



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**YOğUN BAKIM YATIşı YAPILAN COVID-19 HASTALARINDA
NEU/LYM VE PLT/LYM ORANLARININ PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

DR. ÖMER YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2022





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIM YATIŞI YAPILAN COVID-19 HASTALARINDA
NEU/LYM VE PLT/LYM ORANLARININ PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

DR. ÖMER YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. RAMAZAN KÖYLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Acil Tıp uzmanlık eğitimimi aldığım ve mensubu olmaktan gurur duyduğum Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Konya Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nin, büyük bir özveri ile eğitimimiz süresince bizlere yol gösterip tecrübelerini istifademize sunan değerli hocalarım

Doç. Dr. Ramazan KÖYLÜ ve Doç. Dr. Nazire Belgin AKILLI'ya

Bu zorlu asistanlık sürecinde tüm yükü beraber sırladığımız ve acı tatlı sayısız anı biriktirdiğimiz, aynı klinikte görev almanın benim için büyük bir şans olduğunu düşündüğüm başta sevgili kardeşlerim

Uzm. Dr.Muhammet Ali ERİNMEZ ve Dr. Muhammed Sefa ERTÜRK olmak üzere
tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her türlü zorlukta yanımda bulunan, her türlü fedakarlığı gösteren ve bana her zaman destek olan

Ablalarım Esmâ ve Nimet, annem Fatma ve babam Ali YILDIRIM'a

Ve son olarak uzmanlık eğitimim sırasında hayatımı birleştirdiğim, bu zorlu süreçte en az benim kadar emeği bulunan, her düştüğümde beni ayağa kaldıran, her an sevgisi ile yanımda olduğunu hissettiğim değerli eşim

Elif Sevde GÖK YILDIRIM'a

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 COVID-19.....	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2 Tarihçe.....	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Etken	6
2.1.5 Risk Faktörleri.....	7
2.1.6 Klinik Belirti ve Bulgular.....	9
2.1.7 Laboratuvar Bulguları	9
2.1.8 Görüntüleme Bulguları.....	10
2.1.9 Tanı	11
2.1.10 Tedavi.....	14
2.1.11. Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler.....	16
2.1.11.1 Ferritin.....	16
2.1.11.2 D-Dimer	16
2.1.11.3 Lökosit	17
2.1.11.4 Lenfosit	17
2.1.11.5 Platelet.....	17
2.1.11.6 Nötrofil	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Çalışma dizaynı ve popülasyonu.....	19
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	19
3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	20
3.2 İstatiksel Yöntem	20

4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇLAR.....	31
7. KAYNAKLAR	32



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yaş ve Cinsiyetin Mortalite İle İlişkisinin İncelenmesi

Tablo 2: Ek Hastalık Mortalite İlişkisinin İncelenmesi

Tablo 3: Sık Görülen Ek Hastalıkların Mortalite İle İlişkisinin İncelenmesi

Tablo 4: NEU/LYM ve PLT/LYM Oranlarının Mortalite İle İlişkisinin İncelenmesi

Tablo 5: NEU/LYM ve PLT/LYM Oranlarının Prognoz İle İlişkisinin İncelenmesi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Pandemilere neden olan koronavirüslerin hayvansal kaynaklar

Şekil-2: Covid-19 Tanılı Hastalarda en sık görülen buzlu cam opasite artışları olan Toraks BT görüntüsü



SİMGELER VE KISALTMALAR

2019- nCov: 2019 Yeni Koronavirüs

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

BT: Bilgisayar Tomografi

CDC: The Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)

CK: Kreatin Kinaz

COVID-19: Coronavirus Hastalığı-2019

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitüs

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HT: Hipertansiyon

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MERS-Cov: Ortadoğu Solunum yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs

NEJM: New England Journal of Medicine

Pro-BNP: Prohormon Brain Natriüretik Peptid

PT: Protrombin Zamanı

RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

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

NLR: Nötrofil / Lenfosit

PLR: Platelet / Lenfosit



ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ:

2019 yılı Aralık ayında, Çin'in Wuhan şehrinde nedeni tam olarak bilinmeyen pnömoni vakaları saptandı. İlk saptanan vakaların neredeyse tamamı, Huanan pazarında deniz ürünleri ile alakalı çalışıyordu. Klinik seyirleri benzer seyreden hastaların aynı patojen ile temasının olduğu düşünüldü. Vakalar görülmeye başladıktan yaklaşık bir ay sonra hastalardan çalışılan boğaz sürüntülerinde, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) , yeni bir koronavirüs tespit etti. Etken patojenin filogenetik olarak SARS-CoV virüsüne olan benzerliği ve insan vücudunda benzer etkiler ve semptomlar göstermesinden, yeni zarflı bir beta koronavirüs olarak değerlendirilmiş ve SARS-CoV-2 olarak literatüre geçmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yaklaşık iki yıl önce Covid-19'u halk sağlığı açısından uluslararası önemde bir acil durum olarak ilan etti. Pandeminin ikinci yılında çeşitli tedavi ve etkinliği gösterilen aşılama çalışmalarına rağmen dünyada halen artmaya devam etmekle beraber toplam vaka sayısı 435 milyonu toplam ölüm sayısı ise 6 milyonu geçmiş durumdadır.

Bu çalışmada acil serviste covid-19 tanısı alan ve yoğun bakım yatışı yapılan hastalardan acil servise başvuru anında alınan tetkiklerde çalışılan NEU/LYM(NLR) ve PLT/LYM(PLR) oranlarının prognoz ve mortaliteyi öngörmede etkilerinin saptanması ve birbiri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmamıza 01.08.2020 tarihi ile 31.10.2020 tarihi arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Acil Kritik Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışı yapılan, Covid-19 kesin tanısını alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvuru anında alınan kanlarındaki NLR ve PLR değerleri hesaplanıp kayıt altına alınmış ve bu değerlerin Covid-19 hastalığı mortalite ve prognozu ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Kötü prognoz göstergesi olarak MAS(Makrofaj aktivasyon sendromu) kullanılmış olup, sağlık bakanlığının belirlediği MAS kriterleri(dirençli yüksek ateş, CRP yüksekliği, D-dimer yüksekliği ve ferritin değerinin 700ün üzerinde olması) tanı için kullanılmıştır. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, komorbid hastalık varlığının mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Aynı zamanda çalışma

popülasyonumuzda sık görülen hastalıkların kendi arasında mortaliteye sebep olma açısından karşılaştırılması yapılmıştır.

Analizlerimizi gerçekleştirmek için tercih edilen yöntem; ilgili yazında da sıkça kullanılan, temel sonuçları vermesi, diğer yöntemlerle karşılaştırma yapılabilmesi ve değişkenler arasındaki korelasyonu anlama açısından önemli bir kıyas noktası olan En Küçük Kareler (EKK) regresyon analizi yaklaşımıdır.

BULGULAR :

Çalışmamıza dahil edilen 106 hastanın 69'u erkek, 37'si kadındı. Çalışmaya dahil edilmiş toplam 106 hastanın 29'u sağ olanlar ve 77'si ex olanlar idi. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 71.84 olarak hesaplanmıştır. Sağ kalan hastalarda yaş ortalaması 67.4, ex olan hastalar da ise 73.5 olarak hesaplanmıştır. Sağ olan hastaların %58'inde bir ek hastalık saptanırken, ex olan hastaların %79'unda bir ek hastalık saptanmıştır.

Sağ kalan hastalarda NLR değeri ortalaması 12.9 olarak saptanırken, ex olan hastalarda 14.6 olarak saptanmıştır. PLR değeri ortalaması ise sağ kalanlarda 404 olarak saptanmış, ex olanlarda ise 324 olarak saptanmıştır.

SONUÇ:

Bu çalışmada öncelikle kesin tanı alan Covid-19 hastalarının demografik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiş olup, ileri yaşın mortalite oranlarını arttırdığı fakat cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Herhangi bir ek hastalığı bulunan Covid-19 hastalarının mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Genel popülasyonda sık görülen hastalıkların Covid-19 mortalitesi ile ilişkisi tek tek değerlendirilmiş ve KOAH ve astım tanılarının diğer hastalıklardan farklı olarak Covid-19 mortalitesi ile tek başına ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın asıl hedefi acil servise başvuru anında hızlı ve kolay bir şekilde neredeyse tüm sağlık merkezlerinde çalışılabilen hemogram parametreleri kullanılarak Covid-19 hastalığının seyrini öngörebilmek olup, buna yönelik acil servise ilk başvuru anındaki tetkiklerden hesapladığımız NLR değerinin hem mortalite hem de kötü prognozu öngörmek için kullanılabilecek etkili bir parametre olduğu gösterilmiştir.

NLR değerine alternatif olarak görülen ve literatürde hakkında bazı çalışmalar da yapılan PLR değerini ele aldığımızda ise, hastalığın prognozunu öngörmede kullanılabileceği değerlendirilmiştir. Aynı zamanda PLR değeri yüksek hesaplanan hastalarda mortalite oranlarının düştüğü, literatürdeki genel çalışmaların aksine düşük PLR değerlerinin mortalite ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Prognoz, NLR, PLR, Mortalite



ABSTRACT

Aim of the study:

In December 2019, cases of pneumonia of unknown cause were detected in Wuhan, China. Almost all of the first detected cases were related to seafood in the Huanan market. It was thought that patients with similar clinical course had contact with the same pathogen. About a month after the cases began to appear, the Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC) detected a new coronavirus in throat swabs studied from patients. Since the causative pathogen is phylogenetically similar to the SARS-CoV virus and has similar effects and symptoms in the human body, it has been evaluated as a new enveloped beta coronavirus and entered the literature as SARS-CoV-2.

The World Health Organization (WHO) declared Covid-19 an international public health emergency about two years ago. In the second year of the pandemic, despite the vaccination studies showing various treatments and efficacy, the total number of cases has exceeded 435 million and the total number of deaths has exceeded 6 million, although it still continues to increase in the world.

In this study, it was aimed to determine the effects of NEU/LYM(NLR) and PLT/LYM(PLR) ratios, which were studied in the examinations taken at the time of admission to the emergency room, from patients diagnosed with covid-19 in the emergency room and hospitalized in the intensive care unit, in predicting prognosis and mortality, and to compare them with each other.

Material and Methods:

Patients who were admitted to the Emergency Critical Intensive Care Unit within the scope of Emergency Medicine Department of Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi between 01.08.2020 and 31.10.2020 and who were diagnosed with Covid-19 were included in our study. The NLR and PLR values in the blood taken at the time of admission to the emergency department of the patients included in the study were calculated and recorded, and the relationship of these values with the mortality and prognosis of Covid-19 disease was evaluated. MAS (Macrophage activation syndrome) was used as an indicator of poor prognosis, and MAS criteria determined by the ministry of health (resistant high fever, high CRP, high D-dimer and ferritin

value above 700) were used for diagnosis. In our study, the relationship between age, gender, presence of comorbid disease and mortality was investigated. At the same time, the diseases that are common in our study population were compared among themselves in terms of causing mortality.

The preferred method to perform our analysis; Least Squares (LCS) regression analysis approach, which is frequently used in the related literature, is an important benchmark in terms of giving basic results, making comparisons with other methods, and understanding the correlation between variables.

Results:

Of the 106 patients included in our study, 69 were male and 37 were female. Of the 106 patients included in the study, 29 were alive and 77 were deceased. The mean age of the included patients was calculated as 71.84. The mean age was calculated as 67.4 in surviving patients and 73.5 in ex patients. While an additional disease was detected in 58% of the patients who survived, an additional disease was found in 79% of the patients who died.

While the mean NLR value was found to be 12.9 in surviving patients, it was determined as 14.6 in patients with ex. The mean PLR value was found to be 404 in the survivors and 324 in the ex ones.

Conclusion:

In this study, first of all, the relationship between the demographic characteristics of Covid-19 patients with definitive diagnosis and mortality was evaluated, and it was determined that advanced age increases the mortality rates, but there is no significant relationship between gender and mortality.

It has been determined that the mortality rates of Covid-19 patients with any additional disease are higher. The relationship of common diseases in the general population with Covid-19 mortality was evaluated one by one and it was determined that COPD and asthma diagnoses were associated with Covid-19 mortality alone, unlike other diseases.

The main aim of our study is to predict the course of Covid-19 disease by using hemogram parameters that can be studied in almost all health centers quickly and easily at the time of admission to the emergency department. It has been shown that

the NLR value, which we calculated from the examinations at the time of the first admission to the emergency department, is an effective parameter that can be used to predict both mortality and poor prognosis.

When we consider the PLR value, which is seen as an alternative to the NLR value and some studies have been done about it in the literature, it has been evaluated that it can be used to predict the prognosis of the disease. At the same time, it was revealed that mortality rates decreased in patients with high PLR values, and that low PLR values were associated with mortality, contrary to general studies in the literature.

Key Words: Covid-19, Prognosis, NLR, PLR, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

2019 yılı Aralık ayında, Çin'in Wuhan şehrinde nedeni tam olarak bilinmeyen pnömoni vakaları saptandı. İlk saptanan vakaların neredeyse tamamı, Huanan pazarında deniz ürünleri ile alakalı çalışıyordu. Klinik seyirleri benzer seyreden hastaların aynı patojen ile temasının olduğu düşünüldü. Hastalığın erken dönemlerinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut solunum yetersizliği ve ek ciddi komplikasyonlarla devam eden üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları oluştu(1). Vakalar görülmeye başladıktan yaklaşık bir ay sonra hastalardan çalışılan boğaz sürüntülerinde, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), yeni bir koronavirüs tespit etti. Etken patojenin filogenetik olarak SARS-CoV virüsüne olan benzerliği ve insan vücudunda benzer etkiler ve semptomlar göstermesinden, yeni zarflı bir beta koronavirüs olarak değerlendirilmiş ve SARS-CoV-2 olarak literatüre geçmiştir(2).

Son 20 yılda görülen iki koronavirüs örneğinde olduğu gibi, SARS (2002-2003 yılları arasında) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) (2012'-halen), covid-19 pandemisi de halk için ciddi zorluklara neden olmuştur(3). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yaklaşık iki yıl önce Covid-19'u halk sağlığı açısından uluslararası önemde bir acil durum olarak ilan etti(4). Pandeminin ikinci yılında çeşitli tedavi ve etkinliği gösterilen aşılama çalışmalarına rağmen dünyada halen artmaya devam etmekle beraber toplam vaka sayısı 435 milyonu toplam ölüm sayısı ise 6 milyonu geçmiş durumdadır.(WHO)

Koronavirüsler, basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından ciddi solunum yetersizliğine kadar çeşitli semptomlar ortaya çıkarabilen bir virüs grubudur. İnsanları ve zaman zaman da çeşitli hayvanları etkileyebilen pozitif tek sarmallı, zarflı büyük RNA virüsleridir. Tarihte ilk olarak 1966 yılında yaygın üst solunum yolu semptomları olan hastalardan alınan örneklerde virüsleri saptayan Tyrell ve Bynoe tanımlamıştır. Alfa, beta, gama ve delta olarak dört ana alt grubu tanımlanmıştır. Günümüze kadar alfa ve beta alt grupları çoğunlukla yarasa kaynaklı olmak üzere memelilerden, gama ve delta alt grupları ise çoğunlukla kuş ve domuz türlerinden izole edilmiştir. Beta alt grubu sıklıkla daha ciddi hastalıklara ve ölümlere sebep olabilirken, alfa alt grubu sıklıkla asemptomatik ya da hafif semptomlarla

seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır. SARS-CoV-2 de beta alt grubuna dahil olan bir koronavirüstür(5).

Enfeksiyon çoğunlukla semptomatik olan hastalardan bulaşır ve en önemli bulaş şekli damlacık yoludur. Fakat henüz semptomları başlamayan kişilerden de asemptomatik dönemde bulaş ihtimali vardır. Ortaya çıkan damlacıklara el ile temas sonrasında ağız, burun veya göze ellerin sürülmesi sonrası enfekte olunur. İnkübasyon süresi 2-14 gün arasındadır. Çin tarafından yapılan çalışmalarda ise inkübasyon süresi 4 gün civarında saptanmıştır. Hastalığın sık semptomları öksürük, ateş ve nefes darlığıdır. Yine Çin kaynaklı yapılan bir çalışmada, enfekte kişilerde; %88.7 ile ateş, %57.6 ile öksürük ve %45.6 ile nefes darlığı en sık görülen semptomlar olarak raporlanmıştır. Diğer semptomlardan bulantı-kusma, ishal, halsizlik, miyalji de sık görülen semptomlar arasındadır. Başlıca Çin kaynaklı çoğu yayında, çalışmanın yapıldığı bölgeye göre değişmek üzere, ortalama %20-25 hastada yoğun bakım yatış ihtiyacı olmakta ve ortalama yatış süresi de 10 gün olarak belirtilmektedir(5). Tüm olgular ele alındığında ortalama %2-3 arasında bir mortalite değeri gösterilmiştir. Hastalığın kötü prognoz ile veya mortal seyrettiği hastaların büyük bölümünde eşlik eden komorbid durumlar ile ileri yaş dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalara göre bahsi geçen komorbid durumlar, görülme sıklığı sırasına göre; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, Astım/KOAH ve çeşitli maligniteler şeklindedir. Hastalığa bağlı sık görülen komplikasyonlar; akut renal yetmezlik, ARDS, akut solunum yetmezliği ve şok olarak gözükmektedir. Yapılan başka bir çalışmada yoğun bakım yatışı yapılan hastalar değerlendirilmiş ve ARDS %32.8, akut kalp yetmezliği %13, akut renal yetmezlik %7.9, şok tablosu ise %6.2 hastada saptanmıştır(6).

Geçen süre ile beraber Covid-19 tanısı için kullanılacak pek çok yöntem belirlenmiştir. Covid-19 için günümüzde serolojik, moleküler, biyokimyasal testler ve akciğer görüntülemesi kullanılsa da hastalığın kesin tanısında esas olan virüsün hastadan alınan örneklerden izolasyonu ve nükleik asitin ortaya konmasıdır. Yine pek çok biyokimyasal ve radyolojik tetkik hastalığın tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları; BT, USG, HRCT, sintigrafi, WBC, lenfosit, nötrofil, trombosit, CRP, procalsitonin, d-dimer, ferritin, fibrinojen, koagülasyon faktörleri, LDH, ALT, AST ve troponin şeklindedir. Özellikle lenfopeni covid-19 tanısında önemli yer tutmaktadır ve son zamanlarda bu noktadan hareketle lenfopeninin ve NLR ile PLR oranlarının hastalığın prognoz ve mortalitesini öngörmede etkili birer parametre

olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmada acil serviste covid-19 tanısı alan ve yoğun bakım yatışı yapılan hastalardan acil servise başvuru anında alınan tetkiklerde çalışılan NLR ve PLR oranlarının prognoz ve mortaliteyi öngörmeye etkilerinin saptanması ve birbiri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 Tanım

Covid-19 (Koronavirus hastalığı 2019) hastalığı SARS-Cov2 virüsüne bağlı olarak gelişen bir viral hastalıktır. Virüsün ilk saptanmasından kısa bir süre sonra WHO(Dünya Sağlık Örgütü) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Pandeminin ilk gününden itibaren dünya çapında yaklaşık 435 milyon insan enfekte olmuş, yaklaşık 6 milyon insan ise vefat etmiştir(7).

Koronaviruslar zoonotoik virüslerdir ve esas konağı olan hayvanlardan insanlara bulaşarak hastalık ortaya çıkarmaktadırlar ve SARS-CoV-2 ‘nin de kaynağı olarak bir yarasa türü tespit edilmiştir(8).

2.1.2. Tarihçe

2019 yılı Aralık ayında Çin’in Hubei eyaletinde sebebi tam olarak açıklanamayan birçok pnömoni ve solunum sıkıntısı olan vaka bildirilmiştir. Bu pnömoni vakaları ile alakalı 31 Aralık’ta Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) bir bildirimde bulunulmuştur(9). Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda SARS-CoV ile ortak noktaları saptanan virüsün 7 Ocak 2020’de genom dizilimi de ortaya konuldu. 11 Şubat 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) birçok açıdan SARS-CoV ile ortak noktaları olan bu hastalığın adını Covid-19 olarak tanımlamıştır. Birçok korunma önlemleri ile engellenmeye çalışılsa da çok kısa zamanda tüm Asya ülkelerine, Avrupa ve Orta Doğu’ya yayıldı. 11 Mart 2020’de WHO genel müdürü Tedros Adhanom Ghebreyesus tarafından düzenlenen basın toplantısı ile Covid-19 hastalığı bir pandemi olarak ilan edilmiştir(10).

2.1.3. Epidemiyoloji

Covid-19 hastalığının pandemi olarak kabulünden yaklaşık 2 yıl sonra, 2022 mart ayı itibari ile, dünya genelinde toplam vaka sayısı: 435.293.002 ve toplam vefat sayısı: 5.948.775 sayılarına ulaştı. Ülkemiz Türkiye genelinde ise toplam vaka sayısı: 13.913.625 ve vefat sayısı: 93.805’tir. (covid19.saglik.gov.tr)

Çin'in Hubei Eyaleti'ne bağlı bir şehir olan Wuhan'dan 2019 yılı sonlarında bildirilen ilk vakadan bu yana, bütün kıtalarda vaka saptanmıştır. Kıtalarda günümüze kadar gözükten vaka sayıları; Afrika:11.559.568, Asya:79.877.893, Amerika: 146.701.855, Avrupa: 173.032.784, Okyanusya: 3.594.131 şeklindedir. Bu zamana kadar ki rapor edilen ölüm sayıları ise; Africa: 126.394, Asya: 551.576, Amerika:1.595.523, Avrupa:1.110.086, Okyanusya:1.365'tir. Salgının ilk dönemlerinde Wuhan'da yapılan bazı epidemiyolojik araştırmalar, hastaların büyük bölümünün, canlı hayvan satışı yapılan ve sonrasında dezenfeksiyon amacıyla kapatılan deniz ürünleri pazarıyla bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur.(WHO)

SARS-CoV-2 virusunun solunum yollarını etkileyen diğer tüm virüsler gibi, solunum yoluyla yüksek etkinlik ve bulaşıcılık gösterir. Virusun en bilinen ve ana bulaş yolu damlacık yoludur. Daha nadir de olsa oral-dışkı yoluyla da bulaş gösterilmiştir. Covid-19 virüsü ile enfekte olan hastaların dışkılarından da SARS-CoV-2 izole edilmiştir(11).

SARS-CoV-2'nin dikey yayılımı ile alakalı bazı çalışmalar aktif olarak devam etmektedir. Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada Covid-19 hastalığı kesin olarak doğrulanmış 9 gebe hastadan oluşan bir seride, bebeklere annelerinden bir bulaş olduğu gösterilemedi. Fakat daha yakın tarihli bazı çalışmalar sonucunda Covid-19 tanısı kesin olarak doğrulanmış annelerin bebeklerinde, doğum sonrası ilk 2-3 saatlik dönemde, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarının pozitif olduğu ortaya kondu. Bilindiği üzere IgM antikoru plasentayı geçemediğinden, bebeğin uterusu bulduğu sırada enfekte olduğu değerlendirildi. Fakat doğum sonrası ilk 16 güne kadar ardışık bir şekilde yapılan PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) testlerinde bir pozitiflik görülmedi. Yine yapılan bazı araştırmalarda SARS-CoV-2'nin anne sütünden izole edilememesi nedeni ile virüsün emzirme yolu ile bulaşmayacağını göstermiştir. Son olarak, gözlerin de SARS-CoV-2 için aktif bir bulaş yolu olabileceği tespit edilmiştir(12).

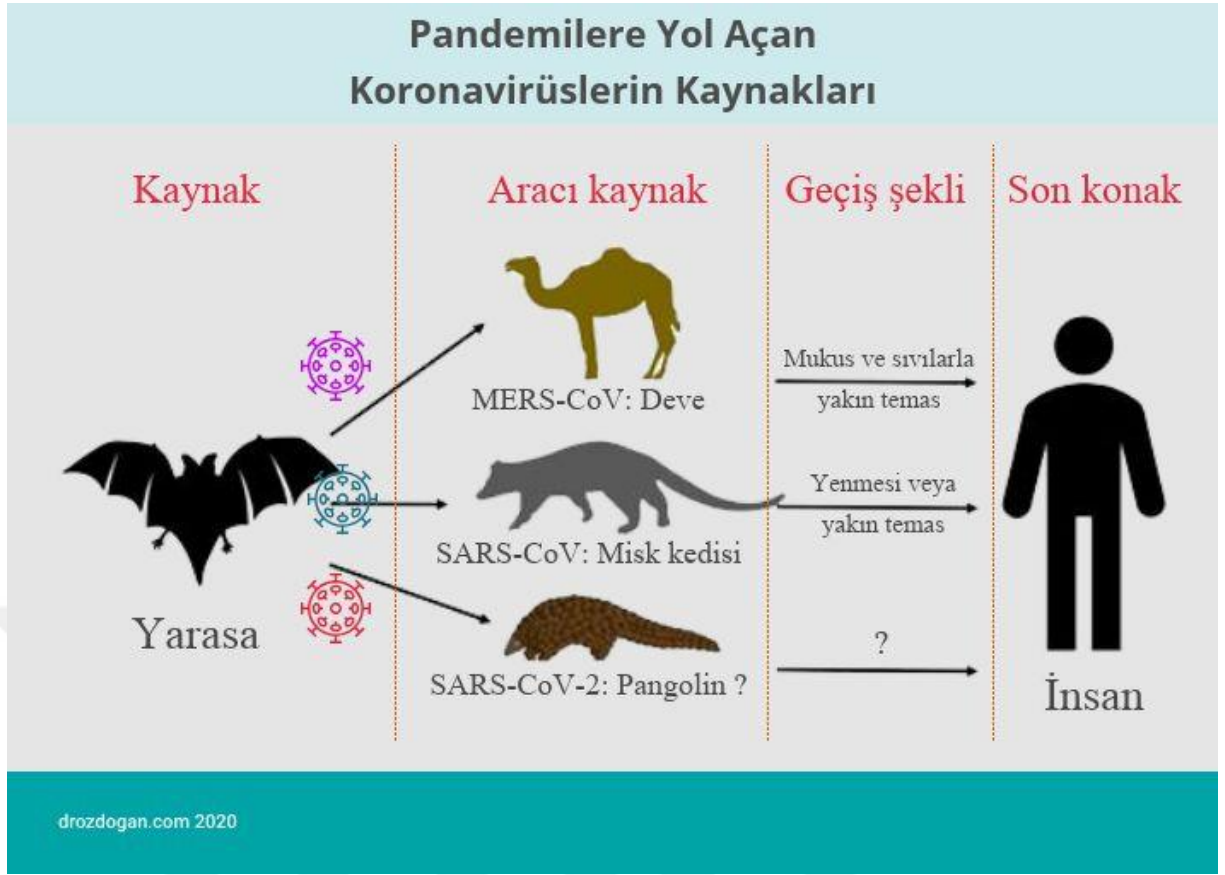
Covid-19 virüs bulaşında; maruziyetin süresi, maruz kalınan virüs miktarı, Covid-19 hastası ile temas sırasında önlemlere dikkat edilip edilmemesi (maske-mesafe-hijyen) ve kişisel hijyen önemlidir. Hastalık çocuk ve genç hastalarda çoğunlukla oldukça hafif seyreterse de kötü prognoz ve mortalite ile sonuçlanan vakalar da bildirilmiştir.

2.1.4. Etken

Koronavirüsler, insanlarda olduğu gibi birçok hayvan türünü de enfekte ederek akut veya kronik birçok semptomlara ve hastalıklara sebep olan RNA virüsleridir. Merkezi sinir sistemi, akciğer, enterik sistem ve karaciğer üzerine patojen etki gösterebilmektedirler(13).

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesine dahil olan Coronavirinae alt grubunun üyeleridir. Bu alt grupta dört bulunmaktadır. Bu türler; Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gamacoronavirus, Deltacoronavirus'tur. Alfa ve Beta koronavirüsler sadece memelileri enfekte edebilirken, Gama ve Delta koronavirüsler ise memelileri enfekte ettiği gibi kuşları da enfekte edebilirler. Alfa ve Beta koronavirüsler hayvanlarda çoğunlukla gastroenterite neden olurken insanlarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Daha yaygın olarak görülen dört şus mevcuttur. Bunlar; HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HKU1'dir. Bağışıklıkları normal olan bireylerde hafif semptomlarla giden üst solunum yolu enfeksiyonuna sebep olurken, immün sistemi baskılanmış olan kişilerde çok daha ciddi tablolara sebep olabilirler(12).

İnsanlarda enfeksiyon kaynağı olan tüm koronavirüslerin hayvanlardan kaynaklandığı bilinmektedir. SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E'nin temel olarak yarasalardan kaynaklandığı, HCoVOC43 ve HKU1'in ise muhtemel olarak kemirgenlerden kaynaklandığı değerlendirilmektedir(12).(Şekil1)



Şekil 1: Pandemilere Neden Olan Koronavirüslerin Hayvansal Kaynakları(12)

Koronavirüs enfeksiyonlarının bulaşının ilk safhası giriş reseptörlerini; insan aminopeptidaz N (APN;HCoV-229E), anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2; HCoV-NL63, SARS-CoV ve SARS-CoV-2) ve dipeptidil peptidaz 4 (DPP4; MERSCoV) olarak sıralayabiliriz. Bu reseptörlerin ekspresyonu ve insan dokularındaki dağılımı patojeniteyi ve viral tropizmi etkiler. Hücre içindeki yaşam döngüsü sırasında koronavirüsler, yeni virüsler oluşturmak için genomik RNA'larını eksprese ederek kopyalarlar. Sonrasında bir dizi olay ile virionlar, enfekte olan hücrelerden ekzositoz yolu ile salgılanır ve belli bir sayıya ulaştıktan sonra patojen etkilerini gösterirler(14).

2.1.5. Risk Faktörleri

Covid-19'a yakalanma ve geçirilen hastalığın prognozu açısından genetik ve demografik özelliklerin önemli olduğu kadar komorbid durumlar da oldukça önemlidir. Bu konu ile alakalı yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti tarafından yapılan bir çalışmada 1558 hasta bu açıdan

değerlendirilmiştir. Bu çalışma neticesinde karaciğer hastalıkları, malignite veya renal hastalıklar ile Covid-19 prognozu arasında hiçbir korelasyon saptanmazken hipertansiyon, DM, KOAH, kardiyovasküler hastalıklar ile serebrovasküler hastalıklar kötü prognoz açısından önemli risk faktörü olarak saptanmıştır(15). Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir başka çalışmada da obezite, DM ve HT kötü prognoz açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir(16).

İtalya'da Covid-19 hastalığına bağlı olarak ölen 355 vaka ile yapılan bir başka çalışmada, hastaların ek komorbid durumlarının ortalaması "2.7" olarak bulunmuş ve yalnızca 3 hastada ek komorbid durum olmadığı gösterilmiştir(17). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir meta-analizde yaklaşık 300.000 doğrulanmış Covid-19 hastası incelendiğinde, ek komorbid durumları bulunanların bulunmayanlara kıyasla ölüm oranlarının yaklaşık 12 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(18).

CDC(ABD hastalık kontrol ve koruma merkezi)'nin Covid-19 açısından risk faktörü olarak belirlediği durumlar; malignite, serebrovasküler hastalık, kronik renal yetmezlik, DM, KOAH, down sendromu, kardiyak hastalıklar, alzheimer-demans, obezite, sigara içiciliği, anemi, madde bağımlılığı, organ ve doku nakli olunması, kortikosteroidlerin ve diğer immünosüpresif ilaçların uzun süreli kullanımı olarak sıralanmıştır(19).

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Covid-19'un belirtileri ortalama "5.2" gün süren kuluçka dönemi sonrasında oluşur. Semptom başlangıcından ölüme kadar olan süre ortalama olarak 14 gün iken 6 ila 41 gün arasında da değişebilmektedir(20).

Miyalji, ateş ve öksürük Covid-19 hastalarında en sık görülen üç semptomdur. Öte yandan diyare, tat ve koku kayıpları, boğaz ağrısı da sık karşılaşılan semptomlar arasında sayılabilir. Amerika Birleşik Devletleri tarafından CDC'ye rapor edilen 370.000 Covid-19 hastasının raporunda; öksürük %50, kas-eklem ağrıları %36, ateş %43, solunum sıkıntısı %29, baş ağrısı %34, boğaz ağrısı %20, diyare %19, bulantı ve kusma %12, koku veya tat kaybı %10 belirtilmiştir. Ateş ve solunum sıkıntısı gibi semptomlar hastaneye yatış ihtiyacı olan hastalarda daha sık gözlemlenmiştir(18). Bu belirtiler hastalık sürecinde görülebileceği gibi başlangıç semptomu olarak da karşımıza çıkmaktadır. Yine hastalık sürecinde ortaya çıkan konjonktivit vakaları da tespit edilmiştir(21).

İlk semptomların görülmesinden yaklaşık olarak 5 ila 7 gün sonra nefes darlığı gelişmiş ise Covid-19 tanısı düşünülmelidir. Sonuçta bazı klinik belirtilere Covid-19 hastalığında daha sık rastlansa da diğer hastalıklardan kesin olarak ayıracak bir belirtisi yoktur(22).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Covid-19 hastalarında genel olarak istenen testler; pıhtılaşma, hemogram ve fibrinoliz, akut faz reaktanları ile inflamasyonla ilişkili testler olarak sıralanmaktadır(23).

Yapılan bazı çalışmalarda Covid-19 ile enfekte olmuş olan hastaların yarısına yakınında düşük WBC, lenfopeni, aktif tromboplastin zamanında artış ve trombositopeni vardır. Hastaların çoğunda C-reaktif protein yüksekliği görülürken, procalsitonin değerleri genellikle normaldir. Aynı zamanda yükselen ferritin değerleri de raporlanmıştır(23). Covid-19 hastalığının solunum yolları mukozasını istilasını inflamasyon kaskadını başlatır ve ardından bir sitokin fırtınasının oluşumuna neden olabilir. Ayrıca anti-inflamatuvar sitokinlerden olan interlökinlerde de artış görülebilir(23). Yükselen laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin seviyeleri, düşük albümin

değerleri, Covid-19 hastalarında çok yaygın görülen anormal laboratuvar tetkikleri olarak raporlanmıştır(22). Yakın tarihli başka bir çalışmada vakaların %2 ila %11'inde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olduğu saptanmıştır(23).

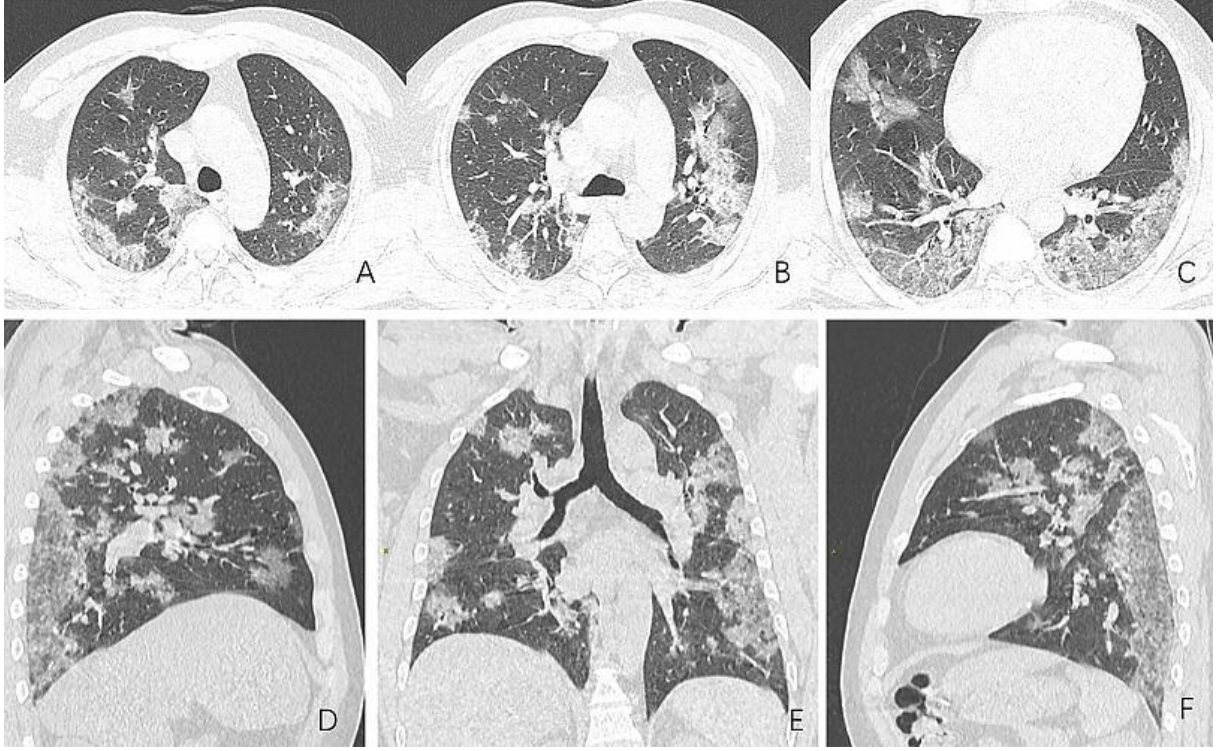
2.1.8. Görüntüleme bulguları

Görüntüleme tetkikleri de Covid-19'a bağlı pnömoninin tanı ve tedavisinde oldukça önemlidir. Tetkik sırasında bilgisayarlı tomografi(BT), akciğer radyografileri ve akciğer ultrasonografisi(USG) kullanılsa da akciğer ultrasonu sadece diğer görüntüleme tetkiklerinin mevcut olmadığı koşullarda akciğer tutulumunu değerlendirmek için kullanılabilir. Covid-19 tanısı almış hastalarda USG bulguları; plevral hattın kalınlaşması ve kesilmesi, konsolidasyon alanları ve B çizgileri olarak sayılabilir. Covid-19 tanılı hastalarda akciğer ultrasonu hakkında yapılan bazı çalışmalar sonucunda Covid-19 hastasında ultrasonun duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça düşük olarak değerlendirilmiştir(24).

Covid-19 tanısı almış başlangıç veya zayıf semptomları olan hastaların radyografik akciğer incelemelerinde, herhangi belirtiye rastlanmayabilir. Sık karşılaşılan anormal radyografi belirtileri; 'periferik, bilateral ve akciğerin alt bölgelerinde konsolidasyon ile buzlu cam opasiteleri' olarak sıralanabilir. Bu tanıyı almış hastalarda en sık kullanılan radyolojik tetkik akciğer BTdir. Akciğer BT, başlangıç dönem akciğer tutulumlarını göstermede en güvenilir ve etkili yöntemdir. Covid-19 tanısı alan hastalarda akciğer BT bulguları incelendiğinde ise en sık görülen Şekil 2'de gösterilen buzlu cam opasite artışlarıdır(25).

Son dönemde yapılan bir meta analize 13 çalışma dahil edilmiş ve BT bulguları olan Covid-19 hastaları arasında yapılan bu meta analizde; tipik BT bulguları karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasite artışı olanlar %58.42, buzlu cam opasite artışı olanlar %83.21, hava bronkogramları olanlar %46.46, bitişik plevra kalınlaşması olanlar %52.46 ile interlobüler septal kalınlaşması olanlar %48.46 olarak kaydedilmiştir. Diğer BT bulgu oranları; plevral effüzyon %5.88, çılgin kaldırım deseni %14.81, lenfadenopati %3.38, bronşiektazi %5.42 ve perikardiyal effüzyon %4.55 olarak raporlanmıştır(26).

Covid-19 hastalarına ait görüntüleme tetkik raporlarında, çok sık olmasa da spontan pnömotoraks bulgularına da rastlanmıştır. İspanyol kökenli yapılmış olan bir çalışmada Covid-19 tanısı olan 71.904 hasta incelendiğinde, hastaların 40'ında spontan pnömotoraks bulgusu tespit edilmiştir(27).



Şekil 2:Covid-19 tanılı hastalarda en sık görülen buzlu cam opasite artışları olan Toraks BT görüntüsü

2.1.9. Tanı

Covid-19 hastalığı yeni başlangıçlı ateş ve üst/alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları (örn. Öksürük, dispne...) olan hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Belirli bir neden ile açıklanamayan hayati risk oluşturan ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu olanlarda, koku veya tat kaybı bulunanlarda, bunlarla birlikte kas-eklem ağrıları ve diyare şikayeti olanlarda yine ön tanılar arasında bulundurulmalıdır. Covid-19'u solunum yollarının diğer viral etkenlerinden ayırt ettirecek hastalığa özgü bir klinik belirti veya bulgu olmamakla beraber son iki hafta içinde Covid-19'un toplumsal bulaşının olduğu herhangi bir yerde bulunulur veya buralara seyahat öyküsü mevcutsa hastalık açısından risk mevcuttur. İlk semptomların oluşmasından ortalama birkaç gün sonra nefes darlığı başlaması da Covid-19 tanısı açısından

önemlidir(28).

Klinik semptomlar sonrası Covid-19 şüphesi bulunan hastalar mutlaka testlerden geçirilmelidir. Çünkü mikrobiyolojik testler yapılmadan Covid-19 tanısının kesin olarak konulması mümkün değildir. Covid-19 hastalığının doğru ve hızlı tespit edilmesi, toplumsal salgını kontrol altına almak için oldukça önem taşımaktadır(28). 10 Ocak 2020’de, spesifik tanısal testler geliştirilmesi amacıyla virüsün genom dizisi saptanıp yayınlandı. Bu dizi üzerine yapılan çalışmalarla birlikte şu an klinisyenler Covid-19 enfeksiyonu kesin tanısı için ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi kullanılmaktadırlar(30).

RT-PCR nazal sürüntüler, trakeal aspirat örnekleri ve/veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örnekleri ile çalışılan bir testtir. Tanıda ilk tercih edilen yöntem hastalardan üst solunum yolu örneklerinin nazofarinks ve orofarinksten sürüntüler ile toplanmasıdır. Bronkoskopi kullanımı sırasında aerosoller üretildiği için hem hastalar hem de sağlık çalışanları için oldukça risklidir ve ilk tercih olarak kullanılmamaktadır. Bronkoskopi daha çok, üst solunum yollarından alınan örneklerin sonucunun negatif geldiği ve klinik şüphenin devam ettiği entübe olan vakalarda düşünülmelidir. Bronkoskopiye alternatif olaraksa, entübe vakalarda solunum yollarından örnek toplamak amacıyla trakeal aspirasyon yöntemi kullanılabilir(31).

Covid-19 tanısı için üst solunum yollarından örnek alımı konusunda bazı belirsizlikler mevcuttur. Sadece orofaringeal bölgeden alınan örneklerle alakalı daha düşük duyarlılık gösterdiğini öne süren bazı veriler bulunması nedeni ile, orofarinks sürüntüsü yerine nazofarinks sürüntüsü, orta konkadan alınan sürüntüler, anterior nazal bölgeden alınan sürüntüler, kombine bir şekilde alınan anteronazal ve orofaringeal sürüntüler önerilmektedir(31). Testlerin kesin doğruluğu ise uygulayıcı personele, test alım yöntemine, alım zamanına ve örneğin çalışıldığı laboratuvara bağımlılık gösterir. RT-PCR testinin pozitif olarak çıkması Covid-19 tanısını kesinleştirmektedir ve tanı için ek tetkik gerekli değildir. Covid-19 hastalığı açısından klinik şüphe bulunmayan hastalarda RT-PCR testinin negatif olarak sonuçlanması Covid-19 tanısının dışlanması için yeterlidir. Klinik şüphe varlığında ise testin tekrarlanması gerekmektedir. Tekrar testinin optimal zamanı tam olarak belirlenmemekle birlikte genel olarak ilk 24-48 saat içerisinde yapılması uygundur(33).

Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile hastaneye yatışı yapılan bir grup vakada Covid-19 tanısı için yapılan ilk RT-PCR testlerinin hastaların %29 kadarında negatif olduğu, ve bu hastaların kontrol testlerinde ise pozitif sonuç aldıkları tespit edilmiştir(39). Başka birçok merkezli vaka-kontrol çalışması ise Fransa ve Belçika'da bulunan 11 hastanede, ilk RT-PCR testleri negatif olan ve kontrol testler ile Covid-19 tanısı alan vakalarla yürütülmüştür. 3 aylık süre ile yapılan çalışmada bu kritere sahip 80 hasta kaydedilmiş ve ortalama pozitifleşme süresi 6 gün olarak bulunmuştur. Covid-19 açısından güçlü klinik şüphesi bulunan 11 vakada ise alınan kontrol RT-PCR testlerinde yakşalık olarak 11 gün sonrasında pozitifleşme görülmüştür(33). İngiltere'de 2 aylık sürede kaydedilen toplam 4008 vaka ile yapılan bir çalışmada 283 vakada hastaneye ilk başvuruda alınan RT-PCR testi negatif olarak sonuçlanmış, ilerleyen günlerde yapılan kontrol testler ise pozitif olarak saptanmıştır. Bu araştırmada RT-PCR testinin %83.1 oranında duyarlılığa sahip olduğu ortaya konmuştur(35).

2.1.10. Tedavi

Covid-19 hastalığının hızla yayılması, öncelikle bu hastalığın bulaşını önleme ve sonrasında tedavi etmek için kullanılacak aşı veya tedavi seçenekleri ihtiyacına sebep olmuştur. Tedavi amacıyla birçok çalışma yapılmış ancak spesifik bir tedavi ortaya konamamıştır. Başta hastalığın bulaşının önlenmesi, bulaş sonrası ise destek tedaviler şimdilik takip ve tedavide temel noktaları oluşturmaktadır.

Klorokin tıbbi olarak kullanımı bundan yıllar öncesine dayanmaktadır. Sülfat ve fosfat ile birlikte olan formları antimalaryal olarak kullanılmakta, hidroksiklorokin formu ise sistemik lupus eritematozis tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca mevsimsel koronavirüsler ile SARS'a karşı da antiviral olarak klorokin kullanılmıştır. Covid-19 hastalığına karşı bazı in vitro deneylerde başarı göstermesi üzerine klinik kullanımı önerilmiştir. Klinik kullanım sonrası ilk raporlarda azalmış viral klirens gösterilse de sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda viral klirens üzerine bir faydası gösterilememiştir(36). Bir dönem klorokin ve azitromisin kombine kullanımı önerilmişse de buna yönelik yapılmış kapsamlı bir çalışmada bu tedavinin Covid-19'un tedavisinde bir fayda sağlamadığı ve hatta hidroksiklorokin kullanan hastaların mortalite oranlarının kullanmayanlara oranla daha yüksek olarak rapor edilmiştir(37).

Covid-19'un tedavisi amacıyla araştırmaların yapıldığı diğer bir grup ise nükleozit analoglarıdır. Bunların arasında üstünde en çok durulanlar geldesivir, favipiravir, ribavirin ve remdesivirdir. Remdesivir, bir adenozin prekürsörü olarak kullanıma sunulmuştur ve asıl kullanım amacı Marburg ve EBOLA virüslerine bağlı hastalıkların tedavisidir.(38) Remdesivir asıl etkisini viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın (RdRp) inhibisyonu ile ortaya çıkartır(39). Remdesivir, Covid-19 hastalığının tedavisinde; ilk olarak 2020 yılı Ocak ayında kullanılmaya başlanmış ve yapılan bazı çalışmalarda yüz güldüren sonuçlar elde edilmiştir. Birer proteaz inhibitörü olan lopinavir ve ritonavir (LPV/r) kombinasyonu aslında HIV tedavisinde kullanılan antiviral ajanlardır. Proteazlar temel etkisini prekürsör viral polipeptitlerden hem fonksiyonel hem yapısal proteinleri ayırarak gösterirler(40). Şuan için invitro ortamda yapılan bazı çalışmalarda Covid-19 vakaları için LPV/r kullanımında henüz yeterli klinik veri yoktur. Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir

çalışmada standart tedavinin yanına 14 gün LPV/r tedavisi de eklenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda kullanım güvenilirliği doğrulanırken tedavi başarısı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir(41). Rekombinant ACE2 kullanımı da Covid-19'un tedavisinde kullanımı araştırılan diğer bir tedavi yöntemidir. ACE2 molekülü Covid-19'un patogeneğinde esas noktalardan biridir. SARS-CoV2 tarafından tüketilen ACE2, hastalarda hastalığın ilerlemesine potansiyel katkı sunabilir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda Covid19 tedavisi amacıyla ACE2 indüksiyonu da önerilmiştir(42).

İyileşmiş hastalardan alınan plazma örnekleri, SARS-CoV2'ye yönelik immünoglobulinler açısından oldukça yüksektir. Ve başka bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir(43). Ayrıca hasta sayısının oldukça fazla olması, değişken dozlama ihtiyacı olması, donör temininin zor olması ve insan kan ürünlerinin kullanımının komplikasyonlara sebebiyet verebileceği gibi dezavantajların olması tedavide kullanımını sınırlamaktadır.

Covid-19'un mortal seyretmesinde en önemli sebep sitokin fırtınası sendromu ve ARDS'dir. Yapılan bazı çalışmalarda sitokin fırtına sendromu olan hastaların yaklaşık %50 sinde ARDS de tespit edilmiştir(44). Çoğunlukla birlikte görülen bu iki klinik tablonun düzeltilmesi tedavinin sağlanmasında ve mortalitenin önlenmesinde oldukça önemlidir. Tedavide kortikosteroidlerin yüksek doz uygulanmasının akciğer hasarı açısından herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir(45). Ayrıca, yapılmış çalışmalarda, düşük ve orta doz kortikosteroid tedavisinin Covid-19 hastalarının akciğer hasarının ilerlemesini önlemede ve tedavide faydalı bulunmuştur(46).

Covid-19 hastalarında hiperinflamasyonu önlemek amacıyla sitokin blokajı yapılması, sistemik kortikosteroidlere oranla daha etkin bir yaklaşım olacaktır. Bir IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab, bu amaçla sitokin fırtına sendromu olan vakalarda başarıyla kullanılmıştır(47). Bir başka ajan, rekombinant IL-1 reseptör antagonisti olan "anakirna" kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur(48).

Molnupiravir şuan itibariyle Covid-19 tedavisinde aktif olarak kullanılan bir nükleozid analogudur, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibisyonu ile etkisini göstermektedir. Günümüzde hastalığın şiddetlenme riski olan semptomatik ayaktan hastalarda COVID-19'a özgü tedavide alternatif bir seçenek olarak kullanılmaktadır. İlaç dozu, beş gün boyunca günde iki kez oral olarak alınan 800 mg'dır (dört tane 200

mglık kapsül). COVID -19 tanısını takiben mümkün olan en kısa zamanda ve semptomların başlangıcından sonraki beş gün içerisinde başlatılmalıdır(49).

Covid-19'un yayılmasını engelleme ve bağışıklık geliştirmek için aşı çalışmaları halen tüm dünyada devam etmektedir. Mart 2022 itibari ile farklı yöntemlerle geliştirilmeye çalışılan 189 aşı adayı mevcut. Dünya çapında toplam 72 ülkede 650 deneme halen sürer iken en az bir ülke tarafından 35 adet onaylanmış aşı bulunmaktadır (<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>).

2.1.11. Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, patolojik durumların tanısında veya bir tedavi sonrası cevabın görülmesi amacıyla, ölçülüp değerlendirilmesi yapılan laboratuvar parametreleridir. Covid-19'un tanı ve takibinde kullanılan çok sayıda biyobelirtecimiz vardır. Bu çalışma ile inceleyeceğimiz bazı biyobelirteçler ise şunlardır; platelet, AST-ALT, d-dimer, ferritin, nötrofil, nötrofil yüzdesi, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranları.

2.1.11.1. Ferritin

Ferritin, bir Fransız bilim insanı olan Laufberger tarafından 1937'de at dalak dokusundan izolasyonu sonucu keşfedildi(50). Kemik iliğinde makrofajlarda, karaciğer ve dalak başta olmak üzere tüm hücrelerde bulunan bir proteindir. Asıl işlev olarak demir molekülünün depolanmasını sağlar. Ferritin kan düzeyi ölçümüyle demir depolarının gösterilmesinde ve inflamasyon anında akut faz reaktanı olarak kullanılabilir(51).

2.1.11.2. D-dimer

D-dimer, fibrinolitik sistem aracılığıyla yıkılan trombüs sonrası oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür. Klinik pratikte inflamasyon durumunda akut faz reaktanı olarak da yükselen D-dimer daha çok, tromboembolik olayların tanısında kullanılır. Oldukça yüksek bir negatif prediktif değeri vardır. Serum d-dimer düzeyinin normal veya düşük olması tromboembolik olaylarda dışlama kriteri olarak kullanılırken, yükseklik olması kesin tanı koydurmamaktadır(52).

2.1.11.3. Lökosit

Lökosit; nötrofil, monosit, bazofil, eozinofil ve lenfositlerden oluşan bir kan hücreleri grubudur. Ana görevi, patojen etkenlerin, ölü veya yaşlanmış vücut hücrelerinin elimine edilmesidir.

Lökositler üretim yerleri de olan kemik iliği dokusunda olgunlaşması sonrasında depolanır. Gerekli hallerde vücuda salınımı olan lökositlerin kandaki miktarı kısa zaman içerisinde hızla yükselir. Serum lökosit miktarındaki artış, bir enfeksiyon varlığının çok önemli göstergesi olabilir fakat lökositler serumda sadece enfeksiyon durumlarında yükselmez. Stres, travma, yanık, egzersiz, lösemi, lenfoma, sigara kullanımı, obezite, myeloproliferatif hastalıklar gibi durumlarda da serum lökosit miktarında artış gözlemlenmektedir(53).

2.1.11.4. Lenfosit

Lenfosit, serumda bulunan lökosit miktarının yaklaşık yarısını oluşturur. Dolaşımda bulunan 3 alt tipi mevcuttur. Bunlar; T lenfositler, natural killer hücreleri (NK) ve B lenfositlerdir. Özellikle Covid-19 hastalığında serumda ölçülen lenfosit miktarının düşük olmasının hastalığın şiddeti ile direkt ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur(54).

2.1.11.5. Platelet

Plateletler, kan pulcukları olarak da adlandırılan bir grup kan hücresidir. COVID-19 hastalarının tam kan sayımında dikkati çeken en yaygın bulgular arasında, trombositopeni de yer almaktadır(23). PubMed ve Medline'da 13 Nisan 2020 tarihinde, COVID-19 hastalığı ile ilgili yayınlanmış toplam 3814 makale incelenmiş ve bunların sonucunda; COVID-19 hastalığının şiddetiyle, hematolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bildirilen bu hemogram parametreleri arasında; serumda azalmış trombosit (PLT) miktarı da yer almıştır(55).

2.1.11.6. Nötrofil

Nötrofiller de insan serumunda bulunan lökositlerin önemli bir miktarını oluşturmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Covid-19 hastasında başvuru anındaki lökosit (WBC) sayısının yüksek olmasının kötü prognozu gösterdiği, WBC düzeylerinin düşük olmasının ise koruyucu bir faktör olabileceği tespit edilmiştir. Bu yüksek WBC değerlerinin nedeni muhtemelen artan nötrofil seviyeleridir(56).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu ÖMER YILDIRIM-2022-01-07T16_40_09 formunun onaylanması sonrasında T.C. KTO Karatay Üniversitesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 2022 / 029 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yakınlarından pandemi koşulları nedeni ile sözlü onam alınmıştır.

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma dizaynı ve popülasyonu

Bu araştırmamız bir retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmamıza 01.08.2020 tarihi ile 31.10.2020 tarihi arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Acil Kritik Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışı yapılan, Covid-19 kesin tanısını alan hastalar dahil edilmiştir.

Acil Kritik Yoğun Bakım Ünitesinde bahsi geçen tarihler arasında takip ve tedavisi yapılan, kesin Covid19 tanısı almış olan 106 hasta dahil edilmiştir. 18 yaş altındaki hastalar ise çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvuru anında alınan kanlarındaki NEU/LYM ve PLT/LYM değerleri hesaplanıp kayıt altına alınmış ve bu değerlerin Covid-19 hastalığı mortalite ve prognozu ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Kötü prognoz göstergesi olarak MAS(sitokin fırtınası) kullanılmış olup, sağlık bakanlığının belirlediği MAS kriterleri (dirençli yüksek ateş, CRP yüksekliği, D-dimer yüksekliği ve ferritin değerinin 700ün üzerinde olması) tanı için kullanılmıştır. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, komorbid hastalık varlığının mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Aynı zamanda çalışma popülasyonumuzda sık görülen hastalıkların kendi arasında mortaliteye sebep olma açısından karşılaştırılması yapılmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

Çalışmamıza kesin olarak Covid-19 tanısı almış, tıbbi verilerine ve komorbid hastalık

bilgilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü, Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Kritik Yoğun Bakım'a yatışı yapılan hastalar dahil edilmiştir.

3.1.2. Dışlanma kriterleri

Covid-19 tanısı kesin olmayan, tıbbi verilerine ulaşım sağlanamayan ve 18 yaş altı olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2 İstatistiksel yöntem:

Analizlerimizi gerçekleştirmek için tercih edilen yöntem; temel sonuçları vermesi ve değişkenler arasındaki korelasyonu anlama açısından önemli bir kıyas noktası olan En Küçük Kareler (EKK) regresyon analizi yaklaşımıdır(57).

Doğrusal bir model çerçevesinde Covid-19 tanısı alan hastaların mortalitesi ile bu hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, hemogram parametreleri (nötrofil, lenfosit, platelet) gibi bağımsız değişkenlerle olan ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca Covid-19 tanısı alan bu hastaların yukarıda ifade edilen bağımsız değişkenlerle prognozu arasındaki ilişki de araştırılan konular arasında yer almaktadır. Bu amaçla aşağıdaki EKK modeli oluşturulmuştur:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 EkHastalik + \beta_2 HemogramParametreleri + \beta_3 Yaş + \beta_4 Cinsiyet + \epsilon_i,$$

Model iki bağımlı değişken (y_i) için (Mortalite ve Prognoz) doğrusal olarak ayrı ayrı tahmin edilmiştir. Mortalite çıktı değişkeni eğer Covid-19 tanısı alan birey ex olmuş ise 1 değerini almakta, hayatta kalmış ise 0 değerini almaktadır. Aynı zamanda Prognoz çıktı değişkeni de kukla değişken olarak tanımlanmış ve hasta kötü prognoza sahip ise 1 değerini almakta ve hasta kötü prognoza sahip değil ise 0 değerini almaktadır. Çıktı değişkenlerimizle olan ilişkisini merak ettiğimiz *EkHastalik* bağımsız değişkeni 0-1 değerini alan bir kukla değişken olarak tanımlanmıştır. Covid-19 tanısı alan bireyde herhangi bir ek hastalık bulunması durumunda bu değişken 1 değerini almakta yoksa 0 değerini almaktadır. Bu çalışmada değerlendirilen ek hastalıklar ise HT, DM, SVH, KAH, PAH, ASTIM/KOAH, ABY/KBY olarak kaydedilmiştir.

Regresyon analizlerinde *HemogramParametreleri* olarak Nötrofil, Lenfosit ve Platelet kullanılmıştır. Analizlerde bu parametreler Nötrofil ve Lenfosit (NEU/LYM) , Platelet ve Lenfosit (PLT/LYM) oranları kullanılacak şekilde düzenlenmiştir.

Denklem (1)'de görülen *Yaş* değişkeni Covid-19 tanısı alan bireylerin mutlak yaşını ifade etmektedir. Bununla birlikte *Cinsiyet* değişkeni Erkek bireyler için 1 değerini alırken Kadın bireyler için 0 değerini alan bir kukla değişken olarak tanımlanmıştır. Son olarak β_0 sabit terim katsayısını ifade ederken ϵ_i ise gözlemlenemeyen hata terimini ifade etmektedir. Analizlerde $\alpha = 0.1, \alpha = 0.05$ ve $\alpha = 0.01$ istatistiksel anlamlılık düzeyleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 106 hastanın 69'u erkek, 37'si kadındı. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 71.84 olarak hesaplanmıştır.

Yaş ve cinsiyetin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamışken, yaş ile mortalite arasında %90 güven düzeyinde yapılan analizde $p < 0.1$ olacak şekilde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. R-squared değeri de değerlendirildiğinde mortaliteyi yaş ve cinsiyet birlikte ele alındığında yaklaşık %5 oranında açıklayabilmekteyiz. (Tablo 1)

Tablo 1: Yaş ve Cinsiyetin Mortalite İle İlişkisinin İncelenmesi

	EX
YAŞ	0.006* (0.003)
CİNSİYET	0.090 (0.092)
R-squared	0.051
N	106

Standart hatalar parantez içerisinde

* $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$

Covid-19 tanısı alan hastaların herhangi bir ek hastalıklarının bulunup bulunmamasının mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; %95 güven düzeyinde yapılan analizde $p < 0.05$ olacak şekilde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. R-squared değeri göz önüne alındığında ise ek hastalık değişkeni ile mortaliteyi yaklaşık %4 oranında açıklayabilmekteyiz. (Tablo 2)

Tablo 2: Ek Hastalık Mortalite İlişkisinin İncelenmesi

	EX
EK HASTALIK	0.211** (0.097)
R-squared	0.043
N	106

Standart hatalar parantez içerisinde

* $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubumuzda sık görülen ek hastalıklar ayrı ayrı kaydedilip mortalite ile ilişkileri değerlendirildiğinde ise Tablo: 3'te görüldüğü gibi ASTIM/KOAH dışında kalan hastalıkların tek başlarına mortalite ile direkt olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. PAH ve ABY/KBY varlığının p değerleri itibari ile mortalite ile anlamlı bir ilişkisi saptanmasa da diğer ek hastalıklardan farklı olarak mortalite ile negatif bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Eşlik eden ASTIM/KOAH varlığının ise %90 güven düzeyinde yapılan analizinde $p < 0.1$ olacak şekilde mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu analizin R-squared değeri göz önüne alındığında ise tüm değişkenler ile birlikte mortaliteyi yaklaşık %6 oranında açıklayabilmekteyiz. (Tablo 3)

Tablo 3: Sık Görülen Ek Hastalıkların Mortalite İle İlişkisinin İncelenmesi

	EX
HT	0.083 (0.112)
DM	0.098 (0.104)
SVH	0.104 (0.153)
KAH	0.045 (0.105)
PAH	-0.306 (0.239)
ASTIM//KOAH	0.401* (0.239)
ABY//KBY	-0.005 (0.140)
Constant	0.593*** (0.074)
R-squared	0.066
N	106

Standart hatalar parantez içerisinde

* $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$

Çalışmamızda NEU/LYM ve PLT/LYM değerlerinin mortalite ile ilişkisi de

değerlendirilmiştir. NEU/LYM oranının %99 güven düzeyinde yapılan analizinde $p < 0.01$ olacak şekilde mortalite ile anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır. PLT/LYM oranının ise yine %99 güven düzeyinde yapılan analizinde $p < 0.01$ olacak şekilde mortalite ile arasında negatif anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. R-squared değeri göz önüne alındığında ise NEU/LYM ve PLT/LYM oranları birlikte değerlendirildiğinde mortaliteyi yaklaşık %9 oranında açıklayabilmekteyiz. (Tablo 4)

Tablo 4: NEU/LYM ve PLT/LYM Oranlarının Mortalite İle İlişkisinin İncelenmesi

	EX
NEU/LYM	0.014*** (0.005)
PLT/LYM	-0.001*** (0.000)
Constant	0.758*** (0.066)
R-squared	0.095
N	106

Standart hatalar parantez içerisinde

* $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$

Çalışmamızda NEU/LYM ve PLT/LYM oranlarının prognoz ile olan ilişkisi de değerlendirilmiştir. Sağlık Bakanlığı MAS (Makrofaj aktivasyonu sendromu) tanı kriterleri kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiş olup bahsi geçen oransal değerlerin dört kriter ile ayrı ayrı ilişkisi değerlendirilmiştir.

CRP yüksekliği kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirildiğinde; NEU/LYM oranı ile arasında %99 güven düzeyinde yapılan analizde $p < 0.01$ olacak şekilde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PLT/LYM oranı ile arasında ise %95 güven düzeyinde yapılan analizde $p < 0.05$ olacak şekilde negatif anlamlı bir ilişki saptanmıştır. R-squared değeri her iki oran ile birlikte ele alındığında kötü prognozu %7 oranında açıklayabilmekteyiz. (Tablo 5)

Ferritin değerinin 700'ün üzerinde olması kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirildiğinde; her iki oran ile hastalık prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 5)

Dirençli ateş yüksekliği kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirildiğinde; yine her iki oran ile hastalık prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 5)

D-Dimer yüksekliği kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirildiğinde ise; NEU/LYM oranı ile arasında %95 güven düzeyinde yapılan analizde $p < 0.05$ olacak şekilde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PLT/LYM oranı ile hastalık prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. R-squared değeri her iki oran ile birlikte ele alındığında kötü prognozu yaklaşık %5 oranında açıklayabilmekteyiz. (Tablo 5)

Tablo 5: NEU/LYM ve PLT/LYM Oranlarının Prognoz İle İlişkisinin İncelenmesi

	CRP YÜKSEKLİĞİ	FERRİTİN>700	DİRENÇLİ ATEŞ	D-DİMER YÜKSEKLİĞİ
NEU/LYM	0.014*** (0.005)	0.003 (0.005)	-0.001 (0.005)	0.011** (0.005)
PLT/LYM	-0.001** (0.000)	-0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	-0.000 (0.000)
Constant	0.394*** (0.073)	0.595*** (0.076)	0.566*** (0.075)	0.424*** (0.075)
R-squared	0.070	0.003	0.008	0.054
N	106	106	106	106

Standart hatalar parantez içerisinde
* $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$

5. TARTIŞMA

Aşı ve tedavi seçenekleri üzerine yapılan çalışmalar hız kesmeden sürmesine rağmen, Covid-19'un kesin etkinlik gösteren bir tedavisi henüz yoktur ve toplumda aşılama oranları her geçen gün artsa da enfekte hasta sayısı dönem dönem artışlar göstermektedir. Genel bilgiler bölümünde de bahsettiğimiz üzere Covid-19 erken tanınmalı ve şiddetli seyretmesi muhtemel hastalara tedavi erken dönemde başlanmalıdır. Bu bağlamda değerlendirdiğimizde Covid-19 hastalarının mortal veya kötü prognoz ile seyredeceğinin önceden tahmin edilmesi hastalığın tedavisi açısından elzem bir durumdur. Bu çalışmamızda acil serviste ucuz ve hızlı bir şekilde çalışılabilen hemogram parametrelerinden kolayca elde edebileceğimiz oranlar olan NEU/LYM ve PLT/LYM değerleri ile hastalık mortalitesi ve prognozunu ilişkilisini değerlendirip hastalığın seyrinin önceden tahmin edilebilmesini amaçladık.

Covid-19 pandemisi, dünya çapında milyonlarca insanın virüs ile enfekte olmasına ve milyonlarca hastanın hayatını kaybetmesine sebep oldu. Her yaşta hastada ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV2) enfeksiyonu görülebilir, fakat en sık ve ciddi hastalıktan etkilenenler, genellikle orta ve ileri yaş hastalar oldu. Hastane yatışı gerçekleştirilen Covid-19 kesin tanılı hastalar ile yapılmış geniş katılımlı birçok çalışma incelendiğinde ortanca yaşın 49-56 arasında değiştiği görülmektedir(58).

Yine benzer şekilde, Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada, kesin COVID-19 tanısı alan hastalarda hastaneye yatış ihtiyacının yaşla birlikte artış gösterdiği, 20-29 yaş aralığında %1, 50-59 yaş aralığında %4 ve 80 yaş ve üzeri hastalarda ise %18 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ileri yaş mortalite ile de ilişkili olarak saptanmıştır(59). Yine Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada, genel popülasyonda görülen %2,3 mortalite oranının aksine, 70-79 yaş aralığındaki hastalarda ve 80 yaş üzeri hastalarda mortalite oranları sırasıyla %8 ve 15 olarak bildirilmiştir(60). Benzer şekilde bizim çalışmamızda yaptığımız analizlerde de Covid-19 hastalığında yaş ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Bireyde kronik hastalıkların olması da SARS-CoV2 ile enfekte olma olasılığını artırır ve enfekte olan hastalarda da hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkileyerek hastalarda yoğun bakıma yatış oranlarının ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Hastada mevcut olan kronik hastalıkların kontrol altına alınması Covid-19 hastalığının seyrini olumu yönde etkilemekle beraber, sağlık sektöründeki karşılanamaz yükü de ortadan kaldıracaktır(61). 2021 yılı haziran ayında Amerika’ da yapılan çok merkezli bir çalışmada toplam 1305 kesin tanı alan COVID-19 vakasının sonuçları yayınlanmıştır. Çalışma sonuçlarında ortalama yaş 61.3 olup hastaların %53.8’ini erkekler oluşturmaktaydı. Vakaların %72.6’sında eşlik eden en az bir ek hastalık vardı, HT (%56.2) ve DM (%30.1) ile en sık görülen komorbid durumlardı(62).

Literatürde çok sayıda benzer çalışma sonuçları bulunduğu gibi bizim çalışmamızda da yaptığımız analizlerde Covid-19 hastasında herhangi bir komorbidite bulunması ile hastalık mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Covid-19 hastalığında cinsiyet ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik dünyada birçok araştırma yapılmıştır. Dünya çapındaki veriler incelendiğinde, Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs2 (SARS-CoV2) ile benzer sayıda enfekte olmalarına rağmen, COVID-19 salgınından sorumlu virüsün, incelenen tüm yaş gruplarında erkeklerde, hospitalizasyon ve mortalite oranlarının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (63).

Ülkemizde İzmir/Tire Devlet hastanesinde 01.03.2020-31.12.2020 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, kesin Covid-19 tanısı almış ve yatarak tedavi alan hastalar taranmış, yatarak tedavi alan 98i ex olmak üzere toplam 546 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Covid-19 kesin tanısı almış bu hastalarda cinsiyet ile mortalite ilişkisi değerlendirilmiş, $p=0,868$ hesaplanmış ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(64). Cinsiyet ile mortalite arasında ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmada farklı sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Saturasyon düşüklüğü ile birlikte seyreden ciddi hastalık gelişme oranları, yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı, entübasyon ihtiyacı ve mortalite oranlarının KOAH

bulunan hastalarda bulunmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Buna karşın eşlik eden KOAH varlığında Covid-19 bulaş ve Covid-19 pnömonisine ilerleme riski normal popülasyonla benzerdir(65). KOAH'ta azalmış immunité, artmış inflamatuvar yanıt, mikrobiyom dengesizliği, yapısal hasarlanma, yoğun mukus üretimi ve dönem dönem alevlenmelerin olması COVID-19 kötü prognozu ve mortalitesi açısından risk faktörü olarak bilinmektedir.

Lippi ve arkadaşlarının bir derlemesinde de, eşlik eden KOAH varlığı olan hastaların ağır seyreden COVID-19 enfeksiyonu açısından 5 kat kadar fazla riske sahip oldukları bildirilmiştir(66). 324'ü ciddi, 1234'ü ağır olmayan vakalar olmak üzere toplam 1.558 kesin tanı almış COVID-19 hastasını içeren toplam 6 çalışmayı değerlendiren başka bir meta-analizde, KOAH olanlarda ağır hastalığa ilerleme riskinin 5,97 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yine bu meta-analizde KOAH olmasının hastalarda yoğun bakım ihtiyacını 8,30 kat kadar artırdığı belirlenmiştir(15).

Muhtemelen astım tanısı alan hasta grubunun KOAH tanısı alanlara göre daha genç yaşta olmalarına bağlı olarak birçok çalışmada astım ve Covid-19 arasında mortalite ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fakat Amerika Birleşik Devletleri verileri değerlendirildiğinde 18-49 yaş aralığında COVID -19 nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık %23'ünde, 50-64 yaş aralığında %13,2'sinde, 65 yaş ve üzerinde ise %12,9'unda eşlik eden astım tanısı bulunmaktadır. Bu sebeple Amerikan Astım Alerji ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI) özellikle 18-49 yaş bireylerde komorbid olarak bulunan astımın, Covid-19 hastalığının ağır seyretmesi ve hastane yatış ihtiyacı açısından risk faktörü olabileceğini belirtmiştir(65). Çalışmamızda yaptığımız analizde de astım ve KOAH birlikte ele alınmış ve Covid-19 hastalığında mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Plazma CRP düzeyi ile Covid-19 hastalık şiddeti arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. 2020 yılı Mart ve Nisan aylarında New York'ta 18 yaş üzeri kesin tanı almış Covid-19 hastaları belirlendi ve CRP ölçümü bulunan toplam 2601 hasta çalışmaya dahil edilerek CRP ve Covid-19 arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bir çalışma yayınlandı. Çalışmanın sonucunda yüksek ölçülen CRP değerleri, COVID-19 hastalarında ağır hastalık ve hastane içi mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olarak raporlanmıştır(67). 12'si Birleşik Krallık'ta biri İtalya'da bulunan

toplam 13 sağlık tesisinden alınan verilerle toplam 1835 hastayı içeren bir çalışmada, CRP>40 olan hastalarda mortalite %31.9 olarak ölçölürken CRP<40 olan hastalarda %15 olarak ölçölümüştür(68). Bu ve benzeri bir çok çalışmada görölün sonuçlar ve Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberinde CRP yüksekliğinin MAS(Makrofaj Aktivasyon Sendromu) tanı kriterleri arasında gösterilmesi nedeni ile araştırmamızda CRP yüksekliği bir kötü prognoz kriteri olarak kullanılmıştır.

D-dimer düzeyi tromboz varlığını saptamak için kullanılan kan parametrelerinden biridir. Çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonunun erken evrelerinde D-dimer değerlerinde bir artış olduğunu göstermiştir. D-dimer seviyelerinde özellikle 3-4 kat artış olması kötü prognoz ile bağlantılı olarak saptanmıştır(69). 2020 yılı Ocak ile Mart ayları arasında Çin, Wuhan Üniversitesi'ne bağlı Renmin Hastanesinde kesin tanı almış 248 COVID-19 hastasının laboratuvar değerleri ile birlikte klinik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak analiz edilmiş ve ilk başvuru anındaki D-dimer değerinin hastalık şiddeti ve mortalitesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Başvuru anında D-dimer > 2.0 mg/L olarak saptanmasının, mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. D-dimer yüksekliği, COVID-19 hastalarında çok yaygın olarak görölür. Yüksek D-dimer değerleri, hastalık şiddetiyle ilişkili olarak bulunmuş ve COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen hastalarda hastane içi mortalite açısından güvenle kullanılabilecek bir prognostik belirteçtir(70).

Yakın zamanda Pubmed, Web of Science ve Scopus'da çeşitli anahtar kelimeler kullanılarak elektronik ortamda bir tarama yapılmış, D-Dimer değerleri incelenen toplam 13 çalışma ve 1807 Covid-19 tanısı alan hastanın dahil edildiği bir meta analiz yayınlanmıştır. Bu meta-analizde, ağır hastalık bulunan hastalarda serum D-dimer değerleri daha hafif hastalık bulunan hastalardan büyük ölçüde daha yüksek olarak raporlanmıştır(71). Bu çalışmalardan hareketle ve yine Sağlık Bakanlığımız tarafından yayınlanan Covid-19 rehberinde MAS tanı kriterleri arasında da D-Dimer yüksekliğinin gösterilmesi nedeni ile çalışmamızda D-Dimer yüksekliği de kötü prognoz göstergesi olarak kullanılmıştır.

Çin Halk Cumhuriyeti menşeli bir çalışmada toplam 294 hastada, yatış sürecinde yapılan laboratuvar tetkiklerinde en yüksek saptanan NEU değerleri ve en düşük saptanan LYM değerleri kayıt altına alınmıştır ve bu değerler kullanılarak

NEU/LYM (NLR) değeri hesaplanmıştır. Tüm hastanede yatış süresince %80'den fazla ağır hastanın NLR değeri 5'ten büyük ve daha hafif seyreden %80'den fazla hastanın NLR değeri ise 5'ten az olarak saptanmıştır(72). Wuhan'daki Huazhong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tongji Tıp Fakültesi'ne Bağlı Union Hastanesi Kanseri Merkezi'nin yoğun bakımında Şubat-Mart 2020'de COVID-19'lu 72 hasta üzerinde retrospektif bir analiz yapılmıştır. Hastalar ağır ve orta şiddette hastağa sahip olmasına göre iki gruba ayrıldı. Başvurudan sonraki ikinci günde iki grupta yapılan tetkiklerden NLR değerleri hesaplandı. 52'si orta, 20'si ağır olmak üzere toplam 72 COVID-19 hastası kaydedildi ve ağır hastalarda NLR seviyeleri orta gruptakilerden anlamlı derecede yüksek olarak rapor edilmiştir(73).

Literatürde benzer sonuçlar gösteren birçok çalışma mevcuttur ve bizim çalışmamızda da NEU/LYM oranları ile Covid-19 hastalığı mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Aynı zamanda CRP yüksekliği ve D-Dimer yüksekliğini kötü prognoz göstergesi olarak belirlediğimiz durumda NEU/LYM oranının hastalık prognozunu öngörmeye de etkili bir parametre olabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda hastanın tüm belirti ve bulgularından bağımsız olarak acil servise ilk başvuru anında alınan tetkiklerden elde edilen sonuçlar ile hesaplanan NEU/LYM oranının Covid-19'un hem mortalitesi hem de prognozunu öngörmeye kullanılabileceği değerlendirilmiştir.

PLT/LYM oranının (PLR) da birçok çalışmada Covid-19 hastalığının prognozu ve mortalitesi ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. 2020 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada kesin Covid-19 tanısı alan Toplam 171 hastanın verileri kayıt altına alındı. Tüm hastalarda PLR değerleri hesaplanmış ve hastaların prognozu ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda Artmış PLR değerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur(74).

23 Temmuz 2020'de sistematik bir literatür taraması yapıldı. Farklı şiddet derecelerinde COVID-19'lu yetişkin hastalarda başvuru sırasındaki PLR değerini karşılaştıran araştırmalar meta-analize dahil edildi. Altısı Çin'de yürütülen toplam yedi çalışma ve 998 hasta meta-analize dahil edildi. Meta-analiz, ağır olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli COVID-19 hastalarının başvuru sırasında daha yüksek PLR seviyelerine sahip olduğunu gösterdi. Başvuru sırasındaki PLR'nin genellikle şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19'da arttığı gösterilmiş olsa da,

Qu ve arkadaşları istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen, şiddetli COVID-19'da başvuru anında PLR'nin düşük olduğunu bildirdi(75). Bu konuda literatürde bildirilmiş farklı sonuçlar mevcuttur.

Bizim çalışmamızda da PLT/LYM oranıyla Covid-19 hastalığı mortalitesi arasında istatistiksel olarak negatif anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bir kötü prognoz kriteri olarak CRP yüksekliği kabul edildiğinde ise PLT/LYM ile Covid-19 hastalık prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.



6. SONUÇ:

Bu çalışmada öncelikle kesin tanı alan Covid-19 hastalarının demografik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiş olup, ileri yaşın mortalite oranlarını arttırdığı fakat cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Herhangi bir ek hastalığı bulunan Covid-19 hastalarının mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Genel popülasyonda sık görülen hastalıkların Covid-19 mortalitesi ile ilişkisi tek tek değerlendirilmiş ve KOAH ve astım tanılarının diğer hastalıklardan farklı olarak Covid-19 mortalitesi ile tek başına ilişkili olduğu saptanmıştır. Covid-19 hastalığında kötü prognoz ve mortaliteyi öngörmeye özellikle KOAH ve astım varlığı yol gösterici olarak kullanılabilir.

Çalışmamızın asıl hedefi acil servise başvuru anında hızlı ve kolay bir şekilde neredeyse tüm sağlık merkezlerinde çalışılabilen hemogram parametreleri kullanılarak Covid-19 hastalığının seyrini öngörebilmek olup, buna yönelik acil servise ilk başvuru anındaki tetkiklerden hesapladığımız NLR değerinin hem mortalite hem de kötü prognozu öngörmek için kullanılabilecek etkili bir parametre olduğu gösterilmiştir.

NLR değerine alternatif olarak görülen ve literatürde hakkında bazı çalışmalar da yapılan PLR değerini ele aldığımızda ise, hastalığın prognozunu öngörmeye kullanılabileceği değerlendirilmiştir. Aynı zamanda PLR değeri yüksek hesaplanan hastalarda mortalite oranlarının düştüğü, literatürdeki genel çalışmaların aksine düşük PLR değerlerinin mortalite ile ilişkisi ortaya konmuştur. PLR değeri mortalite ilişkisini araştıran çalışmamızla paralel sonuçlar da literatürde mevcuttur ve muhtemelen ileride daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak meta-analizler bu konunun aydınlatılmasını sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR:

- 1.Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet, 2020;395(10223):507-13.
- 2.Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine 2020;382(18):1708-20.
- 3.Fauci AS, Lane HC, Redfield New England Journal of Medicine. Covid-19 navigating the uncharted. Mass Medical Soc; 2020. p. 1268-9.
- 4.J.Zheng, SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. International journal of biological sciences 2020;16(10):1678.
- 5.SŞ Cömert. COVID-19 Olgusunun Klinik Özellikleri ve Yaklaşım. Southern Clinics of Istanbul Eurasia 2020.
- 6.Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Medicine and Infectious Disease 2020;34:101623.
- 7.Ali I, OML Alharbi. COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. Science of the total Environment 2020;728:138861.
- 8.Sağlık Bakanlığı TSJE. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. 2020.
- 9.Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The lancet, 2020;395(10224):565-74.
- 10.Ferrer RJMi. COVID-19 Pandemic: the greatest challenge in the history of critical care. Medicina intensiva, 2020;44(6):323.
- 11.Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. New England Journal of Medicine 2020.
- 12.Cui J, Li F, ZL Shi. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature Reviews Microbiology, 2019;17(3):181-92.
- 13.Weiss SR, JL Leibowitz. Coronavirus pathogenesis. Advances in virus research, 2011;81:85-164.

- 14.V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel VJNRM. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology* 2021;19(3):155-70.
- 15.Wang B, Li R, Lu Z, Huang YJA. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (albany NY)* 2020;12(7):6049.
- 16.Huang R, Zhu L, Xue L, et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. 2020;14(5):e0008280.
- 17.Onder G, Rezza G, Brusaferro SJJ. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*, 2020;323(18):1775-6.
- 18.Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, National Library of Medicine, 2020. 2020;69(24):759.
- 19.Schuchat A, Covid C, Team RJM, Report mw. Public health response to the initiation and spread of pandemic COVID-19 in the United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2020. 2020;69(18):551.
- 20.Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2020.
- 21.Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *Jama* 2020;138(10):1079-86.
- 22.Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Library* 2021(2).
- 23.Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi HJCca. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta* 2020;510:475-82.
- 24.Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener DJTJoem. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. 2020;59(3):403-8.
- 25.Sagmen SB, Comert SS, Dogan C, et al. Who should Perform the Asthma Control 2020;31(1):64-9.
- 26.Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu JJotAcor. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology* 2020;17(6):701-9.

- 27.Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency, risk factors, clinical characteristics, and outcomes of spontaneous pneumothorax in patients with coronavirus disease 2019: a case-control, emergency medicine-based multicenter study. *Chest*, 2021;159(3):1241-55.
- 28.Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB, editors. The early natural history of SARS-CoV-2 infection: clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. *Mayo Clin Proc*; 2020: Elsevier.
- 29.Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li YJJoaa. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;55(5):105955.
- 30.Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebinia HJJJoS. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. *International Journal of Surgery* 2020;79:143-53.
- 31.Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine* 2020;288(2):192-206.
- 32.Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 2020.
- 33.McFee RJD-a-M. COVID-19 laboratory testing/CDC guidelines. *Disease-a-Month* 2020;66(9):101067.
- 34.Lascarrou J-B, Colin G, Le Thuaut A, et al. Predictors of negative first SARS-CoV-2 RT-PCR despite final diagnosis of COVID-19 and association with outcome. *Scientific reports* 2021;11(1):1-7.
- 35.Gupta-Wright A, Macleod CK, Barrett J, et al. False-negative RT-PCR for COVID-19 and a diagnostic risk score: a retrospective cohort study among patients admitted to hospital. *BMJ open* 2021;11(2):e047110.
- 36.Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2020;50(4):384.
- 37.Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med* 2020;1(1):114-27.

e3.

38.Siegel D, Hui HC, Doerffler E, et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo [2, 1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. ACS Publications; 2017.

39.Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte MJJoBC. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry* 2020;295(15):4773-9.

40.Chandwani A, Shuter JJT, management cr. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Dovepress* 2008;4(5):1023.

41.Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine* 2020.

42.Jakovac HJAJoP-LC, Physiology M. COVID-19: is the ACE2 just a foe? *American Journal of Physiology*, 2020;318(5):L1025-L6.

43.Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation* 2020;130(6):2757-65.

44.Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay EJC. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest* 2016;149(5):1294-301.

45.Rowlands G, Tabassum B, Campbell P, et al. The evidence-based development of an intervention to improve clinical health literacy practice. *international journal of environmental research and public health*, 2020;17(5):1513.

46.Russell CD, Millar JE, Baillie JKJTL. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The lancet* 2020;395(10223):473-5.

47.Michot J-M, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Annals of Oncology* 2020;31(7):961-4.

48.Cron RQ, Chatham WWJTJor. The rheumatologist's role in COVID-19. *The Journal of Rheumatology*; 2020. p. 639-42.

49.Food, Administration D. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use

authorization for Molnupirivir, 2021.

50.Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *journal of clinical laboratory analysis* 2020;34(10):e23618.

51.Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW, haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *british journal of hematology* 2018;181(3):331-40.

52.Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. *Thrombosis and Haemostasis* 2008;100(05):943-8.

53.Riley LK, Rupert JJAfp. Evaluation of patients with leukocytosis. *American family physician* 2015;92(11):1004-11.

54.Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020;5(1):1-3.

55.Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini MJP. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets* 2020;31(5):627-32.

56.Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medical Microbiology and Immunology* 2021;210(1):33-47.

57.Greene WH. *Econometric analysis*: Pearson Education India; 2003.

58.Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323(11):1061-9.

59.Kubat GO, Şahin C. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) Klinik bulguları. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2020;28:14-9.

60.Wu Z, McGoogan JMJ. 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. *Jama* 2020;323(13):1239-42.

61.Sandalcı B, Uyaroğlu OA, Güven GSJFJ. The role, importance and

- recommendations of chronic diseases in COVID-19. *Flora Journal* 2020;25(5).
- 62.Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of Internal Medicine* 2020;288(4):469-76.
- 63.Ahmed SB, Dumanski SM. Sex, gender and COVID-19: a call to action. *Canadian Journal of Public Health* 2020;111(6):980-3.
- 64.ÖZKAN E. COVID-19 YAŞ, CİNSİYET, OBEZİTE İLE MORTALİTE İLİŞKİSİ, *Journal Of Social, Humanities and Administrative Sciences*, 7(37):293-296.
- 65.Tamay ZJJoC. Asthma and COVID-19. 2020;20(2):76-9.
- 66.Lippi G, Henry BMJRM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respiratory medicine* 2020;167:105941.
- 67.Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal*. 2021;42(23):2270-9.
- 68.Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International Journal of Epidemiology*. 2021;50(2):420-9.
- 69.Rostami M, Mansouritorghabeh HJEroh. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology* 2020;13(11):1265-75.
- 70.Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of Intensive Care* 2020;8(1):1-11.
- 71.Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu AJFiph. D-dimer concentrations and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health* 2020:432.
- 72.Liu L, Zheng Y, Cai L, Wu W, Tang S, Ding Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a critical predictor for assessment of disease severity in patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology* 2021;43(2):329-35.
- 73.Fei M, Tong F, Tao X, Wang JJZwzbjyx. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the classification diagnosis of coronavirus disease 2019. *Zhonghua wei Zhong Bing ji jiu yi xue* 2020;32(5):554-8.
- 74.Buyukaydin B. The relationship of hemogram and inflammatory biomarkers to

length of stay in hospital and clinical course in patients with COVID-19. *Bezmialem Science* 2020;8:7-14.

75. Simadibrata DM, Pandhita BAW, Ananta ME, Tango TJ. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of The Intensive Care Society* 2020;1751143720969587.



