



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**COVID-19 HASTALARINDA EOZİNOFİL
DÜZEYLERİNİN MORBİDİTE VE MORTALİTE
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. BARIŞ CARILLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2021



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

COVID-19 HASTALARINDA EOZİNOFİL
DÜZEYLERİNİN MORBİDİTE VE MORTALİTE
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. BARIŞ CARILLI

Tez Danışmanı: Dr Öğretim Üyesi Mehmet Koşargelir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2021

TEŞEKKÜR

Acil tıp uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, öğrenimime katkı sağlayan, her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve desteklerini öğrencilerinden hiç esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Şahin Çolak'a,

Tez hazırlama sürecinin başından sonuna kadar yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Koşargelir'e,

Her anımda yanımda olduğu hissettiğim, her asistan arkadaşımın ayrı ayrı ilgilenip destek olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Burcu Genç Yavuz'a,

Tez hazırlama sürecinde ve tecrübe olarak her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Davut Tekyol'a ve yine tez hazırlama sürecinde desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Kaan Yusifoğlu'na,

Asistanlık süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim, kendilerine çok şey borçlu olduğum kliniğimiz Acil Tıp Uzmanı ağabeylerim ve ablalarım,

Acil tıp kliniğinin tüm zorluklarını birlikte göğüslediğimiz ekip arkadaşlarıma,

Hayatımın ve asistanlık süresince her zaman yanımda olan kardeşim Can Carıllı'ya,

Tüm eğitim zamanlarımda bana destek olan ve beni bu günlere getiren aileme,

Teşekkür ederim.

Dr. Barış Carıllı

İstanbul, Haziran 2021

KISALTMALAR

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

CRP: C reaktif protein

RNA: Ribonükleik asid

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

KKE: Kişisel koruyucu ekipman

2019-nCoV: Coronavirüs 2019

CDC: Center of Disease Control and Prevention

DNA: Deoksiribonükleik asid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BCO: Buzlu cam opasiteleri

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı

FiO₂: Frantion of inspired oxygen

SpO₂: Oksijen satürasyonu

MBP: Major basic protein

RT-PCR: Real time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

KAH: Kronik arter hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

IKKY: Kronik kalp yetmezliği

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

NSAII: Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü



ŞEKİLLER

Şekil 1: Coronavirüs'ün şematik yapısı.....4

Şekil 2: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
COVID-19 rehberi olası vaka algoritması.....6

Şekil 3: Hematopoetik ve Stromal Kök Hücre Farklılaşması.....12



TABLÖLAR

Tablo 1: COVID-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri.....	8
Tablo 2: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri.....	10
Tablo 3: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri.....	11
Tablo 4: Sosyodermografik Özellikler.....	16
Tablo 5: Eşlik Eden Hastalıklar.....	17
Tablo 6: Laboratuvar Değerleri.....	18
Tablo 7: Hastaların son durumu.....	19
Tablo 8: Hastaların sosyodemografik özellik göre son durumları.....	19
Tablo 9: Hastaların ek hastalıklarına göre son durumları.....	21
Tablo 10: Hastaların laboratuvar değerlerine göre son durumları....	23
Tablo 11: Logistik Regresyon Analizi (model-1).....	24
Tablo 12: Logistik Regresyon Analizi (model-2).....	25

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Covid-19 kısa bir sürede tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Çok sayıda insanı enfekte ederek pandemiye dönüşmüştür. Tüm çabalara rağmen hala tam olarak kontrol altına alınamamıştır. Virüs ile enfekte kişilerin hızlı tespiti ve izolasyonu pandemi kontrolündeki en önemli basamaklardan biridir. Hemogram ise kullandığımız laboratuvar testleri arasında en sık kullanılan ve en önemlileri arasındadır. Eozinofil sayımı ise hemogram parametrelerinden biridir. Bu çalışmada acil servise başvuran Covid-19 hastalarında eozinofil düzeylerini inceleyerek hastaya ihtiyacı olan tedaviyi erken sağlamak, erken taburculuğu önlemek ve gereğinde yoğun bakım ünitesi ihtiyacını erken saptamak için klinisyenlere yardımcı olmaya amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma acil servise 11.03.2020-31.12.2020 tarihleri arasında başvurmuş olan PCR pozitif saptanmış Covid-19 hastaları üzerinden yapıldı. 18 yaşından büyük, gebe olmayan, verilerine ulaşılabilen, dış merkeze sevk olmamış hastalar çalışmaya dahil edildi. Taburcu olan hastalar grup 1, eksitus olan hastalar grup 2 olarak isimlendirildi. Toplanan 793 hastanın eozinofil, eozinofil yüzdesi, lökosit, lenfosit, CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen değerlerin ve eşlik eden hastalıklarından toplana veriler analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Hastaların laboratuvar değerlerine göre son durumları analiz edilmiş ve eozinofil değeri taburcu olanlarda $0,03 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, eksitus olanlarda $0,01 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır($p<0,05$).

SONUÇ: Çalışmamızda eozinofil değerlerinin Covid-19'a bağlı olarak hastane yatışı gerektiren olgularda anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemledik. Ancak hastalığın seyri hakkında bize bilgiler verse de spesifitesi ve sensitivitesi üzerine daha yoğun çalışmalar gerekmektedir.

Eozinopeninin prognoza olan etkisinin daha iyi anlaşılması için bu konu hakkında yapılan çeşitli çalışmalar birleştirilerek bir meta-analiz yapılması ve bunun sonucunda bir kanıya varılması daha uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, eozinofil, mortalite



ABSTRACT

INTRODUCTION: Covid-19 has taken the whole world under its influence in a short time. It has turned into a pandemic by infecting large numbers of people. Despite all efforts, it is still not fully controlled. Rapid detection and isolation of people infected with the virus is one of the most important steps in pandemic control. Hemogram is one of the most frequently used and most important laboratory tests we use. Eosinophil count is one of the hemogram parameters. In this study, we aimed to help clinicians to provide early treatment, to prevent early discharge, and to detect the need for intensive care units early, if necessary, by examining the eosinophil levels in Covid-19 patients admitted to the emergency department.

METHODOLOGY: The study was carried out on Covid-19 patients with positive PCR who applied to the emergency department between 11.03.2020-31.12.2020. Patients over the age of 18, who were not pregnant, whose data could be accessed, and who were not referred to an external center were included in the study. The discharged patients were named as group 1, and the deceased patients as group 2. Data collected from eosinophils, eosinophil percentage, leukocyte, lymphocyte, CRP, D-dimer, ferritin, fibrinogen values and comorbid diseases of 793 patients were analyzed. The statistical significance level was accepted as 0.05 in the study.

RESULTS: The final status of the patients was analyzed according to their laboratory values, and the eosinophil level was calculated as $0.03 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ in discharged patients and $0.01 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ in deceased patients ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In our study, we observed that eosinophil values were significantly lower in cases requiring hospitalization due to Covid-19. However, although it gives us information about the course of the disease, more intensive studies are needed on its specificity and sensitivity. In order to better understand the effect of eosinopenia on prognosis, it would be more

appropriate to conduct a meta-analysis by combining various studies on this subject and to reach a conclusion as a result.

KEYWORDS: Covid-19, Eosinophil, Mortality



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM	14
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA	26
SONUÇ	32
KAYNAKLAR.....	33
EKLER.....	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Covid-19, başlangıçta Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da öksürük, nefes darlığı, ateş gelişen hastalarda yapılan araştırmalar neticesinde 13 Ocak 2020'de adı konan bir virüstür(1). Hastalık başlangıç olarak bu kentteki deniz ürünleri ve hayvan satışı yapılan yerlerde bulunan insanlarda fark edilmiştir. Sonrasında insanlar arası geçiş göstererek bir pandemiye dönüşmüştür(1). Hastalık kısa bir sürede tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Tüm ülkelerde panik havasına yol açmıştır. İnsanlar kendilerini ve yakınlarının hayatından endişe duymaya başlamıştır. Ülkeler kendi içlerinde karantina uygulamaları başlatmış, insanlar sosyal teması en aza indirmeye çalışmış ve hatta bazı bölgelerde dönem dönem sokağa çıkma yasağı uygulanmıştır. Ama tüm çabalara rağmen hala tam olarak kontrol altına alınamamış hatta belli bölgelerde varyant mutasyonları gösterilmiştir. Aşı ve ilaç çalışmaları birçok laboratuvar da hala devam etmektedir.

Covid-19'un kişiden kişiye yayılmasının, enfekte birisi hapsirdiğinde, öksürdüğünde hatta konuştuğunda, esas olarak solunum damlacıkları yoluyla gerçekleşmesi beklenir. Damlacıklar tipik olarak iki metreden fazla ilerleyemez ve sınırlı bir zaman havada kalabilirler. Bununla birlikte, Covid-19, damlacıklar halinde bozulmadan ve bulaşıcı olarak kalır (çapı beş mikrondan az) ve havada üç saate kadar asılı kalabilir (2).

Virüs ile enfekte bireylerin hızlı tespiti ve izolasyonu pandemi kontrolündeki en önemli basamaklardan biridir. Covid-19 tanısı klinik, radyolojik özellikler ve laboratuvar testleri ile konulur. Pandeminin kontrol altına alınması bu konuda çalışan bilim insanlarının şu an için en önemli hedefidir. Ayrıca enfekte olmuş bireylerin klinik özellikleri, laboratuvar test sonuçları ve radyolojik görüntülemeleri sonucunda hastalığın prognoz tayini, hastaya ihtiyacı olan

tedaviyi erken sağlamak, erken taburculuğu önlemek ve gereğinde yoğun bakım ünitesi ihtiyacını erken saptamak pandemi süresince klinisyenlerin öncelikli hedefleri arasındadır. Böylece pandemi ile mücadelede daha avantajlı konuma

gelebilir, amacımız olan hastalarımıza elimizden gelen en yüksek faydayı sağlayabiliriz. Bu konuda laboratuvar testleri de pandemi ile olan mücadelede klinisyenler için önemli bir araçtır.

Hemogram, acil serviste çok sık başvurduğumuz kan tetkiklerinden biridir. Çoğu hastalıkta ya da bize başvuran hastanın değerlendirilmesi için ihtiyaç duyduğumuz değerli bir tetkiktir. Parametreleri arasında lökosit, hemoglobin, hematokrit, eozinofil vb. bir çok yararlı değer bulunur. Eozinofiller ise myeloid dizi hücrelerinin granülositlere, granülositlerin de bu tür hücrelere farklılaşması ile oluşurlar. Eozinofiller birçok durumda sayılarının artıp azalması ile klinisyenlere karşılaştıkları durum hakkında ipucu verirler. Bu durumlar arasında akut enfeksiyonlar da yer almaktadır.

Bu çalışmada primer amacımız kan eozinofil sayımı ile Covid-19 hastalığı arasındaki ilgiyi araştırmaktır. Verilerine ulaşılabilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, hastaneye başvuru anındaki kan değerleri, interne oldukları klinikler ve taburculuk durumları incelendi. Hastalığın tedavi ve takibinde, erken taburculuğu önlemede, gereğinde yoğun bakım yatışını hızlandırmada klinisyenlere yardımcı olmak amaçlanmaktadır. Bu amaçlar doğrultusunda bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

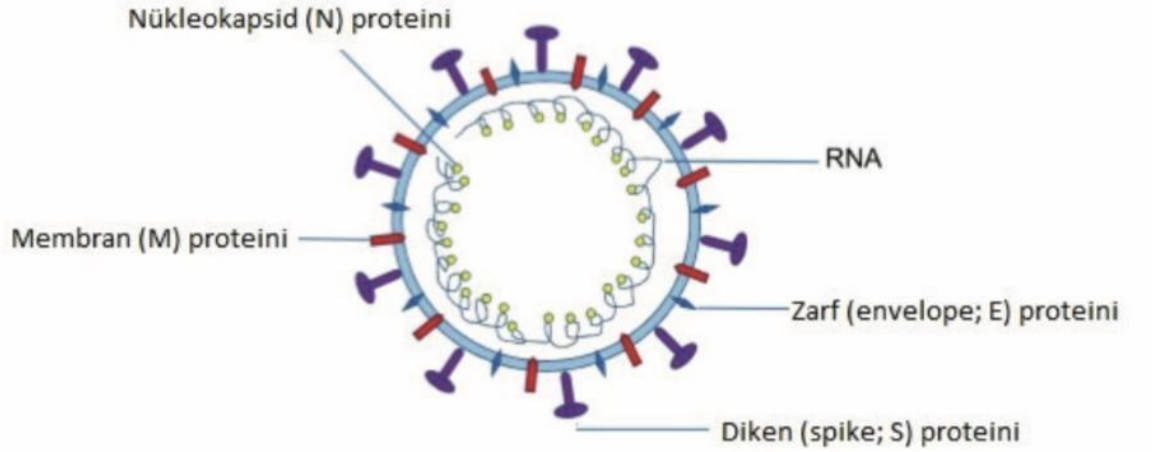
Covid-19, Aralık 2019'da başlangıçta Çin'in Wuhan kentinde öksürük, nefes darlığı, ateş gelişen hastalarda yapılan araştırmalar neticesinde 13 Ocak 2020'de adı konan bir virüstür(1).

Hastalık başlangıç olarak bu kentteki hayvan satışı yapılan yerlerde bulunan insanlarda fark edilmiştir. Sonrasında insanlar arası geçiş göstererek bir pandemiye dönüşmüştür(1). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından ilk Covid-19 hastalığı vakası 11 mart 2020'de bildirilmiştir.

2.1.2. Koronavirüsler

Koronavirüsler, insanları ve aynı zamanda birçok hayvan türünü enfekte edebilen pozitif tek sarmallı ve zarflı büyük RNA virüsleridir. Koronavirüsler öncelikle 1966'da, soğuk algınlığı olan hastalardan mikroorganizmaları tespit eden Tyrell ve Bynoe tarafından tanımlandı(3). Şekil benzerliğinden dolayı koronavirüsler olarak isimlendirildiler. (Latince: korona = taç). Dört alt grubu mevcuttur: alfa, beta, gama ve delta koronavirüs. Alfa ve beta koronavirüsler memelilerden kaynaklanırken, gama ve delta virüsleri domuzlardan ve kuşlardan kaynaklanmaktadır. Genom hacmi 26 kb ile 32 kb aralığındadır. İnsanları enfekte edebilen yedi koronavirüs alt tipi arasında, beta-koronavirüsler ölümlere ve ciddi hastalıklara neden olabilirken, alfa-koronavirüsler asemptomatik veya hafif semptomatik hastalıklara neden olabilir. SARS- CoV- 2, beta- koronavirüslerin B türüne dahildir ve SARS- CoV ile yakın tiptedir(4,5). Bu nedenle SARS-COV-2 adını almıştır. SARS- CoV- 2, tüm genom olarak yarasa koronavirüsüyle % 96 aynıdır(6). SARS-CoV-2'nin protein meydana getiren genleri, sırasıyla SARS-CoV'a %79.5 ve MERS-CoV'a % 51 olarak benzerlik göstermektedir. SARS-CoV-2, SARS-CoV'ye benzer şekilde, hücresel giriş için Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2)

reseptörünü kullanır.



Şekil 1: Coronavirüs'ün şematik yapısı(7)

2.1.3. Bulaş Yolu

SARS-CoV-2 hem direkt yol ile (damlacık ve insandan insana bulaşma) hem de indirekt yol ile (kontamine cisimler ve havadan bulaşma) yayılabilir. Bu arada kişisel koruyucu ekipman (KKE) da havadan bulaşan enfeksiyonların kaynağı olabilir (8). SARS-CoV-2'nin kişiden kişiye yayılmasının, enfekte birisi hapşırıldığında, öksürdüğünde hatta konuştuğunda, esas olarak solunum damlacıkları yoluyla gerçekleşmesi beklenir. Damlacıklar tipik olarak iki metreden fazla ilerleyemez ve sınırlı bir zaman havada kalabilirler. Bununla birlikte, SARS-CoV-2, damlacıklar halinde bozulmadan ve bulaşıcı olarak kalır (çapı beş mikrondan az) ve havada üç saate kadar asılı kalabilir(8). Özellikle sağlık kuruluşlarında yapılan bazı tıbbi uygulamalar da (nebulizatör, aspirasyon veya entübasyon) bulaş riskini artırabilir. Bu yüzden hava izolasyonu, oda havalandırması ve uygun dezenfektan uygulaması virüsün aerosol yayılmasını kısıtlayabilir. Virüsün inkübasyon süresi 1-14 gün arası değişmektedir. Enfekte kişi semptom göstermeden bulaştırıcı olabilir.

Chan ve arkadaşları 29 Aralık 2019 ve 4 Ocak 2020 arası Wuhan'da turist olan 6 kişilik bir aile araştırılmıştır. Wuhan'a gelen altı kişi aynı yerde konaklamışlardır ve ikisi bir hastane ziyaretinde bulunmuşlardır. Sonrasında dört kişide ishal, ateş ve kuru öksürük şikayeti olmuştur. Aile yaşadığı yere geri döndükten sonra enfekte olan iki üye başka bir yakınlarının yanında konaklamışlardır. Sonrasında evinde kalan kişide de ateş, kuru öksürük ve kas

ağrıları başlaması üzerine 15 Ocak 2020’de hastaneye başvurmuş. Seyahat öyküsü olmayan bu kişi ve ailenin beş ferinde yapılan araştırmada 2019-nCoV tespit edilmiştir(9). Bu altı aile ferinin hiç birisinde vahşi hayvan yeme ve Wuhan canlı hayvan pazarıyla veya hayvanlarıyla temas öyküsü yokmuş. Bu bilgilere ve araştırmalara dayanarak bulaş yolları hakkında bilgi sahibi olabiliriz.

2.1.4. Risk Faktörleri ve Klinik Bulgular

Çin'in Wuhan kentindeki bir hastanenin izolasyon kliniğinde yatan ve şiddetli veya kritik Covid-19 enfekte insanlar için yapılan araştırma 799 kişiyi rapor ediyor(10). Chen ve meslektaşları, şimdiye kadar eksitus olan 113 (% 14.4) hastanın özelliklerini iyileşen hastaların özellikleri ile karşılaştırarak, eksitus olanların genellikle daha yaşlı olduğunu (40 yaşın altındakiler arasında ölüm olmamış), erkek olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı veya kardiyovasküler hastalık gibi eşlik eden hastalık sahibi olanların hastalığa yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir(10).

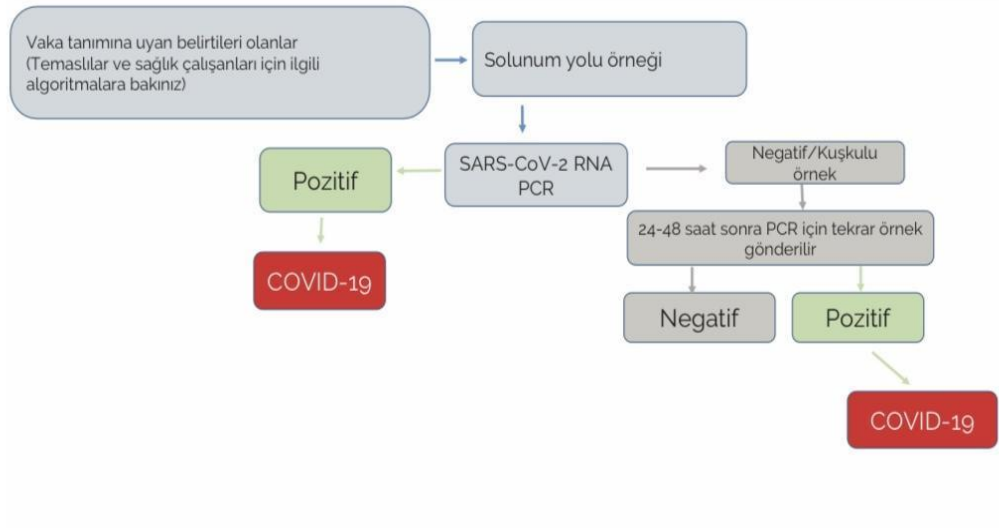
Genel olarak ateş, öksürük, nefes darlığı en sık görülen semptomlardır. Hastalar asemptomatik de seyredebilir. Bunun dışında ishal, anosmi, rinore, tat kaybı, halsizlik, miyalji, boğaz ağrısı, konjonktivit vb semptomlar da görülebilir. Ciddi semptomlar olarak genel durum bozukluğu, takipne, göğüs ağrısı, dispne yer alabilir.

CDC(Centers for Disease Control and Prevention) raporlarını göre klinik durumlara göre hastalık hafif, şiddetli ve kritik olarak üçe ayrılmıştır. Hastaların %80'i akciğer tutulumu olmayan veya çok az olan hafif hastalık kategorisindedir. Yaygın akciğer infiltrasyonu, takipne veya saturasyon düşüklüğü şiddetli hastalık kategorisindedir. Kritik hastalık %5 olarak saptanmıştır. Solunum yetmezliği, sepsis şok, organ yetmezliği olan vakalar bu kategoridedir.

2.1.5. Tanı Yöntemleri

Virüs ile enfekte bireylerin hızlı tespiti ve izolasyonu pandemi kontrolündeki en önemli basamaklardan biridir. SARS-CoV-2 tanısı klinik, radyolojik özellikler ve laboratuvar testleri ile konulur.

SARS-CoV-2 bir RNA virüsüdür ve bu yüzden mevcut olan tüm RNA araştırma formatları, virüsü tespit etmek için potansiyel olarak kullanılabilir(11). Daha fazla kullanılan tanısal DNA saptama testlerine adaptasyon için, viral genomun ters transkriptaz ile bir DNA tamamlayıcısına kopyalanması lazımdır. Şu anda, tercih edilen SARS-CoV-2 testi, PCR ile DNA amplifikasyonudur ve bu tür testlerin real-time versiyonları, mevcut en eskiler arasındadır . Bu tür testler daha önce SARS-CoV ve Ortadoğu solunum sendromu korona virüsünün (MERS-CoV) ortaya çıkması sırasında geliştirildi ve bu nedenle SARS-CoV-2 için PCR tabanlı bir test yaklaşımı, şu an için izlenmesi gereken iyi bir yoldur(12). Ayrıca konak cevabının izlenmesi, SARS-CoV-2 ile zaten enfekte olmuş bireylerin belirlenmesinde ve ayrıca gelecekteki aşı etkinliğinin araştırılmasında önemlidir.



Şekil 2: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 rehberi olası vaka algoritması(13)

Laboratuvar testleri genel olarak hastalara tanısal yaklaşımda kullanılabilir. Ayrıca yatış endikasyonu olup olmadığının değerlendirilmesinde ve morbidite-mortalite tayininde kullanılabilir. Ama genel olarak hastanın klinik durumunu, vital parametrelerinin durumunu ve akciğer görüntülemesini hep beraber irdeleyip hastaya ona göre tedavi ve takipte bulunmak en iyisi olacaktır.

Bunun dışında bilgisayarlı tomografi(BT) ve kan testleri de tanıya gitmek için yardım alınan testlerdir. Direkt grafinin sensitivite ve spesifitesi tanıda düşük olduğu için rutinde kullanılmaz.

Toraks BT, PCR(-) olan SARS-CoV-2 enfekte kişilerde erken dönemde kullanılabilecek tanısal bir testtir. Toraks BT hızlı triyaj ve izolasyon imkanı sağlar.

Tablo 1:COVID-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri(13)

Sınıflandırma	Gerekçe	BT Bulgusu	Önerilen raporlama şekli
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	• Periferik, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) • Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon • Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) • Kavitasyon • İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon**	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	• Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

2.1.6. Tedavi

Covid-19 tanımı yapılmasının üzerinden bir seneden fazla zamanın geçmiş olmasına rağmen hastalık için etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmış bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Çocuk hastalar için genel olarak destek tedavi yeterlidir. Covid-19 pandemisinin başında, Türkiye ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere bu hastalığa karşı antiviral olarak, insanlarda daha önce başka enfeksiyonların tedavisi için ruhsat almış, bu endikasyonlarda hastalar

tarafından kullanılmış, güvenli olduğu görülmüş ve in vitro olarak SARS-CoV'a etkili olabileceği saptanmış remdesivir, favipravir, hidroksiklorokin, lopinavir-ritonavir gibi tedaviler yeniden konumlandırılarak önerilmiş ve kullanılmış olup, halen pek çok yerde bu ajanların farklı kombinasyonlarını enfekte bireyler üzerinde kullanmaktadır.

Eylül 2020'de yapılan bir çalışmaya göre durumu kritik olan SARS-CoV-2 enfekte hastalarda sistemik kortikosteroid uygulanmasının bir aylık mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(14).

Avrupa Kardiyoloji Derneği bir antikoagülasyon algoritmasını temmuz 2020'de yayınlamıştır(15). Nefes darlığı, yüksek CRP, yükselen D-dimer seviyeleri, solunum hızı > 24, oksijen saturasyonu <% 90 ve yüksek fibrinojen seviyeleri olarak tanımlanan yüksek tromboembolik olaylar açısından riskli kişiler için antikoagülasyon tedavileri düşünülmelidir[14]. Yoğun bakım ünitelerinde, yakın izlem ve 60-85 saniyelik aktif protrombolastin zamanı hedefi ile parenteral heparin damla protokolü başlatılmalıdır. Yoğun bakım ünitesi(YBÜ) endikasyonu olmayan hastalar için günde iki kez 1 mg / kg subkutan enoksaparin kullanılmasını veya YBÜ hastaları için önerilen aynı heparin protokolünün dikkate alınmasını önermektedirler. Ek olarak, derin ven trombozu için yoğun bakım ultrasonunun kullanılmasını tavsiye ederler. Pozitif olduğu düşünülürse, terapötik antikoagülasyona devam edilmesi önerilir. Derin ven trombozu negatifse, 40 mg B.I.D subkutan enoksaparine devam edilmesi önerilir.

Genel olarak hastanın klinik durumu, vital değerleri, laboratuvar sonuçları ve Toraks BT tutulumuna göre hastaneye yatıp yatmayacağı veya yatış endikasyon var ise yoğun bakım ünitesi endikasyonu olup olmadığı değerlendirilir.

Öksürük, miyalji, ateş ve boğaz ağrısı gibi semptomları olup dispnesi olmayan (dakika solunum sayısı <24, SpO₂ > %93 oda havasında) ve akciğer grafisi ve/veya toraks BT'si normal olan hastalar antiviral tedavi ile evde izole bir şekilde takip edilebilir. Bu hastalara şikayetlerinin geçmemesi veya yeni bir şikayet (ateş, nefes darlığı, genel durum bozukluğu vb.) ortaya çıkarsa tekrardan hastaneye başvurmaları önerilerek evde izolasyonda kalabilecekleri anlatılır.

Tablo 2: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri(16)

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

Hastalar pnömoni mevcut ise bu tutulum miktarına göre hafif-orta seyirli pnömoni ve ağır seyirli pnömoni olarak ikiye ayrılır(16). Öksürük, miyalji, ateş ve boğaz ağrısı gibi semptomları olup dispnesi olmayan (dakika solunum sayısı <30, SpO₂ > %90 oda havasında) ve akciğer grafisi ve/veya toraks BT'si hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar hafif-orta seyirli pnömoni kategorisinde sayılan vaka:

» İlk hastane başvurusunda alınmış laboratuvar tetkiklerinde kötü prognostik değerleri (CRP > 10 x Normal değerın üst sınırı veya kan lenfosit sayısı <800/μl veya D-Dimer >1000 ng/ml veya ferritin >500 ng/ml vb) bulunmayan ve

» Takipnesi olmayan (Solunum sayısı< 24/dakika olan), oda havasında SpO₂ düzeyi > %93 olan hastalar ve

» Pulmoner görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar

evde izolasyon önerisi ile taburcu edilir. Şikayetlerinde artma olması ya da yeni şikayet eklenmesi durumunda tekrar hastaneye başvurması tavsiyesi ile taburcu edilir(16).

Ağır pnömonili hastalar sağlık kurumuna yatırılarak tedavi edilmelidir. Akciğer görüntülemesinde bilateral ve yaygın tutulumu olan öksürük, miyalji, ateş ve boğaz ağrısı gibi semptomları olup dispnesi olan (dakika solunum sayısı>30, SpO₂ < %90 oda havasında) hastalar ağır seyirli pnömoni olarak değerlendirilir. Bu hastalar arasından:

- » Dispne ve solunum distressi olan
- » Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- » PaO₂/FiO₂ < 300 olan
- » Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren

- » 5 L/dk oksijen almasına rağmen SpO2 < % 90 veya PaO2 < 70 mmHg olan
 - » Hipotansiyon (ortalama arter basıncı < 65 mmHg veya olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş veya sistolik kan basıncı < 90 mmHg) , taşikardi > 100/dk
 - » Akut kanama diyatezi, konfüzyon, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, akut böbrek hasarı gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
 - » Troponin yüksekliği ve aritmi
 - » Laktat > 2 mmol
 - » Cutis marmoratus ve kapiller dolum bozukluğu gibi cilt problemlerinin varlığı
- Bu kriterleri karşılayan hastalar yoğun bakım hekimi tarafından yoğun bakım ünitesi yatış ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir(16).

Tablo 3: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri(16)

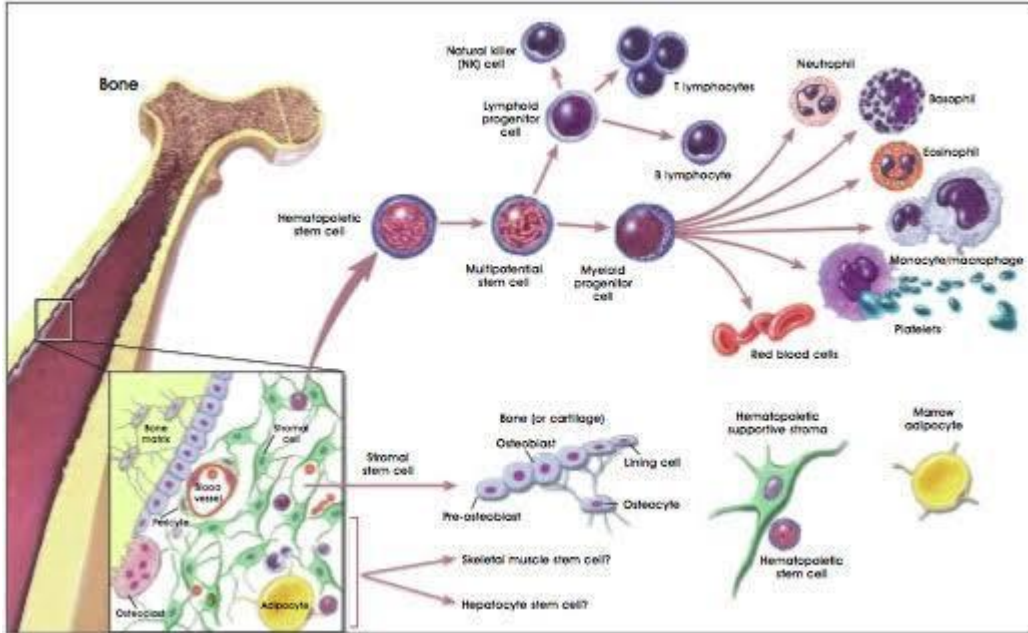
İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Hafif-Orta Seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir ^{1,2} 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir ^{1,2} 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün

Kullanılan tüm bu ilaçların ve geliştirilmekte olan aşının Covid-19 pandemisi ile ilgili güvenilirliği ve etkinliği hala araştırılmaktadır.

2.2. Eozinofil

Yaklaşık 140 sene önce Paul Ehrlich, iri taneli bir lökositin asidik boya eozine afinitesini keşfetti ve bu hücreyi isimlendirmek için "eozinofil" terimini kullandı. Önümüzdeki 60 yıl boyunca, eozinofil hakkında çok şey öğrenildi. Hücre sayısının artması astım ve helmint enfeksiyonları ile ilişkilendirildi ve eozinofiller, akut anafilaksiden sonra hayvan dokularında çarpıcı bir şekilde yükseldi. Eozinofilin anafilaksi ile ilişkisi, anafilaktik aşırı duyarlılığı iyileştirdiğini düşündürmüştür. Bu hipotez, bu yüzyılın başlarından 1980'lere kadar eozinofil işlevi için baskın açıklama olarak kaldı. Şimdi, eozinofilin, helmintleri öldürebilen ve dokulara zarar verip hastalığa neden olabilecek silahlarla donanmış olduğu kabul edilmektedir.

Kan bileşenlerini hepsi hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanır. Hematopoetik kök hücreler lenfoid dizi veya myeloid dizi hücreleri olarak dönüşüme yönlendirilir. Multipotent myeloid stem celller tüm myeloid dizi hücrelerini – eritrosit, granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil), monosit ve plateletleri oluşturur. Multipotent lenfoid kök hücreler lenfoid dizi hücrelerine (B ve T lenfositler) dönüşür.



Şekil 3: Hematopoetik ve Stromal Kök Hücre Farklılaşması(17)

Eozinofiller normal kan örneğindeki lökositlerin %2-4 kadarını oluştururlar. Periferik yaymada eozinofiller nötrofiller ile neredeyse aynı boyuttadırlar. Genel olarak iki parçalı bir adet çekirdeği vardır. Arginin kalıntılı bir protein içerirler. Buna major bazik protein(MBP) denir. MBP total protein yapının yarısını oluşturur ve granülün eozin boyası ile boyanmasında rol oynar. Çekirdek kısmı internum olarak adlandırılır. Eksternum ise internumun etrafındaki daha az yoğunluklu kısımdır. Eozinofiller dokularda gastrointestinal sistem, bronşlar, vajina ve uterus gibi bölgelerin subepitelyal bağ dokularında yer alırlar. Bununla beraber diğer hücre gruplarından salınan histamini ve lökotrienleri nötralize ederek inflamasyonu azaltırlar. Adrenal bezlerden salgılanan kortikosteroidlerin eozinofillerin kemik iliğinden kana verilmesini engelleyerek kandaki sayılarını düşürdüğü düşünülmektedir(18).

Eozinofil değerlerini anormal olma durumu eozinofili ve eozinopeni olarak ikiye ayrılır. Kanda 450 ila 500 eozinofil / μ L'yi aşan ve eozinofili olarak değerlendirilen parametre bir çok bulaşıcı, alerjik, idiyopatik, otoimmün, malign ve çeşitli klinik durumların ayırt edici özelliği veya ilişkili bir bulgusudur. Klinik öykü, hastanın muhtemelen eozinofiliden etkilendiği bir yolu anlamadaki en önemli ipucudur. Laboratuvar testi, alerji testi, görüntüleme ve etkilenen alanların patolojik biyopsisi dahil olmak üzere senaryoya dayalı özel araştırma, bir tanıyı doğrulamak için yararlı olabilir. Geniş bir ayırıcı tanı genellikle dikkatli gözlem ve klinik değerlendirmeye dayalı olarak daraltılır. Bulgular belirli noktalara işaret ederse, uygun uzmanlık dallarına sevk edilmesi gerekebilir. Eozinofili durumunda bu sevk spektrumu geniştir ve genellikle hangi organ sisteminin dahil olduğu ile ilişkilidir(19).

Eozinopeni ise periferik kanda eozinofil sayısının beklenenden düşük olma durumudur. Bu durumun bilinen nedenleri arasında stres reaksiyonları, cushing sendromu, yanıklar, akut enfeksiyon ve steroid kullanımı sayılabilir(20).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPÜLASYONU

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır. 11 Mart 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında acil servise başvuran ve Covid 19 ön tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların epikrizleri retrospektif olarak hastane kayıtlarından tarandı. Covid-19 tanısı virüs nükleik asit testinin (RT-PCR) en az 1 kez pozitif gelmesiyle doğrulandı. Yatan hastalar arasından ICD tanı kodlaması COVID-19 (U07.3) olan hastalar çalışma kapsamına alındı.

Hastaların epikrizlerinden yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, acil servise başvuru zamanındaki eozinofil, eozinofil yüzdesi, lökosit, lenfosit, D-dimer, CRP, ferritin, fibrinojen değerleri, servis ya da yoğun bakım takibi ile hastane içi mortalite ya da taburculuğu kayıt edildi. 18 yaş altı, gebe, PCR sonucu negatif gelen hastalar, hastane verilerine ulaşılamayan ya da eksik verisi olan hastalar, dış merkeze sevk edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen verilerden dışlanma kriterlerine göre eleme yapılırken 793 hasta ile çalışmaya başlandı. 793 hasta dosyası taranarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Çalışmamızda hastalar eksitus olan ve taburcu olan olarak iki gruba ayrıldı. İki grup için mortalite üzerine etkisi olan faktörler analiz edildi. Eksitus olan ve taburcu olan hastaların laboratuvar değerlerine göre istatistikî veriler karşılaştırıldı. Ayrıca eksitus olan ve taburcu olan hastaların eşlik eden hastalıklarının mortalite üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturup oluşturmadığına bakıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama±standart sapma (SD), sağlamayanlar ortanca (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanılmıştır, Yates düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca tek değişkenli analizlerle tespit edilen olası faktörler daha sonra çoklu bir lojistik regresyon modeli ile analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 793 hastanın 429'u (%54,1) erkek, 364'ü (%45,9) kadındır. Hastaların yaş ortalamaları $66,70 \pm 10,65$ olarak hesaplanmıştır, en küçük yaş 18, en büyük yaş ise 97'dir. 66 yaş ve üzerinde olan 386 (%48,7) hasta bulunmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Sosyodemografik özellikler

Değişken (n:793)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	429	54,1
Kadın	364	45,9
Yaş (yıl)	$66,70 \pm 10,65$	50-97
65 yaş ve altı	407	51,3
66 yaş ve üzeri	386	48,7

Hastaların %46,3'ünde hipertansiyon, %33,5'inde DM, %18,9'unda KAH, %6,3'ünde KKY, %15,2'sinde KOAH, %10,7'sinde malignite, %9,0'unda KBY bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 5: Eşlik eden hastalıklar

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon (n:791)		
Yok	425	53,7
Var	366	46,3
DM (n:792)		
Yok	527	66,5
Var	265	33,5
KAH (n:792)		
Yok	642	81,1
Var	150	18,9
KKY (n:792)		
Yok	742	93,7
Var	50	6,3
KOAH (n:791)		
Yok	671	84,8
Var	120	15,2
Malignite (n:792)		
Yok	707	89,3
Var	85	10,7
KBY (n:792)		
Yok	721	91,0
Var	71	9,0

Hastaların bazı laboratuvar değerleri analiz edilmiş ve tablo 6 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre eozinofil değeri ortalama $0,08 \pm 0,17 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, eozinofil yüzdesi ortalama $1,08 \pm 1,70$, D-dimer değeri ortalama $1735,77 \pm 2671,29$ ng/ml, lökosit değeri ortalama $7,58 \pm 4,15 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, CRP değeri ortalama $73,28 \pm 66,92$ mg/l, ferritin değeri ortalama $567,17 \pm 1098,58$ ng/ml, fibrinojen değeri ortalama $286,41 \pm 303,96$ mg/ml, lenfosit değeri ortalama $1,38 \pm 0,92 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Laboratuvar değerleri

Değişken	Ort $\pm$ sd	Ortanca	En küçük-en büyük
Eozinofil ($10^3/\mu\text{l}$) (n:791)	$0,08 \pm 0,17$	0,02	0,00-2,70
Eozinofil (%) (n:789)	$1,08 \pm 1,70$	0,30	0,00-19,70
D-dimer (ng/ml) (n:711)	$1735,77 \pm 2671,29$	890	122-34517
Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$) (n:791)	$7,58 \pm 4,15$	6,5	1,2-36,0
CRP (mg/l) (n:772)	$73,28 \pm 66,92$	60	0,4-388,0
Ferritin (ng/ml) (n:684)	$567,17 \pm 1098,58$	290,5	7-17972
Fibrinojen (mg/ml) (n:793)	$286,41 \pm 303,96$	220	0-1081
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$) (n:790)	$1,38 \pm 0,92$	1,2	0,04-16,0

Hastaların hastaneden çıkış şekilleri ve son durumları incelendiğinde 105 (%13,2) hastanın vefat ettiği tespit edilmiştir. Son durumda taburcu olup iyileşen hasta sayısı 688 (%86,8) olmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların son durumu

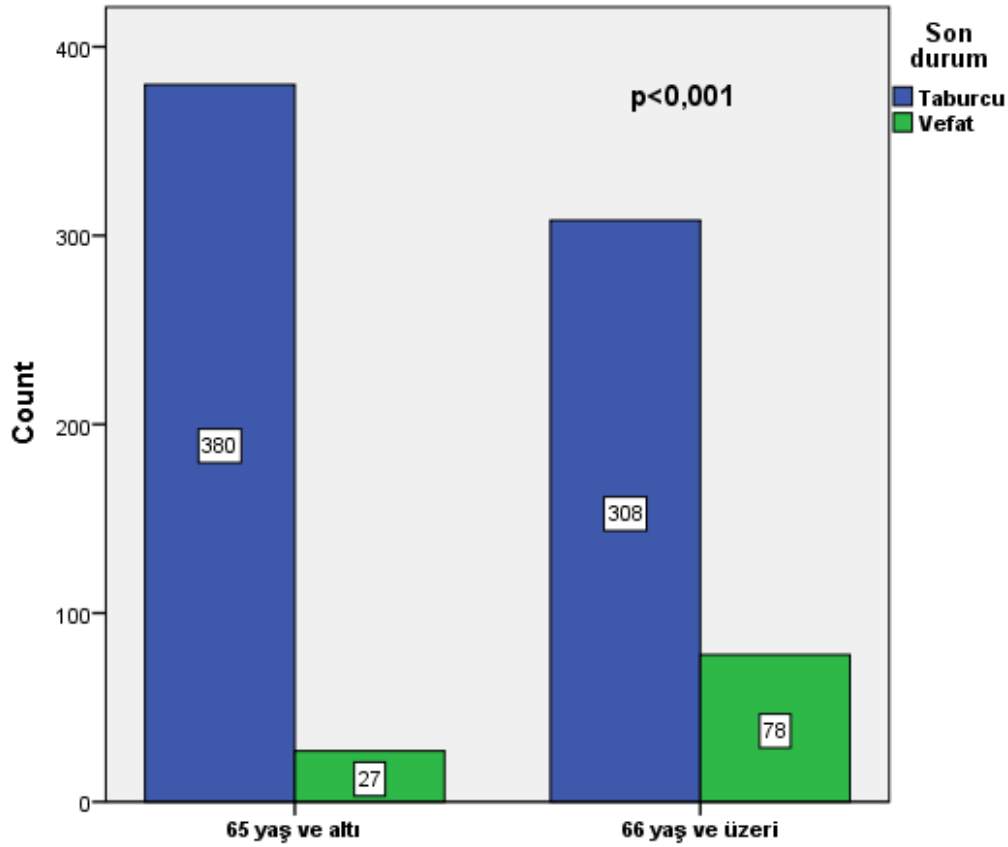
Değişken (n:793)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Son durum		
Taburcu	688	86,8
Vefat	105	13,2

Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre son durumları analiz edildiğinde cinsiyet ile son durum arasında anlamlı bir ilişki gözlenmez iken yaş ile son durum arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Taburcu olan hastaların oranı erkeklerde %84,6, kadınlarda %89,3, vefat eden hastaların oranı erkeklerde %15,4, kadınlarda %10,7'dir ve bu bulgular istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$). 65 yaş ve altındaki hastalarda vefat oranı %6,6 iken 66 yaş ve üzerindeki hastalarda vefat oranı %20,2'ye yükselmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 1) (Tablo 8) .

Tablo 8: Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre son durumları

Değişken (n:793)	Taburcu (n:688) n(%)	Vefat (n:105) n(%)	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	363 (84,6)	66 (15,4)	0,053
Kadın	325 (89,3)	39 (10,7)	
Yaş			
65 yaş ve altı	380 (93,4)	27 (6,6)	<0,001
66 yaş ve üzeri	308 (79,8)	78 (20,2)	

Grafik 1: Yaş'a göre son durum

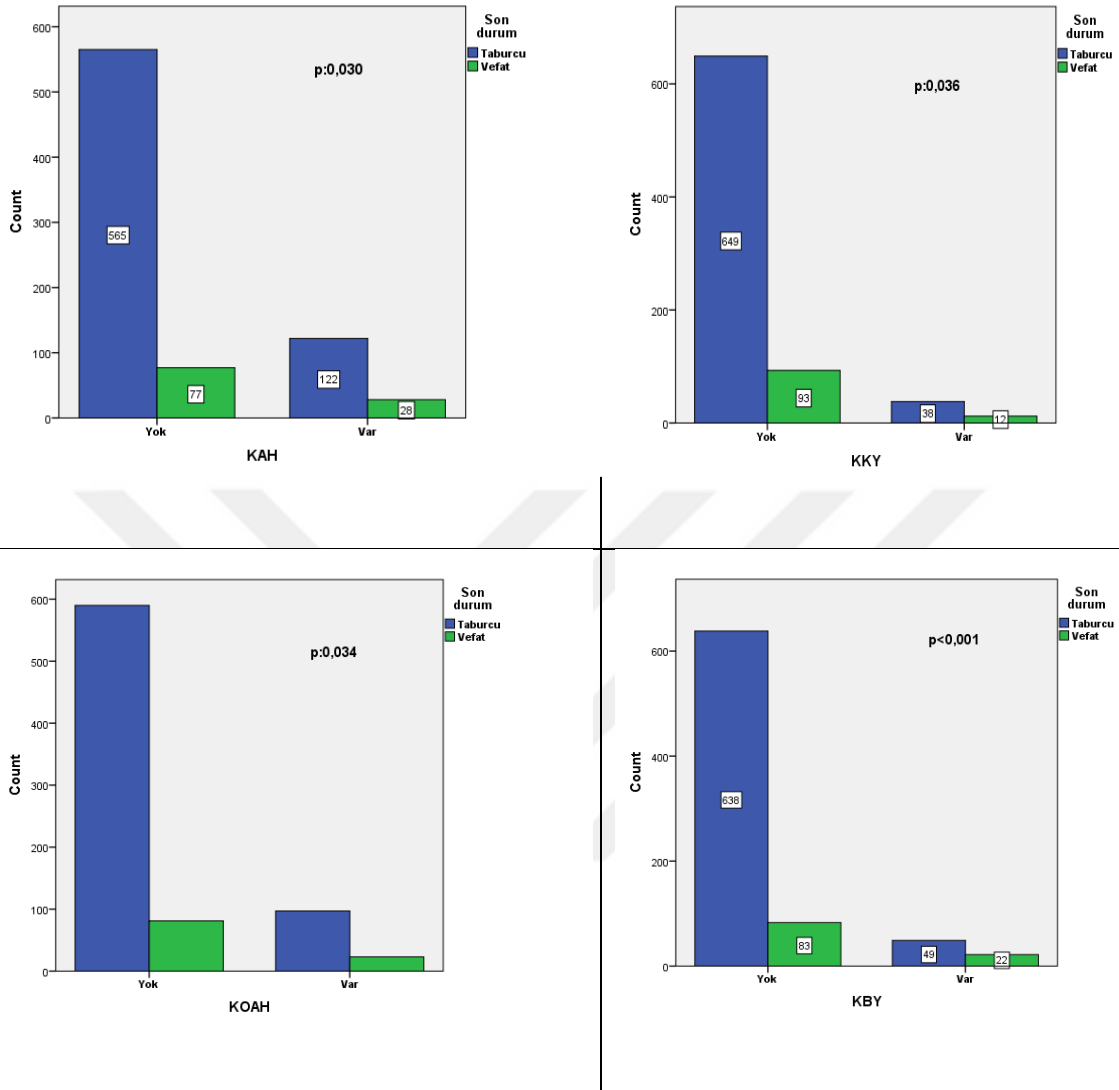


Hastaların eşlik eden hastalıklarına göre son durumları incelendiğinde ise hipertansiyon ve DM dışında tüm eşlik eden hastalıklarda anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. KAH olan hastalarda vefat oranı %18,7, olmayanlarda %12,0'dir (p:0,030). KKY olan hastalarda vefat oranı %24,0, olmayanlarda %12,5'tir (p:0,036). KOAH olan hastalarda vefat oranı %19,2, olmayanlarda %12,1'dir (p:0,034). Malignite olan hastalarda vefat oranı %22,4, olmayanlarda %12,2'dir (p:0,014). KBY olan hastalarda vefat oranı %31,0, olmayanlarda %11,5'tir (p<0,001) (Grafik 2) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların ek hastalıklarına göre son durumları

Değişken	Taburcu (n:688) n(%)	Vefat (n:105) n(%)	p değeri
Hipertansiyon (n:791)			
Yok	371 (87,3)	54 (12,7)	0,612
Var	315 (86,1)	51 (13,9)	
DM (n:792)			
Yok	455 (86,3)	72 (13,7)	0,636
Var	232 (87,5)	33 (12,5)	
KAH (n:792)			
Yok	565 (88,0)	77 (12,0)	0,030
Var	122 (81,3)	28 (18,7)	
KKY (n:792)			
Yok	649 (87,5)	93 (12,5)	0,036
Var	38 (76,0)	12 (24,0)	
KOAH (n:791)			
Yok	590 (87,9)	81 (12,1)	0,034
Var	97 (80,8)	23 (19,2)	
Malignite (n:792)			
Yok	621 (87,8)	86 (12,2)	0,014
Var	66 (77,6)	19 (22,4)	
KBY (n:792)			
Yok	638 (88,5)	83 (11,5)	<0,001
Var	49 (69,0)	22 (31,0)	

Grafik 2: Ek hastalıklara göre son durum



Hastaların laboratuvar değerlerine göre son durumları analiz edilmiş ve tablo 7’de sunulmuştur. Eozinofil değeri taburcu olanlarda $0,03 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$, vefat edenlerde $0,01 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır. D-dimer değeri taburcu olanlarda 820 ng/ml , vefat edenlerde 2670 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Lökosit değeri taburcu olanlarda $6,20 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$, vefat edenlerde $10,70 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır. CRP değeri taburcu olanlarda 50 mg/l , vefat edenlerde 114 mg/l olarak hesaplanmıştır. Ferritin değeri taburcu olanlarda 260 ng/ml , vefat edenlerde 618 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Fibrinojen değeri taburcu olanlarda $0,0 \text{ ng/ml}$, vefat edenlerde $483,0 \text{ ng/ml}$ olarak hesaplanmıştır. Lenfosit değeri taburcu olanlarda $1,30 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$, vefat edenlerde $0,80 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır. Taburcu olanlarda vefat edenlere göre anlamlı olarak daha düşük olan parametreler; D-dimer,

lökosit, CRP, ferritin, fibrinojen. Taburcu olanlarda vefat edenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olan parametreler; eozinofil ve lenfosittir. Eozinofil yüzdesi ise her iki grupta benzerdir (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların laboratuvar değerlerine göre son durumları

Değişken	Taburcu (n:688)	Vefat (n:105)	p değeri
Eozinofil ($10^3/\mu\text{l}$) (n:791)	0,03 (0,00-2,70)	0,01 (0,00-1,00)	<0,001
Eozinofil (%) (n:789)	0,30 (0,00-19,70)	0,30 (0,00-8,90)	0,480
D-dimer (ng/ml) (n:711)	820 (122-19666)	2670 (200-34517)	<0,001
Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$) (n:791)	6,20 (1,20-27,00)	10,70 (1,50-36,0)	<0,001
CRP (mg/l) (n:772)	50 (0,4-323,0)	114 (0,6-388,0)	<0,001
Ferritin (ng/ml) (n:684)	260 (7-17972)	618 (14-14780)	<0,001
Fibrinojen (mg/ml) (n:793)	0,0 (0-1007)	483,0 (0-1081)	<0,001
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$) (n:790)	1,30 (0,10-16,0)	0,80 (0,04-4,00)	<0,001

Karşılaştırmalı analizlerde anlamlı çıkan parametreler ile iki farklı çoklu regresyon modeli oluşturulmuştur. İlk modelde yaş ve ek hastalıklar ele alınmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre vefat etme olasılığını yaş 3,5 kat, KAH varlığı 1,6 kat, KKY varlığı 2,2 kat, KOAH varlığı 1,7 kat, malignite varlığı 2,0 kat, KBY varlığı 3,4 kat arttırmaktadır ($p<0,05$). Çok değişkenli analiz

sonuçlarına göre ise vefat etme olasılığını yaş 2,9 kat, malignite varlığı 1,1 kat, KBY varlığı 2,7 kat arttırmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 11: Lojistik regresyon analizi (model-1)

Değişken	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Yaş	3,564	2,244-5,661	<0,001	2,934	1,815-4,744	<0,001
KAH	1,684	1,048-2,707	0,031	1,156	0,969-1,922	0,575
KKY	2,204	1,112-4,369	0,024	1,354	0,650-2,818	0,418
KOAH	1,727	1,037-2,877	0,036	1,582	0,927-2,700	0,093
Malignite	2,079	1,190-3,632	0,010	2,020	1,122-3,637	0,019
KBY	3,451	1,986-5,997	<0,001	2,747	1,525-4,949	0,001

İkinci modelde laboratuvar parametreleri ele alınmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre vefat etme olasılığını eozinofil 0,03 kat, D-dimer 1,0 kat, lökosit 1,2 kat, CRP 1,0 kat, ferritin 1,0 kat, fibrinojen 1,0 kat, lenfosit 0,2 kat arttırmaktadır ($p<0,05$). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ise vefat etme olasılığını D-dimer 1,0 kat, lökosit 1,1 kat, CRP 1,0 kat arttırmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Lojistik regresyon analizi (model-2)

Değişken	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Eozinofil (103/μl) (n:791)	0,034	0,003-0,449	0,010	0,490	0,057-4,242	0,517
D-dimer (ng/ml) (n:711)	1,001	1,000-1,000	<0,001	1,001	1,000-1,000	<0,001
Lökosit (103/μl) (n:791)	1,224	1,165-1,285	<0,001	1,168	1,096-1,246	<0,001
CRP (mg/l) (n:772)	1,013	1,010-1,016	<0,001	1,004	1,000-1,009	0,042
Ferritin (ng/ml) (n:684)	1,001	1,000-1,001	<0,001	1,001	1,000-1,000	0,097
Fibrinojen (mg/ml) (n:793)	1,002	1,001-1,002	<0,001	1,001	1,000-1,000	0,097
Lenfosit (103/μl) (n:790)	0,256	0,166-0,394	<0,001	1,001	1,000-1,002	0,109

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı Covid-19 vakalarında eozinofil değerinin hastalığının prognozundaki prediktif değerini araştırmaktır.

Zhang ve arkadaşlarının Çin’de 140 hasta ile yaptıkları araştırmada hastaların %75.4’ünde lenfopeni ve %52,9’unda eozinopeni gözlemlendi. Bu çalışmada ciddi ($r = .486$, $p < 0.05$) ve şiddetli olmayan ($r = .469$, $p < 0.05$) hastalarda hastaneye yatıştan sonra kan eozinofil sayıları lenfosit sayıları ile pozitif korelasyon gösterdi (21). Li ve arkadaşlarının Çin’de 508 hasta ile yaptığı retrospektif araştırmada hastanın %74.7 ($n=342$)’sinde eozinopeni tespit edilmiştir. Eozinopeni ve yüksek CRP seviyelerinin birlikte değerlendirilerek Covid-19 tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır(22). Roca ve arkadaşlarının İtalya’da 294 hasta ile yaptığı çalışmada Covid-19 tanılı hastalardan %83.6 ($n=246$)’sında eozinopeni saptanmıştır. Eozinofil takibinin prognoz ön görüşünde katkısı olabildiği gibi eozinopeninin devam ettiği vakalarda da mortalitenin arttığını göstermişlerdir (23). Çalışmamızda da 440 (%55.6) hastada eozinopeni saptandı. Eozinofil değerleri (grup 1) taburcu olanlarda $0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$, vefat edenlerde (grup 2) $0,01 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Soni ve arkadaşlarının Hindistan’da yaptığı çalışmaya alınan 429 hastanın %79,25’inde başvuru anında eozinopeni vardı(24). Covid-19 pozitif hastalarda medyan eozinofil sayısı $0,015 \times 10^9/\text{L}$, negatif hastalarda ise $0,249 \times 10^9/\text{L}$ idi. Covid-19’un erken teşhisi için eozinopeninin %80.68 duyarlılığı ve %100 özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada eozinopeninin prognozla ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (24). Bizim çalışmamızda ise eozinopeninin prognoz ile anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki çıkmıştır.

Tanni ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri’nde yaptığı 50 hastanın dahil olduğu araştırmaya göre Covid-19 grubundaki hastaların %60 ($n=30$)’ında eozinopeni mevcuttu. Ek olarak, Covid-19 pozitif hastalarda ilk başvuru anında eozinopeni saptanan 21 hastanın %86 (18)’sının eksitus olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda eksitus olan 105 hastanın %65.7 ($n=69$)’sinde

başvuru anında eozinopeni tespit edilmiştir. Öte yandan Tanni ve arkadaşlarının çalışmasında başvuru sırasındaki eozinopeni ve devam eden eozinopeninin, hastalığın şiddeti ve mortalite oranları ile korele olduğu ortaya konulmuştur(25).

Chen ve arkadaşlarının Çin’de 113 hasta ile yaptığı bir çalışmada, mortalite oranı erkek cinsiyette %73.2 iken kadın cinsiyette %26.8 idi(26). Bizim çalışmamızda ise mortalite oranı erkek cinsiyette %59 iken kadın cinsiyette %41 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %10.2’si yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Bu hastaların %40,7’si kadın, %59.3’ü erkek idi. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer bilgisayarlı tomografisinde viral pnömoni bulguları tespit edilen ve PCR ile doğrulanmış Covid-19 enfeksiyonu olan 41 hastanın % 73’ü erkek idi. Bu hastaların %20 (n=8)’sinde diyabet, %15 (n=6)’inde hipertansiyon ve %15 (n=6)’inde kardiyovasküler hastalık olmak üzere eşlik eden ek hastalıkları vardı. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %63 (n=26) ‘ünde lenfopeni vardı. Çalışmadaki hastaların %32’si yoğun bakım ünitesine yatırıldı (27). Bizim çalışmamızda kadın-erkek oranı literatür ile benzerlik göstermektedir. Hastaneye yatan hastaların yoğun bakım ihtiyacı oranlarının farklı olmasının nedeni Huang ve arkadaşları otuz günlük bir çalışma yapmaları, bizim çalışmamızın ise üç yüz altı günlük zaman dilimini kapsaması olabilir.

Imam ve arkadaşlarının ABD’de 1305 hasta ile yaptığı araştırmada yaş, Covid-19 mortalitesi ile ilişkilendirildi. 65 ve 65 yaş altı yatan hastalarda Covid-19’dan eksitus olma oranı %7 iken 65 yaş üstü hastalarda eksitus olma oranı %22 olarak tespit edildi. Erkeklerde eksitus olma oranı kadınlara göre %77 daha yüksekti(28). Bizim çalışmamızda da yaşla artan mortalite oranı tespit edildi. Hastanede yatarak tedavi gören Covid-19 tanılı 65 yaş altı hastalarda vefat oranı %6,6 iken 65 yaş ve üzerindeki hastalarda vefat oranı %20,2’ye yükselmektedir. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Grasselli ve arkadaşlarının İtalya’da yaptığı araştırmada çalışmaya dahil edilen 1591 hastanın medyan yaşı 63 (56-70) yıl ve %82 (1304)’si erkekti. Çalışmaya dahil olan 1043 hastanın %68 (n=709)’inde en az 1 ek hastalık ve hastaların %49 (509) 'unda hipertansiyon vardı (29). Imam ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı çalışmaya göre 1305 hasta değerlendirme döneminde hastaneye kaldırıldı. Ortalama yaş 61.0 idi. %53.8'i erkek idi. Hastaların %72.6'sında en az bir eşlik eden hastalık vardı ve en yaygın olanları hipertansiyon (%56.2) ve diabetes mellitus (%30.1) idi. ACE-I/ARB kullanımı ve non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımı yaygındı (sırasıyla %43.3 ve %35.7). Ortanca süre 10 (6-14) gün olan hastaların %15.3 (200)’ü eksitus olmuştur. NSAİİ'ler ve ACE-I/ARB kullanımının ilk 48 saatte böbrek yetmezliği üzerinde anlamlı bir etkisi olmadı (28). Yine Zhou ve arkadaşlarının Çin’de 191 hasta ile yaptığı retrospektif kohort çalışmaya göre Covid-19 ile rastlanan en sık eşlik eden hipertansiyon idi (30). Bizim çalışmamızdaki hastaların %46.3’ü hipertansiyon tanısı olan hastalardı. Bu oran literatür ile benzerlik göstermektedir.

Zhou ve meslektaşlarının Çin’de yaptığı 191 Covid-19 hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların %71 (n=137)’i taburcu edildi ve %29 (n=54)’u hastanede vefat etti. Hastaların %48 (n= 91)’inde eşlik eden ek hastalık mevcuttu. Hastaların %30 (n=58)’unda hipertansiyon, %19 (n=36)’unda diyabetes mellitus ve %8 (n=15)’inde koroner kalp hastalığı tespit edilmiştir(30). CDC raporlarına göre diyabetes mellitus tanılı bireylerde SARS ve MERS için benzer bir risk artışı vardır (31). Amerika Birleşik Devletleri’nde toplam nüfusun 34,2 milyonu veya %10,5’i diyabetes mellitusa sahiptir (31). 65 yaş ve üstü hastalarda %26,8’inde diyabetes mellitus tespit edilmiştir (31). Yang ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı çalışmaya göre diyabetes mellitus Covid-19 hastalarında solunum sıkıntısı ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmada 52 yoğun bakım hastasından %61.5 (n=32)’i eksitus olmuştur. Bu hastaların %13.4 (n=7)’ünün diyabetes mellitus tanısı vardı (32). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil olan hastaların %30.5 (n=265)’inde diyabetes mellitus saptandı.

Guo ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı çalışmaya göre 187 Covid-19 hastasının %77 (144)’si taburcu edildi ve %23 (43)’ü eksitus oldu. Ortalama yaş 58,50 (14+-66) yıldı. Hastaların %35.3 (66)’ünde hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kardiyomiyopati dahil olmak üzere kronik kalp hastalıkları mevcuttu (33). Çalışmamızda ise hastaların %18.9 unda koroner arter hastalığı mevcuttu. Yine aynı çalışmada eksitus olan Covid-19 hastalarının troponin değerlerinde yükseklik saptanmıştır.(33). Richardson ve arkadaşlarının yaptığı ABD’de New York City’de hastaneye yatırılarak tedavi edilen 5700 Covid-19 hastasının araştırıldığı çalışmada eşlik eden hastalık olarak en sık kardiyovasküler sistem hastalıkları [hipertansiyon (%56.6), koroner arter hastalığı (%11,1), kalp yetmezliği (%6.9)] obezite (%41.7) ve diabetes mellitus (%33.8) saptanmıştır (34). Covid-19 hastalığının seyrinde kronik hastalıkların tabloyu ağırlaştırdığı görülmektedir.

Portoles ve arkadaşlarının İspanya’da yaptığı araştırmaya göre Covid-19 olan 1603 hastanın %9.1 (n=146)’i kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalardı (35). Çalışmamızda da 793 yatan hastanın %9 (n=72)’u kronik böbrek yetmezliği tanılıydı. Çalışmamız bu bulgularla literatür ile benzerlik göstermektedir.

Suleyman ve arkadaşlarının ABD’de 493 hasta ile yaptığı çalışmaya göre kronik böbrek yetmezliği olan Covid-19 hastalarının yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edilmiştir(36). Çalışmamızda da yoğun bakıma yatan Covid-19 tanılı hastalarda kronik böbrek yetmezliği sıklığının fazla (n=18) olduğu tespit ettik.

Williamson ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı çalışmaya göre kronik böbrek yetmezliği tanısı bulunan Covid-19’lu hastaların mortalitesinde anlamlı artış ($p<0.05$) saptanmıştır (37). Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği tanılı covid hastalarının %31 (n=22)’i eksitus olurken kronik böbrek yetmezliği tanılı olmayanların %11’i eksitus olmuştur($p<0.05$).

Liang ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı çalışmaya göre malignite hastalarının Covid-19 hastalığına yakalanma ihtimalinin normal popülasyonun Covid-19 hastalığına yakalanma ihtimaline göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (38). Liang ve arkadaşlarının çalışmasında maligniteli hastaların, malignite tanısı olmayan hastalara kıyasla mekanik ventilasyon ve/veya yoğun bakım ihtiyacı veya mortalitede ~3,5 kat artışla birlikte klinik seyir olarak hastalığı şiddetli geçirme riskinin arttığı bildirilmiştir (38). Mehta ve arkadaşlarının ABD’de 218 hasta ile yaptığı araştırmaya göre 218 maligniteli Covid-19 hastasının %28 (n=61)’i eksitus olmuştur (39). Bizim çalışmamızda ise 85 malignite hastasının %22.4 (n=19)’u eksitus olmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaneye yatan hastalar arasında malignite oranı %10 idi. Aynı zamanda çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ($p<0.05$) malignitenin mortaliteyi 2 kat artırdığını tespit ettik.

Zhang ve arkadaşlarının Çin’de 343 hasta ile yaptığı çalışmaya göre D-dimer seviyesinin artmasının daha yüksek mortalite insidansı ile ilişkisi olduğu tespit edildi (40). Çalışmamızda D-dimer değerleri grup 1 (taburcu olan) de 820 ng/ml, grup 2 (eksitus olan) de 2670 ng/ml tespit edildi. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir ($p<0.05$).

Li ve arkadaşlarının Çin’de 105 hasta ile yaptığı çalışmaya göre Covid-19 olan ve olmayan 2 grup hasta karşılaştırılmıştır. Lökopeni veya lenfopeni olan hastaların oranları bu iki kohort arasında fark göstermezken, Covid-19 olan hasta grubunda eozinopeni oranı (%79), Covid-19 olmayan hastalardan (%36) çok daha yüksek bulunmuştur. Li ve arkadaşları bu araştırma ile eozinopeninin, Covid-19 enfeksiyonu için mevcut kılavuzlar tarafından önerilen lökopeni ve lenfopeniden potansiyel olarak daha güvenilir bir laboratuvar belirteci olabileceğini savunmuşlardır (41). Çalışmamızda grup 1 de lökosit sayısı $6,20 \times 10^3/\mu\text{l}$ (1,20-27,00), grup 2 de ise $10,70 \times 10^3/\mu\text{l}$ (1,50-36,0) olduğundan lökosit sayısı yüksekliği istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Stringer ve arkadaşlarının İngiltere’de 1564 hasta ile yaptığı araştırmaya göre yüksek CRP seviyeleri Covid-19 mortalitesi için anlamlı bulunmuştur(42). Çalışmamızda CRP değeri grup 1’de 50 mg/l, grup 2’de 114 mg/l olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstererek istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$). Chen ve arkadaşlarının Çin’de 99 hasta ile yaptığı çalışmaya göre hastaların %63 (62)’ünün ferritin düzeyleri yüksek bulunmuştur ve ferritin yüksekliği mortalite ile anlamlı tespit edilmiştir (43). Çalışmamızda ferritin değeri grup 1 hastalarda 260 ng/ml, grup 2 hastalarda 618 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstererek istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Cantenys-Molina ve arkadaşlarının İspanya’da 701 hasta ile yaptıkları çalışmada lenfopeni mortalite için anlamlı bulunmuştur(44). Çalışmamızda lenfosit değeri grup 1’de $1,30 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, grup 2’de $0,80 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstererek istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$).

6.SONUÇ

Çalışmamızda eozinofil değerlerinin Covid-19'a bağlı olarak hastane yatışı gerektiren olgularda anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemledik. Ancak hastalığın seyri hakkında bize bilgiler verse de spesifitesi ve sensitivitesi üzerine daha yoğun çalışmalar gerekmektedir. Eozinopeninin prognoza olan etkisinin daha iyi anlaşılması için bu konu hakkında yapılan çeşitli çalışmalar birleştirilerek bir meta-analiz yapılması ve bunun sonucunda bir kanıya varılması daha uygun olacaktır.

Eşlik eden hastalığı olan hastaların (hipertansiyon, kronik renal yetmezlik, diabetes mellitus, metabolik sendrom vb) mortalite ve hastaneye yatış açısından diğer hastalara göre daha riskli olduğu tespit edilmiştir. Özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında durumun ciddiyetinin anlatılması ve hastalıklarının sürekli olarak kontrol altında tutulması yönünde eğitimler verilmesi çok büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta verilerinin yoğunluktan dolayı düzgün tutulmadığı ayrıca tedavi seçeneklerinin halen netlik kazanmadığı düşünüldüğünde veri yönetiminin ve tedavi şemalarının net olarak ortaya konulduğunda bulduğumuz sonucun farklılıklar gösterebileceği unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. TC Sağlık Bakanlığı Covid-19 Kılavuzu <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html>
2. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020
3. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet* 1966; 1: 76–77.
4. GISAID Global Initiative on Sharing All Influenza Data . Phylogeny of SARS- like betacoronaviruses including novel coronavirus (nCoV).
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. 10.1038/s41586-020-2012-7
6. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020;7(1):1–10.
7. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*. 2019 Jan 14;11
8. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. *bioRxiv*. 2020.
9. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
10. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.
11. Guglielmi, G. Testing times. *Nature* 583, 506–509 (2020).
12. Johani, S. & Hajeer, A. H. MERS-CoV diagnosis: an update. *J. Infect. Public Health* 9, 216–219 (2016).
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgiler epidemiyoloji vetanipdf.pdf> (erişim 27.06.2021)
14. C. Author ve J. A. C. Sterne “ Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis”, *JAMA*, c. 324, sayı 13, ss. 1330-1341, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17023.

15. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;(pvaa036)

<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa036>

16. TC Sağlık Bakanlığı Covid-19 Erişkin Hasta Tedavi Kılavuzu

<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>

17. Winslow t, Kibiuk L. Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation.

(© 2001 Terese Winslow, Lydia Kibiuk)

18. Junqueira L. C. Temel Histoloji (çeviri PROF.DR. SEYHUN SOLAKOĞLU - PROF.DR. YENER AYTEKİN) syf 229-230

19. kowalszki a. md, weller P. F. md, eosinophilia

Prim Care. Author manuscript; available in PMC 2017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293177/>

20. David A. Bass, Thomas A. Gonwa, Pamela Szejda, M. Susan Cousart, Lawrence R. DeChatelet, and Charles E. McCall. Eosinopenia of Acute Infection: *PRODUCTION OF EOSINOPENIA BY CHEMOTACTIC FACTORS OF ACUTE INFLAMMATION*. *J Clin Invest*. 1980;65(6):1265–1271

21. Zhang JJ, Dong X, Cao YY. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 doi: 10.1111/all.14238. published online Feb

22. Li Q, Ding X, Xia G, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: a retrospective case-control study. *EClinicalMedicine*. 2020

23. Roca E, Ventura L, Zattra CM, Lombardi C. Eosinopenia: an early, effective, and relevant COVID-19 biomarker? *QJM* 2020; in press.

24. Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *Int. J. Lab. Hematol*. 2020;1–5.

25. Tanni F., Akker E., Zaman M. M., Figueroa N., Tharian B., Hupart K. H. (2020). Eosinopenia and COVID-19. *J. Am. Osteopath. Assoc*. 120, 504–508. 10.7556/jaoa.2020.091

26. Chen, T, Wu, D, Chen, H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.

27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

28. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, Ibrionke O, Hanna A, Ranski A, Halalau A. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020;288(4):469–76

29. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–81.
30. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
31. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2020.
32. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. 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* [Internet]; 2020 [cited 2020 Mar 20]
33. 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
34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
35. Portoles J, Marques M, Lopez-Sanchez P, de Valdenebro M, Munez E, Serrano ML, Malo R, Garcia E, Cuervas V. 2020. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant* 35:1353–1361.
36. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, Demertzis Z, Hanna Z, Failla A, Dagher C, Chaudhry Z, Vahia A, Abreu Lanfranco O, Ramesh M, Zervos MJ, Alangaden G, Miller J, Brar I. 2020. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 3:e2012270
37. Williamson, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020)
38. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335–337.
39. V Mehta, S Goel, R Kabarriti, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system *Cancer Discov* (2020) published online May 1.
40. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 19
41. Li Q, Ding X, Xia G, et al. A simple laboratory parameter facilitates early identification of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020

42. Stringer D, Braude P et al

The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19

Int J Epidemiol

Posted: 2021-03-03

43. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13

44. Cantenys-Molina, S. et al. Lymphocyte subsets early predict mortality in a large series of hospitalized COVID-19 patients in Spain. *Clin. Exp. Immunol.*

