebep olarak kardiyak hasar oluşturabilir. Ayrıca kortikosteroidler, antiviral ilaçlar ve immünolojik ajanlar gibi bazı ilaçların kardiyotoksik yan etkileri olabilir. Kardiyak hasar şiddetli hastalık ile ilişkili gibi görünmektedir; COVID-19'a sahip 1394 kişinin dahil edilmesiyle raporlanan bir meta analizde ölü veya ağır hastaların, ciddi hastalığı olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek miyokard hasarı yüzdelerine sahip olduğu bulunmuştur (191).

2.2.2. Akut koroner sendrom

COVID-19, AKS gelişimine sebep olarak miyokardiyal hasara neden olabilir. COVID-19 enfeksiyonunda görölen inflamatuvar stres aterosklerotik plak instabilitesine ve plak rüptürüne neden olabilir (19). Koroner tromboz, ayrıca COVID-19 hastalarında akut koroner sendromun olası nedeni olarak tanımlanmıştır (192). Yayımlanan bir vaka serisinde 10 hastada başvuru anında ST-segment elevasyonu, 8 hastada ise hastanede yatış sırasında ST değişiklikleri geliştiği, 9 hastaya koroner anjiyografi yapıldığı ve 6 hastada obstrüktif hastalık saptandığı; bu 6 hastanın 5'inde perkütan koroner girişim gerektiği, genel olarak, 8 hastaya akut miyokard enfarktüsü teşhisi konduğu ve diğer 10 hastaya koroner olmayan miyokard hasarı olduğu, hastanedeyken vefat eden 13 hastanın 4'ünde miyokard enfarktüsü, diğer 9'unda koroner olmayan miyokard yaralanması olduğu raporlanmıştır (193). COVID-19'a sahip 144 ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) ve 121 ST-segment yükselmez akut koroner sendrom (NSTEMI-AKS) hastasının; İngiliz Kardiyovasküler Müdahale Derneği/Miyokardiyal İskemi Ulusal Denetim Projesi veri tabanından oluşturulan, COVID-19 olmayan ve akut koroner sendromu olan hastalar ile karşılaştırarak yapılan bir prospektif çalışmada, COVID-19 olan hastaların semptom kabul süreleri belirgin uzun bulundu, mortalite daha yüksekti ve kardiyojenik şok gelişme sıklığı daha fazlaydı (194).

2.2.3. Kalp Yetmezliği

Çok sayıda çalışma kalp yetmezliği ile COVID-19 arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (195). Yoğun bakım ünitesinde COVID-19'lu 21 ağır hastadan oluşan bir vaka serisinde, hastaların üçte birinde, kardiyojenik şok ve yüksek kreatin kinaz veya Troponin I klinik belirtileri ile trans torasik ekokardiyogramda global olarak azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve yeni başlangıçlı kardiyomiyopati gelişmiştir (196). Wuhan'dan COVID-19'lu 191 hastadan oluşan bir kohortta, hastaların %23'üne kalp yetmezliği teşhisi konuğ; ölen 54 hastanın %52'sinde kalp yetmezliği vardı (44). Wuhan'dan 799 COVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada, hastaların %24'ünde ve ölenlerin %49'unda kalp yetmezliği gözlendi (197). COVID-19'lu hastalarda hipoksi ve ARDS'ye bağlı olarak pulmoner hipertansiyona sekonder sağ kalp yetmezliği de gelişebilir. Bir merkezde yatarak tedavi gören 105 COVID-19 hastasından oluşan bir kohortta, entübe hastaların %31'inde sağ ventrikül genişlemesi mevcuttu ve sağ ventrikül genişlemesi olan COVID-19 hastalarının %66'sında sağ ventrikül büyümesi, %5'inde sağ ventriküler hipokinezi gözlendi (198).

2.2.4. Kardiyak Aritmiler

COVID-19'da kardiyak aritmiler ve ani kalp durması görülebilmektedir. Wuhan'da hastaneye yatırılan 138 COVID-19 hastasının raporunda, spesifik aritmi türleri tanımlanmamasına rağmen, %17'sinde kardiyak aritmi mevcuttu (43). Wuhan'da hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarıyla ilgili başka bir çalışmada, hastaların %6'sında ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon gelişmiş, troponin T düzeyleri yüksek olan hastalarda ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon daha sık görülmüştür (62). COVID-19 hastalarında, aritmiyi indükleyen bir kalp hasarı, hipoksi, koroner perfüzyonun kötüleşmesi, doğrudan doku hasarı, hiperakut sistemik inflamatuvar yanıt sendromu veya ağır hastalığı yönetmek için kullanılan ilaçların etkileri gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir (195). SARS-CoV-2'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile etkileşimi nedeniyle COVID-19 hastalarında hipokalemi oluşabilir ve çeşitli aritmi türlerine karşı hassasiyeti artırabilir (189,199). Aritmeleri yönetmeye yönelik öneriler COVID-19 olmayan hastalara yönelik önerilere benzer; elektrolit

optimizasyonu, tetikleyicilerden kaçınma ve ilaç modifikasyonu (195). Uzun QTc'si olan veya QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçları alan hastalar için eş zamanlı EKG izlemesi zorunludur (200). New York'tan bir vaka serisinde EKG'de ST yükselmesi kanıtı olan COVID-19 hastalarının %11'inde kardiyak arrest bildirilmiştir (193). İtalya'dan yapılan bir araştırmada, COVID-19 salgınının ilk 40 gününde yerel hastane dışı kalp durması vakaları bir yıl önceki aynı dönemdeki kalp durmalarıyla karşılaştırıldı, %58'lik bir artış mevcuttu ve hastane dışı kardiyak arrest olan 362 vakanın %28'inde COVID-19 vardı veya COVID-19 olduğundan şüphelenildi (201).

2.2.5. Elektrokardiyografi Bulguları

COVID-19'da aritmiler ve anormal EKG bulguları sıklıkla görülmektedir. EKG takibi ve bunun klinik etkisi önem arz etmektedir. Yayınlanan bir çalışmada, hastanede yatan kritik COVID-19 hastalarının %93'ünde anormal EKG bulguları görülmüştür (202). Aritmi görülen hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir (203). COVID-19 ile takip edilen 1258 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, atriyal fibrilasyon/flutter, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve ST segment anormalliklerinin artmış mekanik ventilasyon ve ölüm riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (204). COVID-19 ölümlerinin yaklaşık %8'inin aritmilerden kaynaklandığı düşünülmektedir (205).

2.2.5.1. Supraventrikül Taşikardiler

Sinüs taşikardisi, hipovolemi, hipoperfüzyon, hipoksi, yüksek vücut ısısı, ağrı ve anksiyete gibi olağan nedenlerden kaynaklanan, COVID-19 hastalarında karşılaşılan en yaygın supraventriküler taşikardidir, sinüs taşikardisinden sonra atriyal fibrilasyon en sık görülen SVT'dir; atriyal fibrilasyon, yeni başlangıçlı, önceden var olan bir ritim bozukluğunun tekrarlaması ve yeni hızlı ventriküler yanıtla kalıcı atriyal fibrilasyonun devam etmesi dahil olmak üzere bir dizi şekilde ortaya çıkabilir (206,207). Hem sinüs taşikardisi hem de atriyal fibrilasyon, COVID-19'da hastalık şiddeti, miyokard hasarı ve kötü sonuçların bağımsız ön gördürücüleridir (206).

2.2.5.2. Malign Ventriküler Disritmiler: Ventriküler Taşikardi ve Ventriküler Fibrilasyon

Malign ventriküler aritmiler, viral miyokardit ve kardiyomyopatinin bilinen bir komplikasyonudur ve ventriküler taşikardi (VT) ve/veya ventriküler fibrilasyon (VF) hastaların %1-6'sında görülür (139,210,215,216). COVID-19 hastalarında bu aritmiler, QT aralığını uzatan ilaçlar, metabolik anormallikler ve miyokardiyal inflamasyonun bir kombinasyonuna bağlı olabilir (21,204,208-211). Troponini yüksek olan COVID-19 hastalarının, normal troponinleri olan hastalardan daha yüksek VT insidansına sahip olduğu gösterilmiştir (62,212). Nabızlı VT hem monomorfik hem de polimorfik sunumlarda görülür. Monomorfik ventriküler taşikardi (MVT), COVID-19 hastasında görülen ve sıklıkla STEMI'li akut koroner sendrom, miyokardiyal hasar veya miyokardit gibi yapısal kalp hastalığından kaynaklanan VT'nin en sık görülen şeklidir, polimorfik VT (PVT), fonksiyonel kalp hastalığından kaynaklanır ve muhtemelen daha az yaygındır; çoğunlukla ilaç toksisiteleri, elektrolit anormallikleri ve çeşitli pro-aritmik durumları (örn. Brugada sendromu, uzun QT sendromu) içeren durumlarda ortaya çıkar (213).

2.2.5.3. İnterval ve Eksen Anormallikleri

COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %13'ünden fazlasında, QT aralığı uzaması meydana gelebilir ve daha önce COVID-19 için kullanılan bazı ilaçlar, klorokin, hidroklorokin ve azitromisin dahil olmak üzere QT aralığını uzatabilir (214-216). QT aralığının uzaması, yoğun bakım ünitesine kabul gerektiren daha kritik hastalıkların yanı sıra, kardiyak yaralanma ve mortalite ile ilişkilidir (217,218). Hastaların %12 kadarında, başvuru sırasında veya hastanede yatış sırasında sol ve sağ dal blokları oluşabilir (202,205). Genellikle sağ ventrikül yüklenmesi ile ortaya çıkan durumları içeren QRS kompleks eksen sapması bildirilmiştir; bu tür hastalar sıklıkla çok loblu pnömoniden ve/veya büyük pıhtı yükü olan pulmoner emboliden kaynaklanan, akut solunum yetmezliği yaşarlar. Elektrokardiyografik olarak, bu hastalarda sağ aks deviasyonu ile V1 ve V2 derivasyonlarında belirgin R dalgaları ve II, III, aVF ve V1 ila V4 derivasyonlarında ST segment çökmesi/T dalga inversiyonu mevcuttur (204).

2.2.5.4. ST Segmenti, T Dalgası ve QRS Kompleksi Anormallikleri

Miyokard hasarı ile ilişkili COVID-19 enfeksiyonu, ST segment sapmaları (yükseklik veya depresyon), T dalga inversiyonu ve patolojik Q dalgaları ile kendini gösterebilir (21,62,204,218). Yapılan bir araştırmada, hastaların %41'inde ST segmenti ve T dalgası anormallikleri dahil nonspesifik repolarizasyon değişiklikleriyle karşılaşılmış; bu bulguların miyokard hasarından kaynaklandığı belirtilmiş ve artan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı, daha sık mekanik ventilatör desteği ve artan mortalite dahil olmak üzere kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (202,206).



3.Gereç ve Yöntem

3.1.Etik Kurul

Çalışma, T.C. Çanakkale On sekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2011-KAEK-27/2021-2100244844 nolu proje ve 2022-02 karar no ile 19.01.2022 tarihinde etik kurul onayı almıştır.

3.2.Hasta Seçimi

Bu tez çalışması retrospektif olarak planlanmıştır. Çanakkale On sekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 15.03.2020-17.12.2021 tarihleri arasında, COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi görmüş hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu tarihler arasında yoğun bakımda COVID-19 nedeniyle tedavi görmüş 519 hasta mevcuttu. Hastaların arşiv ve bilgi yönetim sistemi taraması yapıldı. Hastaların hepsi 18 yaşından büyüktü. Tarama sonucunda EKG'si ve akciğerde etkilenme bulguları olmayan hastalar, yoğun bakım yatışı öncesinde bilinen kardiyak aritmisi ve EKG'de anormallikleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 193 hasta çalışmaya dahil edildi.

Yoğun bakım takibine alınan hastalardan 82'sinin yoğun bakıma giriş günü EKG çekimi mevcuttu. Hastaların yoğun bakım takibi süresince monitörizasyonunda ritim değişiklikleri, hipotansiyon gelişmesi ve göğüs ağrısı, çarpıntı semptomu gelişmesi üzerine EKG çekildi. Bu 111 hasta şüpheli kardiyak olay geçiren hastalar olarak gruplandırıldı.

3.3.Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların geçmiş verilerine hastane arşivinden ve hastane bilgi yönetim siteminden ulaşıldı.

Hastaların demografik verileri, sigara kullanım öyküleri, beden kitle indeksleri (BMI), yoğun bakım takiplerine başlanıldığında invaziv mekanik ventilatör uygulanıp uygulanmadığı, yoğun bakıma yatış günü ve kardiyak olay

geçirdiğini öngördüğümüz hastalarda EKG'lerin çekildiği gün inotropik ilaç kullanıp kullanılmadığı, sitokin fırtınası olup olmadığı, hastaların 24 saatlik ortalama kalp hızı, parmak ucu saturasyonu (SpO₂), sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı kaydedildi.

Hastaların yaşam beklentilerini öngörmek amacıyla; yoğun bakım skorlamalarından, hastaların bilinç durumu, kronik hastalık durumu, vital durumu ve laboratuvar parametreleri kullanılarak elde edilen APACHE II (Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru yatışlarının ilk günü kaydedilen verilerden elektronik ortamda hesaplanarak kaydedildi.

Hastaların COVID-19 tedavisine yönelik almış oldukları favipiravir, hidroksiklorokin, İmmün plazma, kolşisin, tocilizumab tedavileri kaydedildi.

Yoğun bakıma yatış günü ölçülen laboratuvar parametrelerinden glukoz, üre, kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, fosfor, düzeltilmiş kalsiyum (ctCa), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), troponin T, ferritin, fibrinojen, D-dimer, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, nötrofil/lenfosit (N/L), C reaktif Protein (CRP), sedimentasyon, prokalsitonin, kan gazı parametrelerinden; pH, arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂), arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), bikarbonat (HCO₃), laktat, arteriyel parsiyel oksijen basıncı/solunan havadaki oksijen fraksiyonu (PaO₂/FiO₂) değerleri ile kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz gruptaki hastaların EKG çekildiği gün ölçülen troponin T, ferritin, D-dimer, fibrinojen, N/L, CRP, laktat, PaO₂/FiO₂ değerleri kaydedildi.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 7 Kasım 2020' de yayınladığı rehber esas alınarak oksijen ihtiyacı artan hastalarda, normal prokalsitonin değerleri var iken devam eden dirençli ateş, artmaya devam eden CRP, normalin üst sınırında ve artmaya devam eden ferritin, artmaya devam eden D-dimer, lenfopeni, nötrofili bulgularından beş tanesi olması halinde

hastalar hematoloji bölümü ile klinik değerlendirilerek makrofaj aktivasyon sendromu (sitokin fırtınası) tanısı koyuldu.

EKG çekimleri Fukuda Denshi FX-8322 cihazıyla yapılmıştı. EKG'ler 12 derivasyonlu olmakla birlikte ölçümler 25 mm/sn, 10 mm/mV ayarlarına göre idi. EKG'lerde düzenli ritimdeki kalp hızı; 300/ardışık R dalgaları arası geniş kare sayısı, düzensiz ritimdeki kalp hızı; 10 sn'lik sürede R komplekslerinin sayısı x 6 formülleri ile hesaplandı. Derivasyonlarda kalp hızına göre düzeltilmiş en uzun QT süresi QT_{cmax} ölçüldü ve 500 msn üzerindeki değerler uzun QT olarak kabul edilip analize sokuldu.

EKG'lerde düzenli, normal hızda (60-100 atım/dk) ve aralıkta P, QRS, T dalgaları olması halinde normal sinüs ritmi olarak, düzenli, normal aralıkta P, QRS, T dalgalarının normal hızın üzerinde (>100 atım/dk) seyretmesi sinüs taşikardisi olarak kaydedildi. Anormal P dalgalarından çıkan atım, atriyal ekstra atım olarak kaydedildi. Anormal P dalgalarından kaynaklı taşikardiler atriyal taşikardi, P dalgasının görülmediği R-R arası düzensiz seyreden ritimler atriyal fibrilasyon, P dalgasının görülmediği, eşit R-R aralığı ile seyreden taşikardiler supraventriküler taşikardi olarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda atriyal taşikardi ve supraventriküler taşikardi az sıklıkta görülmekteydi bu yüzden bu taşikardiler supraventriküler odaktan kaynaklanan taşikardiler olarak atriyal aritmi başlığı altında toplanarak analize sokuldu. PR mesafesinde uzama atriyoventriküler blok (AV blok) olarak kaydedildi. Derivasyonlarda yeni gelişen anlamlı ST segmentinde elevasyon ve çökme bulguları kaydedildi. T dalgası negatifliği kaydedildi. QRS kompleksinde genişleme, V1,2,3'te RSR' paterni, lateral derivasyonlarda geniş ve uzamış S dalgası bulgusu sağ dal bloğu olarak kaydedildi. QRS kompleksinde genişleme, V1'de baskın S dalgası, lateral derivasyonlarda geniş R dalgası varlığı ve Q dalgası yokluğu, sol prekordiyal derivasyonlarda (V5-6) uzamış R dalga pik süresi bulgusu, sol dal bloğu olarak kaydedildi. Ventriküler odaktan çıkan ekstra atımlar kaydedildi. EKG taramalarında ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi görülmediği için analiz edilemedi. Normal sinüs ritmi, atriyal ekstra atım, ventriküler ekstra atım dışındaki bulguları olan hastalar EKG bulgusu olan hastalar olarak tanımlandı.

3.4.İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği örneklem büyüklüğünün 50'nin üzerinde olması nedeniyle Shapiro-Wilk testi ile analiz edilmiştir. Hasta verilerinden yoğun bakıma giriş günkü ve kardiyak olay öngörülen hastaların EKG çekildiği günkü ,24 saatlik ortalama kalp hızları, sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları, ortalama arteriyel kan basınçları, EKG'den ölçülen QTcmax süresi normal dağılım göstermekteydi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin iki grup karşılaştırmaları için Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin arasındaki ilişkileri incelemek için Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Mortalite üzerine etkisinin olduğunu düşündüğümüz değişkenlerde backward wald lojistik regresyon analizi uygulandı. Normal dağılıma uymayan iki tekrarlı değişkenlerin analizi wilcoxon ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin korelasyonu spearman korelasyon analizi ile yapıldı Verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan, kategorik değişkenler için yüzde ile açıklandı. İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için medyan ve kategorik değişkenler için frekans(yüzde) esas alınarak raporlandı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21.0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesi ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlandı.

4.Bulgular

4.1. Demografik Özellikler ve Yoğun Bakım Takip Verileri

Çalışmaya 193 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $66,9 \pm 14,6$ idi. Hastaların yoğun bakımda yatış süreleri ortalama $11,1 \pm 6,4$ gündü. BMI ortalaması $28,5 \pm 6,3$ kg/m^2 ydi. APACHE II ve SOFA skorları sırası ile ortalama $16,7 \pm 8,6$ ve $7,3 \pm 3,8$ puandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalite oranı %58,5 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı, yaşın gruplama göre dağılımı, ek hastalıklardan; HT, DM, KVH, SVH görülme oranı ve BMI'ne göre dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri

	Gruplar	N	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	120	67,2
	Kadın	73	37,8
Yaş	54 Yaş ve Altı	34	17,6
	55-64 Yaş	42	21,8
	65-74 Yaş	49	25,4
	75 Yaş ve Üzeri	68	35,2
Hipertansiyon	Yok	83	43,0
	Var	110	57,0
Diyabetes Mellitus	Yok	93	48,2
	Var	100	51,8
Serebrovasküler Hastalık	Yok	173	89,6
	Var	20	10,4
Kardiyovaskuler Hastalık	Yok	137	71,0
	Var	56	29,0
Sigara Kullanımı	Yok	116	60,1
	Var	77	39,9
Beden Kitle İndeksi Sınıfı	<25 kg/m^2	57	29,5
	25-29,9 kg/m^2	68	35,2
	≥ 30 kg/m^2	68	35,2

Çalışmaya dahil edilen hastaların %53,4'üne (n:103) invaziv mekanik ventilasyon, %46,6'sına (n:90) non-invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. COVID-19 tedavisinde favipiravir kullanımı %82,4 (n:159), hidroksiklorokin

kullanımı %5,7 (n:11), immün plazma kullanımı %40,4 (n:78), kolşisin kullanımı %8,3 (n:16), tocilizumab kullanımı %10,4 (n:20) idi. Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış günü hastaların %35,2'sinde (n:68) sitokin fırtınası mevcuttu ve %13,5'ine (n:26) inotropik ilaç verilmekteydi. Hastaların yoğun bakıma yatış günü ölçülen 24 saatlik KH 52-130 atım/dk (ortalama:87,7±15,7), sistolik KB 60-179 mmHg (ortalama:122,1±18,8) diyastolik KB 40-108 mmHg (ortalama:70,7±9,8), OAB 56,6-125,6 mmHg (ortalama:87,8±10,8), SPO2 %62-100 (ortalama:90,08±6,7) arasında değişmekteydi.

4.2. EKG'deki Morfolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların incelenen EKG'lerindeki morfolojik değişiklikler tablo 6'te gösterilmiştir. EKG'lerde VF ve VT görülmedi. AF, atriyal taşikardi ve SVT atriyal aritmi olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların EKG Bulguları

EKG Bulguları		N	Yüzde	EKG Bulguları		N	Yüzde
Normal Sinüs Ritmi	Yok	107	55,4	ST Segment Çökmesi	Yok	187	96,9
	Var	86	44,6		Var	6	3,1
Sinüs Taşikardisi	Yok	158	81,9	ST Segment Elevasyonu	Yok	186	96,4
	Var	35	18,1		Var	7	3,6
Atriyal Fibrilasyon	Yok	135	70,0	T Negatifliği	Yok	175	90,7
	Var	58	30,0		Var	18	9,3
Atriyal Taşikardi	Yok	190	98,4	Ventriküler Ekstra Atımlar	Yok	173	89,1
	Var	3	1,6		Var	20	10,4
Atriyal Aritmiler	Yok	132	68,3	Sol Dal Bloğu	Yok	174	90,2
	Var	61	31,7		Var	19	9,8
Atriyal Ekstra Atımlar	Yok	186	96,4	Sağ Dal Bloğu	Yok	180	93,2
	Var	7	3,6		Var	13	6,8
Atriyoventriküler Blok	Yok	191	99,0	Uzun QT	Yok	116	72
	Var	2	1,0		Var	45	28

4.3. Laboratuvar Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım ünitesinde takibe alındıkları gün ölçülen laboratuvar değerleri kaydedildi. Veriler tablo 7’de ortalama, standart sapma, en az ve en çok değerleri ile gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Laboratuvar Değerleri

		Ortalama	SS	Min	Maks
Glukoz	mg/dl	190,2	82,9	60,0	616,0
Üre	mg/dl	83,5	72,2	5,0	543,0
Kreatinin	mg/dl	1,56	1,36	,36	8,1
Albumin	g/dl	3,0	,5	1,80	5,0
Sodyum	mmol/l	139,5	6,3	123,0	164,0
Potasyum	mmol/l	4,3	,7	2,69	8,2
Klor	mmol/l	101,9	7,2	79,0	127,0
Fosfor	mg/dl	3,8	1,6	,83	13,0
Magnezyum	mg/dl	2,1	,4	1,21	4,4
D.Kalsiyum	mg/dl	8,8	,6	5,70	11,8
AST	U/L	194,5	790,1	5,0	7711
ALT	U/L	105,2	322,8	5,0	2436
LDH	U/L	555,2	363,3	76,0	3479
Troponin T	ng/l	163,4	655,2	3,00	7862
Ferritin	ng/ml	755,1	625,6	14	2000
Fibrinojen	mg/dl	649,1	295,7	71	1825
D-Dimer	µgFEU/ml	2,08	5,24	0,64	61,21
INR		1,2	,5	,5	5,7
Hemoglobin	g/dl	11,7	2,0	6,6	17,9
Trombosit	x10 ³ /µl	245,5	98,0	26	607
Nötrofil	x10 ³ /µl	11,2	7,3	0,59	70,2
Lenfosit	x10 ³ /µl	0,76	0,84	0,08	9,83
Nötrofil/Lenfosit		22,6	19,5	3,4	97,0
CRP	mg/dl	11,5	8,5	,2	38,0
Sedimentasyon	mm/s	51,2	32,6	2,0	140,0
Prokalsitonin	ng/ml	4,7	15,0	,020	134,0
Ph		7,36	,12	6,70	7,56
PaO2	mmHg	85,0	40,3	39,1	289
PcO2	mmHg	41,7	13,1	17,5	109
HCO3	mmol/L	23,6	5,4	5,2	50
Laktat	mmol/L	2,372	2,2	,2	21
PaO2/FiO2		123,8	84,9	39	460

4.4. Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi

Ölen ve sağ kalan hastaların demografik verileri analiz edilerek karşılaştırıldı. Analiz sonuçlarına göre; yaş ($z=-3,403$; $p<0,01$), cinsiyet ($\chi^2=4,125$; $p<0,05$) ve HT ($\chi^2=16,101$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmiştir. Ölen hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Erkek cinsiyetin ve komorbid hastalıklardan hipertansiyonun mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastanede yatış süresi, BMI, sigara kullanımı, DM, KVH, SVH ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bulgular tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Demografik Veriler ile Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi

		Yaşayan (n:80)		Ölen (n:113)		Test	p
Yaş		62,3±15,6	65	70,1±13,0	72	$z=-3,403$,001
Cinsiyet, (n, %)	Erkek	43	%53,7	77	%68,1	$\chi^2=4,125$,042
	Kadın	37	%46,3	36	%31,9		
Yatış süresi		10,3±6,1	9	11,7±6,5	11	$z=-1,564$,118
BMI		29,2±6,3	27,4	28,0±6,2	27,3	$z=-1,004$,316
Sigara kullanımı, (n, %)		45	%38,8	71	%61,2	$\chi^2=,148$,701
		32	%41,6	45	%58,4		
Ek hastalık (n, %)							
Hipertansiyon, (n, %)	Yok	48	%60	35	%31	$\chi^2=16,101$,000
	Var	32	%40	78	%69		
Diyabetes mellitus, (n, %)	Yok	45	%56,3	48	%54,5	$\chi^2=3,558$,059
	Var	35	%43,8	65	%57,5		
Kardiyovasküler hastalık, (n, %)	Yok	54	%67,5	83	%73,5	$\chi^2=,542$,461
	Var	26	%32,5	30	%26,5		
Serebrovasküler hastalık, (n, %)	Yok	75	%93,8	98	%86,7	$\chi^2=2,488$,115
	Var	5	%6,3	15	%13,3		

Ölen ve sağ kalan hastalar arasında yoğun bakım ünitesine yatış günü hesaplanan APACHE II ve SOFA skoru, KH, SPO2 ve KB değerlerinde fark

olup olmadığı, ölen ve sağ kalan hastaların arasında inotropik ilaç kullanımı, İMV uygulanması, sitokin fırtınası varlığı açısından anlamlı ilişki olup olmadığı analiz edildi. APACHE II ($z=-6,650$; $p<0,01$) ve SOFA ($z=-6,089$; $p<0,01$) skorları ile mortalite arasında anlamlı bir istatistiksel fark tespit edilmiştir. Ölen hastaların APACHE II ve SOFA skorları daha yüksek bulunmuştur. Mortalite ile yoğun bakım ünitesine yatış günü ölçülen KH, KB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,05$), SpO2 ($z=-6,000$; $p<0,01$) ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Ölen hastaların SpO2 değerleri daha düşük bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesine yatış günü inotrop kullanımı ($\chi^2=11,078$; $p<0,01$), İMV uygulanması ($\chi^2=5,918$; $p<0,05$), sitokin fırtınası varlığı ($\chi^2=14,616$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ölen hastalarda yoğun bakıma yatış günü daha yüksek oranda inotrop kullanımı, İMV uygulanması ve sitokin fırtınası mevcuttu. Yoğun bakımda COVID-19 tedavisinde kullanılan favipiravir, hidroklorokin, immun plazma, kolşisin, tocilizumab ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Bulgular tablo 9'da gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda; ölen ve sağ kalan hastaların arasında laboratuvar sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edildi (tablo 10). Laboratuvar değerlerinden üre ($z=-5,898$; $p<0,01$), kreatinin ($z=-4,208$; $p<0,01$), albümin ($t=4,761$; $p<0,01$), AST ($z=-3,698$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir. Ölen hastaların daha yüksek üre, kreatinin, AST ve daha düşük albümin düzeylerinin olduğu bulunmuştur. Laboratuvar değerlerinden glukoz, ALT ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (tablo 10).

Hastaların elektrolit değerlerinden sodyum, potasyum, fosfor, ctca ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,05$); klor ($z=-2,056$; $p<0,05$) ve magnezyum ($z=-3,029$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Buna göre ölen hastalarda daha yüksek klor ve magnezyum değerleri görülmektedir (tablo 10).

Tablo 9: Yoğun Bakım Verileri ile Mortalite Durumunun Analizi

	Yaşayan (n:80)	Ölen (n:113)	Test	P değeri
APACHE II Skoru	12,1±6,7 10	20,0±8,4 20	z=-6,650	,000
SOFA Skoru	5,5±2,7 5	8,7±3,9 8	z=-6,089	,000
Kalp hızı	87,2±14,587	88,1±16,6 88	t=-,425	,671
Sistolik kan basıncı	123,4±18,120 9	121,1±18,7122	t=,847	,398
Diyastolik kan basıncı	70,6±9,5 70	70,7±10 70	t=-,094	,925
Ortalama arter basıncı	88,2±10,888	87,5±10,9 89	t=,431	,667
SpO2 %	93,4±4,5 95	87,6±7,0 88	z=-6,000	,000
İnotrop kullanımı, (n, %)	Yok 77 Var 3	%96,390 %3,8 23	%79,6 x ² =11,07	,001
Sitokin fırtınası, (n, %)	Yok 64 Var 16	%80 59 %20 52	%53,2 x ² =14,61	,000
İnvaziv mekanik ventilatör, (n, %)	Yok 51 Var 29	%63,852 %36,361	%46 x ² =5,918	,015
Favipravir kullanımı, (n, %)	Yok 16 Var 64	%20 18 %80 95	%15,9 x ² =,535	,465
Hidroksiklorokin kullanımı, (n, %)	Yok 74 Var 6	%92,5108 %7,5 5	%95,6 x ² =,824	,530
İmmün plazma kullanımı, (n, %)	Yok 52 Var 28	%65 63 %35 50	%55,8 x ² =1,663	,234
Kolşisin kullanımı, (n, %)	Yok 52 Var 5	%93,8102 %6,3 11	%90,3 x ² =,748	,387
Tocilizumab kullanımı, (n, %)	Yok 73 Var 7	%91,3100 %8,8 13	%88,5 x ² =,383	,536

Tablo 10: YBÜ'ne Giriş Günü Ölçülen Laboratuvar Değerleri ile Mortalite Durumunun Karşılaştırılması

	Yaşayan (n:80)	Ölen (n:113)	Test	P değeri
Glukoz	184,3±88,5	162 194,4±78,9	182 z=-1,495	,135
Üre	56,1±36,5	46,3 102,9±84,2	79 z=-5,898	,000
Kreatinin	1,14±0,87	,9 1,86±1,56	1,21 z=-4,208	,000
Albümin	3,2±0,47	3,2 2,91±0,49	2,97 t=4,761	,000
Sodyum	138,4±4,9	139 140,3±7,0	140 z=-1,472	,141
Potasyum	4,2±0,7	4,1 4,3±0,8	4,27 z=-,910	,363
Klor	100,4±6,1	100,5 103,0±7,6	102 z=-2,056	,040
Fosfor	3,6±1,1	3,6 4,0±1,9	3,6 z=-,615	,539
Magnezyum	2,0±0,4	2,04 2,2±0,4	2,22 z=-3,029	,002
D. kalsiyum	8,89±0,5	8,91 8,83±0,7	8,83 z=-,636	,525
AST	48,5±82,6	29,2 297,8±1019,5	45 z=-3,698	,000
ALT	35,1±32,5	24,5 154,9±414,6	28,9 z=-1,767	,077
LDH	443,8±212	412,5 634±423,6	564 z=-4,558	,000
Troponin T	166,7±884	24 161±424	35 z=-2,441	,015
Ferritin	550,4±516,9	380 900,9±656,9	652 z=-4,111	,000
Fibrinojen	648,2±283,6	631 649,8±305,7	623,5 z=-,053	,958
D-Dimer	1,22±0,42	0,65 1,3±0,62	1,08 z=-3,957	,000
INR	3,18±0,48	1,16 3,18±0,48	1,17 z=-,784	,433
Hemoglobin	12±1,9	12,2 11,5±1,9	11,8 t=1,531	,123
Trombosit	252,7±95,5	249 240,4±99,8	228 z=-,859	,390
Nötrofil	10,4±8,5	8,9 11,8±6,2	10,9 z=-2,603	,009
Lenfosit	1,02±1,15	0,76 0,58±0,43	0,49 z=-4,713	,000
Nötrofil/lenfosit	13,4±9,6	11,3 29,1±22	22,6 z=-6,158	,000
CRP	9±7,4	6,65 13,2±8,8	11,6 z=-3,486	,000
Sedimentasyon	49,1±33,2	46 52,6±32,3	53 z=-,954	,340
Prokalsitonin	3,0±13	,21 5,9±16,3	,6 z=-3,888	,000
PH	7,38±0,12	7,41 7,35±0,11	7,39 z=-1,830	,067
PaO2	95±39,8	79,9 77,9±39,3	67 z=-3,493	,000
PCO2	43±15,8	39,9 40,8±10,9	38 z=-,519	,604
HcO3	24,9±6,1	25,4 22,6±4,6	23 z=-3,439	,001
Laktat	2,0±2,3	1,6 2,6±2,2	2,1 z=-2,977	,003
PaO2/FiO2	161±103	116,5 97,5±56,2	82 z=-4,817	,000

Hastaların kan gazı parametreleri ile mortalite durumu değerlendirildiğinde ise pH ve PCO₂ değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). PaO₂ ($z=-3,493$; $p<0,01$), HCO₃ ($z=-3,439$; $p<0,01$), laktat ($z=-2,977$; $p<0,01$) PaO₂/FiO₂ ($z=-4,817$; $p<0,01$) değerleri ile mortalite durumu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Buna göre ölen hastalarda daha düşük PaO₂, PaO₂/FiO₂, HCO₃ değerleri görülürken, laktat değerleri daha yüksek bulunmuştur (tablo 10).

Hastalardaki MAS ve şiddetli hastalığın tanınmasını sağlamak için ölçülen parametrelerden ferritin ($z=-4,11$; $p<0,01$), D-dimer ($z=-3,957$; $p<0,01$), LDH ($z=-4,558$; $p<0,01$), CRP ($z=-3,486$; $p<0,01$), nötrofil ($z=-2,603$; $p<0,01$), lenfosit ($z=-4,713$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Buna göre ölen hastalarda daha yüksek ferritin, D-dimer, CRP, LDH, nötrofil ve daha düşük lenfosit değerleri olduğu gözlemlendi (tablo 10). Hemogram ve koagülasyon parametrelerinden hemoglobin, trombosit, fibrinojen ve INR değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (tablo 10).

Enfektif ve inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesi için ölçülen sedimentasyon değeri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, prokalsitonin ($z=-3,888$; $p<0,01$) ve N/L ($z=-6,158$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Buna göre ölen hastalarda daha yüksek prokalsitonin ve N/L değerleri görüldü (tablo 10).

Kardiyak belirteçlerden troponin T ile mortalite durumu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($z=-2,441$; $p<0,05$). Ölen hastalarda daha yüksek troponin T değerleri mevcuttu (tablo 10).

Hastaların yoğun bakım giriş veya takiplerinde çekilen EKG'lerinde gözlenen morfolojik bulgular ile mortalite durumu arasındaki ilişki analiz edildi. EKG bulgularından normal sinüs ritmi, sinüs taşikardisi, atriyal taşikardi, atriyal ekstra atım, AV blok, ST çökmesi, ST elevasyonu, T negatifliği, uzun QT, LBB, ventriküler ekstra atımlar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark görülmedi ($p>0,05$). AF ($X^2=5,666$; $p<0,05$) ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. RBB ($X^2=3,902$; $p<0,05$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Bu sonuca göre ölen hastalarda daha yüksek oranda AF ve RBB görülmekteydi. AF, SVT ve atriyal taşikardi; atriyal aritmi başlığı altında toplandı ve atriyal aritmi ($X^2=5,242$; $p<0,05$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Ölen hastalarda daha yüksek oranda atriyal aritmi varlığı mevcuttu Bulgular tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: EKG Bulguları ile Mortalite Durumunun İlişkisi

N,%	Yaşayan (n:80)		Ölen (n:113)		Test	P değeri
Normal sinüs ritmi	42	%52,5	44	%50,4	$X^2=3,487$,062
Sinüs taşikardisi	15	%18,8	20	%17,7	$X^2=0,35$,852
Atriyal fibrilasyon	16	%27,6	42	%72,4	$X^2=5,666$,017
Atriyal taşikardi	0	%0	3	%2,7	$X^2=2,157$,268
Atriyal ekstra atım	1	%2,9	6	%5,3	$X^2=2,209$,243
AV blok	1	%1,3	1	%0,9	$X^2=,061$,658
ST çökmesi	2	%2,5	4	%3,5	$X^2=,168$,514
ST elevasyonu	4	%5	3	%2,7	$X^2=,737$,451
T negatifliği	9	%11,3	9	%8	$X^2=,272$,602
Uzun QT	24	%53,3	21	%46,7	$X^2=2,468$,116
Sol dal bloğu	8	%10,37	11	%9,7	$X^2=,004$,951
Sağ dal bloğu	2	%2,5	11	%9,7	$X^2=3,902$,048
Ventriküler ekstra atım	8	%10	13	%11,5	$X^2=,109$,741
Atriyal aritmiler	18	%22,5	43	%38,1	$X^2=5,242$,022

Mortaliteye göre fark ve ilişkileri araştırılan verilerden istatistiksel olarak anlamlı olan verilerin (yaş, cinsiyet, hipertansiyon varlığı, APACHE II skoru, SOFA skoru, SpO₂, inotrop kullanımı, sitokin fırtınası varlığı, İMV kullanımı, laboratuvar parametrelerinden üre, kreatinin, albümin, klor, magnezyum, AST,

LDH, troponin T, D-dimer, nötrofil, lenfosit, CRP, prokalsitonin, PO₂, HCO₃, laktat, N/L, PaO₂/FiO₂ değerleri), mortalite üzerindeki risk durumu değerlendirmek amacıyla backward wald lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar tablo 12’de gösterildi.

Model istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p:0,011$) ve modelin açıklayıcılık kat sayısının %76,5 olduğu görüldü.

Tablo 12: Mortalite Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

	p	B	Exp(β)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Hipertansiyon varlığı	,001	1,840	6,299	2,047	19,380
APACHE II Skoru	,000	,171	1,187	1,082	1,301
İnotrop kullanımı	,000	3,928	50,824	4,557	566,89
SpO ₂	,000	-,316	,729	,619	,858
Nötrofil/Lenfosit	,000	,096	1,101	1,046	1,159
LDH	,008	,004	1,004	1,001	1,006
Nötrofil	,001	,000	1,000	1,000	1,000
Magnezyum	,039	1,662	5,267	1,088	25,498

Modelde hipertansiyon varlığı, APACHE II skoru, inotrop kullanımı, SpO₂, N/L, LDH, nötrofil, magnezyum istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili görülmektedir ($p<0,05$). HT varlığı mortaliteyi 6,299 (%95 CI: 2,047-19,380) kat inotrop kullanımı mortaliteyi 50,824 (%95 CI: 4,557-566,89) kat arttırmaktadır. APACHE II skorundaki bir birimlik artışın, mortaliteyi 1,187 (%95 CI: 1,082-1,301) kat, N/L oranındaki bir birimlik artışın mortaliteyi 1,101 (%95 CI: 1,046-1,159) kat, LDH değerindeki bir birimlik artışın mortaliteyi 1,004 (%95 CI: 1,001-1,006) kat, magnezyum değerinde bir birim artışın mortaliteyi 5,267 (%95 CI:

1,088-25,498) kat arttırdığı görülmektedir. SpO2 değerleri mortalite üzerine negatif etkilidir, yani bu değişkenin artışı mortaliteyi düşürmektedir. Modele alınan diğer değişkenler univariate analizde anlamlı olmakla birlikte multivariate değerlendirmede anlamlı değildir ($p>0,05$).

4.5. Kardiyak Olaylarla İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu

Analiz sonuçlarına göre kardiyak patolojilerle ilişkili olabilecek nicel değişkenlerden yaş, APACHE II Skoru, SOFA Skoru, KH, sistolik KB, diyastolik KB, OAB, SpO2, PaO2/FiO2, fibrinojen, D-dimer, CRP, N/L, laktat, ferritin, üre, kreatinin, albümin, LDH, INR, prokalsitonin, hemoglobin, nötrofil, lenfosit değerleri ile troponin T değerleri arasındaki korelasyon incelendi.

Troponin T değeri ile diğer değişkenlerin korelasyonuna bakıldığında; SpO2 ($r=0,213$; $p=0,003$), PaO2/FiO2 ($r=0,163$; $p=0,023$), D-dimer ($r=0,241$; $p=0,001$) INR ($r=0,268$; $p=0,000$) ve nötrofil ($r=0,136$; $p=0,024$) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki, yaş ($r=0,330$; $p=0,000$), APACHE II Skoru ($r=0,381$; $p=0,000$), SOFA Skoru ($r=0,385$; $p=0,000$), üre ($r=0,374$; $p=0,000$), kreatinin ($r=0,562$; $p=0,000$) ve prokalsitonin ($r=0,521$; $p=0,000$) ile arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki, sistolik KB ($r=-0,238$; $p=0,001$), diyastolik KB ($r=-0,166$; $p=0,021$), OAB ($r=-0,241$; $p=0,001$) albümin ($r=-0,196$; $p=0,006$) ve hemoglobin ($r=-0,196$; $p=0,006$) ile arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir ilişki tespit edildi. Bulgular tablo 13 ve tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Kardiyak Patolojilerle İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu 1

	Troponin T	Yaş	APACHE II Skoru	SOFA Skoru	Kalp Hızı	Sistolik KB	Diyastolik KB	OAB	SpO2	Pao2/Fio2	Fibrinojen	D-dimer	CRP
Troponin T	R	1,000,330	,381	,385	,080	-,238	-,166	-,241	,213	,163	-,157	,241	,028
	P	,000	,000	,000	,270	,001	,021	,001	,003	,023	,034	,001	,700
Yaş	R	1,000,500	,443	-,004	-,062	-,223	-,179	,124	,134	-,078	-,013	,079	
	P	.	,000	,000	,958	,393	,002	,013	,085	,064	,300	,862	,273
APACHE II Skoru	R		1,000,880	,094	-,211	-,147	-,206	-,044	-,052	-,123	,199	,141	
	P		.	,000	,195	,003	,042	,004	,545	,471	,100	,006	,050
SOFA Skoru	R			1,000,161	-,226	-,143	-,208	-,076	-,103	-,094	,217	,152	
	P			.	,026	,002	,047	,004	,294	,154	,209	,003	,035
Kalp Hızı	R				1,000,014	,199	,127	,014	-,038	,095	,113	,118	
	P				.	,851	,005	,079	,849	,604	,203	,120	,102
Sistolik KB	R					1,000,404	,816	-,096	,004	,063	-,059	-,152	
	P					.	,000	,000	,184	,955	,399	,417	,035
Diyastolik KB	R						1,000,842	-,149	-,132	,100	,101	-,078	
	P						.	,000	,039	,068	,182	,167	,278
OAB	R							1,000-,149	-,064	,094	,038	-,140	
	P							.	,039	,373	,209	,601	,052
SpO2	R								1,000,709	-,128	-,163	-,126	
	P								.	,000	,086	,024	,081
Pao2/Fio2	R									1,000-,115	-,174	-,146	
	P									.	,125	,016	,043
Fibrinojen	R										1,000-,176	,522	
	P										.	,018	,000
D-Dimer	R											1,000,162	
	P											.	,025
CRP	R												1,000
	P												.

Tablo 14: Kardiyak Patolojilerle İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu 2

	Troponin T	N/L	Laktat	Ferritin	Üre	Kreatinin	Albumin	LDH	INR	Prokalsitonin	Hemoglobin	Nötrofil	Lenfosit	
Troponin T	R	1,000	,141	,079	,034	,374	,562	-,196	-,025	,268	,521	-,196	,163	-,108
	P	.	,051	,277	,645	,000	,000	,006	,730	,000	,000	,006	,024	,135
N/L	R	1,000	,245	,199	,416	,330	-,196	,140	,111	,308	-,100	,442	-,726	
	P	.	,001	,006	,000	,000	,006	,052	,124	,000	,168	,000	,000	
Laktat	R		1,000	,120	,106	,112	-,149	,328	,144	,161	,287	,318	-,031	
	P		.	,100	,144	,122	,038	,000	,046	,026	,000	,000	,667	
Ferritin	R			1,000	,227	,217	-,262	,388	,118	,274	,162	,107	-,161	
	P			.	,002	,003	,000	,000	,104	,000	,026	,143	,027	
Üre	R				1,000	,737	-,264	,030	,191	,427	-,156	,128	-,360	
	P				.	,000	,000	,675	,008	,000	,030	,076	,000	
Kreatinin	R					1,000	-,162	-,016	,153	,611	-,201	,169	-,250	
	P					.	,025	,822	,033	,000	,005	,019	,000	
Albumin	R						1,000	-,087	-,179	-,329	,121	-,088	,187	
	P						.	,230	,012	,000	,095	,222	,009	
LDH	R							1,000	,069	,034	,177	,172	,023	
	P							.	,343	,641	,014	,017	,752	
INR	R								1,000	,248	-,072	,131	-,067	
	P								.	,001	,322	,070	,353	
Prokalsitonin	R									1,000	-,208	,176	-,207	
	P									.	,004	,015	,004	
Hb	R										1,000	,203	,290	
	P										.	,005	,000	
Nötrofil	R											1,000	,146	
	P											.	,042	
Lenfosit	R												1,000	

4.6. EKG Bulgularının Değerlendirilmesi

EKG'deki anormal morfolojik bulgulardan AF, atriyal aritmiler, RBB, LBB, ST çökmesi, ST elevasyonu; morfolojik bulgularla ilişkili olabileceğini düşündüğümüz değişkenlerden yaş, cinsiyet, inotrop kullanımı, İMV uygulanması, MAS, tocilizumab kullanımı, HT varlığı, DM varlığı, KVH varlığı, APACHE II skoru, SOFA skoru, PaO₂/FiO₂, troponin T, fibrinojen, D-dimer, CRP, N/L, laktat, ferritin, LDH, üre, kreatinin, albümin, prokalsitonin, nötrofil, lenfosit ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edildi.

AF bulgusu ile yaş karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($z=-5,335$; $p<0,01$). AF'si olan hastaların yaşı (medyan:76) olmayan hastalara (medyan:65) göre daha yüksek bulundu. İnotrop kullanımı ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=16,764$; $p<0,01$), inotrop kullanan hastalarda daha yüksek oranda AF görülmekteydi (n:16; %61,5). İMV uygulanması ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=8,035$; $p<0,01$), AF'si olan hastalarda daha yüksek oranda İMV uygulanmıştı (n:34; %63). Tocilizumab kullanımı ile AF bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($\chi^2=8,668$; $p<0,01$), tocilizumab verilen hastaların hiçbirinde AF bulgusuna rastlanmadı. Komorbid hastalıklardan HT ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=8,923$; $p<0,01$). AF'si olan hastalarda HT görülme sıklığı daha fazlaydı (n:40; %74,1). APACHE II skoru ($z=-3,703$; $p<0,01$), SOFA skoru ($z=-4,092$; $p<0,01$), PaO₂/FiO₂ ($z=-2,063$; $p<0,05$), troponin T ($z=-3,260$; $p<0,01$), fibrinojen ($z=-2,231$; $p<0,05$), üre ($z=-4,392$; $p<0,01$), kreatinin ($z=-3,765$; $p<0,01$), albümin ($t=2,075$; $p<0,05$), prokalsitonin ($z=-2,822$; $p<0,05$) değerleri AF bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermekteydi. Bu analiz sonucuna göre AF'si olan hastalarda daha yüksek APACHE II, SOFA, PaO₂/FiO₂, troponin T, üre, kreatinin, prokalsitonin ile daha düşük fibrinojen ve albümin değeri mevcuttu. Bulgular tablo15'te gösterilmiştir.

Atriyal aritmi bulgusu ile yaş karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($z=-5,327$; $p<0,01$). Atriyal aritmisi olan hastaların yaşı

(medyan:76) atriyal aritmisi olmayan hastalara (medyan:64) göre daha yüksek bulundu. İnotrop kullanımı ile atriyal aritmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=12,454$; $p<0,01$), inotrop kullanan hastalarda daha yüksek oranda atriyal aritmi görülmekteydi (n:16; %61,5). İMV uygulanması ile atriyal aritmi bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=5,497$; $p<0,01$), atriyal aritmisi olan hastalarda daha yüksek oranda invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştı (n:36; %59). Tocilizumab kullanımı ile atriyal aritmi bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($\chi^2=7,307$; $p<0,01$), tocilizumab verilen hastalarda daha düşük oranda atriyal aritmi bulgusu görüldü (n:1; %1,6). Komorbid hastalıklardan HT ile atriyal aritmi bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=8,337$; $p<0,01$). Atriyal aritmisi olan hastalarda HT görülme oranı daha yüksekti (n:44; %72,1). APACHE II skoru ($z=-3,504$; $p<0,01$), SOFA skoru ($z=-3,984$; $p<0,01$), troponin T ($z=-3,226$; $p<0,01$), fibrinojen ($z=-2,711$; $p<0,01$), N/L ($z=-2,091$; $p<0,05$), üre ($z=-4,634$; $p<0,01$), kreatinin ($z=-3,851$; $p<0,01$), albümin ($t=2,625$; $p<0,01$), prokalsitonin ($z=-2,674$; $p<0,01$) lenfosit ($z=-2,512$; $p<0,05$) değerleri atriyal aritmi bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermekteydi. Bu analiz sonucuna göre atriyal aritmisi olan hastalarda daha yüksek APACHE II, SOFA, troponin T, N/L, üre, kreatinin, prokalsitonin ile daha düşük fibrinojen, albümin ve lenfosit değeri mevcuttu. Bulgular tablo 15'te gösterilmiştir.

RBB bulgusu ile değişkenlerin analizi yapıldığında ise sadece N/L oranı RBB olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermekteydi ($z=-2,216$; $p<0,05$), RBB olan hastaların N/L oranı olmayanlara göre daha yüksek bulundu (tablo 15).

Tablo 15: EKG'deki Morfolojik Bulguların Değerlendirilmesi

		Atriyal Fibrilasyon			Atriyal Aritmiler			Sağ Dal Bloğu		
ort±ss%/medyan		Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P
Yaş		65	76	,000	64	76	,000	70	73	,241
Cinsiyet	E	%63,7	%28,3	,504	%62,9	%60,7	,767	%61,1	%76,9	
	K	%67,1	%32,9		%37,1	%39,3		%38,9	%23,1	,256
İnotrop	-	%77,2	%22,8	,000	%73,1	%26,9	,000	%87,8	%69,2	
	+	%38,5	%61,5		%38,5	%61,5		%12,2	%30,8	,059
İMV	-	%58,5	%41,5	,029	%59,1	%41	,019	%53,3	%53,8	
	+	%41,4	%58,6		%40,9	%59		%46,7	%46,2	,971
MAS	-	%63,5	%66,7	,681	%64,6	%63,9	,927	%65,7	%46,2	
	+	%36,5	%33,3		%35,4	%36,1		%34,3	%53,8	,155
Tocilizumab	-	%67,1	%32,9	,010	%65,3	%34,7	,007	%89,4	%92,3	
	+	%98,3	%1,7		%95	%5		%10,6	%7,7	,744
HT	-	%49,6	%27,6	,005	%50	%27,9	,004	%44,4	%23,1	
	+	%50,4	%72,4		%50	%72,1		%55,6	%76,9	,133
DM	-	%51,9	%48,1	,120	%52,3	%39,3	,095	%50	%23,1	
	+	%65	%35		%47,7	%60,7		%50	%76,9	,061
KVH	-	%72,3	%27,7	,273	%73,5	%65,6	,260	%71,1	%69,2	
	+	%64,3	%35,7		%26,5	%34,4		%28,9	%30,8	,885
APACHE II		13	20	,000	13	21	,000	14	17	,535
SOFA		6	9	,000	5	9	,000	7	7	,273
PaO2/FiO2		85,5	94,3	,065	85,6	94	,094	88	90	,649
Troponin T		25	56	,002	24	56	,001	29,5	42	,530
Fibrinojen		647	533	,018	658	526	,007	626	700	,669
D-Dimer		0,75	1,02	,135	750	995	,095	0,82	1,13	,585
CRP		10	8,7	,532	10	8,5	,324	10	8,7	,750
N/L		15,3	18	,091	15,1	18	,037	15,1	29	,027
Laktat		1,7	1,8	,308	1,7	1,8	,370	1,8	1,5	,732
Ferritin		516	565	,608	510	618	,397	532	654	,215
LDH		505	480	,833	494	502	,662	484	519	,378
Üre		52	82	,000	52	86	,000	66	64	,629
Kreatinin		0,97	1,3	,001	1	1,3	,000	1	1,3	,234
Albümin		3,1±,5	2,9±,5	,022	3,1±,5	2,9±,5	,009	3,1±,5	2,9±,4	,274
Prokalsitonin		0,3	0,8	,012	0,3	0,9	,007	0,4	0,6	,524
Nötrofil		9,7	9,8	,868	9,5	10,3	,710	9,5	12,6	,083
Lenfosit		0,64	0,5	,062	0,66	0,5	,012	0,6	0,84	,074

LBB bulgusu ile yaş karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($z=-2,467$; $p<0,05$). LBB bulgusu olan hastaların yaşı (medyan:76) olmayan hastalara (medyan:70) göre daha yüksek bulundu. İnotrop kullanımı ile LBB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=5,928$; $p<0,05$), inotrop kullanan hastalarda daha düşük oranda LBB görülmekteydi ($n:6$; %23,1). Komorbid hastalıklardan KVH varlığı ile LBB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($\chi^2=5,707$; $p<0,05$). LBB olanlarda daha yüksek oranda KVH görülmekteydi ($n:10$; %52,6). Troponin T ($z=-3,413$; $p<0,01$), üre ($z=-2,388$; $p<0,05$), kreatinin ($z=-2,518$; $p<0,05$) değerleri LBB olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermekteydi. Bu analize göre LBB olan hastalarda troponin T, üre, kreatinin değerleri daha yüksek görülmekteydi. Bulgular tablo 16'da gösterilmiştir.

ST çökmesi bulgusu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında troponin T ($z=-2,272$; $p<0,05$) değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. ST çökmesi olanlar olmayan hastalara göre daha yüksek troponin T değerlerine sahipti. Diğer değişkenler ile anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0,05$). ST elevasyonu bulgusu olan ve olmayan hastaların troponin T ($z=-2,781$; $p<0,01$), lenfosit ($z=-2,830$; $p<0,01$), N/L oranı ($z=-2,375$; $p<0,05$) değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Buna göre ST elevasyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek troponin T, lenfosit ve daha düşük N/L değerleri görülmekteydi. Diğer değişkenlerle anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Bulgular tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: EKG'deki Morfolojik Bulguların Değerlendirilmesi

		Sol Dal Bloğu			ST Çökmesi			ST Elevasyonu		
		Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P
Yaş		70	76	,014	70	65	,440	70	60	,184
Cinsiyet	E	%62,1	%63,2	,926	62,6	%50	,532	%63,4	%28,6	,062
	K	%37,9	%36,8		%37,4	%50		%36,6	%71,4	
İnotrop	-	%88,5	%7,8	,026	%86,6	%83,3	,816	%87,1	%71,4	,233
	+	%11,5	%31,6		%13,4	%16,7		%12,9	%28,6	
İMV	-	%55,2	%36,8	,128	%54	%33,3	,318	%53,2	%57,1	,838
	+	%44,8	%63,2		%46	%66,7		%46,8	%42,9	
MAS	-	%65,1	%57,9	,533	%63,8	%83,3	,325	%63,6	%85,7	,230
	+	%34,9	%42,1		%36,2	%16,7		%36,4	%14,3	
Tocilizumab	-	%88,5	%100	,119	%89,3	%100	,397	%89,2	%100	,359
	+	%11,5	%0		%10,7	%0		%10,8	%0	
HT	-	%43,7	%36,8	,568	%43,9	%16,7	,186	%43,5	%28,6	,432
	+	%56,3	%63,2		%56,1	%83,3		%56,5	%71,4	
DM	-	%48,3	%47,4	,940	%48,1	%50	,928	%48,4	%42,9	,774
	+	%51,7	%52,6		%51,9	%50		%51,6	%57,1	
KVH	-	%73,6	%47,4	,017	%71,1	%66,7	,813	%70,4	%85,7	,382
	+	%26,4	%52,6		%28,9	%33,3		%29,6	%14,3	
APACHE II		14	21	,131	14	21	,592	14	8	,243
SOFA		7	9	,096	7	8	,985	7	4	,172
PaO2/FiO2		86,4	108	,063	88	116	,988	88	196	,074
Troponin T		28,5	84	,001	29	156	,023	29	234	,005
Fibrinojen		631	476	,121	631	417	,260	631	417	,197
D-Dimer		0,79	1,12	,668	0,82	0,8	,740	828	559	,415
CRP		10	5,6	,047	10	6,8	,314	10	7,2	,202
N/L		16,5	22,6	,881	16,4	12,6	,440	16,6	9,1	,018
Laktat		1,7	2,4	,345	1,8	1,6	,611	1,8	1,6	,674
Ferritin		537	755	,634	534	575	,812	537	247	,197
LDH		505	555	,873	485	528	,253	503	431	,850
Üre		63,4	92	,017	66	47	,311	66,5	46	,162
Kreatinin		1	1,6	,012	1,1	1	,557	1,1	1	,387
Albümin		3,1±,5	3,1±,7	,976	3,1±,5	2,9±,4	,374	3±,5	3,3±,5	,242
Prokalsitonin		0,4	0,8	,134	0,4	0,4	,985	0,4	0,3	,450
Nötrofil		9,67	9,7	,795	9,6	12,1	,194	9,6	11,4	,584
Lenfosit		0,62	0,54	,822	0,6	1,3	,166	0,59	1,1	,005

EKG'de patolojik bulguları olan hastaların mortalite ve demografik verileri arasındaki ilişki incelendiğinde; EKG'de anormal bulgu ile mortalite ($\chi^2=4,479$;

$p<0,05$), yaş ($z=-5,335$; $p<0,01$), HT varlığı ($x^2=8,387$; $p<0,01$), DM varlığı ($x^2=4,779$; $p<0,05$), SVH varlığı ($x^2=4,187$; $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu. Bulgular tablo 17' de gösterilmiştir.

Buna göre EKG'de patolojik bulgusu olan hastaların mortalitesi daha yüksek bulundu. Bu hastalar EKG'de patolojik bulgusu olmayan hastalara göre daha yaşlıydı ve HT ile DM görülme sıklığı daha fazlayken SVH görülme sıklığı daha azdı.

Tablo 17: Demografik Veriler ile EKG'de Patoloji Varlığının İncelenmesi

		EKG		Test	P değeri
		Bulgusu Yok (n:84)	Bulgusu Var (n:109)		
Mortalite, (n,%)	Yok	42(%50)	38(%34,9)	$x^2=4,479$,034
	Var	42(%50)	71(%65,1)		
Yaş		64,6±15,4	68,6±13,8	$z=-5,335$,000
Cinsiyet, (n,%)	Erkek	51(%60,7)	69(%63,3)	$x^2=,135$,713
	Kadın	33(%39,3)	40(%36,7)		
Yatış Süresi		10,3±5,4	11,7±7	$z=-,282$,778
BMI		29,1±6,7	28,1±5,9	$z=-,253$,800
Sigara Kullanımı, (n,%)	Yok	47(%56,0)	69(%63,3)	$x^2=1,069$,301
	Var	37(%44)	40(%36,7)		
Ek Hastalık, (n,%)	Hipertansiyon	Yok	46(%54,8)	$x^2=8,387$,004
		Var	38(%45,2)		
Diyabetes Mellitus	Yok	48(%57,1)	45(%41,3)	$x^2=4,779$,029
	Var	36(%42,9)	64(%58,7)		
Kardiyovasküler Hastalık	Yok	58(%69)	79(%72,5)	$x^2=,271$,603
	Var	26(%31)	30(%27,5)		
Serebrovasküler Hastalık	Yok	71(%84,5)	102(%93,6)	$x^2=4,187$,041
	Var	13(%15,5)	7(%6,4)		

APACHE II skoru, SOFA skoru, SpO₂, inotrop kullanımı, sitokin fırtınası varlığı, İMV kullanımı, tedavide kullanılan değişkenler ile EKG'de patoloji varlığı analiz edildi. Sonuçlar tablo 18'de gösterildi. Sonuçlara göre APACHE II skoru

($z=-2,004$; $p<0,05$), SOFA skoru ($z=-2,893$; $p<0,01$), inotrop kullanımı ($\chi^2=7,210$; $p<0,01$), İMV kullanımı ($\chi^2=5,655$; $p<0,05$), immün plazma kullanımı ($\chi^2=7,172$; $p<0,01$) ile EKG'de patoloji varlığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edildi. Buna göre EKG'de patolojik bulgusu olan hastalarda daha yüksek APACHE II skoru, SOFA skoru tespit edildi. Bu hastalarda, EKG'de patolojik bulgusu olmayan hastalara göre daha yüksek oranda İMV ve inotrop kullanımı görülmekteyken immün plazma kullanımı daha az oranda görüldü. Diğer verilerle EKG'de anormal bulgu arasında anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0,05$). Bulgular tablo18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Yoğun Bakım Verileri ile EKG'de Patoloji Varlığının Analizi

		EKG Bulgusu Yok (n:84)	EKG Bulgusu Var (n:109)	Test	P değeri
APACHE II Skoru		15,2±8,2	17,9±8,8	$z=-2,004$,045
SOFA Skoru		6,4±3,2	8,1±4	$z=-2,893$,004
Spo2		90±6,5	90,1±7	$z=-,293$,769
İnotrop kullanımı, (n,%)	Yok	79(%94)	88(%80,7)	$\chi^2=7,210$,007
	Var	5(%6)	21(%19,3)		
Sitokin fırtınası, (n,%)	Yok	54(%65,9)	69(%63,3)	$\chi^2=,133$,761
	Var	28(%34,1)	40(%36,7)		
İnvaziv mekanik ventilatör, (n,%)	Yok	53(%63,1)	50(%45,9)	$\chi^2=5,655$,017
	Var	31(%36,9)	59(%54,1)		
Favipiravir kullanımı, (n,%)	Yok	17(%20,2)	77(%15,6)	$\chi^2=,704$,401
	Var	67(%79,8)	92(%84,4)		
Hidroksiklorokin kullanımı, (n,%)	Yok	77(%91,7)	105(%96,3)	$\chi^2=1,920$,166
	Var	7(%8,3)	4(%3,7)		
İmmün plazma kullanımı, (n,%)	Yok	41(%48,8)	74(%67,9)	$\chi^2=7,172$,007
	Var	43(%51,2)	35(%32,1)		
Kolşisin kullanımı, (n,%)	Yok	75(%89,3)	102(%93,6)	$\chi^2=1,150$,284
	Var	9 (%10,7)	7(%6,4)		
Tocilizumab kullanımı, (n,%)	Yok	75(%89,3)	98(%89,9)	$\chi^2=,020$,888
	Var	9(%10,7)	11(%10,1)		

Tablo 19: YBÜ'ne Giriş Günü Ölçülen Laboratuvar Bulguları ile EKG'de Patoloji Varlığının Analizi

	EKG Bulgusu Yok (n:84)		EKG Bulgusu Var (n:109)		Test	P değeri
Glukoz	183,7±81,3	165	195,1±84,3	178	z=-1,064	,287
Üre	81,1±87,5	51,7	85,458,1	74,7	z=-2,408	,016
Kreatinin	1,37±1,1	0,98	1,71±1,52	1,1	z=-1,753	,080
Albümin	3,0±0,4	3,1	3,0±0,5	3,06	t=,316	,752
Sodyum	140,2±6,6	140	139±6	139	z=-1,447	,148
Potasyum	4,3±0,7	4,2	4,3±0,8	4,2	z=-,159	,874
Klor	102,5±7,3	101,5	101,4±7,1	101	z=-1,029	,303
Fosfor	3,7±1,3	3,6	4±1,8	3,7	z=-,919	,358
Magnezyum	2,1±0,3	2,13	2,1±0,4	2,17	z=-,375	,708
D. kalsiyum	8,8±0,6	8,86	8,8±0,7	8,86	z=-,322	,747
AST	175,2±848,9	36,8	209,3±745,3	37	z=-,034	,973
ALT	83,5±236,1	27	122±376	27,9	z=-,498	,619
LDH	523,8±232,5	510	579,4±437,9	476	z=-,114	,909
Troponin T	187,8±875,2	24	144,6±416,8	32	z=-2,590	,010
Ferritin	713±608	460	786,5±639	560	z=-,932	,351
Fibrinojen	707,2±302,3	682	604,2±283,8	574	z=-2,515	,012
D-Dimer	2,15±6,94	0,63	2,035±3,52	0,9	z=-2,150	,032
INR	1,2±0,4	1,13	1,3±0,6	1,2	z=-2,246	,025
Hemoglobin	11,9±1,7	12,1	11,5±2,1	11,7	t=1,275	,204
Trombosit	253,5±102,7	234	239,3±94,2	238	z=-,470	,638
Nötrofil	11,5±8,8	9,3	11,04±5,86	9,8	z=-,459	,646
Lenfosit	0,86±1,12	0,63	0,69±0,52	0,58	z=-1,135	,256
Nötrofil/lenfosit	20,1±17	15,7	24,5±21,1	16,6	z=-1,050	,294
CRP	11,3±7,8	9,9	11,6±9	10	z=-,091	,928
Sedimentasyon	53,7±33,5	49	49,2±32	46	z=-,846	,397
Prokalsitonin	4,92±17,27	0,28	4,61±13,2	0,59	z=-1,809	,070
PH	7,37±0,12	7,41	7,36±0,11	7,39	z=-1,310	,190
PaO2	80,8±35,2	72,8	88,3±43,7	74,7	z=-1,067	,286
PCO2	41,8±12,8	37,9	41,6±13,5	40	z=-,235	,814
HcO3	23,9±4,6	24,9	23,3±5,9	23,2	z=-1,022	,307
Laktat	2,3±2,6	1,65	2,3±1,9	1,8	z=-,577	,564
PaO2/FiO2	123,2±87,2	88,5	124,3±83,4	88	z=-,577	,564

EKG'de patolojik bulgusu olan hastaların laboratuvar parametreleri incelendi ve tablo 19'de gösterildi.

Analiz sonuçlarına göre üre ($z=-2,408$; $p<0,05$), troponin T ($z=-2,590$; $p<0,05$), fibrinojen ($z=-2,515$; $p<0,05$), D-dimer ($z=-2,150$; $p<0,05$), INR ($z=-2,246$; $p<0,05$) ile EKG'de anormal bulgu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edildi. Bu sonuca göre EKG' de patolojik bulgusu olan hastalarda üre, troponin T, D-dimer, INR değerleri daha yüksek gözlenirken fibrinojen değerleri daha düşük gözlendi. Diğer laboratuvar bulguları ile anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

4.7. Kardiyak Olay Durumunun Değerlendirilmesi

Yoğun bakım takiplerinde hastaların monitörizasyonunda ritim değişiklikleri, hipotansiyon gelişmesi ve hastaların göğüs ağrısı, çarpıntı semptomu gelişmesi üzerine EKG çekildi. Bu hastalar şüpheli kardiyak olay geçiren hastalar olarak gruplandırıldı. Bu grupta ilgili analizler gerçekleştirildi.

Kardiyak olay geçirdiği tahmin edilen hastalar ile diğer hastaların mortalitesi ve demografik verileri karşılaştırıldı. Bulgular tablo 20'te gösterildi.

Kardiyak olay geçirenler ve geçirmeyenler arasında yatış süresi ($z=-3,289$; $p<0,01$), BMI ($z=-2,394$; $p<0,05$), HT varlığı ($\chi^2=9,971$; $p<0,01$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu. Buna göre kardiyak olay yaşadığı öngörülen hastaların BMI ve yoğun bakımda yatış günü kardiyak olay yaşamadığı düşünülen hastalara göre daha yüksekti. Kardiyak olay yaşadığı öngörülen hastalarda hipertansiyon daha yüksek oranda görülmekteydi. Mortalite, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, DM, KVH, SVH iki grup arasında anlamlı fark göstermemekteydi ($p>0,05$) (tablo 20).

Kardiyak olay yaşadığı öngörülen ve diğer hastaların yoğun bakım ünitesine yatış günü APACHE II, SOFA skorları, hemodinamik parametreleri, inotrop kullanım, invaziv mekanik ventilatöre bağlı olma, sitokin fırtınası görülme durumları ve tedavide kullanılan değişkenler karşılaştırıldı. Bulgular tablo 21'de gösterildi. Buna göre kardiyak olay yaşadığı öngörülen hastalarla diğer hastalar arasında APACHE II, SOFA skorları, hemodinamik parametreleri, inotrop kullanımı, invaziv mekanik ventilatöre bağlı olma, sitokin fırtınası görülme

durumları ve tedavide kullanılan değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$) (tablo 21).

Tablo 20: Demografik Veriler ile Kardiyak Olay Varlığının İlişkisi

		Kardiyak Olay Yok (n:82)	Kardiyak Olay Var (n:111)	Test	P değeri		
Mortalite, (n,%)	Yok	40 (%48,8)	40(%36)	$\chi^2=3,156$,076		
	Var	42 (%51,2)	71(%64)				
Yaş, (ort \pm ss, medyan)		65,2 \pm 15,0	68	68,1 \pm 14,2	71	$z=-1,254$,210
Cinsiyet, (n,%)	Erkek	54 (%65,9)	66(%59,5)	$\chi^2=,820$,365		
	Kadın	28 (%34,1)	45(%40,5)				
Yatış süresi, (ort \pm ss, medyan)		9,3 \pm 5,6	8,5	12,4 \pm 6,6	11	$z=-3,289$,001
BMI, (ort \pm ss, medyan)		27,4 \pm 6,4	26,1	29,3 \pm 6,1	27,8	$z=-2,394$,017
Sigara kullanımı, (n,%)	Yok	47 (%57,3)	69 (%62,2)	$\chi^2=,462$,497		
	Var	35 (%42,7)	42 (%37,8)				
Ek hastalık, (n,%)							
Hipertansiyon	Yok	46 (%56,1)	37 (%33,3)	$\chi^2=9,971$,002		
	Var	36 (%43,9)	74 (%66,7)				
Diyabetes Mellitus	Yok	46 (%56,1)	47 (%42,3)	$\chi^2=3,574$,059		
	Var	36 (%43,9)	64 (%57,7)				
Kardiyovasküler Hastalık	Yok	57 (%69,5)	80 (%72,1)	$\chi^2=,150$,698		
	Var	25 (%30,5)	31(%27,9)				
Serebrovasküler Hastalık	Yok	73 (%89)	100 (%90,1)	$\chi^2=,058$,810		
	Var	9 (%11)	11 (%6,4)				

Tablo 21: Yoğun Bakım Verileri ile Kardiyak Olay Varlığının İlişkisi

	Kardiyak Olay Yok (n:82)		Kardiyak Olay Var (n:111)		Test	P değeri
APACHE II Skoru, (ort±ss, medyan)	16,4±8,4	14	17±8,8	15	z=-,351	,726
SOFA Skoru, (ort±ss, medyan)	7±3,8	6	7,5±3,8	7	z=-1,010	,313
Kalp hızı, (ort±ss, medyan)	89,6±16,5	90	86,4±15	86	t=1,392	,165
Sistolik tansiyon, (ort±ss, medyan)	123,3±21,8	123	121,2±16,2	120	t=,749	,455
Diyastolik tansiyon, (ort±ss, medyan)	71,6±10,5	70,5	70±9,2	70	t=1,114	,267
Ortalama arteriyel basınç, (ort±ss, medyan)	88,8±12	89,1	87,1±9,8	86,6	t=1,105	,270
Spo2, (ort±ss, medyan)	90,8±6,5	89,5	89,5±6,8	89	z=-1,509	,131
İnotrop kullanımı, (n,%)	Yok 70 (%85,4)		97 (%87,4)		x ² =,165	,684
	Var 12 (%14,6)		14 (%12,6)			
Sitokin fırtınası, (n,%)	Yok 48 (%60)		75 (%67,6)		x ² =1,161	,281
	Var 32 (%40)		36 (%32,4)			
İnvaziv mekanik ventilatör, (n,%)	Yok 45 (%58)		58 (%52,3)		x ² =,131	,718
	Var 37 (%45,1)		53 (%47,7)			
Favipravir kullanımı, (n,%)	Yok 17 (%20,7)		17 (%15,3)		x ² =,953	,329
	Var 65 (%79,3)		94 (%84,7)			
Hidroksiklorokin kullanımı, (n,%)	Yok 74 (%90,2)		108 (%97,3)		x ² =4,365	,056
	Var 8 (%9,8)		3 (%2,7)			
İmmün plazma kullanımı, (n,%)	Yok 48 (%58,5)		67 (%60,4)		x ² =,065	,799
	Var 34 (%41,5)		44 (%39,6)			
Kolşisin kullanımı, (n,%)	Yok 78 (%95,1)		99 (%89,2)		x ² =2,183	,140
	Var 4 (%4,9)		12 (%10,8)			
Tocilizumab kullanımı, (n,%)	Yok 74 (%90,2)		99 (%89,2)		x ² =,056	,812
	Var 8 (%9,8)		12 (%10,8)			

Kardiyak olay yaşadığını ön gördüğümüz ve diğer hastaların yoğun bakım ünitesine giriş günü ölçülen laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Üre (z=-2,408; p<0,05), troponin T (z=-2,590; p<0,05), fibrinojen (z=-2,515; p<0,05), D-dimer (z=-2,150; p<0,05), INR (z=-2,246; p<0,05) değerleri kardiyak olay durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bu değerler kardiyak olay yaşadığı öngörülen hastalarda daha yüksekti. Diğer laboratuvar

parametreleriyle anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0,05$). Bulgular tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: YBÜ'ne Giriş Günü Ölçülen Laboratuvar Bulguları ile Kardiyak Olay Varlığının Analizi

	Kardiyak Olay Yok (n:82)		Kardiyak Olay Var (n:111)		Test	P değeri
Glukoz	175,6±82,6	155,5	201±81,9	183,0	z=-1,064	,287
Üre	89,3±93,3	57,9	79,3±51,5	67,5	z=-2,408	,016
Kreatinin	1,46±1,29	0,99	1,65±1,42	1,1	z=-1,753	,080
Albümin	3,04±0,59	3,07	3,06±0,45	3,1	t=-,284	,774
Sodyum	139,8±6,9	140	139,4±5,8	139,0	z=-1,447	,148
Potasyum	4,4±0,9	4,3	4,27±0,7	4,19	z=-,159	,874
Klor	101,7±7,9	101,5	102,1±6,7	101,0	z=-1,029	,303
Fosfor	3,9±1,9	3,7	3,9±1,48	3,6	z=-,919	,358
Magnezyum	2,2±0,5	2,2	2,1±0,3	2,1	z=-,375	,708
D. kalsiyum	9,0±0,6	8,9	8,8±0,7	8,8	z=-,322	,747
AST	267,8±1023,5	37,9	140,3±558	36,0	z=-,034	,973
ALT	113,7±289,4	28,9	99,1±346	26,0	z=-,498	,619
LDH	541,7±249,2	534,0	565,2±429	470,0	z=-,114	,909
Troponin T	164,4±871,7	24,0	162,8±435,7	32,0	z=-2,590	,010
Ferritin	825,5±668,2	614,0	705,2±591,6	518,0	z=-,932	,351
Fibrinojen	656,7±280,8	608,5	644,0±306,8	631,0	z=-2,515	,012
D-Dimer	2,64±7,33	0,81	1,68±2,94	0,88	z=-2,150	,032
INR	1,25±,0,46	1,15	1,29±0,61	1,19	z=-2,246	,025
Hemoglobin	12,0±2,0	12,3	11,6±1,96	11,6	t=1,288	,199
Trombosit	239±97,6	229,5	250,3±98,4	239	z= -,470	,638
Nötrofil	11,2±8,4	9,2	11,29±6,42	10	z=-,459	,646
Lenfosit	0,82±1,1	0,6	0,72±0,55	0,6	z=-1,135	,256
Nötrofil/lenfosit	21,4±18,2	15,8	23,5±20,4	16,4	z=-1,050	,294
CRP	11,7±8,6	9,7	11,3±8,5	10,0	z=-,091	,928
Sedimentasyon	48,6±32,1	47,0	53,2±33,1	53,0	z=-,846	,397
Prokalsitonin	3,8±10,2	0,3	5,4±17,8	0,5	z=-1,809	,070
PH	7,35±0,14	7,39	7,38±0,11	7,4	z=-1,310	,190
PaO2	86,3±40,5	74,0	84,1±40,3	73,0	z=-1,067	,286
PCO2	44,4±16,7	38,9	39,8±9,4	38,3	z=-,235	,814
HcO3	23,7±5,9	24,9	23,5±5	23,5	z=-1,022	,307
Laktat	2,6±2,7	2,0	2,2±1,8	1,7	z=-,577	,564
PaO2/FiO2	129,7±91,5	91,1	119,6±79,8	88,0	z=-,577	,564

Tablo 23: Kardiyak Olay Yaşayan Grupta Tekrarlı Hemodinamik Parametreleri ve Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi

	Yatış Günü	EKG çekildiği gün	Sıralar -/+/=	Test	P değeri
Sistolik kan basıncı	121,2±16,2	117,6±19,9	67/42/2	- 1,845 ^b	,065
Diastolik kan basıncı	70,0±9,2	67,9±11,8	67/40/4	- 2,101 ^b	,036
Ortalama arter kan basıncı	87,1±9,8	84,4±12,4	67/44/0	- 2,376 ^b	,017
Kalp hızı	86,4±15	101,6±24,4	31/75/5	- 5,250 ^c	,000
SPO2	89,5±6,8	90,0±7,6	40/54/17	- 1,227 ^c	,220
PaO2/FiO2	119,5±79,8	125,9±82,2	59/51/1	-0,066 ^b	,948
Troponin T	162,7±435,7	384,3±884,5	22/88/1	- 6,318 ^c	,000
Fibrinojen	643,9±306,8	570,2±281,1	62/44/1	- 2,413 ^b	,016
D-dimer	1,68±2,94	3,85±6,76	29/81/1	- 6,024 ^c	,000
CRP	11,3±8,5	11,5±9,1	56/53/2	-,234 ^b	,815
Nötrofil/lenfosit	23,5±20,4	31,4±33,9	50/59/2	- 2,302 ^c	,021
Laktat	2,23±1,89	3,29±4,86	50/57/4	- 1,813 ^c	,070
Ferritin	705,1622	853,3±689	39/59/12	- 3,133 ^c	,002

Hastaların kardiyak olayla ilişkili olabilecek parametreleri yoğun bakıma giriş günü ve EKG çekildiği gün kaydedildi. Bu veriler birbirleri ile karşılaştırıldı. Analiz sonucuna göre diyastolik KB ($z=-2,101$; $p<0,05$), OAB ($z=-2,376$; $p<0,05$), KH ($z=-5,250$; $p<0,01$), troponin T ($z=-6,318$; $p<0,01$), fibrinojen ($z=-2,413$; $p<0,05$), D-dimer ($z=-6,024$; $p<0,01$), N/L oranı ($z=-2,302$; $p<0,05$), ferritin ($z=-3,133$; $p<0,01$) değerleri yoğun bakım ünitesine giriş günü ve EKG çekildiği gün istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermekteydi. Analiz sonuçlarına göre EKG çekildiği gün ölçülen diyastolik ve ortalama arter KB giriş ölçümlerine göre daha düşüktü. KH giriş ölçümlerine göre daha yüksekti. Troponin T, D-dimer, N/L oranı, ferritin değerleri giriş günü yapılan ölçümlere göre daha yüksek bulundu. Fibrinojen ise EKG çekildiği gün giriş gününe göre daha düşüktü. Sistolik KB, SpO₂, PaO₂/FiO₂, CRP, laktat değerlerinde ise iki ölçüm arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Bulgular tablo 23'te gösterilmiştir.

Kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz hastaların demografik verileri ile mortalite durumu arasındaki ilişki analiz edildi. Bu hastaların demografik verileri ile mortalite durumu analiz edildiğinde yaş ($z=-2,735$; $p<0,01$) ve HT varlığı ($\chi^2=14,409$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Kardiyak olay yaşadığı öngörülen hastalarda ölen hastaların yaşları daha ileri idi ve ölen hastalarda hipertansiyon daha yüksek oranda görülmekteydi. Cinsiyet, yoğun bakım ünitesinde yatış günü, BMI, sigara kullanımı, DM, KVH, SVH ile mortalite durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Bulgular tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Kardiyak Olay Yaşayan Hastalarda Demografik Veriler ile Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi

		Yaşayan (n:39)		Ölen (n:72)		Test	P değeri
Yaş		63,3±14,2	65	70,7±13,6	73	z=-2,735	,006
Cinsiyet, (n, %)	Erkek	20	%51,3	46	%63,9	x ² =1,668	,197
	Kadın	19	%48,7	26	%36,1		
Yatış süresi		11,3±6,6	10	13±6,6	12	z=-1,411	,158
BMI		29,9±6,1	27,7	28,9±6,9	29	z=-,680	,497
Sigara kullanımı, (n, Yok %)		22	%56,4	47	%65,3	x ² =,846	,358
	Var	17	%43,6	25	%34,7		
Ek hastalık, (n, %)							
Hipertansiyon	Yok	22	%56,4	15	%20,8	x ² =14,40	,000
	Var	17	%43,6	57	%79,2		
Diyabetes mellitus	Yok	19	%48,7	28	%38,9	x ² =1,001	,317
	Var	20	%51,3	44	%61,1		
Kardiyovasküler hastalık	Yok	29	%74,4	51	%70,8	x ² =,156	,693
	Var	10	%25,6	21	%29,2		
Serebrovasküler hastalık	Yok	36	%92,3	64	%88,9	x ² =,331	,744
	Var	3	%7,7	8	%11,1		

Kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz hastalar ile diğer hastaların yoğun bakım ünitesi takibine başlandığı gün kaydedilen APACHE II, SOFA skorları, kalp hızları, KB değerleri, parmak ucu satürasyon değerleri, yoğun bakım takibine alındığı gün inotrop kullanıp kullanmadığı, İMV uygulanıp uygulanmadığı, sitokin fırtınası varlığı ve yoğun bakım takiplerinde COVID-19' a yönelik verilen tedavileri ile mortalite durumu arasındaki ilişki analiz edildi. Bulgular tablo 25'te gösterilmiştir. Analiz sonuçlarına göre APACHE II skoru ($z=-4,383$; $p<0,01$), SOFA skoru ($z=-4,582$; $p<0,01$), SpO2 değerleri ($z=-4,712$; $p<0,01$), inotrop kullanımı ($\chi^2=5,508$; $p<0,05$), sitokin fırtınası varlığı ($\chi^2=10,553$; $p<0,01$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu. Bulgulara göre kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz hastalarda ölenlerin APACHE II ve SOFA skorları daha yüksekken SpO2 değerleri daha düşüktü. Ölen hastalarda inotrop kullanımı ve sitokin fırtınası görülme oranı daha yüksekti. Diğer verilerle anlamlı bir sonuç elde edilmedi ($p>0,05$).

Kardiyak olay yaşadığını düşündüğümüz hastaların giriş laboratuvar değerleri ile mortalite durumu karşılaştırıldı. Bulgular tablo 26'da gösterildi. Analiz sonuçlarına göre üre ($z=-3,839$; $p<0,01$), kreatinin ($z=-3,197$; $p<0,01$), albümin ($t=3,565$; $p<0,01$), LDH ($z=-3,052$; $p<0,01$), ferritin ($z=-3,851$; $p<0,01$), D-dimer ($z=-2,579$; $p<0,05$), nötrofil ($z=-2,795$; $p<0,01$), lenfosit ($z=-3,559$; $p<0,01$), N/L ($z=-4,837$; $p<0,01$), CRP ($z=-2,781$; $p<0,01$), prokalsitonin ($z=-2,703$; $p<0,01$), HCO₃ ($z=-2,338$; $p<0,01$), PaO₂/FiO₂ ($z=-2,570$; $p<0,05$) değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı. Bu bulgulara göre kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz hastalarda ölen hastaların üre, kreatinin, LDH, ferritin, nötrofil, N/L, CRP, prokalsitonin değerleri daha yüksek iken albümin, lenfosit, HCO₃ ve PaO₂/FiO₂ değerleri daha düşüktü. Diğer laboratuvar bulguları ile mortalite durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 25: Kardiyak Olay Yaşayan Hastaların Yoğun Bakım Verileri ile Mortalite Durumunun Analizi

		Yaşayan (n:32)	Ölen (n:79)	Test	P değeri
APACHE II Skoru		12,1±6,7	10	19,6±8,7 20	z=-4,383 ,000
SOFA Skoru		5,4±2,5	5	8,7±3,9 8	z=-4,582 ,000
Kalp hızı		85,5±12,7	85	86,9±16,2 87	t=-,444 ,658
Sistolik kan basıncı		121,5±16,9	120	121±16 120	t=,148 ,883
Diastolik kan basıncı		70,4±9,9	71	69,8±8,9 70	t=,320 ,750
Ortalama arter basıncı		87,4±10,7	88	86,9±9,4 86,6	t=,282 ,779
SpO2		93,4±4,4	95	86,9±9,4 87	z=-4,712 ,000
İnotrop kullanımı, (n, %)	Yok	38	%97,4	59	%81,9 x ² =5,508 ,018
	Var	1	%2,6	13	%18,1
Sitokin fırtınası, (n, %)	Yok	34	%87,2	41	%56,9 x ² =10,553 ,001
	Var	5	%12,8	31	%43,1
İnvaziv mekanik ventilatör, (n, %)	Yok	22	%56,4	36	%50 x ² =,417 ,519
	Var	17	%43,6	36	%50
Favipravir kullanımı, (n, %)	Yok	8	%20,5	9	%12,5 x ² =1,252 ,263
	Var	31	%79,5	63	%87,5
Hidroksiklorokin kullanımı, (n, %)	Yok	37	%94,9	71	%98,6 x ² =1,345 ,282
	Var	2	%5,1	1	%1,4
İmmün plazma kullanımı, (n, %)	Yok	28	%71,8	39	%54,2 x ² =3,286 ,070
	Var	11	%28,2	33	%45,8
Kolşisin, (n, %)	Yok	35	%89,7	64	%88,9 x ² =,019 ,890
	Var	4	%10,3	8	%11,1
Tocilizumab (n, %)	Yok	37	%94,9	62	%86,1 x ² =2,014 ,135

Tablo 26: Kardiyak Olay Yaşayan Hastaların Laboratuvar Değerleri ile Mortalite Durumunun Analizi

	Yaşayan (n:32)	Ölen (n:79)	Test	P değeri
Glukoz	203,±100,5	178 199,9±70,7	198 z=-,559	,576
Üre	58±33,5	48,3 90,8±56	78,2 z=-3,839	,000
Kreatinin	1,09±0,65	0,9 1,95±1,63	1,3 z=-3,197	,001
Albümin	3,26±0,47	3,26 2,95±0,41	3,05 t=3,565	,001
Sodyum	138,6±4,7	139 139,8±6,4	139 z=-,762	,446
Potasyum	4,29±0,73	4,1 4,25±0,75	4,2 z=-,192	,848
Klor	101,5±5,9	101 102,4±7,1	101,5 z=-,572	,567
Fosfor	3,69±1,2	3,61 3,94±1,61	3,65 z=-,327	,743
Magnezyum	2,09±0,3	2,1 2,16±0,36	2,18 z=-1,032	,302
D. kalsiyum	8,77±0,49	8,85 8,78±0,85	8,81 z=-,086	,931
AST	39±26,3	29,5 195,1±688,1	42,4 z=-1,921	,055
ALT	30,1±25,9	26 136,4±426,3	26 z=-1,202	,229
LDH	437,7±199	413 634,2±500,9	527 z=-3,052	,002
Troponin T	74,2±119,9	28 210,7±529	34,1 z=-1,878	,060
Ferritin	410,4±311,8	334 864,7±645,5	608 z=-3,851	,000
Fibrinojen	650,6±301,4	631 640,5±311,5	631 z=-,102	,919
D-Dimer	1,11±1,23	0,66 1,99±3,51	1,08 z=-2,579	,010
INR	1,19±0,17	1,16 1,34±0,75	1,19 z=-,497	,619
Hemoglobin	11,9±1,8	11,7 11,4±1,99	11,5 t=,773	,234
Trombosit	252,6±91,6	251 249±102,5	235 z=-,386	,699
Nötrofil	9,6±6,1	8,23 12,2±6,4	11,3 z=-2,795	,005
Lenfosit	0,97±0,65	0,72 0,59±0,43	0,5 z=-3,559	,000
Nötrofil/lenfosit	11,8±6,4	11,1 29,8±22,6	22,6 z=-4,837	,000
CRP	8,4±7,1	5,6 12,9±8,8	12 z=-2,781	,005
Sedimentasyon	47,4±32,8	42 56,3±33	56 z=-1,585	,113
Prokalsitonin	4,73±18,1	0,3 5,81±17,8	0,6 z=-2,703	,007
PH	7,40±0,09	7,41 7,36±0,11	7,40 z=-1,719	,086
PaO2	89,6±38,7	77,1 81,1±41,2	70,9 z=-1,430	,153
PCO2	40,1±11,3	38,3 39,6±8,3	38,1 z=-,040	,968
HcO3	24,8±5,5	25,3 22,7±4,68	22,9 z=-2,338	,019
Laktat	1,81±0,89	1,6 2,47±2,23	1,85 z=-1,620	,105
PaO2/FiO2	156,8±108,1	93 99,4±49,4	87,1 z=-2,570	,010

Kardiyak olay yaşadığı öngörülen hastaların EKG çekildiği gün inotrop kullanılıp kullanmadığı, sitokin fırtınası olup olmadığı, KB, KH, SpO2 değerleri

ile kardiyak olaylarla ilişkili olabileceğini düşündüğümüz laboratuvar değerleri kaydedildi ve bunlar ile mortalite durumu arasındaki ilişki analiz edildi. Analiz sonuçlarına göre inotrop kullanımı ($\chi^2=24,354$; $p<0,01$), sitokin fırtınası varlığı ($\chi^2=30,961$; $p<0,01$), ortalama arter kan basıncı ($t=2,276$; $p<0,05$), SpO₂ ($z=-4,698$; $p<0,01$), PaO₂/FiO₂ ($z=-4,142$; $p<0,01$), troponin T ($z=-4,395$; $p<0,01$), D-dimer ($z=-4,670$; $p<0,01$), CRP ($z=-4,084$; $p<0,01$), nötrofil/lenfosit ($z=-5,198$; $p<0,01$), laktat ($z=-2,900$; $p<0,01$), ferritin ($z=-4,488$; $p<0,01$) değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edildi. Buna göre kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz hastalarda ölen hastalar sağ olanlara göre daha fazla inotrop kullanılmaktaydı ve ölen hastalarda daha fazla sitokin fırtınası görülmekteydi. Ölen hastaların OAB, SpO₂, PaO₂/FiO₂ değerleri sağ olanlara göre daha düşük iken troponin T, D-dimer, CRP, N/L, laktat ve ferritin değerleri daha yüksekti. Sistolik KB, diyastolik KB, KH ve fibrinojen değeri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0,05$). Bulgular tablo 27'da gösterilmiştir.

Mortaliteye göre fark ve ilişkileri araştırılan verilerden istatistiksel olarak anlamlı olan verilerinin (yaş, HT varlığı, APACHE II skoru, SOFA skoru, SpO₂, yoğun bakım ünitesine yatış günü inotrop kullanımı, yoğun bakım ünitesine yatış günü sitokin fırtınası varlığı, laboratuvar parametrelerinden yoğun bakım ünitesine yatış günü ölçülen üre, kreatinin, albümin, LDH, ferritin, D-Dimer, nötrofil/lenfosit, nötrofil, lenfosit, prokalsitonin, kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz gün ölçülen 24 saatlik OAB ve SpO₂ ortalaması, kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz gün hesaplanan PaO₂/FiO₂ değeri, kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz gün inotrop kullanımı ve sitokin fırtınası varlığı, kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz gün ölçülen troponin T, D-dimer, CRP, N/L, laktat, ferritin değerleri), mortalite üzerindeki risk durumunu değerlendirmek amacıyla backward lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar tablo 28'de gösterildi.

Tablo 27: Kardiyak Olay Yaşayan Hastaların EKG Çekildiği Gün Ölçülen Verilerinin Analizi

	Yaşayan (n:32)		Ölen (n:79)		Test	P değeri
İnotrop,(n, %)	0	%0	40	%55,6	$\chi^2=24,354$,000
MAS	3	%7,7	45	%62,5	$\chi^2=30,961$,000
Sistolik KB	122,5±18,7	122	115±20,3	114,00	t=1,890	,061
Diyastolik KB	70,7±11,2	70	66,3±11,9	66,00	t=1,895	,061
OAB	88±10	87,6	82,5±13,2	82,00	t=2,276	,025
Kalp hızı	97,9±21,5	92	103,6±25,7	104,50	t=1,180	,240
SPO2	94±4,1	94	87,8±8,2	90,00	z=-4,698	,000
PaO2/FiO2	174,3±104,7	152	99,7±51,2	81,00	z=-4,142	,000
Troponin T	150,7±406	28,2	510,8±1038,2	129,50	z=-4,395	,000
Fibrinojen	548,8±270,6	506,5	581,1287,5±	557,00	z=-,649	,516
DDimer	1,54±2,08	0,7	5,1±8	2,27	z=-4,670	,000
CRP	7,4±7,3	5,1	13,7±9,3	11,00	z=-4,084	,000
N/L	15,7±13,7	11,6	40±38,3	30,50	z=-5,198	,000
Laktat	1,92±1	1,6	4,05±5,8	2,00	z=-2,900	,004
Ferritin	445±362,3	335	1077,5±724	783,00	z=-4,488	,000

Tablo 28: Mortalite Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

	P	β	Exp(β)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Hipertansiyon varlığı	,022	2,495	12,119	1,428	102,838
Albümin	,019	-3,980	,019	,001	,521
Giriş günü ölçülen Nötrofil/Lenfosit	,026	,126	1,134	1,015	1,268
EKG çekildiği gün ölçülen SpO2	,007	-,354	,702	,544	,906
EKG çekildiği gün ölçülen D-dimer	,036	,000	1,000	1,000	1,001

Model istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0,002$) ve modelin açıklayıcılık kat sayısının %83,3 olduğu görüldü. Modelde hipertansiyon varlığı, yoğun bakım ünitesine giriş günü ölçülen albümin ve N/L değeri, kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz gün ölçülen 24 saatlik ortalama SpO2 değeri, kardiyak olay yaşadığını öngördüğümüz gün ölçülen D-dimer değeri anlamlı olarak görülmektedir ($p<0,05$). HT varlığı mortaliteyi 12 kat arttırmaktadır. N/L oranındaki bir birimlik artışın mortaliteyi 1,134 (%95 CI: 1,015-1,268) kat arttırdığı görülmektedir. SpO2 ve albümindeki düşüşler mortaliteyi arttırmaktadır.

4.8. Kardiyak Olayla İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu

Kardiyak olayla ilişkili olabilecek EKG çekildiği gün ölçülen nicel değişkenlerden troponin T ile kalp hızı, sistolik KB, diyastolik KB, OAB, SpO2, PaO2/FiO2, fibrinojen, D-dimer, CRP, N/L, laktat, ferritin, değerleri arasındaki korelasyon incelendi. Troponin T değeri ile diğer değişkenlerin korelasyonuna bakıldığında; CRP ($r=0,277$; $p=0,003$), N/L ($r=0,191$; $p=0,045$), ferritin ($r=0,239$; $p=0,012$) değerleri arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki, D-dimer ($r=0,339$; $p=0,000$) değeri ile arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki, sistolik KB ($r=-0,258$; $p=0,001$), diyastolik KB ($r=-0,199$; $p=0,036$), OAB($r=-0,279$; $p=0,003$) değeri ile arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir ilişki tespit edildi. Bulgular tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29: Kardiyak Olaylarla İlişkili Olabilecek Nicel Verilerin Korelasyonu

	Troponin T	Kalp Hızı	Sistolik Tansiyon	Diastolik Tansiyon	OAB	SpO2	PaO2 /FiO2	Fibrinojen	D-Dimer	CRP	N/L	Laktat	Ferritin	
Troponin T	R	1,000	-,039	-,258	-,199	-,279	,028	,053	,121	,339	,277	,191	,083	,239
	p	.	,685	,006	,036	,003	,770	,578	,213	,000	,003	,045	,389	,012
Kalp Hızı	R	1,000	-,072	,093	,033	-,118	-,176	,109	,122	,148	-,041	,153	,123	
	p	.	,454	,331	,732	,219	,065	,265	,203	,121	,666	,110	,201	
Sistolik Tansiyon	R	1,000	,434	,819	,181	,107	,125	-,223	-,169	-,018	-,416	-,194		
	p	.	,000	,000	,058	,262	,199	,019	,076	,852	,000	,042		
Diastolik Tansiyon	R	1,000	,847	,058	,114	-,064	-,271	-,106	-,074	-,068	,004			
	p	.	,000	,547	,233	,512	,004	,269	,440	,478	,969			
OAB	R	1,000	,120	,122	,054	-,296	-,136	-,085	-,277	-,117				
	p	.	,208	,201	,582	,002	,154	,373	,003	,224				
SpO2	R	1,000	,754	-,017	-,233	-,196	-,299	-,224	-,312					
	p	.	,000	,862	,014	,039	,001	,018	,001					
PaO2/FiO2	R	1,000	-,067	-,206	-,274	-,247	-,159	-,247						
	p	.	,496	,030	,004	,009	,096	,009						
Fibrinojen	R	1,000	-,037	,406	-,054	-,216	-,021							
	p	.	,702	,000	,580	,025	,833							
D-Dimer	R	1,000	,346	,436	,282	,410								
	p	.	,000	,000	,003	,000								
CRP	R	1,000	,190	,127	,354									
	p	.	,046	,186	,000									
N/L	R	1,000	,106	,390										
	p	.	,270	,000										
Laktat	R	1,000	,257											
	p	.	,007											
Ferritin	R	1,000												
	p	.												

5. Tartışma

COVID-19 ile ilişkili kardiyak olaylar, şiddetli hastalığa sıklıkla eşlik etmektedir ve kötü prognostik özelliklere sahiptir. Dalia ve ark. (233), raporladıkları bir meta-analizde; ölen ve şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalarda kardiyak hasarın ve kardiyak aritmi riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir, bu nedenle şiddetli hastalıkla ilgili prognostik faktörleri anlamak kardiyak olayları öngörmede özellikle önem arz etmektedir.

Changal ve ark. (13) raporladıkları bir meta-analizde; miyokardiyal hasarın hastanede kalış süresini uzattığını ve mortaliteyi arttırdığını, miyokardiyal hasarı olan hastaların daha yaşlı olduğunu ve miyokardiyal hasarı olan hastalarda HT, KVH, KBH görülme sıklığının arttığını göstermişlerdir. Benzer olarak Shi ve ark. (234-236) hastanede yatan 416 COVID-19 hastasını incelediği bir çalışmada, kardiyak hasarı olan hastaların yaşının daha yüksek olduğunu ve komorbidite görülme oranının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde şüpheli kardiyak olay yaşayan hasta grubunda, yaşamayan hastalara göre yatış süresi, HT görülme sıklığı (%66,7) daha fazla bulunmuştur. Şüpheli kardiyak olay yaşayan hasta grubunda ölen hastaların yaşlarının daha ileri olduğu (ölen hasta medyan:73 yıl, sağ kalan hasta medyan:65 yıl) ve bu hastalarda çoğunlukla HT komorbiditesinin (ölen hastaların %79,2'si) olduğu gösterilmiştir. Literatürden farklı olarak, mortalite oranı şüpheli kardiyak olay yaşayan grupta anlamlı farklılık göstermemekteydi, bunun nedeninin çalışmaya dahil edilen hastaların, şiddetli COVID-19 hastalığına sahip olmasından ve genel çalışma popülasyonunun prognozunun kötü olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kunutsor ve ark. (124) 17 çalışmayı inceleyerek yayınladıkları meta-analizde, kardiyak olaylarda mortalite oranının %0,7 ile %52,4 arasında değişmek olduğunu göstermişlerdir. Bu oran çalışmamızda %64,8 olarak bulunmuştur. Bu durum bize kardiyak olayların tanınması ve tedavisinde geç kaldığımızı düşündürmektedir.

Santosa ve ark. (237). 13 çalışmayı inceleyerek yaptıkları bir meta-analizde, kardiyak hasarın yoğun bakım ihtiyacında artış ve ciddi COVID-19 ile

ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yoğun bakım takiplerinde prognozu öngörmede skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemlerinden APACHE II ve SOFA skoru yoğun bakım takibine alınan hastaların prognozunu tahmin etmedeki yeri araştırılmış, şiddetli hastalık ve mortalitede skorlar oldukça yüksek bulunmuştur (221-223). Çalışmamızda şüpheli kardiyak olay yaşayan hastalarda, ölen hastaların APACHE II (ölen hasta medyan:20-sağ kalan hasta medyan:10) ve SOFA skorlarının (ölen hasta medyan:8, sağ kalan hasta medyan:5) belirgin şekilde sağ kalan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak troponin T değeri ile APACHE II Skoru ($r=0,381$; $p=0,000$) ve SOFA Skoru ($r=0,385$; $p=0,000$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde kardiyak olay yaşayan hastaların prognozunun daha kötü olduğunu düşünmekteyiz.

Troponin değeri COVID-19 hastalarında olmayanlara göre 4 kat artmaktadır (62). Vakhshoori M ve ark. (191) 1,394 COVID-19 hastasını inceleyerek raporladıkları bir meta-analizde, hastaların %13'ünde troponin seviyelerinin yüksek olduğunu, ölen veya şiddetli COVID-19'u olan hastaların, daha yüksek miyokard hasarı yüzdelerine sahip olduğunu ortaya koydular. Sahranavard ve ark. (239) 22 çalışma inceleyerek, 4,157 hasta dahil ederek yayınladıkları bir meta-analizde, hastaların %15,2'sinde kardiyak troponin I değerinin yüksek olduğunu ve troponin I yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Wibowo ve ark. (240) 12,262 COVID-19 hastasını inceleyerek yayınladıkları bir meta-analizde ise hastaların %31'inde troponin yüksekliği olduğunu ve benzer şekilde troponin yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda literatüre benzer olarak troponin T yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Şüpheli kardiyak olay yaşadığını düşündüğümüz gruptaki hastaların troponin T değerlerinin daha yüksek olduğu ve troponin T değerlerinin bu grupta tekrarlı ölçümlerde belirgin artış gösterdiği bulunmuştur. Buna ek olarak şüpheli kardiyak olay yaşayan hasta grubunda EKG çekildiği gün kaydettiğimiz troponin T değerleri literatüre benzer olarak ölen hastalarda (ölen medyan:130-sağ kalan medyan:28) önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Troponin T seviyelerindeki belirgin artışın miyokard hasarını göstermede belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sitokin fırtınası şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkilidir (228,229,245). Chen ve ark. (244) kardiyak yaralanması olan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda, plazma IL-6 seviyesinin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda şüpheli kardiyak olay yaşayan hastalarda ölen hastaların %86,1'sında yoğun bakım ünitesine yatış günü, %93,8'inde ise EKG çekildiği gün sitokin fırtınasının görüldüğü, sitokin fırtınası olan hastalarda troponin T değerlerinin (sitokin fırtınası olan medyan:643-sitokin fırtınası olmayan medyan:186, $p<0,001$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle literatüre benzer şekilde sitokin fırtınasının miyokard hasarı nedenlerinden biri olduğunu ve sitokin fırtınası varlığının kötü prognozla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Miyokard hasarından sorumlu diğer bir mekanizmanın, hiper koagülabilité olduğu düşünülmektedir. Guzik ve ark. (16) hastaneye yatıştan sonra kardiyak hasarın (cTnl ve NT-proBNP) ve pıhtılaşma anormalliklerinin (D-dimer) erken değerlendirilmesinin ve sürekli izlenmesinin, kalp hasarı olan hastaları belirleyebileceğini ve COVID-19 komplikasyonlarını öngörebileceğini raporlamışlardır. Çalışmamızda şüpheli kardiyak olay yaşadığını düşündüğümüz gruptaki hastaların koagülasyon parametrelerinden D-dimer (olay var medyan:0,8-olay yokmedyan:0,81), fibrinojen (olay var medyan :631-olay yok medyan:608), INR (olay var medyan:1,19-olay yok medyan:1,15) değerlerinin daha yüksek olduğu, D-dimer değerlerinin tekrarlayan ölçümlerde yükseldiği ve D-dimer (ölen medyan:2,27-sağ kalan medyan:0,7) ile fibrinojen (ölen medyan:557-sağ kalan medyan:507) değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, troponin T değerleri ile D-dimer ($r=0,339$; $p=0,000$) değerleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç miyokard hasarın mekanizmasında mikro trombüslerin, tromboembolik olaylardan kaynaklanabileceğini ve literatüre benzer şekilde COVID-19' a bağlı kardiyak hasarda tromboembolik olayların önemli bir rol oynadığını ve kötü prognoza neden olduğunu bize göstermektedir.

Miyokard hasarının ARDS'nin neden olduğu devam eden hipoksi ile ilişkili artan kardiyometabolik talepten kaynaklandığı da görülmüştür (189,246) ancak Santosa ve ark. (237) 13 çalışmayı inceleyerek yaptıkları bir meta-

analizde, kardiyak hasarın ARDS riskinde anlamlı bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Basal ve ark. (238) 3,175 hastayı dahil ederek raporladıkları bir meta-analizde, ARDS ile kardiyak hasar arasında belirgin bir ilişki gösterilmemiştir. Çalışmamızda da buna benzer şekilde ARDS şiddeti ile miyokardiyal hasar arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hemodinamik parametreleri incelediğimizde ise çalışmamızda şüpheli kardiyak olay yaşayan grupta EKG çekildiği gün ölçülen diyastolik ve OAB giriş ölçümlerine göre daha düşüktü. KH giriş ölçümlerine göre daha yüksekti. EKG çekildiği gün ölçülen OAB (ölen medyan :66, sağ medyan:70) ise ölen hastalarda belirgin şekilde daha düşüktü ve şüpheli kardiyak olay yaşayan hastaların %92,8'i yoğun bakım ünitesine yatışlarında %100'ü ise EKG çekildiği gün inotrop kullanmaktaydı. Organ perfüzyonunu bozan hemodinamik instabilitenin kardiyak hasar gelişimine neden olan etkenlerden biri olduğunu düşünmekteyiz.

Kortikosteroidler, antiviral ilaçlar ve immünolojik ajanlar gibi bazı ilaçların kardiyotoksik yan etkileri olabilmekle birlikte çalışmamızda COVID-19'la ilgili kullanılan ilaçlardan favipiravir, hidroksiklorokin, immün plazma, tocilizumab kullanımının miyokard hasarını kötüleştirdiği ile ilgili bir ilişki bulunamamıştır.

Henry ve ark. (229) şiddetli ve ölümcül hastalığı olan hastalarda, lökosit sayısının önemli ölçüde arttığını, lenfosit ve trombosit sayılarının azaldığını, inflamasyon, kalp ve kas hasarı, karaciğer ve böbrek fonksiyonu ve pıhtılaşma biyobelirteçlerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Buna benzer birçok çalışmada bu belirteçler şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (33,73,78-81,89,91,94,220,224-226,229-232). Toraih ve ark. (241)17,794 hastayı dahil ederek raporladıkları bir meta-analizde; AST ve kardiyak troponin I değerlerinin şiddetli hastalık, mortalite ve kardiyak hasarı göstermede daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Parohan ve ark. (219) yayınladıkları bir meta-analizde LDH ve kreatin kinaz-MB değerlerinin; şiddetli hastalıkla, buna ek olarak LDH, kardiyak troponin I ve miyoglobulin değerlerinin; mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda şiddetli hastalıkla ilgili belirteçler ile kardiyak olay arasındaki ilişkiye baktığımızda; şüpheli kardiyak olay yaşayan hasta grubunda prognozu tahmin edebilmek için analiz ettiğimiz yoğun bakıma yatış günü kaydettiğimiz

laboratuvar parametrelerinden üre (ölen medyan:78,2-sağ kalan medyan:48,3), kreatin (ölen medyan:1,3-sağ kalan medyan:0,9), LDH (ölen medyan:527-sağ kalan medyan:413), nötrofil (ölen medyan:11,3-sağ kalan medyan:8,23), N/L (ölen medyan:22,6-sağ kalan medyan:11,1), CRP (ölen medyan:12-sağ kalan medyan:5,6), prokalsitonin (ölen medyan:0,6-sağ kalan medyan:0,3) değerlerinin ölen hasta grubunda daha yüksek, lenfosit (ölen medyan:0,5-sağ kalan medyan:0,72), albümin (ölen :2,95±0,4-sağ kalan:3,26±0,47, HCO₃ (ölen medyan:22,9-sağ kalan medyan:25,3) değerlerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, bu hasta grubunda EKG çekildiği gün kaydedilen biyobelirteçlerden troponin T (ölen medyan:130-sağ kalan medyan:28), D-dimer (ölen medyan:2,27-sağ kalan medyan:0,7), fibrinojen (ölen medyan:557-sağ kalan medyan:507), CRP (ölen medyan:11-sağ kalan medyan:5,1), N/L (ölen medyan:30,5-sağ kalan medyan:11,6), laktat (ölen medyan:2-sağ kalan medyan:1,6), ferritin (ölen medyan:783-sağ kalan medyan:335) değerleri ölen hastalarda belirgin daha yüksek bulunmuştur. Tekrarlı ölçümlere baktığımızda çalışmamızda şüpheli kardiyak olay yaşayan grupta EKG çekildiği gün ölçülen troponin T, D-dimer, N/L oranı, ferritin değerleri giriş günü yapılan ölçümlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara ek olarak miyokard hasarını belirlemede kullandığımız troponin T ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon incelendiğinde; troponin T ile yoğun bakıma yatış sırasında kaydedilen nötrofil ($r=0,136$; $p=0,024$) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki, prokalsitonin ($r=0,521$; $p=0,000$) ile arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki, albümin ($r=-0,196$; $p=0,006$) ile arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir ilişki ve troponin T ile şüpheli kardiyak olay yaşayan grupta EKG çekildiği gün kaydedilen CRP ($r=0,277$; $p=0,003$), N/L ($r=0,191$; $p=0,045$), ferritin ($r=0,239$; $p=0,012$) değerleri arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Bu akut faz reaktanları şiddetli hastalıkta kötü prognoza işaret etmektedir, bu sonuç miyokard hasarını öngörmeye akut faz reaktanların kullanılabileceğini ve ek sistemik enfeksiyonları önlemenin miyokard hasarı riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Troponin t ile yoğun bakıma yatış sırasında kaydedilen üre ($r=0,374$; $p=0,000$), kreatinin ($r=0,562$; $p=0,000$) ile arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki ve hemoglobin ($r=-0,196$; $p=0,006$) ile arasında negatif yönde

zayıf düzeyde bir ilişki tespit edildi. Bu sonuç bize böbrek yetmezliğinin ve aneminin miyokard hasarını kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunda görülen inflamatuvar stres aterosklerotik plak instabilitesine ve plak rüptürüne neden olabilir (19). Koroner tromboz ayrıca COVID-19 hastalarında AKS'nin olası nedeni olarak tanımlanmıştır (192). Bangalore S ve ark. (193) yayınladıkları bir vaka serisinde; 10 hastada başvuru anında ST-segment elevasyonu, diğer 8 hastada ise hastanede yatış sırasında ST değişiklikleri geliştiği, 9 hastaya koroner anjiyografi yapıldığı ve 6 hastada obstrüktif hastalık saptandığı; bu 6 hastanın 5'inde perkütan koroner girişim gerektiği, genel olarak, 8 hastaya akut MI teşhisi konduğu ve diğer 10 hastada, koroner olmayan miyokard hasarı olduğu, hastanedeyken vefat eden 13 hastanın (%72), 4'ünde MI, diğer 9'unda koroner olmayan miyokard yaralanması olduğunu göstermişlerdir. Kite TA ve ark. (194) COVID-19'a sahip 144 ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) ve 121 ST-segment yükselmez akut koroner sendrom (NSTEMI-AKS) hastasının, İngiliz Kardiyovasküler Müdahale Derneği/Miyokardiyal İskemi Ulusal Denetim Projesi veri tabanından oluşturdukları, COVID-19 olmayan AKS'si olan hastalar ile karşılaştırarak yaptıkları bir prospektif çalışmada; COVID-19 olan hastaların, semptom kabul sürelerinin belirgin uzun olduğunu, mortalitelerinin daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda, kardiyojenik şok gelişme sıklığının daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda hastaların %3,6'sında ST elevasyonu, %3,1'inde ST çökmesi, %9,3'ünde T negatifliği görülmüştür. Ek olarak ST çökmesi gözlenen hastaların troponin T değerleri belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur (medyan:152-29). ST elevasyonu olan hastalarda ise belirgin yüksek troponin T seviyelerine (medyan:234-29) ek olarak N/L oranı belirgin düşük (9,1-16,6) ve lenfosit sayısı belirgin yüksek (1,1-0,59) bulunmuştur. Bu durum şiddetli hastalık ile ilişkili olmadan da COVID-19'un plak rüptürüne ve AKS gelişimine neden olabileceğini gösterebilir.

COVID-19'lu hastalarda, hipoksi ve ARDS'ye bağlı olarak pulmoner hipertansiyona sekonder sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Bir merkezde yatarak tedavi gören 105 COVID-19 hastasından oluşan bir kohortta, entübe hastaların

%31'inde sağ ventrikül genişlemesinin bulunduğu gösterilmiştir ve sağ ventrikül genişlemesi olan COVID-19 hastalarının %66'sında, sağ ventrikül büyümesi olmayan COVID-19 hastalarının ise %5'inde sağ ventriküler hipokinezi gözlenmiştir (204). Corica ve ark. (242) yaptıkları, 29 çalışmayı içeren bir meta-analizde; sağ ventrikül disfonksiyonunun oranının %20,4 olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Zuin ve ark. (247) 6 çalışma ve 1904 hastayı dahil ederek raporladıkları bir meta-analizde; hastaların %7,8'inin EKG'sinde RBB olduğunu ve RBB bulgusunu mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda hastaların %6,8'inde EKG'de RBB görülmüştür. Şiddetli hastalıkla ilişki parametrelerden yalnızca N/L (RBB olan medyan:29-RBB olmayan medyan:15,1) yüksekliği ile RBB arasında belirgin bir ilişki bulunmasına rağmen RBB olan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. RBB; sağ kalp yetmezliğinin ve sağ ventrikül yüklenmesinin EKG bulgusu olarak yaygın olarak görülmektedir (247). Çalışmamızdaki RBB ile mortalite arasındaki ilişki olması COVID-19'un sağ kalp yetmezliğini kötüleştirmesine bağlanabilir ancak sağ kalp yetmezliğinin ileri inceleme ile tanınmasında yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Wuhan'da hastaneye yatırılan 138 COVID-19 hastasının raporunda, spesifik aritmi türleri tanımlanmamasına rağmen, hastaların %17'sinde kardiyak aritmi olduğu gösterilmiştir (43). Bertini ve ark. (202) yayınladıkları bir çalışmada, hastanede yatan kritik COVID-19 hastalarının %93'ünde anormal EKG bulguları olduğu gösterilmiştir. Aritmi görülen hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir (203). Garcia-zamaro ve ark. (21) 28 çalışmayı dahil ederek yayınladıkları bir meta-analizde; kardiyak aritmisi olan COVID-19 hastalarının prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda literatüre benzer olarak EKG'de anormal bulgu varlığının mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (%65,1). EKG bulgusu olan hastaların risk faktörleri incelendiğinde; EKG bulgusu olan hastaların yaşının (olan medyan:72 olmayan:68) daha ileri, APACHE II (olan medyan:17-olmayan medyan:13) ve SOFA skorlarının (olan medyan:7, olmayan medyan:5) daha yüksek olduğu, diyabet (%58,7), hipertansiyon (%66,1) görülme sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. EKG bulgusu olan hastalarda prognostik

biyobelirteçlerden üre (olan medyan: 75-olmayan medyan:51), troponin T (olan medyan:32- olmayan medyan 24), D-dimer (olan medyan:0,9-olmayan 0,6), INR (olan medyan :1,2- olmayan medyan:1,13) değerlerinin daha yüksek, fibrinojen (olan medyan:574-olmayan medyan:682) değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar literatüre benzer şekilde, miyokard hasarının şiddetli hastalıkla ilişkili olduğunu, kardiyovasküler risk faktörlerinin ve tromboembolik olayların miyokard hasarı riskini arttığını desteklemektedir. EKG bulgusu farklı mekanizmalardan ortaya çıkabilse de öncelikle miyokard hasarını yansıttığını ve EKG bulgusu olan hastaların daha kötü prognozlu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda immun plazma tedavisi alan hastalarda EKG bulgusunun daha az sıklıkla görüldüğü bulunmuştur. İmmun plazmadan türetilen antikolar, virüs replikasyonunu önlemek için kompleman aktivasyonuna ve fagositoz sürecine yardımcı olabilir (180). COVID-19 erken döneminde kullanımı önerilmiştir. Yapılan bir meta analizde immun plazma kullanımının hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon kullanımı, klinik iyileşme veya klinik bozulma ile anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (181). Bu nedenle immun plazma kullanımının kardiyak hasarı önlemesi ile ilgili daha çok araştırmaya gerek duyulduğunu düşünmekteyiz.

Sinüs taşikardisi, hipovolemi, hipoperfüzyon, hipoksi, yüksek vücut ısısı, ağrı ve anksiyete gibi olağan nedenlerden kaynaklanan, hasta COVID-19 hastasında karşılaşılan en yaygın SVT'dir, sinüs taşikardisinden sonra AF en sık görülen SVT'dir (206,207). Hem sinüs taşikardisi hem de AF, COVID-19'da hastalık şiddeti, miyokard hasarı ve kötü sonuçların bağımsız öngörücüleridir (206). Randy ve ark. (243) 171 COVID-19 hastası ile yaptıkları bir çalışmada AF bulgusunun mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir. Chen ve ark. (248) af ve mortaliteyi araştırdıkları bir meta-analizde; AF bulgusunun mortalite ve invaziv mekanik ventilatör kullanımı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak AF (%30) sinüs taşikardisinden daha sık görülmekteydi. Sinüs taşikardisinin anksiyete, anemi, ateş, enfeksiyon gibi birçok nedeni mevcuttur. Yoğun bakım takiplerimizde, rutin EKG takibi yapılmamaktaydı, kardiyak olay yaşadığından şüphelendiğimiz hastalara EKG çekilmekteydi. Bu da sinüs taşikardisi görülen hastaların büyük çoğunluğunun atlanmasına yol

açmış olabilir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde, AF mortalite ve İMV kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların risk faktörleri ve prognostik verileri incelendiğinde; AF ileri yaş (af olan medyan:76- af olmayan medyan:65), APACHE II skoru (af olan medyan:20- af olmayan medyan:13) ve SOFA skoru (af olan medyan:9- af olmayan medyan:6) yüksekliği, HT (%72,4), inotrop kullanımı (%61,5) ile ilişkili bulunmuştur. Prognozla ilişkili olabilecek biyobelirteçler incelendiğinde ise AF bulgusu olan hastalarda üre (af olan medyan:82- af olmayan medyan:52), kreatin (af olan medyan:1,3- af olmayan medyan:0,97), troponin T (af olan medyan:56- af olmayan medyan:25), prokalsitonin (af olan medyan:0,8- af olmayan medyan:0,3) değerlerinin yüksek olduğu ve albümin (af olan:2,9±,5- af olmayan:3,1±,5) değerlerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle EKG’de AF varlığının şiddetli hastalıkla ve kardiyak olaylarla ilişkili olabilecek EKG bulgusu olduğunu ve AF görülen hastaların şiddetli hastalık açısından yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. AF bulgusu olan hastalarda COVID-19 ilişkili sitokin fırtınasında kullanılan tocilizumab daha az kullanılmıştı (%1,7). Bu sonuç anti-sitokin tedavi kullanımının AF gelişmesini önleyici bir tedavi olabileceğini düşündürmekle birlikte, COVID-19’da kardiyak olaylarda tocilizumabın yeri ile ilgili ileri araştırmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %13’ünden fazlasında QT aralığı uzaması meydana gelebilir ve daha önce COVID-19 için kullanılan bazı ilaçlar, klorokin, hidroksiklorokin ve azitromisin dahil olmak üzere QT aralığını uzatabilir (214-216). QT aralığının uzaması, yoğun bakım ünitesine kabul gerektiren daha kritik hastalıkların yanı sıra kardiyak yaralanma ve mortalite ile ilişkilidir (217,218). Çalışmamızda hastaların %28’inde QTc uzamasının olduğunu bulunmuştur, literatürün aksine uzun QT’nin mortalite ile ilişkisi saptanamamıştır. COVID-19 hastalarının %12’sinde başvuru sırasında veya hastanede yatış sırasında sol ve sağ dal blokları oluşabilir (202,205). Çalışmamızda LBB hastaların %9,8’inde görülmekteydi, bu hastaların yaşının (LBB olan medyan:76- LBB olmayan medyan:70) daha yüksek olduğu ve KVH görülme sıklığını daha yüksek olduğu bulunmuştur (%52,6). Prognozla ilişkili olabilecek biyobelirteçler incelendiğinde ise LBB olan hastalarda üre (LBB olan

medyan:84- LBB olmayan medyan:28,5), kreatin (LBB olan medyan:1,6- LBB olmayan medyan:1), troponin T (LBB olan medyan:84- LBB olmayan medyan:28,5) değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç bize LBB bulgusunun şiddetli hastalıkla ilişkili kardiyak hasarını öngörmede dikkat edilmesi gereken bir EKG bulgusu olduğunu düşünmektedir.



6. Sonuç ve Öneriler

COVID-19'lu hastalarda miyokard hasarı kötü prognozla ilişkilidir. Yoğun bakımda kalış süresini uzatmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle miyokard hasarına erken tanı konulması önemlidir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü ve risk faktörleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, belirti ve semptomlara dikkat edilmeli ve ilgili laboratuvar parametrelerinde bozukluklar klinisyenleri yüksek riskli hastaya karşı uyarmalıdır. Yoğun bakımda EKG takibi rutin prosedürlere eklenmelidir. Gereğinde ileri kardiyak inceleme yapılmalıdır. EKG'de atriyal fibrilasyon ve/veya sol dal bloğu varlığı, şiddetli hastalıkla ilişkilidir. Sağ dal bloğu mortalite ile ilişkili olup hastalar sağ kalp yetmezliği açısından yakın takip edilmelidir. Özellikle tedavide aritmojen ajanlar kullanılıyorsa QTC uzaması sıklıkla görülebildiğinden her hastanın QTC uzunluğu kaydedilmeli ve malign aritmiler açısından takip edilmelidir. Çalışmamızdaki analizler sonucunda, prognozu öngörmede; üre, kreatinin, LDH, nötrofil, N/L, CRP, ferritin, prokalsitonin, D-dimer, laktat yüksekliği ile lenfosit ve albümin düşüklüğünün kullanılabileceğini, kardiyak olayları ön görmede troponin T, D-dimer, N/L, ferritin ve prokalsitonin yüksekliğinin daha güçlü belirteçler olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte kardiyak olayları ön gördürücü biyobelirteçleri tanımlayabilmek için ileri analizlere ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Miyokard hasarı ile sonuçlanabilecek hipoksi, hemodinamik instabilite, sitokin fırtınası, tromboembolik olayların hızlı tanınması ve erken müdahale edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

7. Kaynaklar

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, DiNapoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 Jan-.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu R, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Cao GF, Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019, N. Engl. J. Med. 382 (2020) 727– 733.
3. World Health Organization. Director General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr 2020;63:119–24.
5. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses 2012;4:1011–33.
6. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020;5:562–9.
7. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020;46:586–90.
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019

(COVID-19) From publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;Mar 10

9. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–207.

10. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020;Mar 5.

11. Akbari A, Fathabadi A, Razmi M, Zarifian A, Amiri M, Ghodsi A, Moradi EV. Characteristics, risk factors, and outcomes associated with readmission in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis *Am J Emerg Med* . 2022 Feb;52:166-173.

12. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, Kurniawan A. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. *IJC Heart & Vasculature* 29 (2020) 100557.

13. Changal K, Veria S, Mack S, Paternite D, Sheikh SA, Patel M, Mir T, Sheikh M, Ramanathan PK. Myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective study, systematic review, and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* (2021) 21:626.

14. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS, *Eur. J. Clin. Invest.* 39 (7) (2009) 618–625.

15. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary

injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *CardiovascPathol.* 2020;47:107228.

16. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *CardiovascRes.* 2020;116(10):1666-1687.

17. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:763-771.

18. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, Wysokinski WE, McBane RD 2nd. Thrombo-inflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Feb 8.

19. Khawaja SA, Mohan P, Jabbour R, Bampouri T, Bowsher G, Hassan AMM, Huq F, Baghdasaryan L, Wang B, Sethi A, Sen S, Petraco R, Ruparelia N, Nijjer S, Malik I, Foale R, Bellamy M, Kooner J, Rana B, Cole G, Sutaria N, Kanaganayagam G, Nihoyannopoulos P, Fox K, Plymen C, Pabari P, Howard L, Davies R, Haji G, Lo Giudice F, Kanagaratnam P, Anderson J, Chukwuemeka A, Khamis R, Varnava A, Baker CSR, Francis DP, Asaria P, Al-Lamee R, Mikhail GW. COVID-19 and its impact on the cardiovascular system. *Open Heart* 2021;8:e001472.

20. Nemati R, Ganjoo M, Jadidi F, Tanha A, Baghbani R. Electrocardiography in early diagnosis of cardiovascular complications of COVID-19; a systematic literature review. *Archives of academic emergency medicine.* 2021;9(1): e10

21. Garcia-Zamora S, Lee S, Haseeb S, Bazoukis G, Tse G, Alvarez-Garcia J, Gul EE, Çinier G, Alexander B, Martins Pinto-Filho M, Liu T,

Baranchuk A. Arrhythmias and electrocardiographic findings in Coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* . 2021 Jun;44(6):1062-1074.

22. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, Visca D, Marazzato J, Palmiotto G, Feci D, Reboldi G, Fabbri LM, Verdecchia P. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *European journal of internal medicine*. 2020;78:101-6.

23. McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, Choi JJ, Safford MM, Okin PM. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *Journal of cardiac failure*. 2020;26(7):626-32.

24. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92;401-2.

25. Parakevis D, Kostavi EG, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virüs (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 2020;79:104212.

26. World Health Organization. COVID-19 Dashboard. Erişim:[<https://covid19.who.int/>]. Erişim tarihi: 07.04.2022

27. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 bilgilendirme platformu. Erişim:[<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>]. Erişim tarihi: 22.07.2022.

28. Meskini M, Rezghi Rami M, Maroofi P, Ghosh S, Siadat SD, Sheikhpour M. An Overview on the Epidemiology and Immunology of COVID-19. *J Infect Public Health*. 2021 Oct;14(10):1284-1298.

29. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69.

30. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177.

31. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 1;180(9):1156-1163.

32. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Sep;26(9):1491-1493.

33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

34. Wu Z, McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JM. JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.

35. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG,

Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052-2059.

36. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:343.

37. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, Solomon SD. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. JAMA Intern Med. 2020 Sep 9;181(3):379-81.

38. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers. Erişim: [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>]. Erişim tarihi: 01.03.2022.

39. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020; 323:1775.

40. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 19;69(24):759-765.

41. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ. 2020 May 25;11(1):29.

42. Guan Wj, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu

SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.

43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.

44. 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):1054-1062.

45. Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis*. 2006 Dec;12(12):1834-40.

46. Cui J, Li F, She ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192.

47. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020.

48. Brian DA, Baric RC. Coronavirus genome structure and replication. In: Enjuanes L, editor. *Coronavirus replication and reverse genetics*. Berlin (Germany): Springer, 2005:1-30.

49. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronaviruses: classifying 2019-nCoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.

50. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, Jiang YZ, Xiong Y, Li YJ, Li XW, Li H, Fan GH, Gu XY, Xiao Y, Gao H, Xu JY, Yang F, Wang XM, Wu C, Chen L, Liu YW, Liu B, Yang J, Wang XR, Dong J, Li L, Huang CL, Zhao JP, Hu Y, Cheng ZS, Liu LL, Qian ZH, Qin C, Jin Q, Cao B, Wang JW.

Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1015-1024

51. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020;382:760.

52. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Erişim: [<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>]. Erişim tarihi:07.04.2022

53. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020 Jul;108(1):17-41.

54. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 Allergy. 2020 Jul;75(7):1564-1581.

55. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):389-391.

56. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128

57. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, van der Hoeven H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020 Apr 27;9:e57555.

58. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung

inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 March-April;;34(2):327-331.

59. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020 Sep;41(9):1141-1149

60. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116(6):1097-100.

61. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2130.

62. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811-818.

63. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 23;72(17):2071-2081.

64. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33.

65. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:101-115.

66. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020 Jul 13;24(1):422.

67. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

68. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, Vunnam SR. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jul;128:104386.

69. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 *Intensive Care Med.* 2020 Jul;46(7):1339-1348.

70. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-2261.

71. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):81-95.

72. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, Louca P, May A, Figueiredo JC, Hu C, Molteni E, Canas L, Österdahl MF, Modat M, Sudre CH, Fox B, Hammers A, Wolf J, Capdevila J, Chan AT, David SP, Steves CJ, Ourselin S, Spector TD. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during

periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022 Apr 23;399(10335):1618-1624.

73. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513.

74. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, Li S, Jiang F. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Oct 1;138(10):1079-1086.

75. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, Guérin O, Gavazzi G. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 1;72(3):490-494.

76. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213.

77. Atieh Pourbagheri-Sigaroodi, Davood Bashash, Fatemeh Fateh, Hassan Abolghasemi. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov; 510: 475–482. Published online 2020 Aug 14.

78. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19):A multi-center study in Wenzhou city, 0Zhejiang, China.. *J Infect*. 2020 Apr;80(4):388-393.

79. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV

infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):364-374

80. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, Xue H, Lin Y, Zhang M, Sun Y, Yang Z, Shi J, Wang Y, Zhou C, Dong Y, Liu P, Dudek SM, Xiao Z, Lu H, Peng L. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, ChinamedRxiv. 2020 Mar 6:2020.03.04.20030395.

81. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, Huang H, Li C Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features.. *Invest Radiol.* 2020 May;55(5):257-261.

82. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Feb 6;43(0):E005.

83. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in Northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020.

84. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368.

85. Zhang GQ, Hu C, Luo LJ, Fang F, Chen YF, Li JG, Peng ZY, Pan H. Clinical features and treatment of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China (2/27/2020) China. 2020.

86. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet. Infect. Dis.* 2020.

87. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020.

88. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809–815.

89. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, Jiang B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet*. 2020.

90. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020:1–3.

91. Yang AP, Liu J, Tao W, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol*. 2020:106504.

92. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J. Med. Virol*. 2020.

93. Lippi G, Plebani M, Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*. 2020.

94. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost*. 2020.

95. Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, Shuang W, Yan D, Jing L, Liu HG. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Med. J. Chin*. 2019:2020.

96. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab. Invest.* 2019;2020:1–7.

97. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, Liang Y, Ding X, Tan G, Tang S. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm. Res.* 2020;1–8.

98. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, Daniels CJ. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol.* 2021 Jan 1;6(1):116-118.

99. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E72-E78.

100. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol.* March 2020:1-8.

101. Ng MY, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, Lui MM, Lo CS, Leung B, Khong PL, Hui CK, Yuen KY, Kuo MD. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(1):e200034.

102. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Erişim: [<https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>]. Erişim tarihi: 01.04.2020.

103. 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.

104. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425-434.

105. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. *AJR Am J Roentgenol*. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. 2020 May;214(5):1072-1077.

106. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6129-6138.

107. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020 Jun;17(6):701-709.

108. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J, Jiang XL, Zeng QH, Eggin TK, Hu PF, Agarwal S, Xie FF, Li S, Healey T, Atalay MK, Liao WH. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E46-E54.

109. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubinfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788-800.

110. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.

111. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943.

112. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 Dec;588(7839):E35.

113. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors J, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med*. 48, 1358–1364 (2020).

114. Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, Aliberti S, Panigada M, Boscarino M, Gualtierotti R, Rossi F, Palla R, Martinelli I, Grasselli G, Blasi F, Tripodi A. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica*. 2021 May 1;106(5):1472-1475.

115. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020 Jul; 191:148-150.

116. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, Zhang C, Li H, Xia X, Kong S, Liao J, Jia H, Pang X, Song Y, Tian Y, Wang B, Wu C, Yuan H, Zhang Y, Li Y, Sun W, Zhang Y, Zhu S, Wang S, Xie Y, Ge S, Zhang L, Hu Y,

Xie M. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):114-128.

117. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020 Jun;190:62.

118. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1116-1120.

119. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thrombosis Haemost*. 18, 1421–1424 (2020).

120. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184-186.

121. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-1196.

122. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, de Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LEF, Rocha AT, Tramujas L, Santos SV, Diaz DRA, Viana LS, Melro LMG, de Alcântara Chaud MS, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MDA, Lima RGSD, de Souza Dantas VC, Fernandes ACS, Gebara OCE, Hernandez ME, Queiroz DAR, Veiga VC, Canesin MF, de Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazzana MB, Liporace IL, de Oliveira Twardowsky A, Maia LN, Machado FR, de Matos Soeiro A, Conceição-Souza GE, Armaganijan L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LCP, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O. Therapeutic versus

prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263.

123. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, Carrier M, Reynolds HR, Kumar A, Turgeon AF, Kornblith LZ, Kahn SR, Marshall JC, Kim KS, Houston BL, Derde LPG, Cushman M, Tritschler T, Angus DC, Godoy LC, McQuilten Z, Kirwan BA, Farkouh ME, Brooks MM, Lewis RJ, Berry LR, Lorenzi E, Gordon AC, Ahuja T, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Aryal D, Baumann Kreuziger L, Beane A, Bhimani Z, Bihari S, Billett HH, Bond L, Bonten M, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Castellucci LA, Chekuri S, Chen JT, Cheng AC, Chkhikvadze T, Coiffard B, Contreras A, Costantini TW, de Brouwer S, Detry MA, Duggal A, Džavík V, Efron MB, Eng HF, Escobedo J, Estcourt LJ, Everett BM, Fergusson DA, Fitzgerald M, Fowler RA, Froess JD, Fu Z, Galanaud JP, Galen BT, Gandotra S, Girard TD, Goodman AL, Goossens H, Green C, Greenstein YY, Gross PL, Haniffa R, Hegde SM, Hendrickson CM, Higgins AM, Hindenburg AA, Hope AA, Horowitz JM, Horvat CM, Huang DT, Hudock K, Hunt BJ, Husain M, Hyzy RC, Jacobson JR, Jayakumar D, Keller NM, Khan A, Kim Y, Kindzelski A, King AJ, Knudson MM, Kornblith AE, Kutcher ME, Laffan MA, Lamontagne F, Le Gal G, Leeper CM, Leifer ES, Lim G, Gallego Lima F, Linstrum K, Litton E, Lopez-Sendon J, Lothar SA, Marten N, Saud Marinez A, Martinez M, Mateos Garcia E, Mavromichalis S, McAuley DF, McDonald EG, McGlothlin A, McGuinness SP, Middeldorp S, Montgomery SK, Mouncey PR, Murthy S, Nair GB, Nair R, Nichol AD, Nicolau JC, Nunez-Garcia B, Park JJ, Park PK, Parke RL, Parker JC, Parnia S, Paul JD, Pompilio M, Quigley JG, Rosenson RS, Rost NS, Rowan K, Santos FO, Santos M, Santos MO, Satterwhite L, Saunders CT, Schreiber J, Schutgens REG, Seymour CW, Siegal DM, Silva DG Jr, Singhal AB, Slutsky AS, Solvason D, Stanworth SJ, Turner AM, van Bentum-Puijk W, van de Veerdonk FL, van Diepen S, Vazquez-Grande G, Wahid L, Wareham V, Widmer RJ, Wilson JG, Yuriditsky E, Zhong Y, Berry SM, McArthur CJ, Neal MD, Hochman JS, Webb SA, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation with

Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789.

124. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 81, e139–e141 (2020).

125. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690.

126. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Koranik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov;7(11):2221-2230.

127. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Pérez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Fera-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070.

128. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020 Nov;16(11):636-644.

129. Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, Mainali S, Bassetti C, Suarez JI, McNett M; GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2112131.

130. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, DiBiase RM, Jia DT, Balabanov R, Ho SU, Batra A, Liotta EM, Korolnik IJ. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 May;8(5):1073-1085.

131. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-838.

132. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):209-218.

133. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, Mohan S. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun 25;5(8):1149-1160.

134. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec 31;16(1):14-25.

135. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, Lhopitallier L, Sadallah S, Fakhouri F. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):228-231.

136. Karras A, Livrozet M, Lazareth H, Benichou N, Hulot JS, Fayol A, Chauvet S, Jannot AS, Penet MA, Diehl JL, Godier A, Sanchez O, Mirault T, Thervet E, Pallet N. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Feb 23;16(4):514-21.

137. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, Barasch J, Radhakrishnan J, D'Agati V, Markowitz G. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):2158-2167.

138. 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):475-481.

139. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Campion TR Jr, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374.

140. De Wilton A, Nabarro LE, Godbole GS, Chiodini PL, Boyd A, Woods K. Risk of Strongyloides Hyperinfection Syndrome when prescribing dexamethasone in severe COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Mar-Apr; 40:101981.

141. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, Bellani G, Biagioni E, Bonfanti P, Bottino N, Coloretti I, Cutuli SL, De Pascale G, Ferlicca D, Fior G, Forastieri A, Franzetti M, Greco M, Guzzardella A, Linguadoca S, Meschiari M, Messina A, Monti G, Morelli P, Muscatello A, Redaelli S, Stefanini F, Tonetti T, Antonelli M, Cecconi M, Foti G, Fumagalli R, Girardis M, Ranieri M, Viale P, Raviglione M, Pesenti A, Gori A, Bandera A. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021 Aug;160(2):454-465.

142. Cron RQ. Coronavirus is the trigger, but the immune response is deadly. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7): e370-e371.

143. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:25-32.
144. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):424-432.
145. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen MM, Halyabar O, Hoyt KJ, Han J, Grom AA, Gattorno M, Ravelli A, De Benedetti F, Behrens EM, Cron RQ, Nigrovic PA. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jul;72(7):1059-1063.
146. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in COVID-19. *J Rheumatol.* 2020 May 1;47(5):639-642.
147. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, Li W, Tong Q, Yi J, Zhao L, Xiong L, Guo C, Tian J, Luo J, Yao J, Pang R, Shen H, Peng C, Liu T, Zhang Q, Wu J, Xu L, Lu S, Wang B, Weng Z, Han C, Zhu H, Zhou R, Zhou H, Chen X, Ye P, Zhu B, Wang L, Zhou W, He S, He Y, Jie S, Wei P, Zhang J, Lu Y, Wang W, Zhang L, Li L, Zhou F, Wang J, Dittmer U, Lu M, Hu Y, Yang D, Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 May;55:102763.
148. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620-2629.
149. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105951.

150. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11.

151. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. [cited 2020 Oct 10]. Erişim: [<https://covid19.who.int/>]

152. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, Ng LPW, Wong YKE, Pei XM, Li MJW, Wong SC. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Jul;19(7):877-888.

153. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. Guedj J, Piorkowski G, Jacquot F, Madelain V, Nguyen THT, Rodallec A, Gunther S, Carbonnelle C, Mentré F, Raoul H, de Lamballerie X. *PLoS Med.* 2018 Mar 27;15(3):e1002535.

154. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 May;209:107512.

155. Shannon A, Selisko B, Le NT, Huchting J, Touret F, Piorkowski G, Fattorini V, Ferron F, Decroly E, Meier C, Coutard B, Peersen O, Canard B. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nat Commun.* 2020 Sep 17;11(1):4682.

156. Zhu W, Chen CZ, Gorshkov K, Xu M, Lo DC, Zheng W. RNA-Dependent RNA Polymerase as a Target for COVID-19 Drug Discovery. *SLAS Discov.* 2020 Dec;25(10):1141-1151.

157. Hung DT, Ghula S, Aziz JMA, Makram AM, Tawfik GM, Abozaid AA, Pancharatnam RA, Ibrahim AM, Shabouk MB, Turnage M, Nakhare S, Karmally Z, Kouz B, Le TN, Alhijazeen S, Phuong NQ, Ads AM, Abdelaal AH, Nam NH, Iiyama T, Kita K, Hirayama K, Huy NT. The efficacy and adverse effects of

favipiravir on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis.* 2022 Jul;120:217-227.

158. TC. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi rehberi. Erişim: [\[https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html\]](https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html). Erişim tarihi: 11 Nisan 2022.

159. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):441-447.

160. Carrière F, Longhi S, Record M. The endosomal lipid bis-(monoacylglycero) phosphate as a potential key player in the mechanism of action of chloroquine against SARS-COV-2 and other enveloped viruses hijacking the endocytic pathway. *Biochimie.* 2020;179:237–246.

161. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949.

162. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):517-525.

163. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS,

Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857.

164. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Erişim: [<https://covid19.who.int/>]. Erişim tarihi:10 Ekim 2020.

165. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, Choe KW, Kang YM, Lee B, Park SJ. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb 17;35(6):e79.

166. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799.

167. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020 Oct 24;396(10259):1345-1352.

168. Ströher U, DiCaro A, Li Y, Strong JE, Aoki F, Plummer F, Jones SM, Feldmann H. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus is inhibited by interferon- alpha. *J Infect Dis*. 2004 Apr 1;189(7):1164-7.

169. Zorzitto J, Galligan CL, Ueng JJ, Fish EN. Characterization of the antiviral effects of interferon-alpha against a SARS-like coronavirus infection in vitro. *Cell Res.* 2006 Feb;16(2):220-9.

170. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, de Jong T, Itamura S, Chan KH, Tashiro M, Osterhaus AD. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med.* 2004 Mar;10(3):290-3.

171. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, Pham DH, Deif H, LaMere EA, Chang M, Kain KC, Farcas GA, Ferguson P, Latchford M, Levy G, Dennis JW, Lai EK, Fish EN. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* 2003 Dec 24;290(24):3222-8.

172. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271.

173. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.

174. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in

adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578.

175. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.

176. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, Cai J, Huang S, Guo J, Zhang L, Chen Y, Zhu W, Du H, Liu Y, Wang T, Chen L, Wen Z, Annane D, Qu J, Chen D. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6417-6428.

177. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6218-6221.

178. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, Santoro A, Di Gaetano M, Puzzolante C, Carli F, Bedini A, Corradi L, Fantini R, Castaniere I, Tabbi L, Girardis M, Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, Pascale R, Dolci G, Brugioni L, Pietrangelo A, Cossarizza A, Pea F, Clini E, Salvarani C, Massari M, Viale PL, Mussini C. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e474-e484.

179. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, Franceschini F, Airò P, Bazzani C, Beindorf EA, Berlendis M, Bezzi M, Bossini N, Castellano M, Cattaneo S, Cavazzana I, Contessi GB, Crippa M, Delbarba A, De Peri E, Faletti A, Filippini M, Filippini M, Frassi M, Gaggiotti M, Gorla R, Lanspa M, Lorenzotti S, Marino R, Maroldi R, Metra M, Matteelli A, Modena D, Moioli G, Montani G, Muiesan ML, Odolini S, Peli E, Pesenti S, Pezzoli MC, Pirola I, Pozzi A, Proto A, Rasulo FA, Renisi G, Ricci C, Rizzoni D, Romanelli

G, Rossi M, Salvetti M, Scolari F, Signorini L, Taglietti M, Tomasoni G, Tomasoni LR, Turla F, Valsecchi A, Zani D, Zuccalà F, Zunica F, Focà E, Andreoli L, Latronico N. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102568.

180. Teixeira da Silva JA. Convalescent plasma: A possible treatment of COVID-19 in India. *Med J Armed Forces India.* 2020 Apr;76(2):236-237.

181. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Heprich M, Smith ER, Haber NA, Khanna N, Moher D, Goodman SN, Ioannidis JPA, Hemkens LG. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021 Mar 23;325(12):1185-1195.

182. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105955.

183. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020 May; 109 (5):531-538.

184. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16; 181 (2):271-280.e8.

185. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy

Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18; 173 (4):268-277.

186. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 01; 5 (11):1265-1273.

187. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8 (4):420-422.

188. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May; 17 (5):259-260.

189. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020 May 14; 41 (19):1798-1800.

190. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020 May 19; 141 (20):1648-1655.

191. Vakhshoori M, Heidarpour M, Shafie D, Taheri M, Rezaei N, Sarrafzadegan N. Acute Cardiac Injury in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Iran Med.* 2020 Nov 1; 23(11):801-812.

192. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubín S, Bastos-Fernandez G, Iñiguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J.* 2020 Jun 07; 41 (22):2132.

193. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, Ibrahim H, Friedman GH, Thompson C, Alviar CL, Chadow HL, Fishman GI,

Reynolds HR, Keller N, Hochman JS. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18; 382 (25):2478-2480.

194. Kite TA, Ludman PF, Gale CP, Wu J, Caixeta A, Mansourati J, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Candilio L, Sadeghipour P, Iniesta AM, Hoole SP, Palmer N, Ariza-Solé A, Namitokov A, Escutia-Cuevas HH, Vincent F, Tica O, Ngunga M, Meray I, Morrow A, Arefin MM, Lindsay S, Kazamel G, Sharma V, Saad A, Sinagra G, Sanchez FA, Roik M, Savonitto S, Vavlukis M, Sangaraju S, Malik IS, Kean S, Curzen N, Berry C, Stone GW, Gersh BJ, Gershlick AH; International COVID-ACS Registry Investigators. *J Am Coll Cardiol*. International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19. 2021 May 25;77(20):2466-2476.

195. Basu-Ray I, Almaddah NK, Adeboye A, Soos MP. Cardiac Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.

196. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28; 323 (16):1612-1614.

197. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26; 368: m1091.

198. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, Lerakis S, Narula J. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov; 13 (11):2459-2461.

199. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May - Jun; 14 (3):247-250.

200. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, Dan GA, Genovesi S, Israel C, Joung B, Kalarus Z, Lampert R,

Malavasi VL, Mansourati J, Mont L, Potpara T, Thornton A, Lip GYH., ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2019 Jan 01; 21 (1):7-8.

201. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, Klersy C, Palo A, Contri E, Ronchi V, Beretta G, Reali F, Parogni P, Facchin F, Bua D, Rizzi U, Bussi D, Ruggeri S, Oltrona Visconti L, Savastano S., Lombardia CARE Researchers. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30; 383 (5):496-498.

202. Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, Malagù M, Vitali F, Zucchetti O, D'Aniello E, Volta CA, Cimaglia P, Piovaccari G, Corzani A, Galvani M, Ortolani P, Rubboli A, Tortorici G, Casella G, Sassone B, Navazio A, Rossi L, Aschieri D, Rapezzi C. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. *Europace*. 2020 Dec 23;22(12):1848-1854.

203. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):e102.

204. Elias P, Poterucha TJ, Jain SS, Sayer G, Raikhelkar J, Fried J, Clerkin K, Griffin J, DeFilippis EM, Gupta A, Lawlor M, Madhavan M, Rosenblum H, Roth ZB, Natarajan K, Hripcsak G, Perotte A, Wan EY, Saluja A, Dizon J, Ehlert F, Morrow JP, Yarmohammadi H, Kumaraiah D, Redfors B, Gavin N, Kirtane A, Rabbani L, Burkhoff D, Moses J, Schwartz A, Leon M, Uriel N. The Prognostic Value of Electrocardiogram at Presentation to Emergency Department in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020 Oct;95(10):2099-2109.

205. Abrams MP, Wan EY, Waase MP, Morrow JP, Dizon JM, Yarmohammadi H, Berman JP, Rubin GA, Kushnir A, Poterucha TJ, Elias PA, Rubin DA, Ehlert F, Biviano A, Uriel N, Garan H, Saluja D. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Dec;31(12):3086-3096.

206. Wang Y, Chen L, Wang J, He X, Huang F, Chen J, Yang X. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020 Nov;25(6):e12806.

207. Bradley A, Sheridan P. Atrial fibrillation. *BMJ*. 2013 Jun 17;346:f3719.

208. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):68-78.

209. Turagam MK, Musikantow D, Goldman ME, Bassily-Marcus A, Chu E, Shivamurthy P, Lampert J, Kawamura I, Bokhari M, Whang W, Bier BA, Malick W, Hashemi H, Miller MA, Choudry S, Pumill C, Ruiz-Maya T, Hadley M, Giustino G, Koruth JS, Langan N, Sofi A, Dukkipati SR, Halperin JL, Fuster V, Kohli-Seth R, Reddy VY. Malignant Arrhythmias in Patients With COVID-19: Incidence, Mechanisms, and Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Nov;13(11):e008920.

210. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):1903-1914.

211. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1213-1221.

212. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, Chen Y, Han Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. 2020 Aug;106(15):1132-1141.

213. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrief T, Singh M, Gottlieb M. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar;41:96-103.

214. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation*. 2020 Jun 16;141(24):e906-e907.

215. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Sep 1;5(9):1036-1041.

216. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, Cingolani E, Cheng S, Marban E, Albert CM, Chugh SS. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 16;9(12):e017144.

217. Li Y, Liu T, Tse G, Wu M, Jiang J, Liu M, Tao L. Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: A single-center observational study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020 Nov;25(6):e12805.

218. Chen L, Feng Y, Tang J, Hu W, Zhao P, Guo X, Huang N, Gu Y, Hu L, Duru F, Xiong C, Chen M. Surface electrocardiographic characteristics in coronavirus disease 2019: repolarization abnormalities associated with cardiac involvement. *ESC Heart Fail*. 2020 Sep 8;7(6):4408-15.

219. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-

19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1416-1424.

220. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458.

221. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, Boden R, Overmeyer RC, Ramakrishnan R, Thomson DA, Coetzee J, Biccard BM. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021 Sep;76(9):1224-1232.

222. Gruyters I, De Ridder T, Bruckers L, Geebelen L, Gharmoui S, Callebaut I, Vandenbrande J, Berends N, Dubois J, Stessel B. Predictive value of serial evaluation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score for intensive care unit mortality in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54(1):3-11.

223. Qian Z, Lu S, Luo X, Chen Y, Liu L. Mortality and Clinical Interventions in Critically ill Patient With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 23;8:635560.

224. Minh LHN, Abozaid AA, Ha NX, Le Quang L, Gad AG, Tiwari R, Nhat-Le T, Quyen DK, Al-Manaseer B, Kien ND, Vuong NL, Zayan AH, Nhi LHH, Surya Dila KA, Varney J, Tien Huy N. Clinical and laboratory factors associated with coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021 Nov;31(6):e2288.

225. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi

A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020 Mar-Apr;34:101623.

226. Bezuidenhout MC, Wiese OJ, Moodley D, Maasdorp E, Davids MR, Koegelenberg CF, Lalla U, Khine-Wamono AA, Zemlin AE, Allwood BW. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann Clin Biochem*. 2021 Mar;58(2):95-101.

227. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021 Jan;51(1):e13429.

228. Jafrin S, Aziz MA, Islam MS. Elevated Levels of Pleiotropic Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) are Critically Involved With the Severity and Mortality of COVID-19: An Updated Longitudinal Meta-Analysis and Systematic Review on 147 Studies. *Biomark Insights*. 2022 Jun 16;17:11772719221106600.

229. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028.

230. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Oct;80(6):441-447.

231. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc)*. 2020 Aug 28;155(4):143-151.

232. Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis. *Dis Markers*. 2021 Oct 8;2021:2571912.

233. Dalia T, Lahan S, Ranka S, Acharya P, Gautam A, Goyal A, Mastoris I, Sauer A, Shah Z. Impact of congestive heart failure and role of cardiac biomarkers in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2021 Jan-Feb;73(1):91-98.

234. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-810.

235. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, Li Y, Cheng L, Li W, Jia H, Ma X. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jul 13;12(13):12493-12503.

236. Zhao YH, Zhao L, Yang XC, Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Mar 30;22(1):159-165.

237. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 Jun;44:352-357.

238. Bansal A, Kumar A, Patel D, Puri R, Kalra A, Kapadia SR, Reed GW. Meta-analysis Comparing Outcomes in Patients With and Without Cardiac Injury and Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). *Am J Cardiol*. 2021 Feb 15;141:140-146. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.009.

239. Sahranavard M, Akhavan Rezayat A, Zamiri Bidary M, Omranzadeh A, Rohani F, Hamidi Farahani R, Hazrati E, Mousavi SH, Afshar Ardalan M, Soleiman-Meigooni S, Hosseini-Shokouh SJ, Hejripour Z, Nassireslami E,

Laripour R, Salarian A, Nourmohammadi A, Mosaed R. Cardiac Complications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Iran Med. 2021 Feb 1;24(2):152-163.

240. Wibowo A, Pranata R, Akbar MR, Purnomowati A, Martha JW. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression. Int J Infect Dis. 2021 Apr;105:312-318.

241. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, Elgaml A, Amin M, El-Mowafy M, El-Mesery M, Ellythy A, Duchesne J, Killackey MT, Ferdinand KC, Kandil E, Fawzy MS. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. J Med Virol. 2020 Nov;92(11):2473-2488.

242. Corica B, Marra AM, Basili S, Cangemi R, Cittadini A, Proietti M, Romiti GF. Prevalence of right ventricular dysfunction and impact on all-cause death in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021 Sep 7;11(1):17774.

243. Ip RJ, Ali A, Baloch ZQ, Al-Abcha A, Jacob C, Arnautovic J, Boumegouas M, Do S, Meka K, Wilcox M, Ip J. Atrial Fibrillation as a Predictor of Mortality in High Risk COVID-19 Patients: A Multicentre Study of 171 Patients. Heart Lung Circ. 2021 Aug;30(8):1151-1156.

244. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz. 2020 May;45(3):230-232.

245. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. 2020 Jun;80(6):607-613.

246. Kurz DJ, Eberli FR. Cardiovascular aspects of COVID-19. Swiss Med Wkly. 2020 Dec 31;150:w20417.

247. Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, Zuliani G. Mortality risk in COVID-19 patients with right bundle branch block. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021 Dec;74(12):1122-1124.

248. Chen MY, Xiao FP, Kuai L, Zhou HB, Jia ZQ, Liu M, He H, Hong M. Outcomes of atrial fibrillation in patients with COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Dec;50:661-669.

