



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**COVID-19’LU HASTALARDA PROGNOZU ÖNGÖRMEK
AMACIYLA BAşVURU VE TAKİPTE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN KULLANIMI**

Dr. Zeynep ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**COVID-19’LU HASTALARDA PROGNOZU ÖNGÖRMEK
AMACIYLA BAşVURU VE TAKİPTE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN KULLANIMI**

Dr. Zeynep ÖZTÜRK

**Tez Danışmanları
Prof. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ
Doç. Dr. Ömer KARAşAHİN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2022

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ilgi ve katkılarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ' ye teşekkür ederim.

Tez yazım tüm aşamalarında ayrıca verilerin toplanmasında ve istatistiksel verilerin analizinde bilgi ve tecrübelerini paylaşan Doç. Dr. Ömer KARAŞAHİN' e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, uzmanlara, asistan arkadaşlarıma ve asistanlık sürecine beraber başladığım eş kıdemlerime teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hiçbir koşulda sabrını ve desteğini esirgemeyen başta asistanlık sürecimde vefat eden annem ve babam olmak üzere aileme teşekkür ederim.

Dr. Zeynep ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19(SARS-COV-2)	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Viroloji	5
2.1.5. Viral Bileşim	7
2.1.6. COVID-19 Klinik Özellikleri.....	10
2.1.7. Mortalite Risk Faktörleri	12
2.2. COVID-19 Tanı ve Yöntemleri.....	14
2.2.1. COVID-19 Tanısında Kullanılan Mikrobiyolojik Testler	16
2.2.2. Laboratuvar Testleri	18
2.2.2.1. Rutin Laboratuvar Testleri.....	18
2.2.2.1.1. Hemogram (tam kan sayımı, CBC)	18
2.2.2.1.2. Biyokimyasal Parametreler	24
2.2.3. Görüntüleme Bulguları	33
2.3. TEDAVİ	35
2.3.1. Antiviral Tedaviler	36
2.3.2. Antikoagulan Tedaviler	37
2.3.3. İmmunmodülatör Tedaviler	37
3. METOD	39
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE KATILIMCILAR	39
3.2. VERİ TOPLAMA	39

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	40
4. BULGULAR	41
4.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	41
4.2. ÇALIŞMA KOHORTUNUN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	44
4.3 HASTANE YATIŞI SIRASINDA DEĞERLENDİRİLEN BİYOBELİRTEÇLERİN MORTALİTE TANI GÜÇLERİ	46
4.4. BİYOBELİRTEÇLER İLE OLUŞTURULAN RİSK SKORUNUN OLUŞTURULMASI	48
4.5. BİYOSKORUN DOĞRULANMASI	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerikan Birleşik Devletleri
ARDS	: Akut Respiratuvar Disstres Sendromu
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BAR	: BUN/Albümin Oranı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CBC	: Tam kan sayımı
CDC	: Amerikan Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi
CK	: Kreatin Kinaz
COVID-19	: Corona Virus Disease-19
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Endoplazmik Retikulum
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIS	: Gastrointestinal semptomlar
HCT	: Hemotokrit
Hg/Hgb	: Hemoglobin
IVIG	: Intravenöz Immunglobulin
MCHC	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Korpüsküler Hacim
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
PLR	: Plateret/Lenfosit Oranı
PLT	: Trombosit
RBC	: Eritrosit Sayısı
RT-PCR	: Real Time Polymerase Chain Reaction
SARS	: Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri/ Lökosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması	7
Tablo 2. COVID-19 hastalık şiddet sınıflandırması.....	10
Tablo 3. COVID-19’da kritik hastalık riskini artıran temel tıbbi durumlardan oluşan liste [54].....	14
Tablo 4. COVID-19 vaka tanımı	15
Tablo 5. Tam kan sayımı tablosu	18
Tablo 6. Lenfositoz nedenleri.....	21
Tablo 7. Lenfositopeni nedenleri.....	22
Tablo 8. COVID-19 hastalarında BT bulguları ve görülme sıklığı.....	34
Tablo 9. Dahil edilen hastaların hastane yatış sırasındaki temel özelliklerinin mortalite açısından dağılımı	41
Tablo 10. Dahil edilen hastaların hastane yatış sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı	44
Tablo 11. Çalışma kohortunda hastane yatış sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı.....	45
Tablo 12. Başlangıçta değerlendirilen biyobelirteçlerin mortalite tahmin gücü	48
Tablo 13. Mortalite risk faktörlerinin lojistik regresyon analiz	49
Tablo 14. COVID-19 biyoskor.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1918’den bu yana salgına neden olan virüsler, ortaya çıkış zamanları ve ortalama ölüm sayısı	4
Şekil 2. Koronavirüs genomik yapısı	5
Şekil 3. Koronavirüslerin filogenetik ağacı	6
Şekil 4. Koronavirüs elektron mikroskopisi görünümü	7
Şekil 5. Koronavirüs yapısal modeli: virion yapısının şematik bir diagramı	8
Şekil 6. SARS-COV-2’nin genomik yapısı	9
Şekil 7. SARS-COV-2’nin yaşam döngüsü	10
Şekil 8. Nazofarengeal numune alımı	17
Şekil 9. COVID-19 enfeksiyonunun demir metabolizmasına etkisi.....	26
Şekil 10. D-dimer oluşum süreci	27
Şekil 11. COVID-19’da immunotromboz, enflamasyon ve pıhtılaşma sistemlerinin etkileşimleri	28
Şekil 12. D-dimer, COVID-19 ve hastalığın ilerleyişine etkisi	28
Şekil 13. COVID-19 pnömonisinde aksiyel torakal Bt bunguları	35
Şekil 14. Biyobelirteçlerin mortalite gelişimi açısından tanı güçleri.....	46
Şekil 15. Mortaliteyi tahmin etmek için oluşturulan biyoskorun skorunun ROC Eğrisi.....	50
Şekil 16. Mortaliteyi tahmin etmek için oluşturulan biyoskorun skorunun ROC eğrisi	51
Şekil 17. Biyoskorun farklı seviyelerinde sağ kalımı	52

ÖZET

COVID-19'lu Hastalarda Prognozu Öngörmek Amacıyla Başvuru ve Takipte Biyokimyasal Parametrelerin Kullanımı

Giriş ve Amaç: COVID-19 tanısıyla klinik enfeksiyon ve mikrobiyoloji servisinde yatarak takip edilen 569 hasta üzerinden bakılan biyokimyasal kan parametreleriyle hastalığın klinik prognozu ve mortalitesinin hesaplanarak biyoskor sistemi oluşturmayı bu çalışmada amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 1 Nisan – 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servislerinde yatarak tedavi gören COVID-19 tanısı konulan 18 yaş ve üzeri toplam 569 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü kesin tanı COVID-19 hastalarıydı. COVID-19 tanısı, klinik bulgular ile birlikte T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş laboratuvarlarda ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 tespit edilmesi ile konulmuştur. Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olarak planlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastalardan %80'i rastgele seçilerek oluşturan çalışma kohortunda hastane yatış sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı değerlendirildi. Çalışma kohortunda elde edilen sonuçlar genel popülasyon ile mortalite açısından benzer istatistiksel anlamlılık sonuçları bulundu. Başlangıç laboratuvar bulgularından nötrofil-lenfosit oranı, CRP, BUN, LDH, D-dimer, kreatin, nötrofil sayısı, AST, fibrinojen ve ferritin değerleri ölenlerde istatistiksel olarak daha yüksek, albümin, trombosit sayısı ve lenfosit sayısı ise daha düşük bulundu. Tek değişkenli analiz, ilk olarak bireysel değişkenlerin riskini analiz etmek için kullanıldı. Daha sonra, çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLR, AST, LDH, albümin, BUN, kreatinin, D-Dimer, ferritin, CRP, BUN/Albümin değerleri anlamlı sonuçlandı ve risk skoru modeli oluşturuldu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre ferritin, D-dimer, BUN/albümin, CRP değerlerinin hastaneye yatış veya takip sırasında yükselmesi, lenfosit değerlerinin

yatışta veya takiplerde düşme eğiliminde olması mortaliteyi ön görme yönüyle biyoskor sistemimizde anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimler: COVID-19, ferritin, D-dimer, BUN/albumin, CRP, lenfosit



ABSTRACT

Use of Biochemical Parameters in Admission and Follow-up to Predict Prognosis in Patients with COVID-19

Introduction and Aim: In this study, we aimed to create a bioscore system by calculating the clinical prognosis and mortality of the disease with the biochemical blood parameters of 569 inpatients with the diagnosis of COVID-19, who were hospitalized in clinical infection and microbiology.

Materials and Methods: A total of 569 patients aged 18 years and older, diagnosed with COVID-19, who were hospitalized in Infectious Diseases and Clinical Microbiology services between April 1 and July 31, 2020, were included in the study. All of the patients included in the study were patients with definitive diagnosis of COVID-19. The diagnosis of COVID-19 was made by detecting SARS-CoV-2 in respiratory tract samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) in laboratories authorized by the Ministry of Health, together with clinical findings. This study was planned as a retrospective cohort study.

Results: The distribution of biomarkers during hospitalization in terms of mortality was evaluated in the study cohort, which consisted of 80% of the patients included in the study at random. The results obtained in the study cohort had similar statistical significance with the general population in terms of mortality. Among the initial laboratory findings, neutrophil-lymphocyte ratio, CRP, BUN, LDH, D-dimer, creatine, neutrophil count, AST, fibrinogen and ferritin values were found to be statistically higher in the deceased, while albumin, platelet count and lymphocyte count were found to be lower. Univariate analysis was first used to analyze the risk of individual variables. Then, in the multivariate logistic regression model, platelet count, lymphocyte count, neutrophil count, NLR, AST, LDH, albumin, BUN, creatinine, D-Dimer, ferritin, CRP, BUN/Albumin values were significant and a risk score model was created.

Conclusion: According to the results of our study, the increase in ferritin, D-dimer, BUN/albumin, CRP values during hospitalization or follow-up, and the

tendency of lymphocyte values to decrease during hospitalization or follow-up were found to be significant in our bioscore system in terms of predicting mortality.

Keywords: COVID-19, ferritin, D-dimer, BUN/albumin, CRP, lymphocyte



1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 (Corana Virüs Disease-19) ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde 12 Aralık 2019 tarihinde ortaya çıkan ve klinik bulguları hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır pnömoni bulgularına kadar ilerleyen daha önce görülmemiş bir koronavirüs varyantı olan şiddetli akut solunum sendromu-koronavirus-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2: SARS-CoV-2)'nin sebep olduğu bir hastalıktır. İlk olarak Çin çevresinde görülen bölgesel bir "epidemi" olarak adlandırılan salgın sonraki günlerde dünya genelini etkileyen bir halk sağlığı sorununa dönüşmüştür. Wuhan'daki hayvan pazarını ziyaret eden kişilerde hastalığın saptanması hastalığın ilk etapta zoonotik kökenli olduğunu düşündürmüştür ama sonraları hayvan pazarını ziyaret etmeyen insanlarda da hastalığın görülmesi hastalığın insandan insana bulaşabileceğini düşündürmüştür. Daha sonradan yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'nin direkt veya indirekt olarak insandan insana damlacık yoluyla bulaştığı saptanmıştır [1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Acil Durum Komitesi, 30 ocak 2020 tarihinde Çin ve diğer ülkelerde vaka sayılarında artış nedeniyle pandemi ilan edilmiştir [2]. Türkiye'de ilk vaka 11 mart 2020 tarihinde bildirilmiştir [3]. DSÖ'nün bugüne kadar yayımladığı son tabloya göre Vaka sayısı 568.995.917 kişide COVID-19 saptanmıştır ve bunlardan 6.382.323'ninin öldüğü saptanmıştır [2].

COVID-19 pnömonisinin klinik bulguları hafif hastalıktan şiddetli hastalığa kadar değişmektedir [4]. Çin merkezli yapılan çalışmalara göre hastaların %81'i hafif, %14'ü ağır, %5'i kritik olarak bildirilmiştir. Ortalama vaka ölüm oranı %2.3 iken kritik hastalarda bu oran %49 olarak görülmüştür [5]. Bu çalışmadaki vakaların hafiflik ağırlık ve kritiklik özellikleri Amerikan Toraks derneğinin yayınladığı kılavuza göre belirlenmiştir. Kritik hastalık tanımı yoğun bakıma yatış, invaziv mekanik ventilasyon ve ölüm olarak belirlenmiştir [6, 7]. Hastalarda en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, halsizlik ve miyalji gibi üst solunum yolu semptomları bildirilse de bazı hastalarda bu semptomlar ilerleyerek ARDS (akut respiratuvar distress sendromu), akut renal yetmezlik, kardiyak hasar ve karaciğer yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden durumlara ilerleyebilir [8]. Amerikan birleşik devletleri hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) tarafından yayınlanan rapora göre 65 yaş üstü yaşlı yetişkinlerde hastaneye yatış, yoğun bakım ünitelerine yatış ve COVID-19'la ilişkili

ölüm oranlarının genç popülasyona göre önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [9]. Hastalığın kesin tanısı solunum yollarından alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'nın gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time-polymerase chain reaction, RT-PCR) ile gösterilmesiyle tanı koyulur [10].

Kritik hastalık gelişme olasılığı bulunan hastaları erken tespit etme ve uygun tedaviyi vermek hastalığın progresyonu açısından önemlidir. Bu nedenle COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan hastalarda risk skorlama sistemleriyle kritik hastaların belirlenmesi önemlidir. Çin'de yapılan bazı çalışmalar sonucunda hastane yatışıyla takip edilen COVID-19 hastalarında kritik hastaları tespit etmek için "COVID-GRAM kritik risk skorlaması" geliştirilmiştir. Sunulan istatistikte skorlamanın eğri altındaki kısmı (AUC) %95 güven aralığıyla 0,88 olarak saptanmıştır. Bu skor toplum kökenli pnömoni hastalarının risk skorlaması olan CURB-65'in AUC 'sinden yüksek saptanmıştır. (CURB-65'in AUC %95 güven aralığıyla 0,75'dir). COVID-GRAM risk skorlamasını geliştirenler skorlamanın internal olarak validasyon çalışmasının yapıldığını ama external yani farklı toplumlarda validasyon çalışmalarının yapılması gerektiğini belirtmiştir. COVID-GRAM risk skorlamasının kullanım şekli: Hastanın akciğer grafisi (normal-anormal), yaşı, hemoptizi varlığı, dispne, bilinç durumu, komorbidite varlığı, kanser öyküsü, nötrofil ve lenfosit oranı, laktat dehidrogenaz değeri, direkt bilirubin değeri skorlamaya girilerek risk yüzdesi hesaplanacaktır. Risk yüzdesi bize hastada kritik hastalık gelişme yüzdesini verecektir. Çıkan yüzdeye göre yüzdesi %1,7 den küçük olanlar düşük risk, %1,7-%40,4 arasında olanlar orta ve %40,4 üstünde olanlar yüksek risk grubuna dahil edilmiştir [11]. Bu çalışmadaki bizim amacımız rutinde kullanılan ve kolay ulaşılabilir ucuz laboratuvar testleriyle hastane yatışında mortalite tahmini yapabilmek amacıyla yerli bir COVID-19 mortalite risk skorlama sistemi oluşturmak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19(SARS-COV-2)

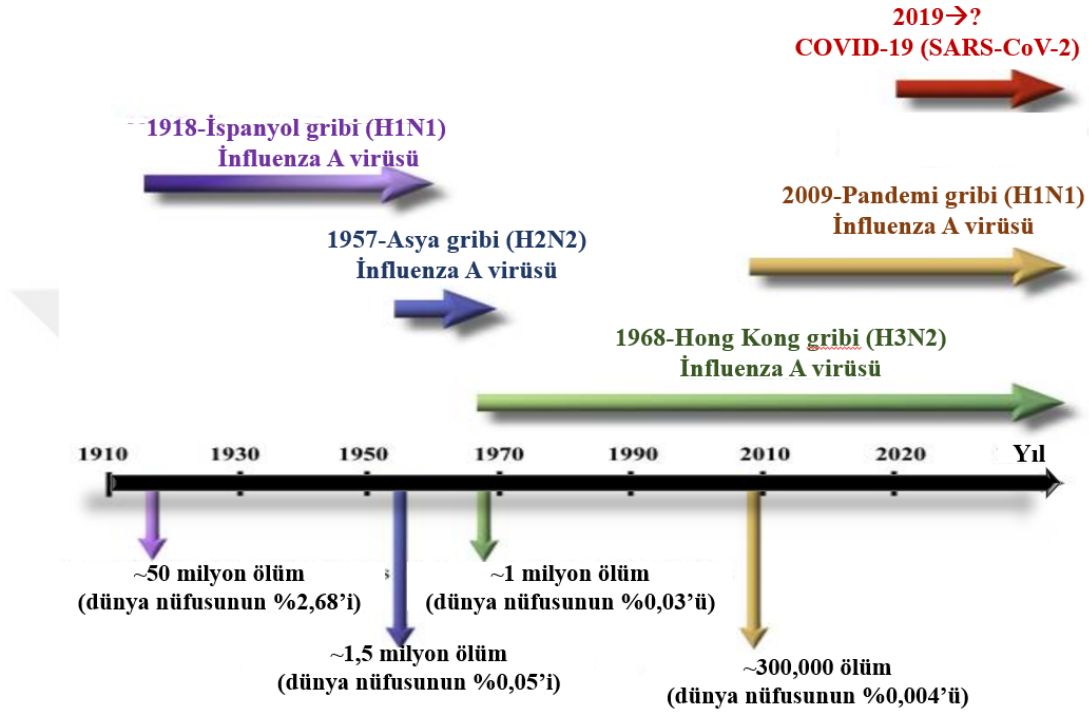
2.1.1. Tanım

Koronavirüs, kuşlarda ve memelilerde enfeksiyona sebep olabilen *Coronaviridea virüs* ailesinin iki subfamilyasından biridir. İnsanlarda akut üst solunum yolu enfeksiyona neden olan bulaşıcı virüslerden oluşan bir hastalıktır. Bu virüs ailesinin en bilinen üyesi: SARS-CoV ve COVID-19 (2019-nCoV) gibi şiddetli solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüslerdir.

2.1.2. Tarihçe

Çin'in Wuhan kentinde 12 Aralık 2019 yılında nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları görülmüş olup, bunu takiben vaka sıklığındaki durdurulamayan artış üzerine 31 Aralık'da DSÖ'ye bildirilmiştir. Bu olayı takiben Çin'de vakalar hızlıca yayılmış ve salgına neden olmuştur [12]. Salgın hızla yayılırken DSÖ 7 Ocak 2020'de, hastalığın SARS değil yeni tip koronavirüs olduğu açıklanmış. 12 Ocak 2020'deyse COVID-19 olarak adlandırılmış. Tayland Halk Sağlığı bakanlığı tarafınca 13 ocak 2020 tarihinde Wuhan' dan seyahat eden bir kişide COVID-19 vakası tespit edildiği açıklanmıştır.[13] Japonya'da ki ilk vaka 16 Ocak 2020 tarihinde görülmüştür. Güney Kore'deki ilk vaka ise 30 ocakta raporlanmıştır. 21 Ocak 2020 tarihinde Çin'de virüsle enfekte olan kişi sayısı 300'ü geçmiş ve 6 kişide hayatını kaybetmiştir aynı tarihte DSÖ virüsün insandan insana bulaştığını duyurmuştur. Çin, 23 Ocak'ta Wuhan'ı karantinaya aldı, 11 milyon nüfuslu kente giriş ve çıkışlar yasaklanmıştır. Avrupa'da ilk COVID-19 vakası 25 Ocak 2020 de Fransa'da duyurulmuştur ve sonrasında dünya genelinde vakalar görülmeye başlanmıştır [2]. Türkiye'de ilk vaka resmi olarak 11 mart 2020 tarihinde açıklandı. Aynı tarihte DSÖ pandemi ilan etmiştir [3]. COVID-19'un ilk çıkış noktası ve merkez üssü Çin olarak bilinirken alınan sıkı önlemlerle salgın kontrol altına alınmıştır. DSÖ, 13 Mart 2020'de COVID-19'un merkez üssünün ABD ve Avrupa olduğu açıklanmıştır [14]. Çin'de ilk kez 7 Nisan 2020 de ölüm bildirimi olmamıştır ve Wuhan kentinde karantinaya son verilmiştir [12]. COVID-19 virüsü yüksek virülansa sahip olması nedeniyle yüksek yayılım hızı ve genetik

yapısında sık mutasyonlara neden olmaktadır. Avrupa’da Aralık 2020 Türkiye’deyse Nisan 2021 itibariyle salgında 3.dalga görülmüştür. COVID-19, 1918 İspanyol gribi(H1N1) salgınından sonra kayıtlara geçen beşinci salgındır. 11 Mart 2020’de DSÖ’nün pandemi olarak nitelendirdiği COVID-19, ölüm sayısı diğer salgınların ölüm sayısını geçmiş durumdadır. (Şekil1) [15].



Şekil 1. 1918’den bu yana salgına neden olan virüsler, ortaya çıkış zamanları ve ortalama ölüm sayısı

2.1.3. Epidemiyoloji

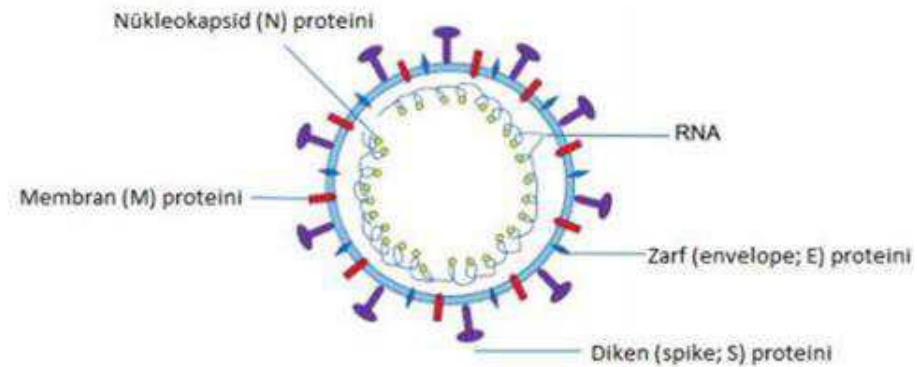
SARS-CoV2’nin neden olduğu COVID-19, ilk kez Çin’in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri satılan pazarı ziyaret eden kişilerde ortaya çıkmıştır. Wuhan Linyintan hastanesine 1-20 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran COVID-19 pnömonisi olan 99 hastadan 49’u (%49) Güney Çin Deniz ürünleri pazarını ziyaret etmiştir [16]. COVID-19 pozitif bireylerin öksürmesi, hapsiştirilmesi veya konuşması sırasında damlacık yoluyla bulaş meydana gelebilmektedir [17]. Damlacıklar havada asılı kalmayıp iki metreden daha fazla uzağa gidememektedir. Nazoferangeal sürüntüde ve dışkıda bir aydan daha uzun süre pozitif kalabilmektedir. DSÖ ve Çin ortak raporuna göre, kan ve dışkıda etkenin var olması bulaş da etkili olmadığı saptanmıştır [18]. COVID-19 bulaştırıcılığı semptomları ortaya çıkmadan önce ve sonra olabilmektedir. Yapılan

çalışmalarda elde edilen verilere göre nazofarinks ve diğer örneklerde etkenin saptanmasının virüsün bulaştırıcılığını göstermemektedir. COVID-19 inkübasyon süresinin ortalama 5-6 (2-14) gün olmasına rağmen bazı vakalarda bu süre 14 güne kadar uzayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, kuluçka süresi ortalama 5.8 gün ve ortalanca kuluçka s resiyse 4.8 gündür [19].

Durumun ciddiyetine ilişkin yetersiz bilgilendirme ve Çin'deki vakalar hakkında sınırlı raporlama COVID-19'un hızlı yayılımına yol açmıştır. SARS ve MERS ile COVID-19 karşılaştırıldığında artan küreselleşme salgının ortaya çıkış noktası virüsün yayılımını artırmıştır. Salgının  ıkış tarihi Çin'in ay takvimine göre yılbaşı kutlamalarına denk gelmesi virüsün yayılımını alevlendirmiştir [20].

2.1.4. Viroloji

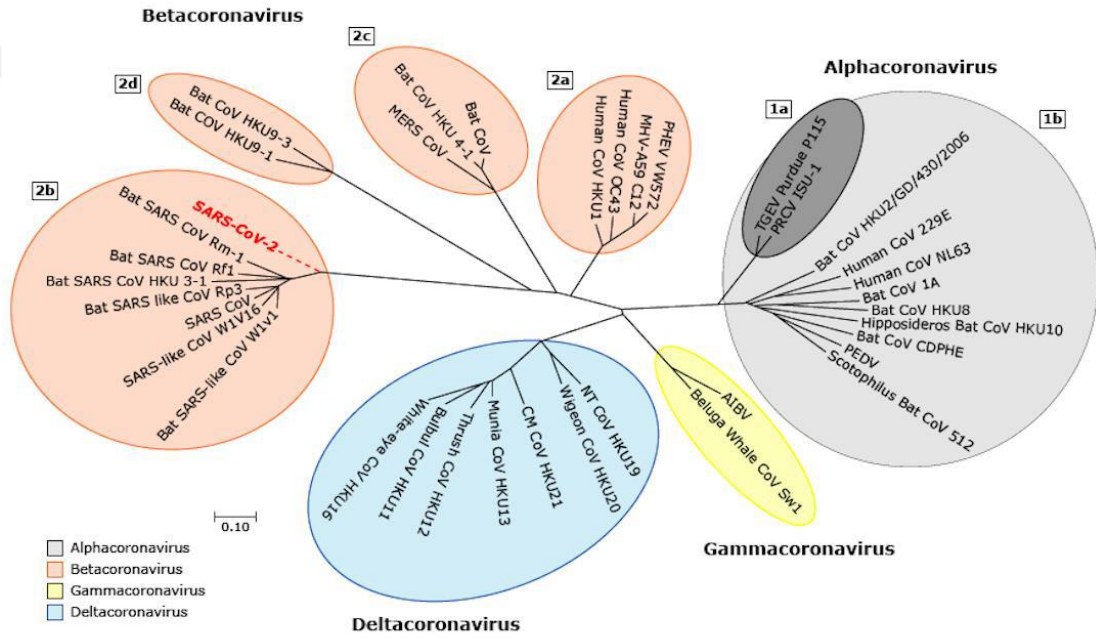
Coronaviridea familyası, *Nidovirusler* sınıfına ait, pozitif polariteli ve tek zincirli RNA'ya sahip, insanda ve hayvanda enfeksiyona sebep olabilen bir grup zarflı virüstür. *Sferik* veya *pleomorfik* şekilli olup çapları 80-120nm arasında değişmektedir (şekil 2) [21]. Bilinen RNA virüsleri arasında en büyük genoma sahip olanlarından biridir. Genetik yapılarına göre *alfakoronavir s*, *Betakoronavir s*, *Gammakoronavir s* ve *Deltakoronavir s* olmak üzere dört türü vardır (şekil 3) [22].



şekil 2. Koronavirüs genomik yapısı

Alfa ve beta koronavirüs memelilerden (yarasa vb.), gama ve delta virüsleri domuz ve kuşlardan kaynaklanmaktadır. Genom boyutu 26 kb ile 32 kb arasında değişmektedir [2]. İnsan koronavirüsleri (HCoV'ler) *alfa koronavirüsleri* (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve *beta koronavirüsler* (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARSCoV-2) ailelerine aittir [23, 24]. İnsanları enfekte edebilen

yedi koronavirüs alt tipi arasında, *beta koronavirüsler* ciddi hastalıklara ve ölümlere sebep olurken, *alfa koronavirüsler* asemptomatik veya hafif şiddette enfeksiyona sebep olabilir.(Tablo 1) [2]. Genom dizilimi ve filogenik analiz COVID-19'un etkeni koronavirüsün, SARS virüsü ve diğer yarası koronavirüsü ile aynı alt cinse ait ama farklı dalda bulunan bir *beta koronavirüs* 'dür. Ayrıca Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) virüsü ile benzerliği de azdır [25, 26]. COVID-19 RNA dizi benzerliği bu iki yarası koronavirüsüne yakın bulunmakta bu nedenle yarasaların birincil kaynak olması muhtemeldir. Etkenin direkt yarasalardan mı yoksa bir ara konak aracılığıyla mı bulaştığı bilinmemektedir (Şekil 3) [27].



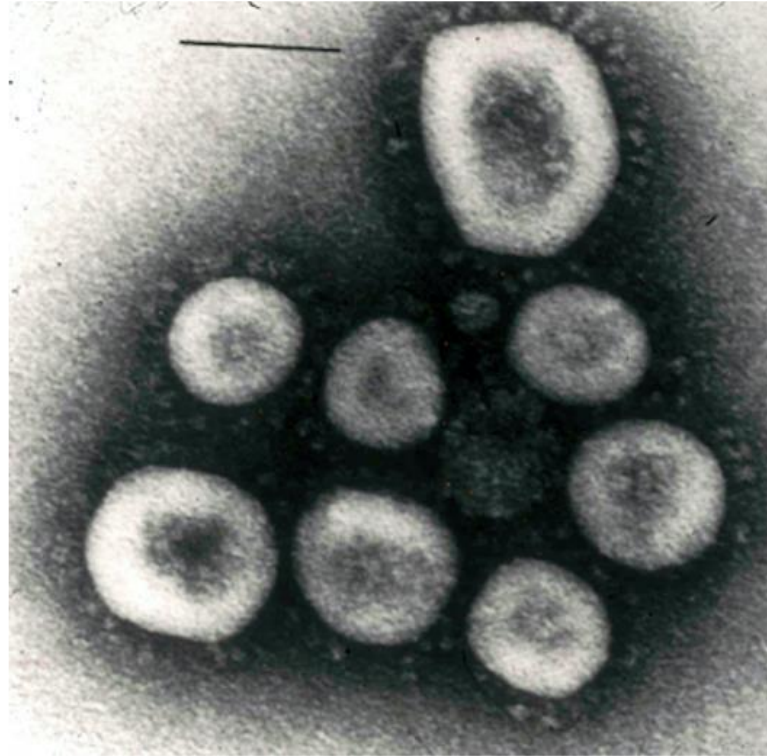
Şekil 3. Koronavirüslerin filogenetik ağacı

Tablo 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması

İsim	Keşif tarihi	Grup	Hücresel Receptörler	Doğal konak	Ara konak	Solunum semptomu
HCOV-229E	1966	α	Aminopeptidase-N(cd-13)	Yarasa	Devegiller	Hafif
HCOV-OC43	1967	B-A	9-O-Asetil sialic asit	Kemirgenler	Sığırlar	Hafif
SARS-COV	2003	B-B	ACE-2	Yarasalar	Maskeli palmiye misk kedileri	Şiddetli akut
HCOV-NL63	2004	α	ACE-2	Yarasalar	Bilinmiyor	Hafif
HCOV-HKUI	2005	β -A	9-O-Asetil sialic asit	Yarasa, kemirgenler	Bilinmiyor	Hafif
MERS-COV	2012	β -C	DPP-4	Yarasalar	Tek hörgüçlü deve	Şiddetli akut
SARS-COV-2	2019	β -B	ACE-2	Yarasalar	Pangolin?	Şiddetli akut

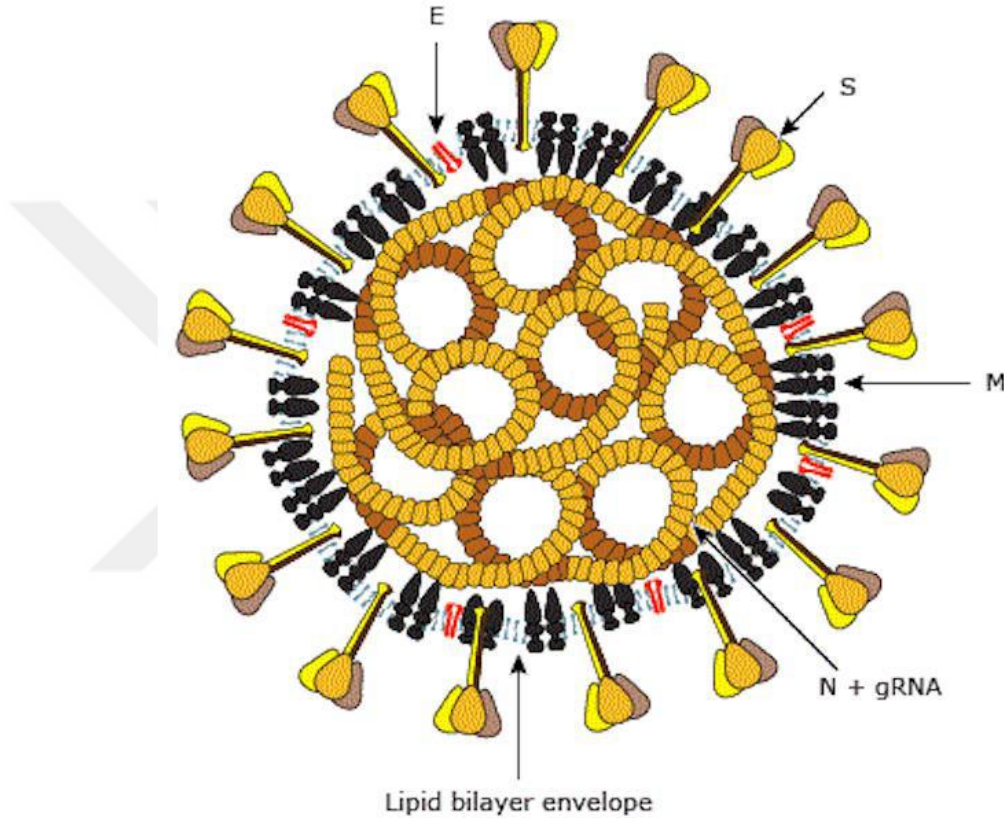
2.1.5. Viral Bileşim

Koronavirüsler, adına elektron mikrograflarındaki karakteristik taç şeklinde görünmekte olan büyüklükte zarflı pozitif iplikli RNA virüsleridir [28, 29].



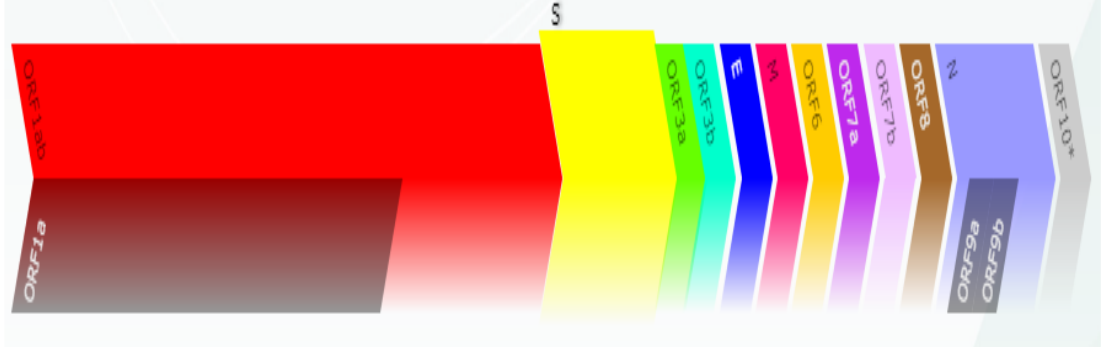
Şekil 4. Koronavirüs elektron mikroskopisi görünümü [29].

Bu virüsler, 27 ile 32 kb uzunluğunda bilinen en büyük viral genoma sahiptir. Konakçıdan türetilen zarfa glikoprotein yapısında dikensi yapılar bulunmaktadır. SARS-CoV-2 dört ana yapısal protein içermektedir: Spike(S), Membran(M), Envelope-zarf(E), ve nükleokapsit (N) proteinleridir. SARS-COV-2’de diğerlerinden replikasyonunda görevlidir [31-33]. Koronavirüsün yapısal modeli şekil 5’de aşağıda gösterilmiştir [34].



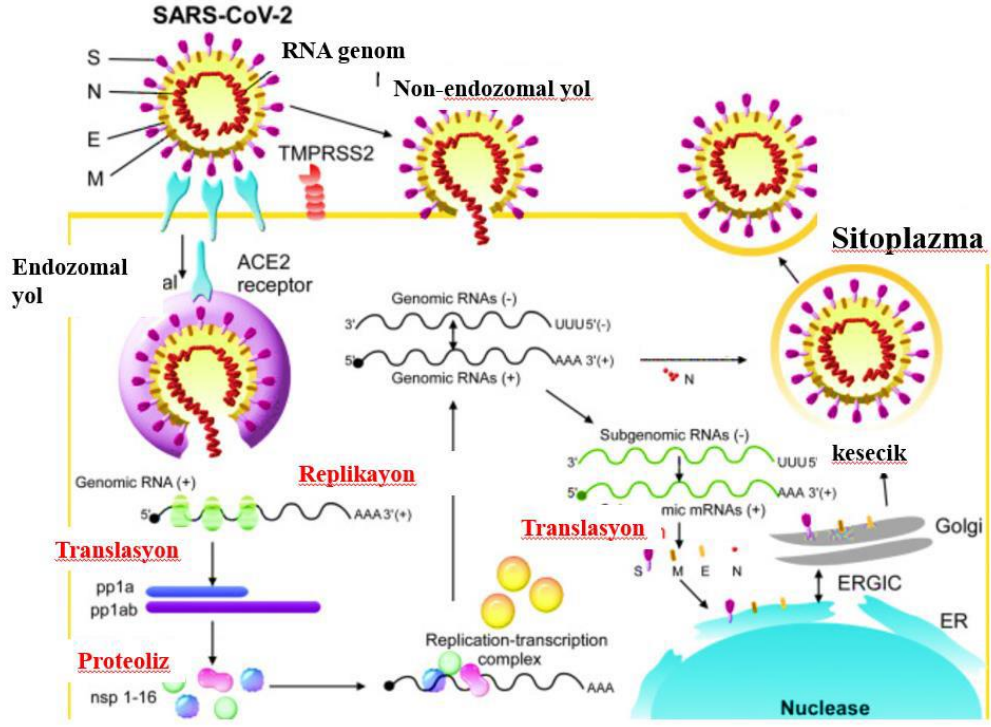
Şekil 5. Koronavirüs yapısal modeli: virion yapısının şematik bir diagramı

Yapısal olmayan proteinler 16 tanedir (nsp1-16) ve ilk ORF’ler (ORF1a/b) tarafından kodlanmaktadır. Yapısal olmayan proteinler RNA bağımlı RNA polimeraz (nsp12), helikaz (nsp13) gibi transkripsiyonda yer almaktadır [35, 36]. Koronavirüsün genomik yapısı şekil 6’da aşağıda yer almaktadır [37].



Şekil 6. SARS-CoV-2'nin genomik yapısı

Filogenetik ve genomik sınıflandırmalara göre COVID-19 *Betacoronavirus* cinsine aittir ve virüs hücreye giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE-2) kullanmaktadır. SARS-CoV-2'nin 2002 yılında ortaya çıkan ve SARS hastalığına neden olan SARS-CoV' a göre ACE2 reseptörlerine 10 kat daha güçlü tutunabilmektedir [37]. Bu nedenle ACE-2 reseptörünü yüzeyinde bulunduran hücreler ve bu hücre gruplarının ait oldukları organlar tutulum açısından riskli grupta yer almaktadır [36]. SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki hayat döngüsü, S proteinini ve ACE-2 'nin reseptörlere tutunmasıyla başlar. Reseptör bağlanmasıyla S proteinindeki yapısal değişiklik, endozomal yol boyunca hücre zarıyla viral zarf füzyonuna yardımcı olur. Viral RNA genomu sonrasında sitoplazmaya salınır ve virüs kodlanmış proteinazlar tarafından küçük yapılara ayrılabilen viral replikaz poliproteinleri pp1a ve 1ab' ye dönüştürülür. Polimeraz zincir reaksiyonu ve transkripsiyon yoluyla bir dizi *subgenomik* mRNA'yı kopyalar. Kopyalanan *subgenomik* mRNA'lar viral yapısal proteinlere dönüştürülür. S, E ve M proteinleri endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi aparatına girer ve N proteinini, bir nükleoprotein kompleksi oluşturmak için pozitif sarmallı genomik RNA ile birleştirilir. Yapısal proteinler ve nükleoprotein kompleksi, ER-Golgi ara kompleksinde viral zarf ile birleştirilir. Oluşan yeni virüsler konakçı hücreden salınır (Şekil 7) [13].



Şekil 7. SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü

2.1.6. COVID-19 Klinik Özellikleri

COVID-19'un klinik özellikleri, asemptomatikten ölüme kadar uzanan geniş bir klinik yayılım göstermektedir. Hastalık belirtileri virüse maruziyet sonrası 2-14 gün içerisinde ortaya çıkabilmektedir. COVID-19'un belirtileri ve semptomları ateş, titreme, öksürme, nefes darlığı, yorgunluk, kas ağrıları, baş ağrısı, tat veya koku kaybı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya burun akıntısı, kusma veya ishal ve deri döküntülerini içerebilmektedir. COVID-19 bazı vakalarda semptomlar başladıktan ortalama yedi gün sonra solunum sıkıntısı ve şiddetli hastalığa ilerleyebilmektedir [37, 38]. COVID-19 hastalık şiddetini gösteren tablo aşağıda Tablo 2'de açıklanmıştır [39].

Tablo 2. COVID-19 hastalık şiddet sınıflandırması

Asemptomatik/ Presemptomatik enfeksiyon	SARS-CoV-2 testleri pozitif ancak herhangi bir semptom göstermeyen hastalar
Hafif enfeksiyon	COVID-19'a ait ateş, öksürük, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, miyalji, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı semptomları görülebilirken dispne ve akciğer tutulumu yoktur
Orta derecede enfeksiyon	Alt solunum sistemine ait klinik veya görüntüleme bulgularının olması ancak $SaO_2 \geq \%94$ olan hastalar

Tablo 2. (Devamı)

Ciddi hastalık	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{MMHG}$, $\text{SaO}_2 \leq \%93$, solunum sayısı > 30 olup akciğerlerin tutulumunun $\%50$ den fazla olması
Kritik hastalık	Solunum yetmezliği, septik şok, ve/veya çoklu organ yetmezliği olması

COVID-19 testleri pozitif olan ancak semptomu olmayan hastalar asemptomatik veya presemptomatik olarak adlandırılmasına rağmen bu hastaların tamamı enfeksiyon süresince asemptomatik kalmayabilir. Bazı hastalar asemptomatik olmasına rağmen radyolojik bulguları COVID-19 ile uyumludur. COVID-19 pnömonisi ile uyumlu radyolojik bulgulara sahiptir [40].

Hafif derecede hastalık kategorisindekiler ateş, öksürük, halsizlik, miyalji, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı gibi şikayetlere sahiptirler ama bu hastalarda nefes darlığı görülmez. Radyolojik görüntülemelerde akciğerde COVID-19 pnömonisi lehine bulgu görülmez. Bu kategorisindeki hastaların çoğu bu süreci ayaktan tedaviyle atlattır [41].

Orta derecede hastalık kategorisindekiler COVID-19 pnömonisine ait bulgular var olup solunum sıkıntısı görülmez. Bu gruptaki COVID-19 hastalarına akciğer bulgularının ilerleme ihtimaline karşı yakın izlem gerektirmektedir [41].

Ciddi hastalıkta COVID-19 pnömonisi olan hastalarda solunum sıkıntısı ve nefes darlığı var olup solunum sayısı dakikada 30'dan fazla ve oksijen saturasyonu $\%94$ 'ten düşük veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{mmhg}$ veya radyolojik görüntülemelerde akciğer tutulumu $\%50$ 'den fazlaysa bu hastalarda ciddi semptomatik hastalar olarak değerlendirilebilir. Bu hastalarda klinik seyrin kötüleşme olasılığı yüksektir [41].

Kritik hastalık grubunda akciğer tutulumlarının yanında diğer organ tutulumları da olabilmektedir. Hastalarda akut solunum yetmezliği sendromu, septik şok ve çoklu organ yetmezlikleri gibi hayatı tehdit eden süreçlere ilerleyebilmektedir [41].

Hastaların hastaneye başvurusundaki mevcut şikayetlerine göre yapılan 4.243 kişi üzerinde yapılan bir meta analizde en sık görülen gastrointestinal sistem (GIS) semptomunun iştahsızlık olduğu ve ishal, bulantı, kusma, karın ağrısının bunu izlediği görülmüştür. Bu çalışmaya göre karın ağrısı var olan hastaların yoğun bakım ünitesine

ihtiyaç duyma olasılığı daha fazladır [42]. Çalışma sonucuna göre GIS semptomları olan hastaların kötüleşme ihtimaline karşı yakın takipte kalınmasının iyi olacağını düşünülmüştür [16].

Yapılan bir çalışmada koku ve tat alma bozukluğunun COVID-19 hastalarında sık ve erken dönem görülebileceği düşünülmektedir [43]. Koku alma duyusuyla tat alma duyusu arasındaki bağlantı dikkate alındığında tat alma bozukluğunun virüsün direkt tat alma üzerindeki etkisi mi yoksa koku alma işlevinin bozulmasına mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır [44].

Genellikle solunum yoluna ait semptomlarıyla ön plana çıkan COVID-19 aslında merkezi sinir sistemini etkileyebilen nöroinvazif bir karaktere de sahiptir. Bazı araştırmalarda virüsün nazal kaviteyi enfekte etmesini takiben koku soğanı aracılığıyla merkezi sinir sistemine ulaşabileceği ortaya koyulmuştur. Bu mekanizmayla COVID-19 hastalarında nörolojik belirtilerin mekanizması açıklanmış olabilir [45].

COVID-19'un komplikasyonları pnömoni, solunum sıkıntısı, kardiyak ve kardiovasküler komplikasyonlar (aritmî, şok vs.), tromboembolik komplikasyonlar, enflamatuvar komplikasyonlar (sitokin salınımı, persistan ateş vs.) ve sekonder enfeksiyonlardır [46]. DSÖ'ye göre, iyileşme süresi hafif enfeksiyonlar için ortalama iki haftayken şiddetli hastalık için bu süreç üç ile altı hafta arasında değişmektedir. Buna rağmen iyileşme sürecinde hastalığın seyri yaş ve ek komorbiditelere göre değişmektedir [47].

2.1.7. Mortalite Risk Faktörleri

COVID-19 salgınıyla beraber salgının önüne geçebilmek için bilim insanları risk faktörlerinin üzerine çalışmaya başlamışlardır. SARS-CoV-2 ile enfekte olan 3027 kişilik bir hasta grubundan oluşan 13 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, ciddi/ölümcül olgularda hipertansiyon, diyabet, kardiovasküler ve solunum yolu hastalıkları gibi altta yatan hastalıkların oranı kritik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet, 65 yaş üstü ve sigara içen hastalarda hastalığın ciddi/ölümcül duruma ilerleme olasılığı daha fazla olduğu ve hipertansiyon, diyabet, kardiovasküler, solunumsal yolları hastalıkları gibi komorbiditelerin de COVID-19'un prognozunu büyük ölçüde etkileyebildiği

sonucuna varılmıştır. Hastalık her yaş grubunda görülebilmektedir. Klinik tablonun ağır olması ileri yaş, kanser, kronik akciğer hastalığı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon gibi komorbid hastalığa bağlı olarak artmakla beraber Amerikan Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) bu kriterlere ek olarak ciddi obezite ve karaciğer hastalıklarını da eklemektedir [48].

Çin’de yapılan 548 kişiden oluşan bir çalışmada ileri yaş kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon, LDH yüksekliği, hiperglisemi varlığı ve kortikosteroid kullanımı var olan erkek hastalarda ölüm riski daha fazla saptanmıştır [49]. COVID-19 hastalık riskini komorbid hastalıkların varlığının artırıp artırmadığını araştırmak için 1558 hastanın dahili edildiği bir meta- analizde hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve kardiovasküler hastalıklar için başlıca risk faktörü olarak belirlenmiştir [50].

Çin’de 1500 hastadan oluşan bir çalışmada vakaların %18’inde kanser öyküsü saptanmıştır. En sık görülen tür akciğer kanseri olarak belirlenmiştir (yüzde 28 oranında). COVID-19 pozitifliği var olan 16 kanserli hastadan 4’ ü son 1 ay içinde kemoterapi aldığı belirlenmiş olup diğer 12 hasta takipte iyileşmiş olarak saptanmıştır. Kanserli hastalarla karşılaştırıldığında kanserli hastaların daha ileri yaş grubunda olması ve sigara içme oranının yüksek olma olasılığı, ağır başlangıçlı tomografi bulgularının varlığı sahip olduğu görülmüştür. COVID-19 pozitif kanser tanısı var olan hastalarda kanser tanısı olmayan hastalara göre daha ağır seyrettiği saptanmıştır [51].

COVID-19’la ilgili bir çalışmaya 80 yaş ve üstü bireylerin ölme olasılığının 40 yaş ve altı bireylerden 70 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. COVID-19’lu hastalarda ölüm riski erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre siyah ve Asya etnik kökenli olanların beyaz ırka göre daha fazla olduğu saptanmıştır [52]. Çin Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi verilerine 44500 doğrulanmış olgularda 70-79 yaş aralığında mortalite oranı %8’ken bu oran 80 yaş ve üstünde %15’e yükselmektedir.[5] İtalya kaynaklı verilerde benzer şekilde 70-79 yaş ve 80 yaş ve üzerinde bu oran %12 ve %20 olarak görülmüştür [51].

Hafif ve asemptomatik klinik seyirli COVID-19 hastalarından oluşan 211 kişinin dahil edildiği bir retrospektif çalışmada tedavi edilmiş (taburluğu yapılmış) ve

transfer edilmiş (kritik aşamada) gruplar arasında demografik ve klinik verilerdeki farklılıklar ele alınmıştır. Yüksek ateş, titreme, ilk akciğer röntgen bulguları, diyabet varlığı hastalığın kritik sürece ilerlemesi hakkında bilgi verebileceğini göstermiştir ($p<0.05$). Bu hastalar hafif semptomlara sahip olsalar ve asemptomatik olsalar bile vücut ısı >37.5 , üşüme -titreme, akciğer grafisinde pnömoni bulguları veya diyabeti varsa yakından izlenmesi gerektiği belirlenmiştir [53].

Tablo 3. COVID-19’da kritik hastalık riskini artıran temel tıbbi durumlardan oluşan liste [54].

Kanser	Serebrovasküler hastalık
Kronik böbrek yetmezliği	KOAH
Tip 1 DM	Tip 2 DM
Kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve kardiomyopatiler vs.)	Diğer akciğer hastalıkları (intertisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon)
Sigara hikayesi (aktif veya bırakmış)	Gebelik, şimdi ve geçmişte
Altta yatan belirli hastalıklara sahip olmak	Kortikosteroidlerin veya eşdeğer ilaçların kullanımı
HIV	Obezite
Fazla kilolu	Solid organ veya kök hücre nakli
Down sendromu	Orak hücre hastalığı
Madde kullanımı	Talasemi
Kistik fibrozis	Hipertansiyon
Astım	İmmun yetmezlik

2.2. COVID-19 Tanı ve Yöntemleri

Enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastalarda COVID-19 olasılığının düşünülmesi ve hastaya maske takılarak COVID-19 için ayrılmış alana yönlendirilerek test yapılması önerilmektedir. Özellikle solunum yolu semptomları ve yeni başlayan ateşi olan hastalarda veya belirgin bir nedeni olmayan şiddetli alt solunum yolu semptomları olan hastalarda COVID-19 akla gelmelidir [55]. COVID-19 vaka tanımı tablo 4’de sunulmuştur

Tablo 4. COVID-19 vaka tanımı

Olası Vaka
A: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması ve » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü veya B: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden veya C: » Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), ve » Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI) ve » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği veya D: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.
Kesin Vaka
Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

Kaynak: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19, genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. erişim: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberi-genel-bilgiler-epidemiyoloji-vetani.pdf> /

Laboratuvar testleri için numunelerin erken dönemde toplanması önerilmektedir. Yüksek viral yükünün semptomların başında veya hemen sonrasında olduğu görülmüştür. COVID-19 akut enfeksiyon kesin tanısı moleküler yöntemlerle konulmaktadır. COVID-19 hastalık tanısı koymak için serolojik testlerin kullanımı uygun değildir [55].

2.2.1. COVID-19 Tanısında Kullanılan Mikrobiyolojik Testler

COVID-19 hastalığının tanısı için viral testler kullanılırken serolojik testler geçirilmiş enfeksiyon kanıtı için kullanılabilir.

Bir kişiye SARS-CoV-2 bulaşıp bulaşmadığını belirlemek için kullanılabilecek 3 çeşit test bulunmaktadır:

- Viral nükleik asit (RNA) tespiti
- Viral antijen tespiti
- Virüse karşı antikorların tespiti

Viral testler NAAT ve antijen testleri, serolojik testlerdense antikor testi yapılabilmektedir [56]. Viral testler, SARS-CoV-2'nin yayılımını önlemek amacıyla izole edilmesi gereken enfekte kişilerin belirlenmesinde kullanılması uygundur [57].

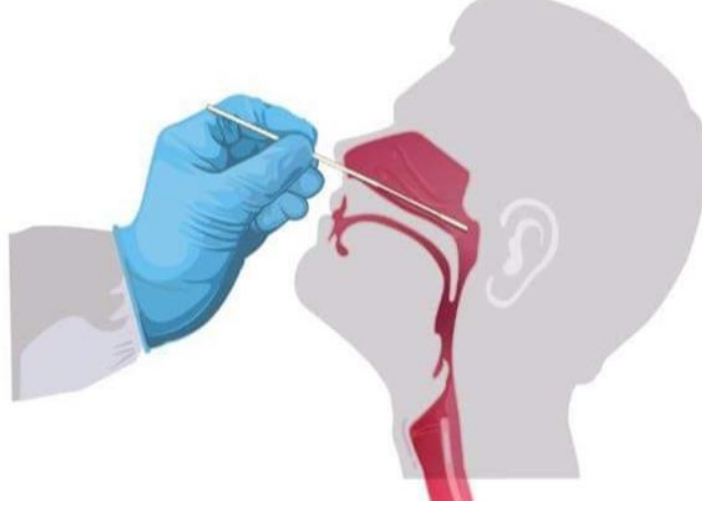
COVID-19 olgularının belirlenmesinde altın standart yöntem RT-PCR gibi bir NAAT ile virüs RNA'sının özgün dizilerinin belirlenmesi ve gerekli görüldüğünde doğrulanma temeline dayandırılmaktadır [58].

NAAT, SARS-CoV-2 aktif enfeksiyonunun tespitinde spesifitesi ve sensitivitesi yüksektir ama uzun süreli RNA tespiti nedeniyle replike olabilen ve başkalarına bulaşabilen virüsün varlığını doğrudan tespit edebilmek her zaman için mümkün olmayabilir [57].

NAAT'ler, orofaringeal, nazofaringeal, nazal orta konka, ön burun ucu, alt solunum yolu veya tükürük gibi numunelerden alınabilmektedir [57, 58].

Üst solunum yollarından alınan kombine sürüntü (nazofarengeal sürüntü+orofarengeal sürüntü) aynı eküvyonla alınması önerilir. Orofaringeal sürüntü dil, diş, diş etine dokunmadan tonsiller alan ve posterior farenkse dokunarak alınmalıdır.

Nazofaringeal sürüntü alınırken hastanın başı 70 derece arkaya doğru itilmeli hastanın tavana bakması istenmeli ve sürüntü çubuğu burun deliğine paralel bir şekilde itilmelidir. İstenilen miktarda sürüntü çubuğu burun deliğine itildiğinde çubuk kendi etrafında döndürülmeli ve yavaşça geri çekilmelidir [58]. Numune alım şeması aşağına resimde görülmektedir.(Şekil 8) [58].



Şekil 8. Nazofarengeal numune alımı

Antijen testleri spesifik antijen tayini yapabilen testlerdir. Antijen testleri solunum yolu hastalıklarının tayininde kullanılabilen testlerdir. Antijen testleri genel olarak benzer spesifiteye sahip olsa da NAAT'den daha az sensitiftir.

Tanısal testlerin klinik kullanımı kullanıldığı koşul ve zaman dilimine bağlıdır. Hem NAAT'ler hem de antijen testleri kişinin en yüksek viral yüke sahip olduğunda test edilmesi uygundur [59].

Bulaşıcı hastalıkların tanısında numunelerin doğru yer ve zamanda alınması önemlidir. Numune alındıktan sonra numune çubuklarının hızla steril viral nükleik asit koruyucu sıvıya koyulması ve laboratuvara iletilene kadar +2-8 santigrat derecede saklanması uygundur. Numuneler alındıktan sonra 48 saat süresinde +2-8 santigrat derecede saklanabilmektedir. 48 saatten sonra -70 derecede saklanması önerilmektedir [60].

Antikor testleri seroloji testi olarak kullanılmakta olup enfeksiyon teşhisi amacıyla kullanılması önerilmemektedir. Genellikle antikor testinin pozitifliği kişinin COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu gösterir. Antikorlar enfeksiyon sürecinde 1-3 hafta sonra üreilmeye başlanmaktadır. Antikor testlerinin pozitifliği SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık gösterip göstermediği henüz bilinmemektedir. Bu nedenle antikor testlerinin bağışıklık belirlemede kullanılması önerilmemektedir [57].

NAAT' lar çeşitli nedenlere bağlı olarak COVID-19 tanısı için yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Bu nedenler; enfekte materyalin çok az alınması, örneğin

enfeksiyonun erken ve geç evresinde alınması, örneğin uygun şekilde saklanmaması ve gönderilmemesi, PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonlarından kaynaklanan teknik özellikler testin negatifliğine neden olabilmektedir [58].

COVID-19 olduğu düşünülen ama NAAT'si negatif olan enfektif kişilerde görüntüleme bulguları ve spesifik laboratuvar testleri klinik tanıyı destekleyebilmektedir. Hastalıktan 3-4 hafta sonra NAAT' negatif olan hasta grubunda serolojik test yol gösterici olabilmektedir [58].

2.2.2. Laboratuvar Testleri

2.2.2.1. Rutin Laboratuvar Testleri

2.2.2.1.1. Hemogram (tam kan sayımı, CBC)

Hemogram pahalı olmaması kolay istenip ve kolay yorumlanabilmesinden dolayı rutin muayenenin önemli bir kısmını oluşturur.

Tam kan sayımı ile “hematokrit (HCT), hemogram (Hb), ortalama korpüsküler hacim (MCV), eritrosit sayısı (RBC), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), farklı tip ve sayıdaki lökositlerin sayısı ve oranı (lenfosit, nötrofil, monosit, eosinofil, bazofil), trombosit (PLT) sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) istenilen ve değerlendirilen testlerdir.” Tam kan sayımı tablosu Tablo 5’de görülmektedir [61].

Tablo 5. Tam kan sayımı tablosu

Hemogram parametreleri	Birim
WBC (Beyaz Kan Hücresi)	10^3 hücre / ml
NEU (Nötrofil)	% ve 10^3 hücre/ml
LYM (Lenfosit)	% ve 10^3 hücre/ml
HGB (Hemoglobin)	g / dl
HCT (Hematokrit)	% / hacim
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	fl
RDW (Kırmızı Hücre Dağılım Aralığı)	%
PLT (Trombosit Sayısı)	10^3 hücre / ml
MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)	fl
PDW (Trombosit Dağılım Aralığı)	fl

Lökositler (WBC)

“Lökositler yani beyaz kan hücreleri (WBC) vücudu bulaşıcı hastalıklara ve yabancı maddelere karşı koruyan bağışıklık sistemi hücreleridir”. Lökositler ışık mikroskobu altında renksiz görünmektedir. Lökositler yara iyileşmesi ve enfeksiyonlara karşı vücut savunmasının ana mediatörüdür. Lökositler ışık mikroskobu altında görünüşüne göre 5 farklı türe ayrılır: “nötrofil, lenfosit, bazofil, monosit, eozinofil” [61].

Lökositoz, “toplam beyaz küre sayısının yaş ortalamasının iki standart sapma üzerinde olmasıdır”. Lökosit sayısındaki artış en fazla nötrofil kaynaklı olsa da lenfosit, eozinofil, bazofil ve monosit artışından da kaynaklı olabilir. Lökositoz akut ve kronik olabilir. Lökositoz ön planda enfeksiyonla ilişkili olsa da yaş, vücut ısısı, egzersiz ve nöbet geçirmekte nedenler arasındadır [62]. Ayrıca Lökositoz neoplastik ve neoplastik olmayan durumlarda görülebilmektedir.

Lökositopeni toplam beyaz küre sayısının $400/\text{mm}^3$ ’ün altında olmasıdır. Lökopeni bir veya daha fazla serinin azalmasına bağlı olabilmekle beraber nadiren izole lökopenide görülebilmektedir [63]. Lökositopeni nedeninin belirlenmesi amacı ile periferik yayma yapılması önerilmektedir. Lökositopeni genel olarak viral enfeksiyonlarda görülebilmektedir. Lökositopeni genel olarak viral enfeksiyon bulgularından 1-2 gün önce görülebilmektedir ve haftalarca devam edebilir [62].

• Nötrofiller:

Nötrofiller mikrobiyal enfeksiyonlara karşı savunmada önemli görev üstlenen fagositoz yapan ve istilacı bakterileri yok eden lökositlerdir [64, 65]. Periferdeki lökositlerin yaklaşık yüzde 50-70’i nötrofillerdir. Nötrofil öncüllerinin proliferasyonu, miyeloid farklılaşma süreci ve bu hücrelerin dolaşıma girişi sitokinler tarafınca sıkı bir şekilde düzenlenir ve transkripsiyon faktörleri tarafından gen ekspresyonunun düzenli kontrolüne bağlıdır. Nötrofiller, enfeksiyona/iltihaba yanıt olarak periferik dokulara girmeden veya apoptoza girmeden önce ortalama 10 saat periferik kanda kalırlar ve 10 saat sonra dokulara göç ederler [65]. Stoplazmasında iki tip granül vardır. Birincil granüllerde miyeloperoksidaz ve lizozim gibi bakteri duvarını parçalayan, elastaz gibi proteinleri parçalayan katepsin enzimler ve defektin gibi proteinler bulunur. İkincil granüllerde; kollejenaz ve lizozim gibi enzimler, laktoferin gibi demiri bağlayan

proteinler bulunur. Nötrofiller tarafınca hücrenin fagositoz ve parçalama işlemlerinde hipoklorit iyonları görev yapar. Bunlar vücudun ilk savunma hattını oluşturur. İnflamasyonun gelişiminde rol oynarlar [66]. Nötrofili, periferik kanda nötrofil sayısının ortalama standart sapmada iki kat artması anlamına gelir. Yetişkinler için bu değer genel olarak >7700 nötrofil/mikroL'ye karışılık gelir (Tipik olarak >11000 beyaz kan hücresi/mikroL olan hastalarda görülür). Nötrofillerin artan üretimi, otonom (yani myeloproliferatif neoplazmalar gibi habis bozukluklardan dolayı) veya reaktif (yani, enfeksiyöz veya enflamatuar süreçlere yanıt olarak) olabilir. Nötropeni, 1500 hücre/mikroL'den düşük bir mutlak nötrofil sayısı olarak tanımlanır. Nötropeni nedenlerine kısaca bakacak olursak; ailesel, konjenital, edinimsel nedenler veya EBV, hepatit, HIV gibi viral enfeksiyonlar ve bakteriyel, paraziter, riketsiyal vb. enfeksiyonlardan kaynaklanabildiği gibi vitamin eksiklikleri (B12 vitamini, bakır, folat), eser element eksikliği, maligniteler, SLE, RA gibi romatolojik hastalıklar ve otoimmün nedenler olabilir [67].

• Lenfositler

Lenfositler nötrofillerden sonra dolaşımda en fazla bulunan agranulositer lökosit tipidir.[68] Erişkinlerde beyaz kan hücresi sayısı için normal aralık çoğu klinikte 4400 ve 11000 hücre/mikroL'dir. Periferik kanda WBC'lerin yüzde 8-33'ünü lenfositler oluşturur. Erişkinler için periferik kanda lenfosit değerinin 4000 lenfosit/mikroL'nin üstünde olması lenfositoz olarak adlandırılır. Lenfosit değerinin periferik kanda 1500 lenfosit/mikroL'nin altında olmasına lenfositopeni denir. Periferik kanda bulunan lenfosit tipleri T, B ve NK hücreler olarak adlandırabiliriz. Sitokin fırtınası için ilk ana kriter olarak lenfopeni seçilmiş olup, COVID-19'daki düzensiz immun yanıt, periferik CD4+T ve CD8+T hücrelerinin azalması yoluyla gözlenen bir immun baskılayıcı etki yaratmaktadır.

Lenfosit alt tipleri periferik kanda bulunma yüzdeleri;

T hücreleri (CD3+)- % 60-80 (T lenfosit alt tipleri ve periferik kanda bulunma yüzdesi şu şekildedir: yardımcı/ indükleyici T hücreleri (CD4+) % 60-70 oranındadır ve baskılayıcı/sitotoksik T hücreleri (CD8+) %30-40 şeklindedir.)

B hücreleri (CD20+)- % 10-20

NK hücreleri (CD56+)-%5-10

Şeklindedir [69]. B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken T lenfositler timusta olgunlaşır. Olgun lenfositler antigen ile karşılaştığında periferik dolaşıma geçerler ve lenfoid dokulara göç ederler mikrobiyal aktivasyon sonrası efektör hücrelere ve bellek hücrelerine dönüşürler [70]. Lenfositlerin fonksiyonları tiplerine göre değişmektedir. T lenfositler daha çok hücresel bağışıklıkta etkiliyken B lenfositler daha çok humoral immun yanıtta sorumludur [71].

Tablo 6. Lenfositoz nedenleri

Enfeksiyonlar	
Viral	Enfeksiyöz mononükleoz, epstein barr virüsü ve diğer viral enfeksiyonlar
	Sitomegalovirüs(CMV)
	Mononükleoz sendromu (adenovirüs tip 12, Herpes virüsü 6)
	HIV-1 (CMV ile ilişkili erken serokoversiyonlar esnasında), (kronik, splenektomi sonrası)
	HTLV-1 ile ilişkili iyi huylu T hücre lenfositozu
	Kabakulak, suçiçeği, grip, hepatit, kızamıkçık, roseola
	Enfeksiyöz lenfositoz (coxsackie virüsü B2, poliovirüs dahil enterovirüsler vs.)
Bakteriyel	Boğmaca, kedi tırmığı ateşi, tüberküloz, brucella, sifiliz
Protozoal	toksoplazmoz
Parazit	Babesiosis
Raşitizm	Fırçalama tifüsü
Aşırı duyarlılık	
	Uyuşturucu kaynaklı
	Serum hastalığı
Stres	
	Travma sonrası
	Splenektomi sonrası
	Sigara içenler
Otoimmün	
	Büyük granüler lenfositlerin lenfositozu
	Romatizmal eklem iltihabı
	Malign timoma
Endokrin	Hipertroidizm
Ön malign durumları	Monoklonal b hücreli lenfositoz

Tablo 7. Lenfositopeni nedenleri

Enfeksiyon	
	Viral (HIV, SARS, SARS-CoV-2, grip, kızamık, hepatit vs)
	Bakteriyel (tüberküloz, tifo, bruselloz vs.)
	Mantar (histoplazmoz vs)
	Parazitik (sıtma vs)
Konjenital immun yetmezlik bozuklukları	
İyatrojenik	
	İmmunosupresif ajanlar (glukokortikoidler, antilenfosit globulin, alemtuzumab, rituksimab)
	Kemoterapi
	Radyasyon tedavisi
Sistemik hastalıklar	
	Otoimmün bozukluklar (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, sjögren sendromu)
	Lenfoma ve diğer maligniteler
	Sarkoidoz
	Böbrek yetmezliği
	Aplastik anemi
	Cushing hastalığı
Diğer nedenler	
	Alkol kötüye kullanımı
	Çinko eksikliği
	Yetersiz beslenme, stres, egzersiz, travma
	Torasik kanal sızıntısı, yırtılması, diversiyonu
	Protein kaybettiren enteropati
	İdiopatik CD4+ lenfositopeni

- **NLR (Nötrofil/lenfosit Oranı) ve PLR (platelet/lenfosit Oranı)**

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR); tam kan sayımlarından rahatlıkla elde edilebilen düşük maliyetli ve invazif olmayan inflamatuvar belirteçlerdir. İnflamatuvar hastalıkların prognozunu belirlemek amacıyla PLR, NLR gibi inflamasyon bazlı skorlama sistemleri kullanılabilir. Nötrofili, inflamasyon esnasında gelişir ve araziidonik asit metabolitlerinin salınması ve trombosit aktivasyonu ile tetiklenir ve göreceli olarak lenfopeniye neden olur. Bu nedenle NLR zeminde bulunan inflamatuvar süreci doğru bir şekilde gösterir. Bunun yanında son zamanlarda PLR de çeşitli hastalıkların tanı ve prognozunda etkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. PLR inflamasyonu gösteren yeni bir markerdir. PLR periferik arteriyal hastalıklarda kötü prognozla ilişkilidir [72].

- **Trombositler**

“Trombosit, vasküler endoteryumda ki hasarı onaran hemostatik mekanizmanın başlamasından sorumlu, dolaşımdaki disk şeklinde çekirdeksiz hücrelerdir. Trombositler megakaryositlerin periferik dolaşıma geçtiklerinde kapillerlerden geçemeyip parçalanması sonucu oluşur. Trombositlerin sitoplazmalarında aktin ve miyosin molekülleri, trombostenin, endoplazmik retikulum, golgi aparatının kalıntıları, mitokondri, prostaglandinlerin sentezlenmesini sağlayan enzim sistemleri ve kan pıhtılaşmasını sağlayan fibrin stabilize edici faktörler bulunmaktadır” [73]. Trombositler hemostaz ve trombozdaki görevlerinin yanı sıra inflamatuvar süreçte, mikrobiyal konakçı savunmasında , yara iyileşmesinde, yeniden modellenmede ve anjiogeneziste rol almaktadır. İnflamasyonda oluşan oksidatif stres trombositlerin aktifleşmesini sağlar [74]. Trombositler hasarlı endotele yapışarak (adezyon) veya diğer trombositlerle kümeleşerek (agregasyon) trombin oluşumunu kolaylaştırır. Trombosit sayısı normal bir yetişkinde 150.000-400.000/ μ L aralığındadır. Trombositlerin yaşam süresi ortalama 7-10 gündür. Trombosit sayısının 150.000/ μ L altında olmasına trombositopeni denir. Trombosit değeri 450.000/ μ L üstü olmasına trombositoz denir. COVID-19 hastalarında trombosit değerleri hastalık başlangıcında hafif düzeyde artığı ilerleyen günlerde hastalık şiddetinin artmasıyla trombositopeni geliştiği saptanmıştır. Trombositopeni COVID-19’da hastalık mortalitesiyle uyumlu olduğu görülmüştür [75].

- **Hemoglobin**

Hemoglobin (Hb), dokulara oksijen taşınmasından sorumlu kırmızı kan hücrelerinde bulunan proteindir. Yeterli oksijen seviyesini dokularda yakalamak için hemoglobin değeri yeterli seviyede olmalıdır. Erkeklerde Hb seviyesi 14-18g/dl'dir. Kadınlarda Hb değeri 12-16g/dl'dir. Hemoglobin seviyesi düşüklüğü anemi olarak tanımlanmaktadır. Hemoglobin seviyesinin normalin üstünde olmasına Eritrositoz denmektedir.

Hematokrit, kırmızı kan hücrelerinin hacminin ölçümüdür. Erkeklerde hematokritin normal değeri %40-%54 aralığındadır. Kadınlar için normal değer %36-48 aralığındadır. Hematokrit değeri mikrohmatokrit santrifüjleme ile belirlenir. Hemoglobin ve hematokrit değerleri kırmızı kan hacmine bağlıdır. Bu nedenle hasta ciddi şekilde sıvı kaybetmişse hemoglobin ve hematokrit değeri yüksek görülür [76].

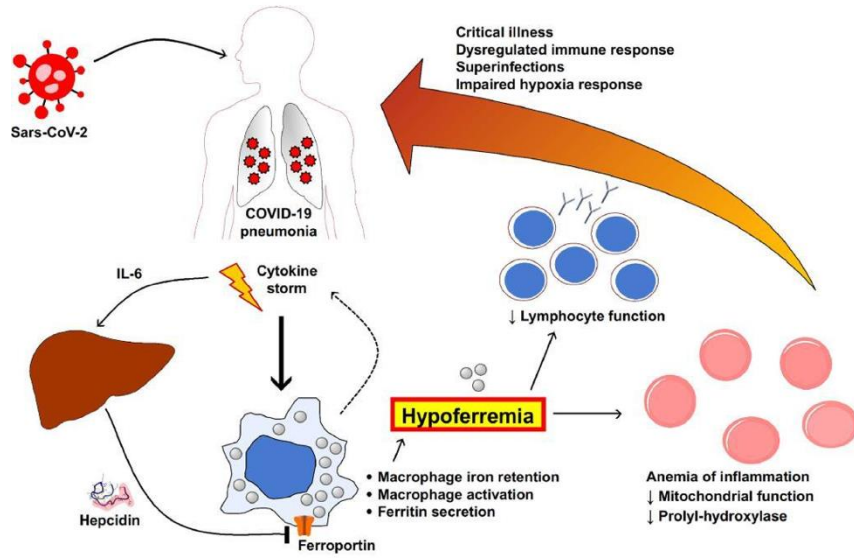
Hemoglobin konsantrasyonu, kanın oksijen taşıma kapasitesinin en önemli belirleyicilerinden biridir. Ölüm riski yüksek olan ve komplikasyon riski fazla olan COVID-19 hastalarında hemoglobin düşüklüğü artan oksijen talebinin karşılanması sorunsalını beraberinde getirmektedir. COVID-19 hastaları akut distres sendromunun atipik bir formu görülmektedir. COVID-19'un prognozu vücudun periferik dokularının oksijen ihtiyacını karşılama yeteneğine bağlıdır. Bu oksijen ihtiyacının karşılanamaması hipoksi ve iskemiye yol açabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar aneminin kronik obstrüktif akciğer hastalarında 2,6 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir meta-analizde, şiddetli vakalarda hemoglobin seviyeleri orta şiddetteki vakalardan önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Bu çalışma bize COVID-19 vakalarının şiddetinin hemoglobin seviyesi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir [76].

2.2.2.1.2. Biyokimyasal Parametreler

- **Ferritin**

Ferritin demirin hücre içerisinde depolanmasından sorumlu olan , vücutta en çok kemik iliği makrofajları, karaciğer ve dalakta olmak üzere tüm hücrelerde bulunabilen, enfeksiyon ya da inflamasyonda IL-6, IL-8, IL-1 α , β , TNF- α ve interferonların artmasıyla serum seviyeleri yükselen bir akut faz reaktanıdır [77].

Enfeksiyon esnasında artan ferritin düzeyleri, bakterilerin üremesini demirden yoksun bırakan ve bağışıklık hücrelerin fonksiyonlarını önemli bir konak savunma mekanizmasını temsil etmektedir. Ek olarak serbest radikallerin sentezini kısıtlamakta ve immunmodülasyona katkıda bulunmaktadır [78]. Özellikle akut bakteriyel enfeksiyon sırasında patojen ve konakçı demir için rekabete girmektedir dolayısıyla ferritin artması nedeniyle demirin patojene ulaşması kısıtlanmış olur. Enfeksiyonla ilişkili enflamatuvar yanıt demiri dolaşımdan depolara kaydırır ve hipoferremi ve demir eksikliği ile ilişkili eritropoyez ile sonuçlanmaktadır ve enflamasyonla ilişkili anemi oluşmaktadır [78]. Ferritin yüksekliğiyle karakterize hastalıklar “hiperferritinemik sendromlar” adı altında toplanmıştır; Still hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), sistemik juvenil septik artrit ve katastrofik anti-fosfolipid sendromu olarak belirtilmiştir [79]. Sitokin fırtınası sırasında COVID-19 hastalarında da ferritin düzeyi arttığı gösterilmiştir [77]. Şiddetli COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası gelişim sonucu IL-6 düzeyleri artmasıyla ferritin ve hepsidin oluşumu uyarılmaktadır. Eritrositlerde ve makrofajlarda demir, hepsidin tarafından sekrete edilerek hücre içi ferritin artışına yol açmaktadır. Hepsidinin artmasıyla demirin eritrosit ve makrofajlardan çıkışı engellenmektedir. Artan hücre içi demir, moleküler oksijen ile etkileşime girerek Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları sonucunda reaktif nitrofen, kükürt türleriyle reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmaktadır. Aşırı yüklenmiş demir programlı hücre ölümü olarak adlandırılan ferroptozaya neden olmaktadır bunlara ek olarak mitokondri fonksiyonunu, mikrobiyota çeşitliliğini (akciğerler ve bağırsaklar) ve kan pıhtılaşmasını da etkilemektedir. Şekil 9 da gösterilmiştir [80]. Ferritin IL-1 β , IL-6, IFN- γ dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler tarafından bir kısır döngü indüklenmekte olup, NF-KB’yi aktive etmekte ve bir sitokin fırtınası sendromunun oluşmasına sebebiyet vermektedir [79].



Şekil 9. COVID-19 enfeksiyonunun demir metabolizmasına etkisi

Ağır ve orta şiddette COVID-19 geçiren kişilerin serum ferritin düzeyleri seviyeleri karşılaştırıldığında şiddetli klinik bulguları var olan hastalarda ferritin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [81]. COVID-19 geçiren kişilerde ferritin düzeyindeki yükseklik yapılan çalışmalarda yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkilendirilmiştir. Diyabetli, trombotik komplikasyonlu ve kanserli hastalarda da ferritin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve bu yükseklik mortalite ile ilişkilendirilmiştir [77].

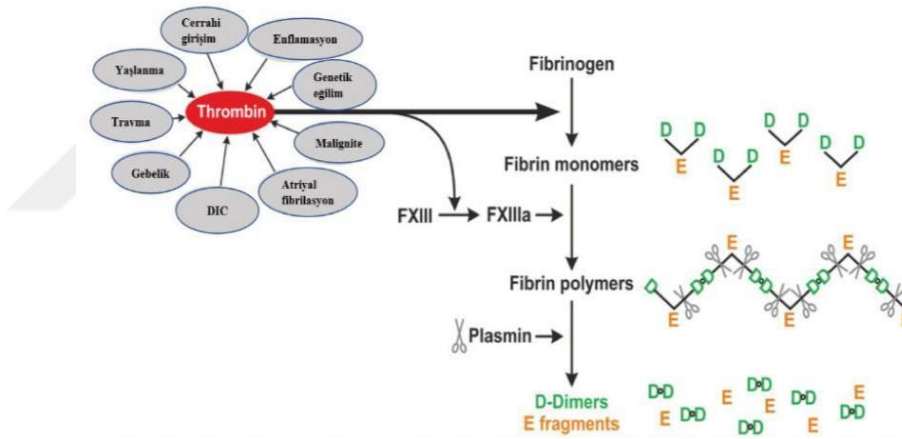
- **C-reaktif protein (CRP)**

CRP karaciğer tarafından enflamasyon veya enfeksiyona ikincil sentezlenen ve IL-6 etkisiyle indüklenen bir akut faz reaktanıdır [82]. CRP değerleri diurnal ritm göstermez. Karaciğer yetmezliğinde CRP değerleri etkilense bile diğer patolojilerden ve ilaç kullanımından kaynaklı bir akut faz protein üretimi etkilenmemişse CRP düzeylerinde değişiklik olmaz. Bu nedenle enfeksiyon sürecinde CRP önemli bir akut faz reaktanıdır [83]. Akut enfeksiyon durumunda kanda ilk 4-6 saat içerisinde yükselmeye başlar ve 36-50 saat sonrasında ise 100 ile 1000 katına kadar çıkabilir [84]. COVID-19 enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastalarda CRP düzeyleri tanı ve takip esnasında yükseldiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda CRP yüksekliği kötü prognoz, hastalık şiddeti, yoğun bakım tedavisi ile ilişkilendirmiştir ama mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır [85]. Buna ek olarak yüksek CRP düzeyleriyle hastaların

akciğer bilgisayarlı tomografi görüntülerinde tutulum yaygınlığı, hastanın hastaneye yatış süresi ve klinik şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [86].

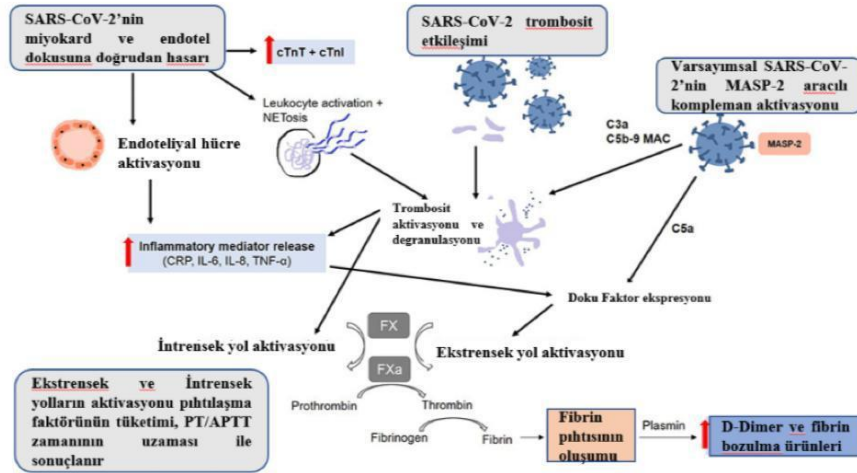
- **D-Dimer**

D-dimer trombüsün parçalanmasıyla oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür [77]. Trombin, plazmin ve faktör XIIIa enzimleri tarafından lizis sonrası fibrin proteininin iki D-fragmanının çapraz bağlanmasını takiben ortaya çıkmaktadır [87]. Trombin üretiminde artış çeşitli nedenlere bağlı olarak artabilir. Trombin ise fibrinojeni, bir merkezi E ve iki periferik D-fragmanlarından oluşan fibrin monomerlerine dönüştürmekteyken, sonuç olarak monomerlerde polimerleşerek fibrin ağını oluşturmaktadır. Fibrin ağını güçlendiren D alanları aktive edilmiş faktör XIII aracılığıyla çapraz bağlanmaktadır. Fibrine bağlı plazmin'se fibrin ağını D-dimer ve E-fragmanları gibi çözünür parçalara ayırmaktadır. (Şekil 10) [85].



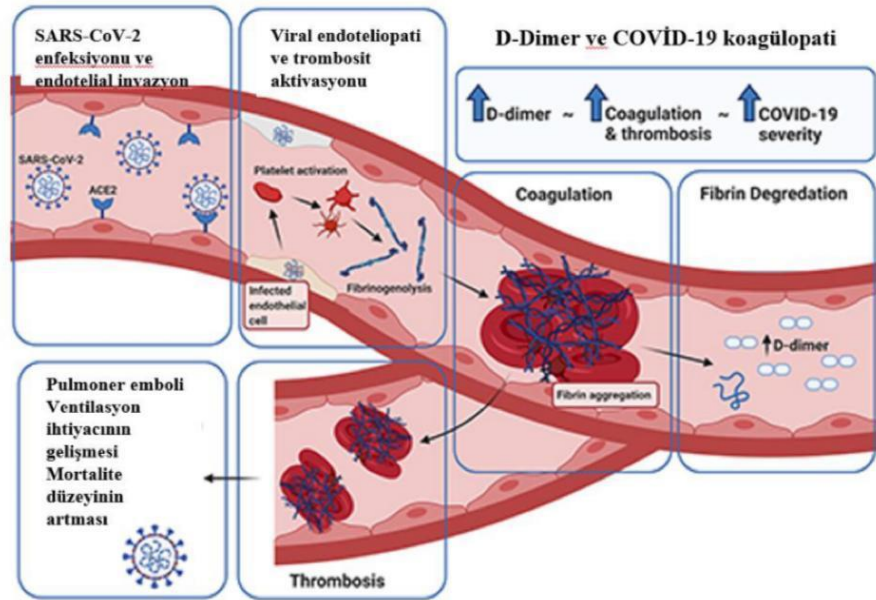
Şekil 10. D-dimer oluşum süreci

SARS-CoV-2/trombosit etkileşimi trombosit aktivasyon ve yıkılmasıyla sonuçlanmaktadır. Miyokardiyal ve endotelial dokunun viral hasara maruz kalması sonucunda oluşan enflamasyon, IL-6, lökosit aktivasyonu, nötrofilin patojenle savaşta kullandığı alternatif savunma yöntemi (NETosis), endotel hücre aktivasyonu ve enflamatuvar mediyatör salınımı yoluyla fibrinojen artışlarına neden olmaktadır. Hastalarda eş zamanlı ekstrinsik ve intrinsik yolların aktivasyonu pıhtılaşma ve fibrinoliz aşamalarıyla sonuçlanmaktadır (Şekil 11) [86].



Şekil 11. COVID-19'da immunotromboz, inflamasyon ve pıhtılaşma sistemlerinin etkileşimleri

COVID-19'lu hastalarda sistemik pıhtılaşma, fibrinoliz ve kardiyopulmoner tahribat görülmüştür. COVID-19'lu hastalarda vaka sayısı arttıkça ve yapılan çalışma sayısı arttıkça görülmüştür ki hematolojik komplikasyonlar hastalığın morbidite ve mortalitesi ile ilişkilidir (Şekil 12) [88]. COVID-19'lu hastalarda tromboz riski %31'e kadar yükselmekte olup bu oranda pulmoner emboli riski de artmaktadır [89].



Şekil 12. D-dimer, COVID-19 ve hastalığın ilerleyişine etkisi

COVID-19'lu hastalarda D-dimer yüksekliği (>1 µg/ml) mortalite yüksekliğiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur [4]. Hastaneye başvuran COVID-19'lu

hastalarda D-dimer seviyesinin 2 µg/ml üstünde olması ölümcül sonuçlara neden olduğu varsayılmıştır [90]. Yapılan bir çalışmada COVID-19'lu hastalarda D-dimer seviyesi %80,1 oranında $\geq 0,5$ µg/ml olarak görülmüştür [91].

Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek D-dimer seviyeleri erken dönemde prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [92].

- **Laktat Dehidrogenaz (LDH)**

LDH, pirüvatın laktata oksidasyonunu katalizleyen anaerobik glikolizde görev alan hücre içi enzimdir [93]. İki tipte dört peptid zincirden oluşan 134kDa molekül ağırlığında bir yapıdır [94]. Kan hücreleri, lenf dokuları, kaslar, kalp, karaciğer ve pankreas olmak üzere vücutta birçok doku ve organda bulunmaktadır. LDH doku düzeyi serumdaki düzeyinin 1500 ile 5000 kat daha fazla olmasından dolayı doku veya hücrelerde var oluşan bir hasarda dokulardan kana yüksek düzeyde LDH geçişi olur [95]. LDH'nin yüksek seviyelerde bulunması akut ve kronik hücre hasarının işaret etmektedir. Viral enfeksiyonu var olan hastalarda LDH yüksekliği kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. LDH yüksekliği COVID-19'lu hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörüdür [96]. COVID-19'lu hastalarda LDH yüksekliği akciğer tutulumu ve yaygın doku hasarıyla ilişkilendirilmiştir. Hastaneye yatışta bakılan LDH düzeylerinin yüksek olması ağır klinik gidişat ve ölüm olasılığının yüksekliğiyle ilişkilendirilmiştir [97]. Yirmi sekiz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kritik ve kritik olmayan hasta gruplarında LDH seviyeleri değerlendirilmiştir. Yoğun bakım tedavisi ihtiyacı olan hasta grubunda LDH düzeyi yoğun bakım tedavisi ihtiyacı olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [98].

- **Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST)**

Transaminaz değerlerindeki yükseklik karaciğeri etkileyen hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde kullanılabilen önemli bir göstergedir. Yağlı karaciğer, kolelitiazis, kronik hepatit, alkol kullanımı, ilaçlar, obezite, hiperglisemi, hipotroidizm gibi birçok hastalıkta transaminaz seviyeleri yüksek saptanmıştır. COVID-19 hastalığında etkilenen ana organ akciğer olsa da kardiovasküler sistem, karaciğer ve böbrek de etkilenebilmektedir. ALT ve AST değerleri karaciğer hasarının bir göstergesi olarak görülmektedir. ACE2 reseptörleri santral sinir sistemi, kalp, böbrek, karaciğer ve akciğer olmak üzere birçok organda bulunmaktadır [99]. Virüs

karaciğer ve safra kanalının epitel hücrelerinde bulunan ACE-2 enzim reseptör erişim noktaları aracılığıyla doğrudan etkileşime geçmekte ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır [100]. Bunun dışında kullanılan steroidler, antienflamatuvar ilaçlar, antiviraller, antibiyotikler de karaciğerde mikrovasküler stenozla hafif hepatik inflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz ve aşırı üretimi sonucunda karaciğer dokusunda oluşan immunopatolojik hasar da transaminazların yükselmesine neden olan faktörlerdendir. COVID-19 pnömonili hastalarda gelişen ARDS tablosunda hastalarda hiperinflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliğine ikincil olarak hipoksik karaciğer hastalığının gelişebildiği düşünülmüştür [101]. COVID-19 tanısıyla hastanede yatan 417 hastayla yapılan bir çalışmada hastaların %76,3'ünde anormal karaciğer testleri ve %21,5'inde hastanede yatış sürecinde karaciğer hasarı tespit edilmiştir [102].

- **Albümin**

Albümin 585 amino asitlik tek polipeptit zincirinden oluşan ve serum proteinlerinin yarısını oluşturan protein çeşididir. Molekül ağırlığı 66-500 Da olup karbonhidrat bulundurmaz. Yetişkin bir insanda albüminin normal seviyeleri 33-50 g/litredir. Serum albümin prognostik anlamda güvenilir bir negatif akut faz reaktanıdır. Albümin seviyeleri birçok nedene bağlı düşük olabilir. Bunlardan bazıları; inflamasyon, nefrotik sendrom, malnütrisyon ve hepatik disfonksiyon. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada serum albümindeki her 2,5 g/litre düşüşün ölüm oranını %24'ten %56 ya kadar yükselttiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada serum albümin seviyesindeki düşüş ile mortalite ve morbidite arasında korelasyon saptanmıştır.

Hastanede yatan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda albümin seviyesinin düşük olması hastanede yatış süresini uzattığı ve mortalite oranını artırdığı saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada da albümin değerinin 34g/litre'den az olması %24,6 oranında 30 günlük mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Serum albümin değeri 20g/litre altındaysa 30 günlük mortalite oranı %62'lerde saptanmıştır [103]. Serum albümin düzeylerindeki düşüklük yoğun bakımda kalma süresinin, enfeksiyona yatkınlığın ve mekanik ventilasyon ihtiyacının artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

- **Total Biluribin**

Bilirubin hem metabolizmasının katabolik ürünüdür. Fizyolojik aralık içerisinde bilirubin molekülü sitoprotektif ve faydalı metabolik etkilere sahip olmasına rağmen yüksek seviyeleri toksik etkiye sahiptir [104]. Günlük bilirubin üretiminin %80'i hemoglobinin yıkımından elde edilmektedir ve kalan %20'lik kısma diğer hemoproteinler ve hızla dönüşen küçük bir serbest heme havuzu katkıda bulunur. Bilirubinlerin büyük bir kısmı plazmada albümine daha küçük bir kısmı lipoproteine bağlanmış şekilde bulunur. Bu durum hipoalbumemi durumlarında önem kazanır [105].

Chaolin H ve arkadaşlarının yatan 41 hastada yaptığı prospektif çalışmada total bilirubin incelenmiştir. Yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastalarda dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [106]. Chaomin W ve arkadaşlarının 201 hastaya hastane üzerinde yaptığı retrospektif kohort çalışmasında ise total bilirubin hastalarda ARDS gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir [107]. Bilirubin artışı hastalarda kritik hastalık gelişme riskini arttırmaktadır.

• Kreatinin

Kreatinin, iskelet kasındaki kreatinin metabolizması ve diyetle et alımından elde edilmektedir. Kreatinin glomerüllerden serbestçe süzulebilmektedir. Böbrek tarafınca reabsorbe ve metabolize edilmemektedir. Üriner kreatinin yaklaşık %10-40 proksimal tübüldeki organik katyonların salgılanması yoluyla tübüler sekresyonla oluşmaktadır. Bu mekanizma vücuttaki kreatinin seviyesinin sabit kalmasını sağlamaktadır [108].

SARS-CoV-2 virüsü ilk etapta akciğer tutulumuyla karşımıza çıksa da ikinci en sık tutulumu böbrek olarak karşımıza çıkar. Yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında %17 oranında akut böbrek hasarı görülebildiği saptanmıştır ve bu hastaların yaklaşık %5'i renal replasman tedavisine gereksinim duymuştur [109, 110]. Özellikle yoğun bakım tedavisi altında olan hastalarda bu sıklık daha yüksek oranda görülmektedir [111].

Akut böbrek hasarının tanımlayacak olursak: 48 saat içerisinde serum kreatininin $\geq 26 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) artış veya kreatininde $>1,5$ kat artış veya 6 saat boyunca idrar hacmi $<0,5\text{mL/kg/saat}$ olmasıdır. Yapılan bir çalışmada 5000'den fazla hasta incelenmiştir ve bunların %32-37'sinde akut böbrek hasarı gözlenmiştir.

Bunların yaklaşık yarısı hafif hastalık olarak adlandırabileceğimiz serum kreatin seviyelerinin 1,5-2 civarında görüldüğü grupta yer alırken geri kalanı orta ve ağır klinik şiddete sahip olup serum kreatin değerleri normalin 2 katından daha fazla artış görülmüştür [112].

COVID-19'a bağlı gelişen akut böbrek hasarında prognoza bakıldığında mortalite oranıyla direkt bağlantılı olduğu saptanmıştır. Uzun dönem sonuçlara bakıldığında COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışlarda gelişen akut böbrek hasarında mortalite 2 kat arttığı tespit edilmiştir.

- **Kan üre nitrojeni (BUN)**

Kan üre nitrojeni (BUN) böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir biyobelirteçtir. BUN ile GFR ters orantılı parametreler olsa da BUN, GFR' den bağımsız olarak da değişebilmektedir. Bu nedenle kreatin BUN'a göre daha değerli bir parametredir böbrek fonksiyonlarını değerlendirme konusunda. Bu durum üre üretiminin sabit olması ve birçok değişkenden etkilenmesine bağlayabiliriz. Bu değişkenlerden önemlileri; diyetle protein alınması, kanama, travma ve glukokortikoid kullanımına bağlı doku yıkılması sonucunda kanda BUN değerini GFR' den bağımsız yüksek bulmamıza neden olur [108].

BUN özellikle pnömoni hastalarında kullanılan CURB-65 olarak adlandırılan skorlama sisteminin bir parametresidir.[108] BUN seviyesi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pankreatit, akut miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliği, sepsis ve geriatrik hastalarda yüksek bulunmuştur [113]. Yüksek BUN seviyeleri COVID-19'lu hastalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur [114].

- **BUN/Albumin oranı**

BUN/Albumin oranını kullanarak geriatrik ve pnömoni hastalarda mortalite oranını tahmin etmeye çalışan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda BUN/Albumin oranının mortaliteyi ön görmede BUN ve albümininden daha güçlü bulunmuştur [115, 116]. Yapılan son çalışmalarda BUN/albümin seviyelerinin yüksek olması aspirasyon pnömonisi, hastane kökenli pnömoni, toplum kaynaklı pnömonilerde mortalite ve hastalığın ciddiyetiyle bağlantılı bulunmuştur. Bu nedenle serum BUN/Albumin düzeylerindeki yüksekliğin mortaliteyle ilişkili olabileceği varsayılmıştır [114].

- **Kreatin Kinaz**

Kreatin kinaz, kreatinin fosfokreatine dönüşmesini katalize eden, kaslardan, kalp ve beyin gibi hızlı ATP tüketimi olan dokularda yüksek oranda bulunan enzimdir. Üç adet mitokondriyal iki adet sitozolik (CK-M, CK-B) genomik formu bulunmaktadır. Kaslarda CK-MM, kalpte CK-MB, kalpte CK-MB, beyinde CK-BB bulunmaktadır [117].

COVID-19 hastalarında CK düzeylerindeki yükseklik prognoz için bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. SARS-CoV-2 virüsü mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber doğrudan iskelet veya kalp kası hücrelerini enfekte etmesiyle veya sistemik inflamasyonun iskelet kasında katabolik reaksiyonlara sebep olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [118].

COVID-19 enfeksiyonundan bağımsız olarak hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak da miyozit gelişebilir. Miyozite bağlı olarak hastalarda artralji, miyalji, kaslarda güçsüzlük gibi şikayetler görülebilir [119].

2.2.3. Görüntüleme Bulguları

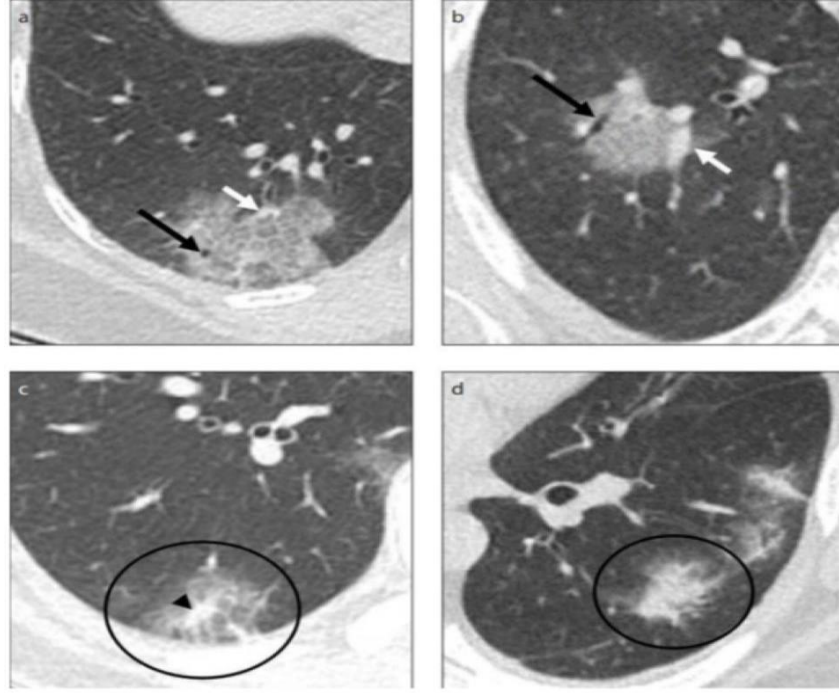
COVID-19 tanısında akciğer tutulumunu saptamak için RT-PCR testi yapılmadığın da veya yanlış negatifliklerin olması durumunda akciğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımı uygundur. Radyolojik görüntülemelerin tarama amacıyla değil ama tanı ve tedavi takibinde kullanılması uygundur [120]. Radyolojik görüntüleme olarak en yaygın bilgisayarlı tomografi ve akciğer grafisi kullanılmaktadır. Erken evrede akciğer tutulumu periferik bölgelerde daha belirgin olarak başlar, bu lokalizasyonlarda çok sayıda küçük düzensiz gölgelenmeler ve infiltrasyonlar görülmektedir. Hastalık ilerledikçe görüntülemelerde bilateral akciğerde çok sayıda buzlu cam opasitesi ve infiltrasyon görülmektedir. Ağır vakalarda konsolide alanlar görülmekte ama plevral efüzyon çok sık karşılaşılan bir durum değildir [121]. Akciğer bulguların da hastalık başlangıcından 2 hafta sonrasında konsolidasyona kadar ilerleyebilmektedir [122].

Hastalığın ilk tanısının da akciğer grafisi kullanılabilir ama akciğer bulguları varlığı veya hastalığın dışlanması durumunda toraks BT kullanılmalıdır. COVID-19'un erken döneminde toraks BT normal görülebilmektedir. Hastalarda tomografi

görüntülerinde bilateral buzlu cam, kaldırım taşı görüntüsü, vasküler genişlemeler, bronş değişiklikleri, hava bronkogramı, periferik ve dorsal tutulumlu konsolidasyon alanları tipik bulgular olarak görülmektedir [122]. Yapılan bir çalışmada toraks BT'nin COVID-19 hastalık tayininde duyarlılığı %99, özgüllüğü %87.1, pozitif prediktif değeri %85,8, negatif prediktif değeri %99,1 olarak saptanmıştır [123]. Klinik bulgular saptanmadan önce hastaların toraks BT'sinde COVID-19'a bağlı bulgular saptanabilmektedir. Hafif vakalar üst solunum yolu enfeksiyonu kliniğine sahip olsa da hastalık ilerledikçe solunum sistemi bulguları oluşup mortalite ve morbiditenin ana nedeni olabilir. Akciğer radyoloji yöntemleri akciğer bulgularının tespiti ve yönetiminde esas yöntemdir.COVID-19 hastalarının BT bulguları görülme sıklığı aşağıda Tablo 8'de gösterilmiştir [124].

Tablo 8. COVID-19 hastalarında BT bulguları ve görülme sıklığı

COVID-19 hastalarında BT bulguları	Görülme sıklığı
Buzlu cam opaklaşmaları	%83
Komşu plevral kalınlaşma	%52
İnterlobüler septal kalınlaşma	%48
Hava bronkogramları	%46
Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasifikasyonları	%58



Şekil 13. COVID-19 pnömonisinde aksiyel torakal BT bulguları

Yukarıdaki şekil 13 de görülmekte olan COVID-19'un toraks BT görüntülerinde [123].

- a) Lobüle konturlu sağ alt lob segmenti arka bazalde bulunan periferik buzlu cam opasitesi, iç retikülasyonlar, bronşial dilatasyon (siyah ok), vasküler genişleme (beyaz ok) ve kaldırım taşı görünümünü göstermektedir.
- b) Yuvarlak konturlu bronkosentrik buzlu cam opasitesi, hava bronkogramı (siyah ok) ve vasküler genişlemeler (beyaz ok)
- c) İç retikülasyonları bulunan periferik buzlu cam opasitesi ve merkezi konsolidasyon
- d) Periferik konsolidasyon ve buzlu cam alanları halo bulgusu görülmektedir.

2.3. TEDAVİ

COVID-19 vakalarına yaklaşım hastalığın şiddetine göre belirlenir. Hafif hastalık şiddetine uygun hastaların hastaneye yatış endikasyonu yoktur. Hastalarda dispne ve akciğer tomografi görüntülerinde infiltrasyon gelişirse orta şiddetli hastalık tanımına uygun hasta olup bu hastaların hastanede tedavi alması gerekmektedir. Hastaların hastaneye başvuru hipoksemi ($SO_2 < \%94$) veya oksijen ihtiyacının

olması şiddetli veya kritik hastalık tanımına uymakta olup hastanın hastanede yatarak tedavi alması gerekmektedir [125].

Şiddetli ve kritik hastalar dışında destek tedavisi dışında önerilen bir tedavi seçeneği önerilmemektedir [125].

COVID-19 tedavisi için henüz çalışmalar devam etmekte olup olası 2 temel üzerinde tedavi planı yapılmaktadır. Birincisi viral yükün engellenmesi için antiviral ilaçlar ve monoklonal antikor tedavilerinin kullanılması. İkinci tedavi amacıysa enfeksiyonun neden olduğu hiperinflamasyon ve protrombotik süreci engellemektir. Bu amaçla kullanılan ajanlar; kortikosteroidler, immünmodültör ilaçlar, IVIG, kolşisin vb. Hiperimmün yanıt septik şok, çoklu organ yetmezliği, ARDS, makrofaj aktivasyon sendromu (sitokin fırtınası) gibi ölümcül sonuçlara neden olacağı için antiinflamatuvar tedaviler COVID-19'un klinik seyri için önemlidir [126].

COVID-19 pandemisi başlarında hidroksiklorokin kullanımı önerilmiş fakat sonrasında yapılan çalışmalarda hastalığın klinik seyrinde etkisi olmadığı saptanmıştır. Hastaneye yatırılan ciddi ve kritik hastalarda antiviral ilaçlar (molnupravir, remdesivir gibi), anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab) ve antiinflamatuvar ilaçlar (kortikosteroid, deksametazon vb.) kullanılabilmektedir. FDA tarafınca bazı immünmodülatör (baricitinib, tocilizumab) ilaçlara acil kullanım onayı verilmiştir [127, 128].

2.3.1. Antiviral Tedaviler

Remdesivir in vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği olduğu saptanan bir antiviral ajandır. Amerika'da yapılan birkaç çalışmada remdesivirin mortaliteyi azalttığı öne sürülmüştür ama DSÖ'nün yaptığı çalışmalarda yatış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortaliteye etkisi saptanmamıştır. FDA tarafınca 12 yaş üstü ve 40 kilo üstü hastalara onay verilmiştir [129, 130].

Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden nükleozid analogudur. Kritik hastalığa ilerleme durumu olan ayaktan hastalar için uygun bir tedavi olduğu düşünülmektedir [131].

2.3.2. Antikoagulan Tedaviler

COVID-19’da görülen venöz tromboembolinin kesin nedeni henüz saptanamamıştır. Damar endotel tabakasının hasarı ve nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NET) venöz tromboembolizmde suçlanmaktadır. Ayrıca hastalığın şiddeti ile bağlantılı olarak artan D-dimer seviyeleri de venöz tromboembolizmde suçlanan bir faktördür [131].

COVID-19’lu hastalara kontraendikasyon oluşturacak bir neden yoksa hastaneye yatan tüm hastalara başlanması uygundur. Tedavide ve proflakside düşük molekül ağırlıklı Heparin kullanımı önerilmiştir. Amerika’da yapılan bazı çalışmalarda antikoagulan tedavilerin tromboemboli riskini azalttığı gösterilmiştir [132].

2.3.3. İmmunmodülatör Tedaviler

• IL-1/IL-6 anatgonistleri

Anakinra, otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılabilen bir interlökin 1 antagonistidir. Hiperimmün yanıtı bağlı makrofaj aktivasyon sendromu gelişen COVID-19’lu hastalarda kullanılması önerilmektedir [133].

Tocilizumab, IL-6 receptör inhibitörü bir monoklonal antikordur. Steroidlerle beraber kullanımı önerilmektedir. Steroid tedavisine yanıt alınamayan makrofaj aktivasyon sendromunda kullanımı önerilmektedir [134].

• Kortikosteroidler

COVID-19’a bağlı aşırı immün yanıtı baskılamak amacıyla steroidler kullanılmaktadır. Hastanede yatan ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda klinik yararı saptanmıştır [135].

Sağlık bakanlığı COVID-19 tanı ve tedavi rehberinde ARDS veya dirençli septik şok durumunda 0,5-1 mg/kg dozunda prednizolon tedavisi önerilmektedir. İnflamasyon bulguları ve oksijen ihtiyacı olan vakalarda pulse prednizolon (3 gün 250 mg metilprednizolon) kullanımı önerilmektedir.

Dünya sağlık örgütü: yapılan 2 meta-analizden derlemiş oluğu verilere göre metilprednizolonun beş gün 0,8-2 mg/kg ya da üç gün 10-30 mg/kg/gün kullanımı önerilmiştir [135].

- **Kolşisin**

Kolşisin, nötrofillerin kemotaksini engeller ve interlökin-1 beta vb sitokinlerin üretimini azaltır. Antiinflamatuvar özelliğinden dolayı tedavi de yaralı olabileceğı düşünölmüştür [136].

- **Intravenöz İmmunglobulin (IVIG)**

IVIG, poliklonal IgG antikorları içeren sağlıklı donörlerden alınan bir tür kan ürünüdür. Antiinflamatuvar etkilerinden dolayı inflamatuvar hastalıklarda kullanılabilmektedir [137].

IVIG, T ve B hücre proliferasyonunu baskılamada etkisi olduğu gösterilmiştir [138, 139]. Bazı çalışmalarda şiddetli ve kritik COVID-19'lu hastalarda IVIG tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir [140, 141].

3. METOD

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE KATILIMCILAR

Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Çalışmaya 1 Nisan – 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servislerinde COVID-19 tanısı konulan 18 yaş ve üzeri, hastanede takibi yapılan toplam 569 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü kesin tanı COVID-19 hastalarıydı. COVID-19 tanısı, klinik bulgular ile birlikte T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş laboratuvarlarda ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 tespit edilmesi ile konulmuştur.

Dahil etme kriterleri: 18 yaş üzerindeki, COVID-19 tanısı PCR pozitifliği ile konulmuş ve takibi hastanede gerçekleştirilmiş olan hastalar,

Dışlama kriterleri: 18 yaş altı çocuk, bilgisayarlı tomografi bulguları ile tanı almış PCR negatif ve izlemi hastane yatışı olmadan yapılan hastalar olarak belirlendi ve çalışmaya dahil edilen hastalar daha sonrasında analizlerin yapılması aşamasında mortalite gelişenler ve gelişmeyenler olarak gruplandırıldı.

3.2. VERİ TOPLAMA

Literatürde COVID-19 hastalarında mortalite risk faktörleri olarak tanımlanan demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ile veri seti oluşturuldu. Hastane başvurusu sırasında hastaların yaş, cinsiyet, şikâyet başlangıcından hastane başvurusunda kadar geçen süre, başvuru yakınmaları, vital bulguları, altta yatan hastalıkları ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane elektronik bilgi sisteminden elde edildi. Ateş, öksürük, dispne, boğaz ağrısı, burun akıntısı, koku kaybı, kusma, bulantı, baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, iştahsızlık, ishal varlığı, yakınmaların sorgulandığı hastaneye başvuru formlarından alındı. Vital bulgulardan, ateş varlığı, vücut sıcaklığının $>38,3^{\circ}\text{C}$ olması; hipoksi varlığı, O_2 saturasyonunun $\leq 93\%$ olması; taşikardi varlığı, nabzın >100 atım/dk olması; takipne varlığı, solunum sayısının >30 dk olması ve hipotansiyon varlığı, tansiyon arteriyelin $<90/60$ mm/hg altında olması ile belirlendi ve hasta gözlem kayıtlarından

elde edildi. Laboratuvar bulguları, hastane yatış günü değerlendirilen, trombosit sayısı ($10^3/L$), NLR, alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), AST (U/L), CRP (mg/L), D-dimer (ng/mL), ferritin (ng/mL), LDH (U/L), BUN (mg/dL), albümin (g/L) ve kreatinin (mg/dL) kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen 569 hastadan, rastgele seçilen %80 ($n = 477$) hasta ile elde edilen veriler ile çalışma kohortu oluşturuldu. Bu kohort lojistik regresyon modeli oluşturmak için kullanıldı. Diğer hastalardan ($n=92$) elde edilen veriler ise oluşturulan modelin etkisini değerlendirmek için örnek kohortu kullanıldı. Kantitatif değişkenler için normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı ($p > 0,50$). Kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya Fisher's exact testi uygulandı. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılması uygunluğuna bağlı olarak Student's t testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Mortalite tahmini için kullanılan değişkenler ve mortalite arasındaki ilişkiyi test etmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Değişkenlerin kestirim yeteneğini göstermek için alıcı çalışma karakteristiği (ROC=receiver operating characteristic) eğrisi oluşturuldu. Optimal kesme değerini belirlemek için Youden indeksi kullanıldı. Risk faktörlerinin tanı gücünü belirlemek için ROC analizi ile eğri altındaki alan (EEA) hesaplandı. Buradan elde edilen kesme değerine göre sürekli değişkenler kategorik veri haline dönüştürülerek mortalite risk oranı değerlendirilebilmesi için lojistik regresyon analizlerine dahil edildi. İki grup arasında tek değişkenli regresyon modelinde anlamlı fark bulunan değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi (backward LR modeli). Değişkenler için belirlenen risk skoru puanı, modele dahil edilen ve anlamlı olduğu tespit edilen değişkenlerin β katsayılarının 10 ile çarpılması ve değer en yakın tam sayıya yuvarlanmasıyla elde edildi. Toplam risk skoru, bireysel risk faktörlerinin toplamı olarak hesaplandı. Risk skorundan alınabilecek en düşük puan sıfır, en yüksek puan ise 32' dur. Oluşturulan risk skorunu değerlendirmek için, doğrulama veri setinde Hosmer – Lemeshow testi, ROC eğrisi ve Kaplan-Meier survival analysis kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen 569 hastanın yaş ortalaması $52,23 \pm 18,96$ ve ortancası 52 (en küçük – en büyük; 18 – 96) idi. Hastaların 303'ü (%53,3) erkek ve 266'sı (%46,7) kadındı. Hastaların takipleri sırasında 30'unda (%5,3) ölüm gerçekleşti. Bütün hastaların ve ölüm gelişme durumuna göre grupların başlangıç özellikleri Tablo 9'de sunuldu. Mortalite gelişen hastalarda ileri yaş istatistiksel olarak daha anlamlı saptandı. Yoğun bakımda yatanlarda anlamlı olarak daha fazla mortalite gelişti. Meslek grupları arasında mortalite gelişimi açısından anlamlı fark tespit edildi. Bu fark çalışmayan-emeklilerde anlamlı olarak daha fazla ölüm gelişmesi ve öğrenci ile sağlık çalışanlarının anlamlı olarak daha az ölüm gelişmesinden kaynaklanmaktaydı. Mortalite gelişenlerde semptomların başlangıcından hastane yatışına kadar geçen süre daha uzundu ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç yakınmalarından, dispne ve öksürük varlığı ile bilinç bulanıklığı mortalite gelişenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha sık gözlemlendi. Hastaneye başvuru anındaki vital bulgularından, hipoksi, hipotansiyon, taşikardi ve takipne varlığı mortalite gelişenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha sık bulundu. (Tablo 9).

Tablo 9. Dahil edilen hastaların hastane yatış sırasındaki temel özelliklerinin mortalite açısından dağılımı

		Mortalite		
	Total (n=569)	Yok (n=539)	Var (n=30)	p*
Demografik ve klinik özellikler				
Yaş (yıl)	52 (18 – 96)	51 (18 – 96)	73 (50 – 88)	<0,001
Cinsiyet				
Kadın	266 (46,7)	255 (47,3)	11 (36,7)	0,255
Erkek	303 (53,3)	284 (52,7)	19 (63,3)	
Şikayet başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen süre (gün)	2 (0 – 14)	2 (1 – 14)	1 (0 – 10)	0,093
Yoğun bakım yatışı	44 (7,7)	25 (4,6)	19 (63,3)	<0,001

Tablo 9. (Devamı)

Alişkanlık				
Sigara kullanımı	133 (23,4)	125 (23,2)	8 (26,7)	0,662
Alkol kullanımı	1 (0,2)	1 (0,2)	-	0,813
Meslek				
Sağlık çalışanı	30 (5,3)	30 (5,6)	-	0,004
Kamu çalışanı	116 (20,4)	114 (21,2)	2 (6,7)	
Özel sektör çalışanı	94 (16,5)	93 (17,3)	1 (3,3)	
Emekli-çalışmayan	317 (55,7)	290 (53,8)	27 (90,0)	
Öğrenci	12 (2,1)	12 (2,2)	-	
Başlangıç yakınmaları				
Ateş	189 (33,2)	180 (33,4)	9 (30,0)	0,701
Öksürtük	330 (58,0)	307 (57,0)	23 (76,7)	0,033
Dispne	200 (35,1)	178 (33,0)	22 (73,3)	<0,001
Boğaz ağrısı	57 (10,0)	56 (10,4)	1 (3,3)	0,210
Burun akıntısı	9 (1,6)	9 (1,7)	-	0,476
Koku kaybı	17 (3,0)	17 (3,2)	-	0,323
Kusma	13 (2,3)	13 (2,4)	-	0,390
Bulantı	26 (4,6)	26 (4,8)	-	0,218
Bilinç bulanıklığı	12 (2,1)	4 (0,7)	8 (26,7)	<0,001
Baş ağrısı	65 (11,4)	62 (11,5)	3 (10,0)	0,801
Karın ağrısı	13 (2,3)	12 (2,2)	1 (3,3)	0,693
Halsizlik	195 (34,3)	182 (33,8)	13 (43,3)	0,283
Eklem ağrısı	65 (11,4)	62 (11,5)	3 (10,0)	0,801
İştahsızlık	50 (8,8)	47 (8,7)	3 (10,0)	0,810
İshal	27 (4,7)	47 (5,0)	-	0,209
Vital bulgular				
Ateş	122 (21,4)	116 (21,5)	6 (20,0)	0,843
Hipoksi	99 (17,4)	76 (14,1)	23 (76,7)	<0,001
Taşikardi	20 (3,5)	13 (2,4)	7 (23,3)	<0,001
Takipne	22 (3,9)	13 (2,4)	9 (30,0)	<0,001
Hipotansiyon	9 (1,6)	3 (0,6)	6 (20,0)	<0,001

Tablo 9. (Devamı)

Komorbidite				
Diyabetes mellitus	99 (17,4)	86 (16,0)	13 (43,3)	<0,001
Hipertansiyon	173 (30,4)	156 (28,9)	17 (56,7)	0,001
Kronik karaciğer hastalığı	6 (1,1)	5 (0,9)	1 (3,3)	0,209
KBY	6 (1,1)	3 (0,6)	3 (10,0)	<0,001
KAH	69 (12,1)	61 (11,3)	8 (26,7)	0,012
KOAH	39 (6,9)	35 (6,5)	4 (13,3)	0,149
Astım	23 (4,0)	22 (4,1)	1 (3,3)	0,839
Nörolojik hastalık	17 (3,0)	17 (3,2)	-	0,323
Romatolojik hastalık	5 (0,9)	5 (0,9)	-	0,596
Hiperlipidemi	39 (6,9)	35 (6,5)	4 (13,3)	0,149
Osteoporoz	9 (1,6)	8 (1,5)	1 (3,3)	0,429
Tiroid hastalıkları	24 (4,2)	23 (4,3)	1 (3,3)	0,804
Malignite	7 (1,2)	6 (1,1)	1 (3,3)	0,283

Kategorik değişkenler n (%) olarak, sürekli değişkenler median (en küçük – en büyük) olarak sunuldu.

* Ki-kare ve Mann-Whitney U testi uygulandı. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KAH: Koroner arter hastalığı;

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane yatış sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı Tablo 10’de değerlendirildi. Başlangıç laboratuvar bulgularından nötrofil-lenfosit oranı, CRP, BUN, LDH, D-dimer, kreatin, nötrofil sayısı, AST ve ferritin değerleri ölenlerde istatistiksel olarak daha yüksek, albümin, trombosit sayısı ve lenfosit sayısı ise daha düşük bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Dahil edilen hastaların hastane yatış sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı

		Mortalite		P*
		Total (n=569)	Yok (n=539)	
Biyobelirteçler				
Trombosit sayısı (10 ³ /L)	208 (12 – 587)	209 (12 – 587)	182 (25 – 471)	0,049
Lökosit sayısı (10 ³ /L)	5,71 (0,12 – 43,20)	5,70 (2,17 – 43,20)	6,73 (0,12 – 17,38)	0,052
Lenfosit sayısı (10 ³ /L)	1,34 (0,06 – 5,16)	1,37 (1,29 – 5,16)	0,75 (0,06 – 2,48)	<0,001
Nötrofil sayısı (10 ³ /L)	3,60 (0,05 – 32,93)	3,57 (9,98 – 32,93)	5,33 (0,05 – 16,15)	0,001
NLR	2,51 (0,50 – 35,04)	2,47 (5,50 – 29,58)	6,87 (0,53 – 35,04)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	14,20 (4,90 – 21,50)	14,30 (5,90 – 21,50)	14,00 (7,20 – 19,40)	0,097
ALT (U/L)	26 (5 – 1479)	26 (6 – 1479)	24 (9 – 652)	0,695
AST (U/L)	29 (7 – 1557)	28 (7 – 1000)	39 (10 – 1557)	0,001
LDH (U/L)	253 (22 – 3375)	252 (22 – 750)	406 (174 – 3375)	<0,001
Albümin (g/L)	41 (16 – 65)	41 (16 – 65)	36,5 (25 – 47)	<0,001
Kreatinin kinaz (U/L)	106 (10 – 2244)	103 (10 – 2244)	137 (35 – 1920)	0,053
BUN (mg/dL)	15 (5 – 114)	15 (5 – 114)	30 (11 – 108)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,84 (0,35 – 4,46)	0,81 (0,35 – 3,92)	1,11 (0,84 – 4,46)	<0,001
Total bilirubin (g/dL)	0,50 (0,10 – 7,40)	0,50 (0,10 – 7,40)	0,61 (0,18 – 2,10)	0,059
D-Dimer (ng/mL)	440 (100 – 32000)	440 (100 – 22800)	2345 (310 – 32000)	<0,001
Ferritin (ng/mL)	201 (10 – 8359)	196 (10 – 1650)	1068 (261 – 8359)	<0,001
CRP (mg/L)	14 (3 – 350)	11 (3 – 350)	124 (27 – 340)	<0,001
BUN/Albumin	0,37 (0,03 – 4,32)	0,36 (0,03 – 3,36)	0,85 (0,28 – 4,32)	<0,001

Mann- Whitney U testi uygulandı.

NLR:Nötrofil-lenfosit oranı; ALT: Alaninaminotransferaz AST: Aspartataminotransferaz CRP:C-reaktif protein, LDH:Laktatdehidrogenaz, BUN: Kan Üre Azot,

4.2. ÇALIŞMA KOHORTUNUN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastalardan %80'i rastgele seçilerek oluşturan çalışma kohortunda hastane yatış sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı Tablo 11'te değerlendirildi. Çalışma kohortunda elde edilen sonuçlar genel popülasyon ile mortalite açısından benzer istatistiksel anlamlılık sonuçları bulundu. Başlangıç laboratuvar bulgularından nötrofil-lenfosit oranı, CRP, BUN, LDH, D-

dimer, kreatin, nötrofil sayısı, AST, fibrinojen ve ferritin değerleri ölenlerde istatistiksel olarak daha yüksek, albümin, trombosit sayısı ve lenfosit sayısı ise daha düşük bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma kohortunda hastane yatış sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı

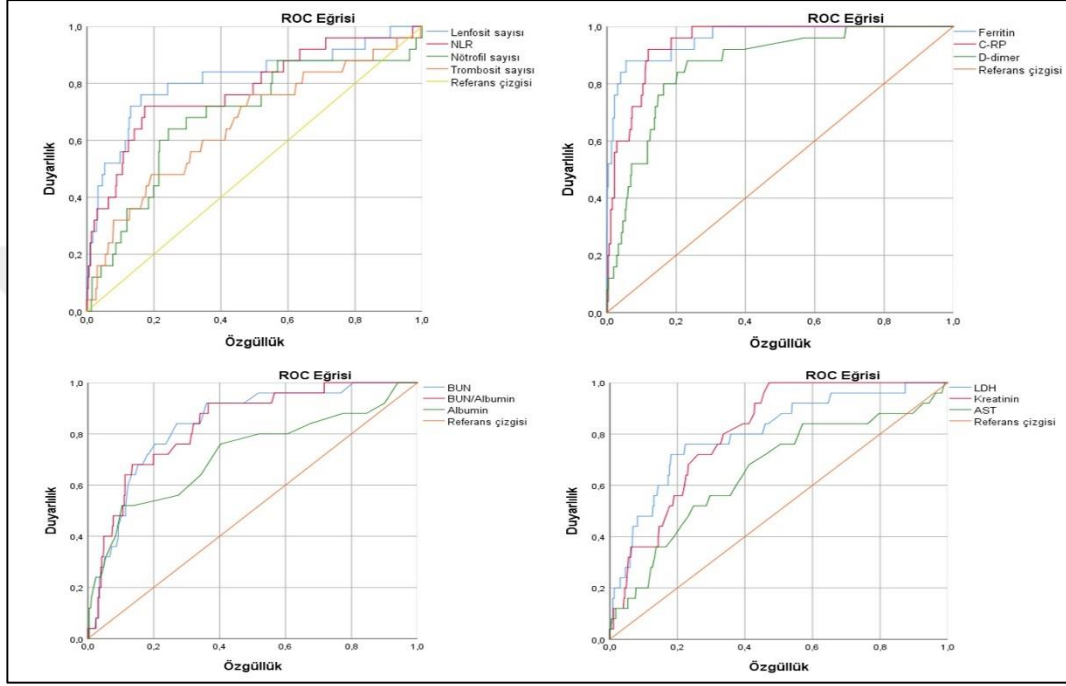
		Mortalite		
	Total (n=477)	Yok (n=452)	Var (n=25)	P*
Biyobelirteçler				
Trombosit sayısı (10 ³ /L)	208 (12 – 587)	221 (12 – 587)	177 (25 – 471)	0,008
Lökosit sayısı (10 ³ /L)	5,83 (0,12 – 43,20)	5,70 (2,17 – 43,20)	6,75 (0,12 – 17,38)	0,060
Lenfosit sayısı (10 ³ /L)	1,36 (0,06 – 3,89)	1,38 (0,29 – 3,89)	0,62 (0,06 – 2,48)	<0,001
Nötrofil sayısı (10 ³ /L)	3,63 (0,05 – 32,93)	3,58 (0,98 – 32,93)	5,33 (0,05 – 16,15)	0,002
NLR	2,51 (0,50 – 35,04)	2,47 (0,50 – 29,58)	6,91 (0,83 – 35,04)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	14,30 (4,90 – 21,50)	14,30 (4,90 – 21,50)	14,00 (7,20 – 19,40)	0,172
ALT (U/L)	26 (6 – 1479)	26 (6 – 1479)	24 (9 – 652)	0,621
AST (U/L)	29 (7 – 1557)	29 (7 – 1000)	40 (10 – 1557)	0,009
LDH (U/L)	253 (22 – 3375)	253 (22 – 750)	408 (174 – 3375)	<0,001
Albümin (g/L)	41 (16 – 53)	41 (16 – 53)	36 (25 – 47)	<0,001
Kreatinin kinaz (U/L)	108 (10 – 2244)	106 (10 – 2244)	125 (35 – 756)	0,175
BUN (mg/dL)	15 (9 – 114)	15 (9 – 114)	27,4 (11 – 108)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,83 (0,37 – 4,46)	0,81 (0,37 – 3,92)	1,10 (0,84 – 4,46)	<0,001
Total bilirubin (g/dL)	0,50 (0,10 – 7,40)	0,50 (0,10 – 7,40)	0,67 (0,18 – 2,10)	0,051
D-Dimer (ng/mL)	440 (100 – 32000)	440 (100 – 22800)	2300 (310 – 32000)	<0,001
Ferritin (ng/mL)	207 (10 – 8359)	196 (10 – 1650)	1480 (261 – 8359)	<0,001
CRP (mg/L)	13 (3 – 350)	10 (3 – 350)	125 (27 – 340)	<0,001
BUN/Albumin	0,37 (0,03 – 4,32)	0,36 (0,03 – 3,36)	0,76 (0,28 – 4,32)	<0,001

Mann- Whitney U testi uygulandı.

NLR:Nötrofil-lefosit oranı; ALT: Alaninaminotransferaz AST: Aspartataminotransferaz CRP:C-reaktif protein, LDH:Laktatdehidrogenaz, BUN: Kan Üre Azot,

4.3 HASTANE YATIŞI SIRASINDA DEĞERLENDİRİLEN BİYOBELİRTEÇLERİN MORTALİTE TANI GÜÇLERİ

Başlangıçta değerlendirilen biyobelirteçlerin mortalite tanı gücünün saptanması için ROC analizi Şekil 14’de sunuldu. Ferritin ve CRP mortalite tanı gücü en yüksek biyobelirteç olarak bulundu.



Şekil 14. Biyobelirteçlerin mortalite gelişimi açısından tanı güçleri

Hastane yatışı sırasında rutinde kullanılan ve kolay ulaşılabilir biyobelirteçlerinin kesme noktaları ile mortalite tanı gücünün dağılımı Tablo 12’de sunuldu. Trombosit sayısının $160 \times 10^3/L$ kesme noktası ile tanı gücü 0,658 (0,538 – 0,778), özgüllüğü %80,8 ve duyarlılığı %48,0 idi. Trombosit sayısı kesme noktasının altındayken mortalite ihtimali 1,55 kat arttı, kesme noktası üzerindeyken mortalite ihtimali 0,40 kat azaldı. Lenfosit sayısının $0,85 \times 10^3/L$ kesme noktası ile tanı gücü 0,816 (0,710 – 0,921), özgüllüğü %76,0 ve duyarlılığı %83,8 idi. Lenfosit sayısı kesme noktasının altındayken mortalite ihtimali 3,47 kat arttı, kesme noktası üzerindeyken mortalite ihtimali 0,22 kat azaldı. Nötrofil sayısının $5,09 \times 10^3/L$ kesme noktası ile tanı gücü 0,685 (0,567 – 0,804), özgüllüğü %75,7 ve duyarlılığı %64,0 idi. Nötrofil sayısı kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 2,63 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,48 kat azaldı. Nötrofil-lenfosit oranı 5,24

kesme noktası ile tanı gücü 0,780 (0,673 – 0,888), özgüllüğü %82,7 ve duyarlılığı %72,0 idi. Nötrofil-lenfosit oranının kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 4,16 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,34 kat azaldı. Aspartat aminotransferaz 39,5 U/L kesme noktası ile tanı gücü 0,656 (0,538 – 0,774), özgüllüğü %75,2 ve duyarlılığı %52,0 idi. Aspartat aminotransferaz kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 2,10 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,64 kat azaldı. Laktat dehidrogenaz 363 U/L kesme noktası ile tanı gücü 0,801 (0,710 – 0,893), özgüllüğü %81,9 ve duyarlılığı %72,0 idi. Laktat dehidrogenaz kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 3,98 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,34 kat azaldı. Albümin 36,5 g/L kesme noktası ile tanı gücü 0,718 (0,597 – 0,838), özgüllüğü %89,6 ve duyarlılığı %52,0 idi. Albumin kesme noktasının altındayken mortalite ihtimali 5,00 kat arttı, kesme noktası üzerindeyken mortalite ihtimali 0,54 kat azaldı. Kan üre azotu 19,95 mg/dL kesme noktası ile tanı gücü 0,837 (0,765 – 0,908), özgüllüğü %73,0 ve duyarlılığı %94,0 idi. Kan üre azotu kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 3,11 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,22 kat azaldı. Kreatinin 0,85 mg/dL kesme noktası ile tanı gücü 0,807 (0,744 – 0,870), özgüllüğü %47,1 ve duyarlılığı %99,0 idi. Kreatinin kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 1,87 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,02 kat azaldı. D-dimer 795 ng/mL kesme noktası ile tanı gücü 0,865 (0,801 – 0,930), özgüllüğü %76,8 ve duyarlılığı %88,0 idi. D-dimer kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 3,79 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,16 kat azaldı. Ferritin 665 ng/mL kesme noktası ile tanı gücü 0,960 (0,928 – 0,993), özgüllüğü %94,5 ve duyarlılığı %88,0 idi. Ferritin kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 16,0 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,13 kat azaldı. C-reaktif proteinin 57,7 mg/L kesme noktası ile tanı gücü 0,945 (0,917 – 0,973), özgüllüğü %88,1 ve duyarlılığı %92 idi. C-reaktif proteinin kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 7,73 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,09 kat azaldı. BUN-albümin oranı 0,42 kesme noktası ile tanı gücü 0,835 (0,762 – 0,907), özgüllüğü %92,0 ve duyarlılığı %63,5 idi. BUN-albümin oranının kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 2,52 kat arttı, kesme noktası altındayken mortalite ihtimali 0,13 kat azaldı.

Tablo 12. Başlangıçta değerlendirilen biyobelirteçlerin mortalite tahmin gücü

	EAA (%95 GA)	Kesme-noktası	Özgüllük	Duyarlılık	LR+	LR-	P
Trombosit sayısı (10 ³ /L)	0,658 (0,538 – 0,778)	160	%80,8	%48,0	1,55	0,40	0,008
Lenfosit sayısı (10 ³ /L)	0,816 (0,710 – 0,921)	0,85	%76,0	%83,8	3,47	0,22	<0,001
Nötrofil sayısı (10 ³ /L)	0,685 (0,567 – 0,804)	5,09	%75,7	%64,0	2,63	0,48	0,002
NLR	0,780 (0,673 – 0,888)	5,24	%82,7	%72,0	4,16	0,34	<0,001
AST (U/L)	0,656 (0,538 – 0,774)	39,5	%75,2	%52,0	2,10	0,64	0,009
LDH (U/L)	0,801 (0,710 – 0,893)	363	%81,9	%72,0	3,98	0,34	<0,001
Albümin (g/L)	0,718 (0,597 – 0,838)	36,5	%89,6	%52,0	5,00	0,54	<0,001
BUN (mg/dL)	0,837 (0,765 – 0,908)	19,95	%73,0	%84,0	3,11	0,22	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,807 (0,744 – 0,870)	0,83	%47,1	%99	1,87	0,02	<0,001
D-Dimer (ng/mL)	0,865 (0,801 – 0,930)	795	%76,8	%88,0	3,79	0,16	<0,001
Ferritin (ng/mL)	0,960 (0,928 – 0,993)	665	%94,5	%88,0	16,00	0,13	<0,001
CRP (mg/L)	0,945 (0,917 – 0,973)	57,7	%88,1	%92,0	7,73	0,09	<0,001
BUN/Albumin	0,835 (0,762 – 0,907)	0,42	%63,5	%92,0	2,52	0,13	<0,001

LR: likely hood ratio; NLR:Nötrofil-lefosit oranı; CRP: C-reaktif protein, LDH:Laktatdehidrogenaz, BUN: Blood UreaNitrogen,

4.4. BİYOBELİRTEÇLER İLE OLUŞTURULAN RİSK SKORUNUN OLUŞTURULMASI

COVID-19 hastalarında mortalite ile risk faktörleri arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo 13'te gösterildi. Tek değişkenli analiz, ilk olarak bireysel değişkenlerin riskini analiz etmek için kullanıldı. Daha sonra, çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLR, AST, LDH, albümin, BUN, kreatinin, D-Dimer, ferritin, CRP, BUN/Albumin değerleri anlamlı sonuçlandı ve risk skoru modeli oluşturuldu.

Tablo 13. Mortalite risk faktörlerinin lojistik regresyon analiz

Değişken	Univariable OR (GA %95)	p	Multivariable OR (GA %95)	p	B coefficients	Risk skoru
Trombosit sayısı ≤160 10 ³ /L	3,873 (1,708 – 8,782)	0,001	3,329 (0,845 – 13,107)	0,085	-	-
Lenfosit sayısı ≤ 0,85 10 ³ /L	15,667 (6,057 – 40,524)	<0,001	3,735 (1,002 – 14,430)	0,049	0,690	7
Nötrofil sayısı > 5,09 10 ³ /L	4,664 (2,037 – 10,679)	<0,001	-	-	-	-
NLR >5,24	12,330 (4,980 – 30,523)	<0,001	-	-	-	-
AST >39,5 U/L	3,289 (1,458 – 7,416)	0,004	-	-	-	-
LDH >363 U/L	11,603 (4,693 – 28,688)	<0,001	-	-	-	-
Albümin ≤ 36,5 g/L	9,335 (4,027 – 21,639)	<0,001	-	-	-	-
BUN >19,95 mg/dL	14,201 (4,778 – 42,205)	<0,001	-	-	-	-
Kreatinin ≤ 0,85 mg/dL	14,233 (3,316 – 61,087)	<0,001	-	-	-	-
D-Dimer >795 ng/mL	24,235 (7,113 – 82571)	<0,001	5,545 (1,130 – 27,216)	0,035	0,812	8
Ferritin >665 ng/mL	125,253 (35,108 – 446,861)	0,001	33,281 (7,418 – 149,309)	<0,001	0,766	8
CRP >57,7 mg/L	84,759 (19,438 – 369,596)	0,002	12,007 (2,216 – 65,070)	0,004	0,862	9
BUN/Albumin >0,42	20,003 (4,657 – 85,920)	<0,001	-	-	-	-

NLR:Nötrofil-lefosit oranı; CRP: C-reaktif protein, LDH:Laktatdehidrogenaz, BUN: Blood UreaNitrogen,

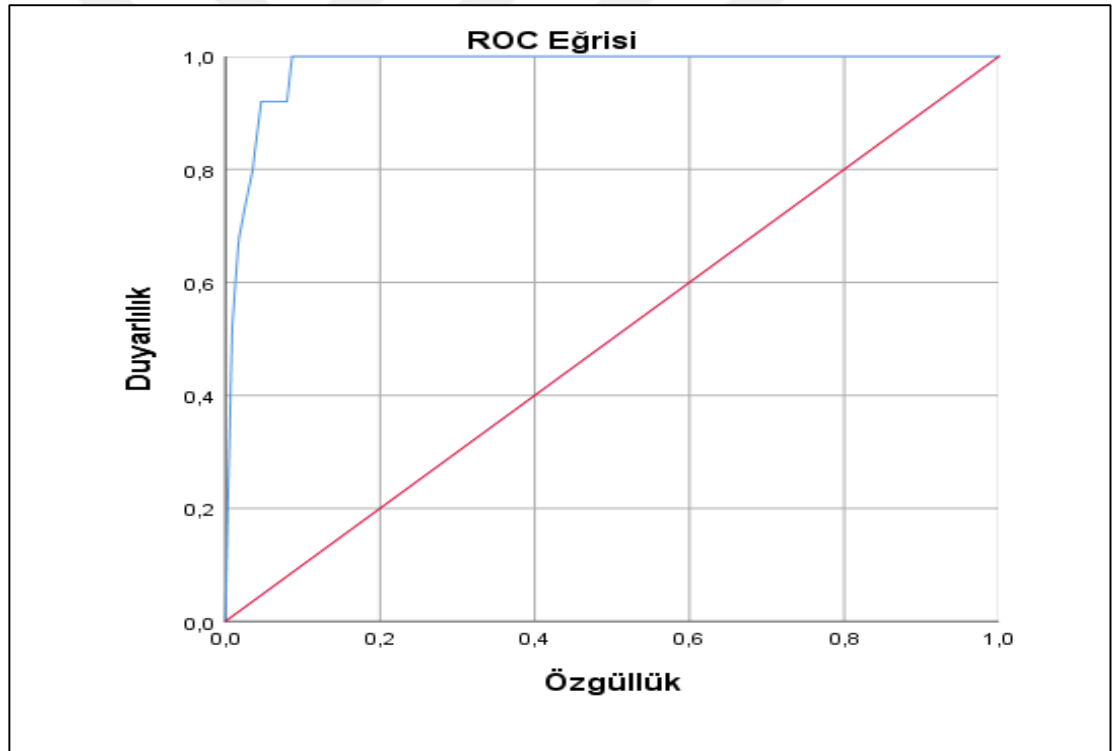
Toplam 32 puan üzerinden mortalite risk skorunun ROC eğrisi Şekil 15'de gösterildi. Çalışma kohortunda, mortalite risk skorunun optimal kesme değeri 16,5 puan ile duyarlılığı %100; özgüllüğü %91,4; positive LR 11,63; negative LR 0 bulundu. Biyoskor kesme noktasının üzerindeyken mortalite ihtimali 11,63 kat arttı,

kesme noktası altındayken mortalite gelişme ihtimali yoktu. ROC eğrisine dayalı mortalite risk puanının EAA'sı 0,981 (%95 GA, 0,969 – 0,993) olarak bulundu.

Tablo 14. COVID-19 biyoskor

Parametre	Puan
Lenfosit sayısı $\leq 0,85 \cdot 10^3/L$	7
D-Dimer $>795 \text{ ng/mL}$	8
Ferritin $>665 \text{ ng/mL}$	8
CRP $>57,7 \text{ mg/L}$	9
TOPLAM	32

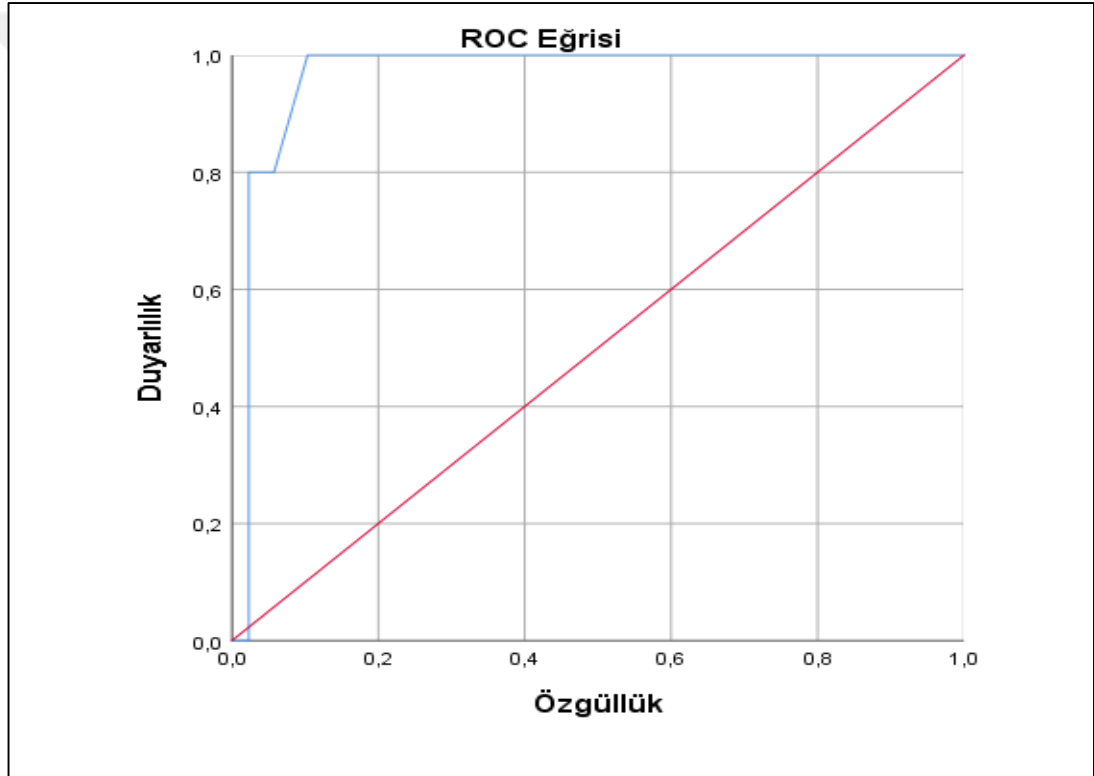
$>16,5$ puan: yüksek risk, $\leq 16,5$ puan düşük risk



Şekil 15. Mortaliteyi tahmin etmek için oluşturulan biyoskorun skorunun ROC Eğrisi (EAA=0,981 (%95 GA, 0,969 – 0,993) Optimal Kesme Noktası: $>16,5$ Puan; Duyarlılık %100; Özgüllük %91,4; Positive LR 11,63; Negative LR 0

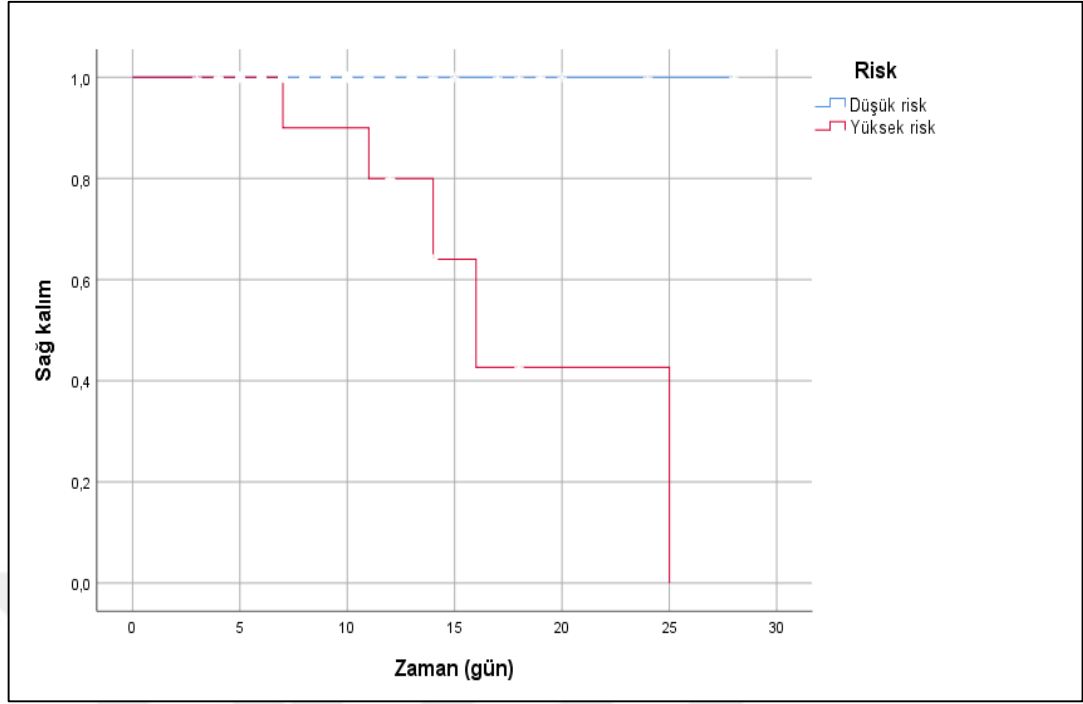
4.5. BİYOSKORUN DOĞRULANMASI

Çalışmada mortalite risk skorunun doğrulanması için 569 hastanın %20'si (n=92) rastgele seçildi ve bu hastaların verileri de skorun doğrulanması için kullanıldı. Bu hastaların 5'inde (%5,4) ölüm saptandı. Doğrulama kohortunda, biyoskorun mortalite tahmin gücü Şekil 16'te sunuldu. Oluşturulan mortalite risk skorun doğrulama için kullanılan kohortta, duyarlılığı %100; özgüllüğü %89,7; pozitif LR 9,71; negatif LR 0 ve AUC değeri 0,966 (%95 GA: 0,926–1,000) bulundu. Hosmer – Lemeshow testi için P değeri 0.939 idi, bu da modelin iyi bir uyuma sahip olduğunu gösterdi.



Şekil 16. Mortaliteyi tahmin etmek için oluşturulan biyoskorun skorunun ROC eğrisi (EAA=0,966 (%95 0,926–1,000) Duyarlılık %100; Özgüllük %89,7; Positive LR 9,71; Negative LR 0)

Doğrulama için kullanılan veri setinde biyoskorun puanında belirlenen kesme noktasına göre yüksek risk ($>16,5$) ve düşük risk ($\leq 16,5$) olarak ayrıldı. Kaplan-Meier sağ kalım analiz sonuçları Şekil 17'te gösterildi. Düşük riskli grupta hastaların tamamı sağ kalması nedeni ile istatistiksel sonuç verilemedi.



Şekil 17. Biyoskorun farklı seviyelerinde sağ kalımı
Hastane İçi Mortalite İçin: Risk Skoru $\leq 16,5$ = Düşük Risk; Yüksek Risk $\Rightarrow 16,5$.

5. TARTIŞMA

2019 yılında görülmeye başlanan COVID-19 hastalığının henüz kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Birçok aşı geliştirilmesine rağmen SARS-CoV-2'nin sık mutasyon geliştirmesinden dolayı aşılarda potansiyel mutantlara karşı aynı etki düzeyinin olmaması pandeminin kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken dönemde tanı alması ve mortalitenin önceden tahmin edilebilmesi için bazı laboratuvar ve radyolojik göstergeler önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda COVID-19 hastalarında kolay ulaşılabilir, ucuz ve neredeyse her laboratuvarında rutinde değerlendirilen biyobelirteçler ile oluşturulan bir skor sistemi ile mortalite tahmini amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 1 Nisan – 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servislerinde COVID-19 tanısı konulan 18 yaş ve üzeri, hastanede takibi yapılan toplam 569 hasta dahil edildi. Hastaların %53,3'ü erkek ve %46,7'si kadındı. Hastaların takibinde %5,3'ünde ölüm gözlemlendi. Bizim çalışmamızda erkeklerin kadınlara göre hastalık ve ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu veri, Peckham H.ve ark'ın erkeklerin kadınlara göre daha yüksek ölüm oranlarını tespit ettiği meta-analiz ile desteklenmiştir [142]. Çin merkezli yapılan bir çalışmada erkeklerde (%2,8) ve kadınlarda (%1,7) mortalite oranı saptanmış ve erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla ölüm görülmüştür [143]. Yapılan başka bir çalışmada hastalar yaş ve komorbid hastalıklarına göre katmanlara ayrılmış ve hastaların cinsiyetinin hastalığın prognozu üzerine etkileri araştırılmış, bu çalışma sonucunda hastaların yaş ve ek hastalıklardan bağımsız olarak erkek cinsiyetinin hastalık ve mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur [144]. Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında bakılan erkeklerle kadınların mortalite oranları ve hastalık oranları karşılaştırıldığında erkeklerin hastalık ve mortalite oranları anlamlı olarak kadınlara göre daha yüksek saptanmış ve literatürü desteklemiştir. Ayrıca COVID-19'lu hastalar üzerine yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda hastaların hastaneye başvurusu sırasında dispne ve öksürük varlığı, vital bulgularından, hipoksi, hipotansiyon, taşikardi ve takipne varlığı mortalite gelişenlerde daha fazla bulunmuştur[145].

Bu çalışmadaki bizim amacımız rutinde kullanılan ve kolay ulaşılabilir, ucuz neredeyse her laboratuvarında değerlendirilebilen biyobelirteçler ile hastaların

mortalitesinin tahmini için yerli bir “COVID-19 mortalite risk skorum” sistemi oluşturmaktır. COVID-19 tanısı alan kişilerin laboratuvar parametreleriyle yapılan çalışmada klinik ilerleyiş hakkında bize önemli ölçüde yol gösterecek parametreler bulunmuştur.

Bu parametrelerin en çok değerlendirilenlerinden biri ferritindir. Ferritin pozitif bir akut faz reaktanıdır. Akut enfeksiyon durumunda hücre içi demir artışı meydana gelir, demir ferritin şeklinde depolanır. Bu mekanizma hepsidin aktivasyonu ile demir iyonlarının atılımı engellenmesiyle oluşur. Bu sürecin hiperaktivasyonu ferroportaz ile hücre ölümüne neden olur. Özellikle ferritin değerinin $>600 \mu\text{g/L}$ olması organ hasarı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir [146]. Çin merkezli yapılan bir çalışmada hastaneye başvuru sırasında hafif hastalık sınıfındaki hastalarda ferritin düzeyi $30-400 \mu\text{g/L}$ olarak, ciddi vakalar da ise düzeyi $>800 \mu\text{g/L}$ olarak gözlenmiştir. Hastaların kliniği ağırlaştıkça ferritin düzeylerinin yükseldiği belirtilmiştir [4]. Hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ferritin değeri $\geq 714,3 \mu\text{g/L}$ olan hastalarda mortalite oranı ferritin değeri bu değerin altında olan hastalara göre 3,7 kat daha fazla saptanmıştır. Hastaneye yatışta bakılan ferritin düzeylerinin yatış süresince düşme eğiliminde olması iyileşme olasılığı artırmıştır [147]. Literatüre bakıldığında ferritin yüksekliğiyle mortalite arasında bir bağlantı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ferritin değerinin $>665 \mu\text{g/L}$ olması mortalite riskini 16 kat artırmış bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Biyoskor sisteminde kesme noktasının üzerinde olması durumunda 8 puan almıştır.

Bir başka sık kullanılan biyobelirteç D-dimer, trombüsün parçalanması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür. Miyokardiyal ve endotelial dokunun viral harabiyeti sonucu proinflatuar mekanizmanın aktivasyonuna ve sonrasında fibrinoliz oluşturarak D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar sonucu COVID-19 hastalarında artmış trombüs ve mortalite riski oluşmaktadır [89]. Çin’de yapılan ve 560 hastanın dahil edildiği bir retrospektif çalışmada hastaların 260’ında (%46,4) D-dimer $\geq 0,5 \text{ mg/L}$ olarak görülmüştür. Bu yükseklik ciddi vakalarda daha fazladır [148]. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D-dimer seviyeleri yoğun bakım tedavisi ihtiyacı olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır [149]. Çin’de yapılan çok merkezli bir retrospektif çalışmada yüksek D-dimer seviyeleri ($>1 \mu\text{g/ml}$) hastane içi ölümle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur [4].

COVID-19'lu hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastaların hastaneye başvurusunda D-dimer seviyelerinin $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ düzeylerinde olması hastanede yatan hastaların tüm nedenlerden bağımsız mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır [90]. Hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada hastaların takibi sırasında bakılan aralıklı D-dimer değerlerinde yükselme eğilimi hastaların yoğun bakım ve mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı gelişmesi ve takibinde mortalite ihtimalinin arttığı öngörülmüştür. Bununla birlikte, başlangıçta D-dimer düzeyleri yüksek hastalarda yapılan aralıklı takiplerde D-dimer seviyeleri stabil veya düşme eğilimindeyse bu hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite oranı daha düşük saptanmıştır [150]. Bizim yaptığımız çalışmada literatürde belirlenen kesme noktalarının ortasında bir değer olarak 795 ng/mL bulunmuştur. Bu değer üzerinde olmanın mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve riski 5,55 kat artırdığı saptanmıştır. Biyoskor sisteminde kesme noktasının üzerinde olması durumunda 8 puan almıştır.

Lenfositler periferik kanda nötrofillerden sonra en fazla bulunan lökosit hücreleridir. Lenfositopeni sitokin fırtınasında ilk ana belirteç olarak kabul edilmektedir [68, 69]. Çin'de yapılan 1099 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların hastaneye başvurusunda %83,2'sinde lenfositopeni görülmüştür. Şiddetli vakalarda şiddetli olmayanlara göre lenfositopeni daha sıklıkla görülmüştür. Şiddetli vakalarda lenfositopeni %96,1 oranında görülmektedir [16]. Toplam 28 çalışmanın ve 6449 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde düşük lenfosit sayıları değerlendirildi. Çalışma sonucunda düşük lenfosit sayılarıyla daha iyi sonuçlar karşılaştırıldığında mortalite oranı 3 katına kadar çıkabildiği saptanmıştır [151]. Wu ve ark'ın yaptığı bir çalışmada azalmış lenfosit değerlerinin artan ARDS riskiyle ilişkilendirilmiştir [152]. 23 çalışma ve 3099 kişinin dahil edildiği bir meta-analizde ağır hastalık grubunda yer alan hastaların hafif hastalık grubuna göre lenfosit değerleri daha düşük saptanmıştır. Yoğun bakım tedavisi alan hastalarda lenfosit değeri daha düşük saptanmış ve 376,53 hücre/ μL olarak tespit edilmiştir. Şiddetli COVID-19 hastaları ile şiddetli olmayanlar arasında lenfosit farkı ortalama olarak 353,34 hücre/ μL bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre lenfosit sayısı kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Lenfosit sayısının 1100 hücre/ μL ve altında olması mortalite olasılığını 3 kat artırabilmektedir [151]. 17 makale ve 1140 hastanın dahil edildiği bir

çalışmada lenfosit eşik değeri $0,5-1,5 \times 10^9$ olarak alınmıştır. Başvuru sırasında lenfositopenisi olan hastaların ciddi hastalığa ilerleme ihtimali lenfositopenisi olmayan hastalara göre 4 kat arttığı görülmüştür [153]. Lenfosit sayılarıyla yaptığımız analizde lenfosit değerlerinin $<0,85 \times 10^3/L$ olması durumunda mortaliteyi 3,47 kat artırdığı saptanmış olup bu değerin tek başına özgüllüğü %76 duyarlılığı %83,3 olarak görülmüş olup bu değerlerin literatürle karşılaştırılmasında anlamlı sonuç elde edilmiştir. Bu değerlerin altında lenfosit sayısı biyoskor içerisinde 7 puan almıştır.

C- reaktif protein karaciğer tarafından inflamasyon veya inflamasyona ikincil sentezlenen ve IL-6 etkisiyle indüklenen bir pozitif akut faz reaktanıdır. Üç yüz seksen altı hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması $54,3 \pm 16,2$ ve erkek/kadın oranı 1,47/1 olarak bulunmuş olup bu veriler bizim çalışmamızla benzer sonuçlar göstermektedir. Aynı çalışmada mortalite oranının %35 olarak görülmüştür. Çalışmada bakılan $CRP \geq 30$ ng/L, $LDH \geq 400$ u/L, ferritin ≥ 200 ng/ml ve D-dimer ≥ 400 ng/ml COVID-19 hastalarında ölümü öngörebilir [154]. Altı yüz otuz beş hastadan oluşan bir retrospektif çalışmada hastaların 51 tanesi hayatını kaybetmiş ve 584 tanesi hayatta kalmıştır. Katılımcıların yaş ortalamaları $55,8 \pm 22,3$ yıldır. Bu çalışmada erkeklerin ölüm oranı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Nötrofil, CRP, NLR değerleri ölen grupta daha yüksek bulunmuştur ve tanısal belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür. Çalışmalar da yüksek CRP düzeylerinin yaş, cinsiyetten bağımsız olarak mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmış ve mortalite tahmini için uyarıcı bir faktör olabileceği görülmüştür. Bu çalışma bize COVID-19 da NLR ve CRP değerlerindeki yüksekliğin mortalite tahmininde kullanılabilecek parametreler olduğunu göstermiştir [155]. İki yüz doksan sekiz hastayla yapılan bir çalışmada ölen hastaların başlangıç CRP değerleri hayatta kalanlarda 10 kat daha yüksek saptanmıştır [156]. Yapılan diğer çalışmalarda CRP yüksekliği (>5 mg/L) var olan hastaların düşük olanlara kıyasla mekanik ventilasyon ihtiyacı 5 kat daha fazla bulunmuştur [152, 157]. Bizim çalışmamızda CRP'nin kesme noktası 57,7 mg/L olarak saptanmış olup çalışmanın özgüllüğü %94,5 ve duyarlılığı %92'dir. $CRP > 57,7$ olması durumunda mortalite için bağımsız risk faktörü ve riski 12 kat artış görülmüştür. Bu çalışmalar ve kendi çalışmamız bize göstermiştir ki CRP yüksekliği hastalığın şiddetiyle bağlantılı olup hastalığın mortalite ve morbiditesinin belirlenmesinde kullanılabilecek bir parametredir. Biyoskor da 9 puan ile yer almıştır.

Çalışmamızda biyoskor da mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen dört parametre yer almıştır. Ancak bu parametrelerin dışında da tek değişkenli analizde anlamlı bulunan biyobelirteçlerden ilki trombosit sayısıdır. COVID-19'lu hastalarda yapılan bir çalışmada hastalığın şiddetiyle beraber değişen insidanda (%5-41.7) trombositopeni saptanmıştır ve genel olarak hafif düzeyde görülmüştür ($100-150 \times 10^9$). Ağır COVID-19 vakalarının %58-95'inde hafif düzeyde trombositopeni görülmüştür. Şiddetli hastalığı olan COVID-19'lu hastalar ile hafif hastalık gruplarında yer alan hastalar arasında ortalama trombosit sayılarında 23×10^9 ile 31×10^9 oranında bir düşüklük görülmüştür [158-160]. Yang ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada referans grupları karşılaştırılmıştır ve trombosit gruplandırması 150-100, 100-50, 50-0 yapılmıştır. Gruplar arasında en düşük trombosit değeri ile en yüksek trombosit sayısına sahip gruplar mortalite oranları karşılaştırıldığında sırasıyla 3.4 (%95 güven aralığı), 10.0 (%95 güven aralığı), 13,7 (%95 güven aralığı) şeklinde görülmüştür. Bu çalışmada trombositopeninin iyileşmesi yakın klinik iyileşme anlamına gelebilmektedir [75, 161]. Dokuz çalışmadan elde edilen bir meta-analizde vakaların %55'inde trombositopeni görülmüştür. hafif hastaların %31.6'sında trombositopeni görülürken, ağır hastalık sınıfındaki hastaların %57.7'sinde trombositopeni görülmüştür [16]. Bizim çalışmamızda trombosit kesme noktası $160 \times 10^3/L$, özgüllük %80.8, duyarlılık %48 olarak saptanmış olup mortalite riskini kesme noktası altında 1.55 kat artırdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda duyarlılık oranının diğer çalışmalara göre düşük saptanmıştır. Bu çalışmalarda ve bizim çalışmalarda çıkan sonuçlara göre COVID-19 hastalarında trombositopeni gelişmesi ve trombositopeninin derecesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur ama bizim çalışmamızda ki duyarlılık, kesme değerlerindeki farklılıklar ve mortalite riski açısından literatür ile bizim çalışmamız arasındaki farklılıklar nedeniyle hastaların prognozunu belirlemede biyoskor sisteminde kullanılmamıştır.

Nötrofil değerleriyle yapılan ve 1473 kişinin dahil edildiği bir meta-regresyon analizinde hayatta kalmayan COVID-19 hastalarında hayatta kalanlara oranla daha yüksek nötrofil değerleri saptanmıştır fakat bu nötrofil değerlerinin mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunamamıştır [162]. Yapılan bir çalışmada COVID-19'lu hastaların hastaneye yatışında nötrofil değerleri karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada hastaların nötrofil sayılarında artış görüldükten sonra bakılan akciğer tomografi

görüntülerinde subplevral alanlarda yamalanmalar ve buzlu cam dansitesi görülmeye başlandığı saptanmış. Bu hastaların takibinde nötrofil sayıları normal seviyelere düşmeye başladığında tomografi görüntülerinde de iyileşme görülmüştür. Bu durum lenfositlerde tam tersi olup lenfosit sayısı azaldığında tomografi bulgularında kötüleşme saptanmıştı. Hastaların otopsi raporlarına bakıldığında COVID-19'lu hastalarının akciğerlerinde nötrofil infiltrasyonu saptanmıştır [163]. Wang et al. Tarafınca yapılan ve 138 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 33 hasta ağır klinik bulgulara sahip olup 5 tanesi ölmüştür. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde tedavi alan ve yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duymayan hastalar karşılaştırıldığında yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda nötrofil ve WBC değerlerinin 1,5-1,7 kat arttığı saptanmıştır. Ayrıca hayatta kalmayanlarda lökositoz ve nötrofili gelişme sıklığı daha fazla olduğu saptanmıştır [42]. Yapılan başka bir çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarıyla hayatta kalmayan hastalar karşılaştırılmış ve hayatta kalmayanlarda nötrofil sayıları daha fazla bulunmuştur [164]. Mevcut literatür bize göstermiştir ki nötrofili sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar durumun bir parametresidir. Ayrıca nötrofili bize sekonder bakteriyel enfeksiyonları da gösterebilir [165]. Çalışmalar bize göstermiştir ki ağır vakalarda lökositoz, nötrofili, lenfositopeni ve trombositopeni belirgin olarak görülmektedir. Bu belirteçler hastaların sadece hastaneye yatışında değil takibinde de bize prognoz tayininde yol gösterici olabilmektedir [166]. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu çıkmıştır ve prognoz tayininde nötrofilin bir referans değer olarak kullanabileceği düşünülmüş olsa da biyoskor sistemi için yapılan istatistiksel analizde kesme noktasının altında kalması nedeniyle skorlama sistemine dahil edilmemiştir.

Yapılan retrospektif bir çalışmada, çalışmaya 370 kişi dahil edilmiştir bu kişilerin 145'i vaka 225'i kontrol grubunu oluşturmaktadır. Nüfusun ortalama yaşı 63 olarak görüldü. Vaka grubunda 145 hastanın 88'i hayatta kalmış ve 57'si hayatını kaybetmiştir, mortalite oranı %39.3 olarak görülmüştür. Vaka grubunun NRL'si 7.83 iken kontrol grubunun ortalama NRL'si 2.58 şeklinde görülmüştür. Bu çalışma bize göstermiştir ki yüksek NRL oranı COVID-19 hastalarında kötü prognoz göstergesi olabilmektedir [167]. 36 makale 13112 hastayla yapılan bir meta-analizde nötrofil/lenfosit oranına (NLR) bakılmıştır. Artmış NLR oranı hastaların mortalitesiyle ilişkili bulunmuştur [168]. 64 çalışma ve 15683 hastanın dahil edildiği bir meta-

analizde şiddetli ve şiddetli olmayan hastalarda NLR değerine bakılmıştır. Bu çalışmada NLR hastalık ciddiyet tahmini için duyarlılık %80.2 ve %75.8 özgüllük saptanmış olup mortalite için duyarlılık %73 olarak görülmüştür. Bu çalışmada NLR'nin yaş cinsiyet ve komorbid koşullardan etkilenmedi görülmüştür. Çalışma sonucunda hastaların hastaneye yatışında ki NLR değerinin >6.5 olması hastalık şiddeti ve yüksek mortaliteyle ilişkilidir [168]. 443 kişiyle yapılan retrospektif bir çalışmada NLR, CRP ve trombositin hastalık şiddeti ve mortaliteyi belirlemede önemli belirteçler olduğunu ancak bunlar arasında en güçlü parametrenin NLR olduğu gösterilmiştir [169]. Yapılan bir çalışmada hastaların yaşının 5. gününden itibaren NLR değerlerine bakılmış ve NLR değerleriyle hastanede kalış süresi pozitif ilişkili bulunmuştur yani COVID-19 hastalığının prognozunu belirleme de bu parametrenin güçlü bir rolü olduğu saptanmıştır. Bu nedenle COVID-19 hastalığının prognozunu belirlemede klinik uygulamada NLR kullanımı önerilmiştir [154]. NLR kolay ulaşılabilir ve maliyet yönüyle ucuz olması yönüyle COVID-19 hastalarında kullanılabilir bir parametre olduğu çalışmamız ve diğer yapılan çalışmalar tarafınca desteklenmiş olsa da güven aralığının mortalite açısından düşük olması nedeniyle biyoskor sistemine dahil edilmemiştir.

701 COVID-19 hastasıyla yapılan prospektif bir çalışmada başlangıç kreatin düzeylerinin yüksek olması hastanede yatış süresince akut böbrek hasarı gelişimi ve mortalitenin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. [170] 3636 COVID-19'lu hastada yapılan bir çalışmada çalışmamızda yüksek kreatin düzeylerinin mortaliteyi 2 kat artırdığı saptanmıştır [171]. Yapılan bir çalışmada hayatta kalan ve hayatta kalmayan hastalarda kreatin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır [172]. Bu değerler bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında da biyoskor sistemimizde anlamlı bir değer saptanmamıştır kesme noktası farklılığı (0,85 mg/dl) ve özgüllük değerlerinin %47,1 olmasından dolayı.

305 COVID-19 hastasından oluşan bir çalışmada hayatta kalan ve hayatta kalmayan hastaların kan parametreleri karşılaştırılmış. Exitus olarak kabul edilen hastalarda hastaneye başvuru sırasında lenfosit, trombosit ve albümin anlamlı olarak düşük bulunurken WBC, nötrofil, BUN, D-dimer seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur hayatta kalan hastalara göre. Bu çalışmada exitus kabul edilen hastalarda yüksek BUN düzeyi GFR ayarı yapıldıktan sonra mortalite ile güçlü bağlantılı olduğu

saptanmıştır [114]. Liu ve ark 12413 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmada yüksek kreatin düzeyi, kan ürik asit düzeyi ve BUN düzeyleri ile mortalite karşılaştırıldığında mortalite riski en fazla yüksek BUN düzeylerine saptanmıştır [173]. 131 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların BUN değerleriyle mortalitesi hesap edilmeye çalışılmıştır. Hastane içi mortalite %32 oranında görüldü. Medyan BUN değeri sağ kalan grupta 20.66, hayatta kalmayan grupta 23,48 olarak görüldü. Bu çalışmada ROC eğrisi 18,69 mg/dL olarak saptanmış. Hastaların takibinde böbrek fonksiyon testlerinin diğer parametreleri düzeltilse bile BUN yüksekliği mortalite için bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür. Bu çalışmada kreatin için hayatta kalan ve kalmayanlar arasında anlamlı fark olmazken BUN için anlamlı fark görülmüştür ayrıca BUN albümin oranı, CRP ve BUN değerlerinin mortalite ön görmede eşit performans gösterdiği saptanmıştır ama albümin bu değerler arasında mortalite tahmin etmede en anlamlı çıkan parametre olmuştur [172]. Bizim çalışmamızda BUN değerinin kesme noktası 19,95mg/dL özgüllüğü %73 ve duyarlılığı %94 olarak görülürken kesme noktası üzerindeki değerler mortalite ihtimalini 3,11 kat artırmış olmasına rağmen bu BUN değerinin inflamasyon dışında birçok parametreden etkilenebilmektedir.

Bu çalışmalara ve bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda BUN değerinin mortalite tahmininde bize katkı sağlayabilirse de biyoskor aşamasında anlamlı bir değer elde edilememiştir.

Albumin negatif bir akut faz reaktanı olmakla beraber inflamasyona sekonder olarak düzeylerinde azalma saptanmaktadır. 864 hastanın 479'unun oksijen desteği alan COVID-19'lu hastaların dahili edildiği bir çalışmada hastalığın prognozunun belirlenmesinde albümin değerlerinin etkisi araştırılmıştır. Albümin eşik değeri 3.2g/dl olarak alınmış ve bu değerin altındaki albümin değerlerinin invazif mekanik ventilatöre geçme riski 3.7, 90 günlük mortalite riski 1,5 kat arttığı saptanmış. Bu çalışma sonucunda ciddi solunum yetmezliği ve 90 günlük mortalite riski tanımada albümin önemli bir belirteç olarak bulunmuştur [174]. Yoğun bakımda takip edilen 38'i yaşayan 76 hastanın dahil edildiği bir çalışmada albümin düzeyleri araştırılmıştır. Yoğun bakımda tedavi alıp taburcu olan hastaların albümin düzeyi ortalaması 3.68 ± 0.31 g/dl olarak görülmüştür ve exitus olarak kabul edilen hastaların albümin ortalaması < 3.1 g/dl olarak görülmüştür. Hastaların yoğun bakıma takiplerinde ilk 4 günde CRP ve albümin değerlerindeki değişim hastaların klinik gidişatındaki

değişimle bağlantılı olduğu görülmüştür. CRP düzeyleri yükselirken albümin düzeylerinde düşme görülmesi genel olarak bu hastaların yüksek oksijen akışıyla bile rahatlamayan ve hipoksik hastalar olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada CRP düzeyleri düşse bile albümin düzeylerinde yükselme saptanmayan hastaların kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır ve düşük CRP düzeylerine rağmen ölüm gerçekleşmiştir. Albümin düzeylerinin tedavi altında intravenöz albümin tedavisi almadan yükselmesi hastaların kliniklerinin iyileşme eğiliminde olduğu görülmüştür [175]. Yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında kanda hemoliz riskinin fazla olduğu ve bu durumun albümin değerlerini etkilediği saptanmıştır [176]. Bu çalışmalarda görüldüğü gibi albüminin düşük seviyeleri mortaliteyle güçlü ilişkisi bulunmuş olsa bile albüminin vücuttaki yarılanma ömrü 18-20 gün olması, karaciğer hastalıkları ve malnütrisyon [177]. gibi birçok nedenden etkilenmesi sebebiyle akut fazda hastalık mortalite tahmini için oluşturulan biyoskor sistemimize dahil edilmemiştir.

433 COVID-19'lu hastanın dahil edildiği bir çalışmada BUN/albümin (BAR) oranına bakılmıştır ve bu çalışmada kesme noktası 4,944 olarak alınmıştır. Bu değer in üstünde kalanlarda mortalitenin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir [178]. Yapılan bir çalışmada BUN, albümin ve BUN/albümin hastane içi mortaliteyi ön görme açısından CRP, D-dimer ve HRCT ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda hipoalbunemi, BUN ve BUN/albümin oranının hastane içi mortaliteyi tahmin etmede CRP, D-dimer ve HRCT' ye göre daha değerli ve güçlü olduğu bulunmuştur. BAR için kesme değeri 6,23 mg/dl olarak alındı bu değer mortalitenin sağlam bir göstergesi olarak kabul edilmiştir ama yapılan çalışmalar göstermiştir ki mortalite tahmininde hipoalbüminemi, BUN ve BAR'a göre daha güçlüdür [172].

Hemoglobin düzeylerinin COVID-19 hastalarında mortalite ve prognoz tayini amacıyla kullanılması yönüyle yapılan çalışmalarda kötü prognoza sahip hastaların genelde erkek cinsiyete sahip olması, ileri yaş düzeyinde olmaları ve komorbid hastalığa sahip olmaları nedeniyle anlamlı bir istatistik veri elde edilememiştir [179, 180]. 377 COVID-19'lu hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada LDH değeri 561u/L kesme noktası olarak belirlendi. Kesme noktası üzerindeki değerlerde akciğer hasarıyla körele olarak yükseldiği gözlenmiştir. ALT 61u/L, CRP 231 mg/L, LDH 561 u/L kesme değerinin üstünde olan hastalarda hastane içi ölümün yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada exitus kabul edilen hastaların takiplerinde hayatta kalan

hastalara kıyasla daha yüksek CRP, LDH ve ALT görülmüştür bu durum güçlü inflamatuvar yanıt ve hipoksiden kaynaklandığı savunulmuştur [181]. 144 COVID-19'lu hastanın dahil edildiği bir çalışmada LDH kesme değeri 247U/l olarak belirlendi. Bu değerin üstündeki hastaların prognozunun kötü, altındaki hastaların prognozunun nispeten daha iyi olduğu gözlenmiştir [182]. Yapılan bir çalışmada anormal CRP, LDH, lenfosit değerleri ölüm grubunda sürekli şiddetlenirken taburcu edilen hastalarda bu kan parametreleri yavaş yavaş normal seviyelere dönmüştür [183]. Bizim çalışmamız ve literatür verileri tarandığında LDH değerlerinin prognoz ön görmede yararlı olacağı ifade edilmiş ve bu LDH yüksekliği aşırı inflamatuvar yanıt ve hipoksiye bağlanmıştır. Ancak çalışmalardaki kesme değerlerinin farklı olması nedeniyle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

5771 COVID-19'lu hastanın dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışmasında AST nin kesme değeri 120 U/L olarak alınmıştır, bu değer AST'nin normal değerinin 3 katından daha fazla olarak saptanmıştır. Yapılan çalışma sonucunda AST'nin ALT'ye oranla artmış mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ALT, AST, ALP, T.BIL bakılmıştır ve bu parametreler arasında mortalite tahmin gücü en fazla AST'de görülmüştür [184]. Yapılan bir çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarında ALT ve AST anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ama AST yükseklik prevalansı ALT' ye göre daha fazla bulunmuştur [185]. Yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızda AST yüksekliğinin ALT ve bilirubin değerlerine göre daha anlamlı saptanmış ama AST değerlerinin yapılan çalışmalarda kesme noktalarının farklı olmasından dolayı mortalite tahmininde rutin kullanılacak değerler elde edilememiştir.

COVID-19'la alakalı yapılan çalışmalar değerlendirilirken görülmüştür ki literatürde birçok risk skoru geliştirilmiştir ve bunlar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Bunlar arasına en fazla karşılaştırma yapılan risk skor şemaları GRAM risk skoru ve CURB-65 risk skoru olduğu görülmüştür. GRAM risk skoru Çin tarafınca COVID-19 hastalarında prognoz tayini için geliştirilmiştir. GRAM risk skorunda X-ray bulguları, yaş, hemoptizi, bilinç durumu ve dispne değerlendirilmiştir. Bu skarlama sisteminde tanı gücü 0.88 olarak görülmüştür. Toplum kökenli pnömoniler için hastaneye yatış ve yatış sırasındaki mortaliteyi ön görmek amacıyla kullanılan risk skarlama sistemi olarak CURB-65 kullanılmaktadır. CURB-65 için kullanılan parametreler; yaş, bilinç durumu, solunum sayısı ≥ 30 , BUN > 19 mg/dL,

sistolik kan basıncı<90 veya diastolik kan basıncı<60 dir. CURB-65 skorlama sisteminin COVID-19 hastalarındaki çalışmadaki tanı gücü 0,75 olarak görülmüştür. Türkiye’de yapılan çalışmada bu verileri doğrular niteliktedir [186]. 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için COVID-GRAM ve CURB-65 karşılaştırılmıştır. 30 günlük mortalite için COVID-GRAM %77 duyarlılık, %85 özgüllük ve 0.88 tanı gücü görülmüştür, CURB-65 de ise bu durum %86 duyarlılık, %70 özgüllük ve tanı gücü 0,83 olarak görülmüştür. Bu çalışma sonucuna göre iki risk skorunda da mortalite tahmin etmede anlamlı farklılık saptanmamış ama uygulama kolaylığı yönüyle CURB-65 daha uygun bulunmuştur [187].

Bu çalışmada bizim amacımız COVID-19’ lu hastalarda kolayca uygulanabilir ucuz ve kolay ulaşılabilir parametrelerle bir mortalite risk skoru oluşturduk. Bu risk skorunu oluşturmak için birçok parametreyi değerlendirdik. Bu parametreler tek tek ele alındığında duyarlılık oranı %99-48 aralığında, özgüllüğü %94.5-47.1 arasında değişmekteydi, bu parametreler biyoskor sisteminde değerlendirilerekten mortalite hesabı yapılması düşünüldü. Biyoskor sistemimize çalışmada en anlamlı çıkan parametreler ve literatür tarafınca da desteklenen parametreler dahil edilmiştir. Dahil edilen parametreler sırasıyla Lenfosit sayısı $\leq 0,85 \cdot 10^3/L$ lik değerle 7 puan, D-Dimer $>795 \text{ ng/ml}$ ile 8 puan, Ferritin $>665 \text{ ng/ml}$ ile 8 puan, CRP $>57.7 \text{ mg/L}$ ile 9 puan olarak belirlenmiştir. T.C Sağlık bakanlığı COVID-19 tedavi kılavuzunda kötü prognoz kriterleri şöyle belirtilmiştir: kan lenfosit sayısı $<800/\mu l$, CRP $>50 \text{ mg/ml}$, ferritin $>500 \text{ ng/ml}$, D-dimer $>1000 \text{ ng/ml}$ olarak belirtilmiştir ve bu veriler bizim çalışmamızdaki verileri ile benzerliği dikkat çekicidir [58]. Bu skor sisteminde toplam puan $>16,5$ olan hastalar yüksek riskli saptanmıştır. Bu skor sisteminin özgüllüğü %91.4 ve duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmaya göre parametrelerin tek başına kullanımına göre biyoskor sistemi üzerinden yapılan değerlendirmede mortalite hesap etkinliği daha anlamlı çıkmıştır. Bu verilerle COVID- GRAM risk skoru karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllük açısından bizim risk skorumuz daha yüksek bulunmuştur.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, hastaneye yatış sırasında kolayca elde edilen laboratuvar parametrelerine dayalı basit ve prediktif bir mortalite risk skollama modeli geliştirilmiştir. Bu risk skoru ile biyobelirteçler en iyi şekilde kombine edilerek, tek başına kullanımlarında daha yüksek bit ön görü gücü elde edilmiştir. Mortaliteyi öngörmek için kesin bir gösterge yoktur. Ancak bu çalışmada geliştirilen risk skoru ile erken değerlendirme, kritik hastalarda organ fonksiyonunu korumaya ve sağ kalımı iyileştirmeye yönelik tedavi stratejilerine rehberlik edebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Kim, W., J.M. Han, and K.E. Lee, *Predictors of mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Korean Journal of Clinical Pharmacy, 2020. **30**(3): p. 169-176.
2. Velavan, T.P. and C.G. Meyer, *The COVID-19 epidemic*. Tropical medicine & international health, 2020. **25**(3): p. 278.
3. Fuat, İ. and F.Y. Evcil, *Covid-19'un Türkiye'deki ilk üç haftası*. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020. **11**(2): p. 236-241.
4. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. The lancet, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
5. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. jama, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
6. Metlay, J.P., et al., *Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. **200**(7): p. e45-e67.
7. Gao, H.-N., et al., *Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(24): p. 2277-2285.
8. Yang, X., et al., *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study*. The Lancet Respiratory Medicine, 2020. **8**(5): p. 475-481.
9. Chen, Y., et al., *Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention*. Ageing research reviews, 2021. **65**: p. 101205.
10. Organization, W.H., *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020*. 2020, World Health Organization.
11. Liang, W., et al., *Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19*. JAMA internal medicine, 2020. **180**(8): p. 1081-1089.
12. Wu, Y.-C., C.-S. Chen, and Y.-J. Chan, *The outbreak of COVID-19: An overview*. Journal of the Chinese medical association, 2020. **83**(3): p. 217.
13. Kumar, D., R. Malviya, and P.K. Sharma, *Corona virus: a review of COVID-19*. EJMO, 2020. **4**(1): p. 8-25.
14. COVID, E.V., *Report*. Online: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
15. Liu, Y.-C., R.-L. Kuo, and S.-R. Shih, *COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history*. Biomedical journal, 2020. **43**(4): p. 328-333.
16. Chen, N., 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): p. 507-513.
17. Carlos, W.G., et al., *Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus*. Am J Respir Crit Care Med, 2020: p. P7-P8.
18. Aylward, B. and W. Liang, *Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019, 2020. **2019**: p. 16-24.
19. Khalili, M., et al., *Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Epidemiology & Infection, 2020. **148**.
20. Peeri, N.C., et al., *The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?* International journal of epidemiology, 2020. **49**(3): p. 717-726.
21. Fung, T.S. and D.X. Liu, *Human coronavirus: host-pathogen interaction*. Annu Rev Microbiol, 2019. **73**(1): p. 529-57.
22. Harcourt, J., et al., *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States*. Emerging infectious diseases, 2020. **26**(6): p. 1266.
23. Chan, J.F., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease*. Clinical microbiology reviews, 2015. **28**(2): p. 465-522.
24. Di Serio, F., et al., *Viroid taxonomy*, in *Viroids and satellites*. 2017, Elsevier. p. 135-146.

25. Zhu, N., et al., *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China*, 2019. New England journal of medicine, 2020.
26. Lu, R., et al., *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. The lancet, 2020. **395**(10224): p. 565-574.
27. Perlman, S., *Another decade, another coronavirus*. 2020, Mass Medical Soc. p. 760-762.
28. Shereen, M.A., et al., *COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses*. Journal of advanced research, 2020. **24**: p. 91-98.
29. McIntosh, K., et al., *Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1967. **57**(4): p. 933-940.
30. Park, W.B., et al., *Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea*. Journal of Korean Medical Science, 2020. **35**(7).
31. Jin, Y., et al., *Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19*. Viruses, 2020. **12**(4): p. 372.
32. Wu, F., et al., *Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China*. BioRxiv, 2020.
33. Monto, A.S., B.J. Cowling, and J. Peiris, *Coronaviruses*, in *Viral infections of humans*. 2014, Springer. p. 199-223.
34. Meşe, S. and A. Ağaçfıdan, *Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım Coronavirus: General Features and Current Approach*. COVID-19 Özel Sayı/Special Issue, 2020. **3**: p. 1.
35. Wu, A., et al., *Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China*. Cell host & microbe, 2020. **27**(3): p. 325-328.
36. Chan, J.F.-W., et al., *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerging microbes & infections, 2020. **9**(1): p. 221-236.
37. Davidson, A.D., et al., *Characterisation of the transcriptome and proteome of SARS-CoV-2 reveals a cell passage induced in-frame deletion of the furin-like cleavage site from the spike glycoprotein*. Genome medicine, 2020. **12**(1): p. 1-15.
38. Inui, S., et al., *Chest CT findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19)*. Radiology: Cardiothoracic Imaging, 2020. **2**(2).
39. Erdem, İ., *Koronavirüse (Covid-19) Karşı Türkiye'nin Karantina ve Tedbir Politikaları*. Electronic Turkish Studies, 2020. **15**(4).
40. Weisberg, S.P., et al., *Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum*. Nature immunology, 2021. **22**(1): p. 25-31.
41. Cheung, K.S., et al., *Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology, 2020. **159**(1): p. 81-95.
42. Wang, D., et al., *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China*. Jama, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
43. Djordjevic, J., R.J. Zatorre, and M. Jones-Gotman, *Effects of perceived and imagined odors on taste detection*. Chemical Senses, 2004. **29**(3): p. 199-208.
44. Desforges, M., et al., *Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans*. Infectious Diseases and Nanomedicine I, 2014: p. 75-96.
45. Wu, Y., et al., *Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses*. Brain, behavior, and immunity, 2020. **87**: p. 18-22.
46. Khan, W., *Coronavirus disease 2019 (covid-19)*. Journal of Saidu Medical College, Swat, 2020. **10**(1).
47. Bao, C., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American college of radiology, 2020. **17**(6): p. 701-709.
48. Zheng, Z., et al., *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis*. Journal of infection, 2020. **81**(2): p. e16-e25.
49. Li, X., et al., *Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020. **146**(1): p. 110-118.
50. Wang, B., et al., *Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis*. Aging (albany NY), 2020. **12**(7): p. 6049.
51. Liang, W., et al., *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China*. The lancet oncology, 2020. **21**(3): p. 335-337.

52. Rose, N., et al., *The social underpinnings of mental distress in the time of COVID-19—time for urgent action*. Wellcome open research, 2020. **5**.
53. Chang, M.C., et al., *Risk factors for disease progression in COVID-19 patients*. BMC infectious diseases, 2020. **20**(1): p. 1-6.
54. Food, U.A.T.J.L. and P.A. Cooperative, *Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19*.
55. Çakmakoglu, B., et al., *COVID-19: MOLEKÜLER VE KLİNİK YAKLAŞIM*.
56. Control, C.f.D. and Prevention, *COVID-19 testing overview*. Retrieved Oct, 2021. **21**: p. 2021.
57. Cavanaugh, A.M., et al., *Reduced risk of reinfection with SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination—Kentucky, May–June 2021*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2021. **70**(32): p. 1081.
58. Bakanliğı, T.S., *COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi*. Erişim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Erişim Tarihi: 16.07. 2020), 2020.
59. CDC, *Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2*. Cent. Dis. Control Prev, 2021.
60. Nalumansi, A., et al., *Field evaluation of the performance of a SARS-CoV-2 antigen rapid diagnostic test in Uganda using nasopharyngeal samples*. International Journal of Infectious Diseases, 2021. **104**: p. 282-286.
61. BENLİ AKSUNGAR, F., et al., *Tıbbi Laboratuvarlarda Kan Sayımı Kılavuzu: Preanalitik Değişkenlerin Etkisi*. 2020.
62. Celkan, T.T., *What does a hemogram say to us?* Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2020. **55**(2): p. 103.
63. George, T.I., *Automated hematology instrumentation*. UpTo Date, 2016: p. 1-42.
64. Alberts, B., et al., *Renewal by multipotent stem cells: Blood cell formation*, in *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. 2002, Garland Science.
65. Green, R. and S. Wachsmann-Hogiu, *Development, history, and future of automated cell counters*. Clinics in laboratory medicine, 2015. **35**(1): p. 1-10.
66. AKTAŞ, Ö.Ü.İ., et al., *ÖNLİSANS TOKSİKOLOJİ III*.
67. Valent, P., *Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia*. Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book, 2012. **2012**(1): p. 485-491.
68. Hussein, E.F. and A.H. Merdas, *Cellular Immune Response in Children with Viral Chest Infection in Babylon province*. Indian Journal of Public Health Research & Development, 2019. **10**(2).
69. Carney, D., *Peripheral blood lymphocytosis—what is the threshold for further investigation?* Leukemia & lymphoma, 2008. **49**(9): p. 1659-1661.
70. Kiper Mısıroğlu, P., *Levatiresetam monoterapisi alan epileptik çocuk ve ergenlerde tam sayımı, lenfosit alt grupları ve immunglobulin seviyelerinin incelenmesi*. 2016.
71. Altın, M., *Nefrotik sendromlu hastalarda lenfosit alt grupları ve oksidatif stres düzeylerinin aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi: Yüksek Lisans tezi*. 2019, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Türk Dili ve
72. HORASANLI, J.E., et al., *Ektopik gebelik ve düşük tehdidi tanısında hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi*. Cukurova Medical Journal, 2021. **46**(1): p. 63-69.
73. ŞAHİN, N.E., *Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleri Üzerinden Cavalieri Yöntemiyle Hesaplanan Dalak Hacminin Temel Hemogram ve Biyokimyasal Kan Parametreleri ile İlişkisi Üzerine Bir Çalışma*. 2021.
74. Aktün, L.H., *Preterm eylemde erken prognostik faktör olarak trombositlerin rolü*. Medeniyet medical journal, 2017.
75. Yang, X., et al., *Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. **18**(6): p. 1469-1472.
76. Adamson, J.W. and C.A. Finch, *Hemoglobin function, oxygen affinity, and erythropoietin*. Annual Review of Physiology, 1975. **37**(1): p. 351-369.
77. Li, Y., et al., *Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia*. Laboratory investigation, 2020. **100**(6): p. 794-800.
78. Kernan, K.F. and J.A. Carcillo, *Hyperferritinemia and inflammation*. International immunology, 2017. **29**(9): p. 401-409.
79. Rosário, C., et al., *The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome*. BMC medicine, 2013. **11**(1): p. 1-11.

80. Edeas, M., J. Saleh, and C. Peyssonnaud, *Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis?* International Journal of Infectious Diseases, 2020. **97**: p. 303-305.
81. Tripathy, R., A. Panda, and B. Das, *Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE.* Lupus, 2015. **24**(1): p. 82-89.
82. Nehring, S., A. Goyal, and B. Patel, *C Reactive Protein.* 2021 Dec 28. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
83. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, *C-reactive protein: a critical update.* The Journal of clinical investigation, 2003. **111**(12): p. 1805-1812.
84. Young, B., M. Gleeson, and A.W. Cripps, *C-reactive protein: a critical review.* Pathology, 1991. **23**(2): p. 118-124.
85. Kyrle, P.A. and S. Eichinger, *D-dimer for long-term risk prediction in patients after acute coronary syndrome: jack of all trades, or master of none?* 2018, Am Heart Assoc. p. 724-726.
86. Page, E.M. and R.A. Ariëns, *Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19.* Thrombosis research, 2021. **200**: p. 1-8.
87. Adam, S.S., N.S. Key, and C.S. Greenberg, *D-dimer antigen: current concepts and future prospects.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **113**(13): p. 2878-2887.
88. Bosevski, M., et al., *The role of D-dimer in relation to the clinical course of patients with COVID-19.* Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2021. **53**(1): p. 119-120.
89. Klok, F., et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.* Thrombosis research, 2020. **191**: p. 145-147.
90. Zhang, L., et al., *D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19.* Journal of thrombosis and haemostasis, 2020. **18**(6): p. 1324-1329.
91. Soni, M., et al., *D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases.* Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2020. **14**(6): p. 2245-2249.
92. Li, C., et al., *D-dimer triage for COVID-19.* Academic Emergency Medicine, 2020. **27**(7): p. 612-613.
93. Komolafe, O., et al., *Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(4).
94. Tothova, C., O. Nagy, and G. Kovac, *Serum proteins and their diagnostic utility in veterinary medicine: A review.* Veterinárni medicína, 2016. **61**(9): p. 475-496.
95. Panteghini, M., *Lactate dehydrogenase: an old enzyme reborn as a COVID-19 marker (and not only).* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020. **58**(12): p. 1979-1981.
96. Choi, K.W., et al., *Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong.* Annals of internal medicine, 2003. **139**(9): p. 715-723.
97. Henry, B.M., et al., *Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis.* The American journal of emergency medicine, 2020. **38**(9): p. 1722-1726.
98. Szarpak, L., et al., *Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker.* Am J Emerg Med, 2021. **45**: p. 638-639.
99. Zaim, S., et al., *COVID-19 and multiorgan response.* Current problems in cardiology, 2020. **45**(8): p. 100618.
100. Yeo, C., S. Kaushal, and D. Yeo, *Lancet Gastroenterol.* 2020, Hepatol.
101. Li, J. and J.-G. Fan, *Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease.* Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2020. **8**(1): p. 13.
102. Portincasa, P., et al., *Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting?* European journal of internal medicine, 2020. **77**: p. 18-24.
103. Wiersinga, W.J., et al., *Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review.* Jama, 2020. **324**(8): p. 782-793.
104. Erlinger, S., I.M. Arias, and D. Dhumeaux, *Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences.* Gastroenterology, 2014. **146**(7): p. 1625-1638.
105. Berk, P.D., et al., *Studies of bilirubin kinetics in normal adults.* The Journal of clinical investigation, 1969. **48**(11): p. 2176-2190.
106. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* The lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.

107. Shah, S., et al., *Novel use of home pulse oximetry monitoring in COVID-19 patients discharged from the emergency department identifies need for hospitalization*. Academic Emergency Medicine, 2020. **27**(8): p. 681-692.
108. Inker, L.A., et al., *Calculation of the creatinine clearance*. UpToDate Waltham,(MA); Wolters Kluwer, 2019.
109. Su, H., et al., *Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China*. Kidney international, 2020. **98**(1): p. 219-227.
110. Robbins-Juarez, S.Y., et al., *Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Kidney international reports, 2020. **5**(8): p. 1149-1160.
111. Han, X. and Q. Ye, *Kidney involvement in COVID-19 and its treatments*. Journal of medical virology, 2021. **93**(3): p. 1387-1395.
112. Hirsch, J.S., et al., *Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19*. Kidney international, 2020. **98**(1): p. 209-218.
113. Metersky, M.L., et al., *Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia*. Chest, 2012. **142**(2): p. 476-481.
114. Cheng, A., et al., *Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients*. International journal of antimicrobial agents, 2020. **56**(3): p. 106110.
115. Ryu, S., et al., *Utility of the blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a prognostic factor of mortality in aspiration pneumonia patients*. The American journal of emergency medicine, 2021. **43**: p. 175-179.
116. Dundar, Z.D., K. Kucukceran, and M.K. Ayranci, *Blood urea nitrogen to albumin ratio is a predictor of in-hospital mortality in older emergency department patients*. The American Journal of Emergency Medicine, 2021. **46**: p. 349-354.
117. Iaccarino, L., et al., *Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation*. Autoimmunity Highlights, 2014. **5**(3): p. 87-94.
118. Orsucci, D., et al., *Increased creatine kinase may predict a worse COVID-19 outcome*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(8): p. 1734.
119. De Giorgio, M.R., et al., *The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles*. Acta Myologica, 2020. **39**(4): p. 307.
120. Islam, N., et al., *Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(3).
121. Wei, P.-F., *Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7)*. Chinese medical journal, 2020. **133**(9): p. 1087-1095.
122. Ceylan, N. and R. Savas, *Radiological findings of COVID-19 pneumonia*. Eurasian Journal of Pulmonology, 2020. **22**: p. 19.
123. Gezer, N.S., et al., *COVID-19 S: A new proposal for diagnosis and structured reporting of COVID-19 on computed tomography imaging*. Diagnostic and Interventional Radiology, 2020. **26**(4): p. 315.
124. Rubin, G.D., et al., *The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society*. Radiology, 2020. **296**(1): p. 172-180.
125. Anesi, G.L. and A. Bloom, *COVID-19: Respiratory care of the nonintubated hypoxemic adult (supplemental oxygen, noninvasive ventilation, and intubation)*. U: UpToDate, Finlay G ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, 2022.
126. Gandhi, R.T., J.B. Lynch, and C. Del Rio, *Mild or moderate Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(18): p. 1757-1766.
127. Cascella, M., et al., *Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)*. Statpearls [internet], 2022.
128. Coopersmith, C.M., et al., *The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness*. Critical care medicine, 2021. **49**(4): p. 598-622.
129. Wang, M., et al., *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. Cell research, 2020. **30**(3): p. 269-271.
130. Zhang, R. and E. Mylonakis, *In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality*. Annals of internal medicine, 2021. **174**(2): p. JC17.
131. Cohen, P. and J. Blau, *COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults*. UpToDate. Retrieved November, 2021. **8**: p. 2021.

132. Teuwen, L.-A., et al., *COVID-19: the vasculature unleashed*. Nature Reviews Immunology, 2020. **20**(7): p. 389-391.
133. Pasin, L., et al., *Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies*. European journal of internal medicine, 2021. **86**: p. 34-40.
134. Ruiz-Antorán, B., et al., *Combination of tocilizumab and steroids to improve mortality in patients with severe COVID-19 infection: a Spanish, multicenter, cohort study*. Infectious diseases and therapy, 2021. **10**(1): p. 347-362.
135. Group, R.C., *Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2021. **384**(8): p. 693-704.
136. Marconi, V.C., et al., *Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2021. **9**(12): p. 1407-1418.
137. Perez, E.E., et al., *Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017. **139**(3): p. S1-S46.
138. Hagiwara, J., et al., *Intravenous immunoglobulin attenuates cecum ligation and puncture-induced acute lung injury by inhibiting apoptosis of alveolar epithelial cells*. Journal of Nippon Medical School, 2020. **87**(3): p. 129-137.
139. Sun, X., et al., *Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia*. Cytokine & growth factor reviews, 2020. **53**: p. 38-42.
140. Suzuki, Y., et al., *Severe coronavirus disease 2019 that recovered from respiratory failure by treatment that included high-dose intravenous immunoglobulin*. Internal Medicine, 2021. **60**(3): p. 457-461.
141. Carannante, N., et al., *Administration of immunoglobulins in SARS-CoV-2-positive patient is associated with fast clinical and radiological healing: case report*. Frontiers in Medicine, 2020. **7**: p. 388.
142. Laffont, S., et al., *X-Chromosome complement and estrogen receptor signaling independently contribute to the enhanced TLR7-mediated IFN- α production of plasmacytoid dendritic cells from women*. The Journal of Immunology, 2014. **193**(11): p. 5444-5452.
143. Team, E., *The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020*. China CDC weekly, 2020. **2**(8): p. 113.
144. Jin, J.-M., et al., *Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality*. Frontiers in public health, 2020: p. 152.
145. Zhang, J.j., et al., *Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients*. Allergy, 2021. **76**(2): p. 533-550.
146. Banchini, F., G.M. Cattaneo, and P. Capelli, *Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients*. World Journal of Emergency Surgery, 2021. **16**(1): p. 1-7.
147. Qeadan, F., et al., *Prognostic values of serum ferritin and D-dimer trajectory in patients with COVID-19*. Viruses, 2021. **13**(3): p. 419.
148. Guan, W., et al., & Zhong, NS (2020). *Clinical characteristics of coronavirus disease, 2019*: p. 1708-1720.
149. Bai, Y., et al., *Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19*. Jama, 2020. **323**(14): p. 1406-1407.
150. Canna, S.W. and E.M. Behrens, *Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes*. Pediatric Clinics, 2012. **59**(2): p. 329-344.
151. Huang, I. and R. Pranata, *Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis*. Journal of intensive care, 2020. **8**(1): p. 1-10.
152. Wu, C., et al., *Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China*. JAMA internal medicine, 2020. **180**(7): p. 934-943.
153. Henry, B.M., et al., *Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis*. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, 2020. **91**(3): p. e2020008.
154. ANILIR, E., *Karaciğer, Pankreas, Safra Yolları Cerrahisinde Temel Konular ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar*. 2019: Akademisyen Kitabevi.
155. Ergenç, H., et al., *C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2021. **67**: p. 1498-1502.

156. Liang, W., et al., *China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19*. JAMA Intern Med, 2020. **180**(8): p. 1081-1089.
157. Goyal, P., et al., *Clinical characteristics of Covid-19 in New York city*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(24): p. 2372-2374.
158. Liu, Y., et al., *Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study*. Platelets, 2020. **31**(4): p. 490-496.
159. Panigada, M., et al., *Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2020. **18**(7): p. 1738-1742.
160. Guan, W.-j., et al., *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. New England journal of medicine, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
161. Thachil, J., et al., *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. **18**(5): p. 1023-1026.
162. Shi, L., et al., *Is neutrophilia associated with mortality in COVID-19 patients? A meta-analysis and meta-regression*. International journal of laboratory hematology, 2020.
163. Wang, J., et al., *Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19*. Frontiers in immunology, 2020. **11**: p. 2063.
164. Henry, B.M., et al., *Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020. **58**(7): p. 1021-1028.
165. Lippi, G. and M. Plebani, *The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020. **58**(7): p. 1063-1069.
166. Baraboutis, I.G., et al., *Initial real-life experience from a designated COVID-19 centre in Athens, Greece: a proposed therapeutic algorithm*. SN Comprehensive Clinical Medicine, 2020. **2**(6): p. 689-693.
167. La Torre, G., et al., *The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: a case-control study*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022: p. 1056-1064.
168. Sarkar, S., P. Khanna, and A.K. Singh, *The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Intensive Care Medicine, 2022. **37**(7): p. 857-869.
169. Parthasarathi, A., et al., *The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Vaccines, 2022. **10**(8): p. 1233.
170. Cheng, Y., et al., *Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients*. MedRxiv, 2020.
171. Malik, P., et al., *Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis*. BMJ evidence-based medicine, 2021. **26**(3): p. 107-108.
172. Singh, S. and K. Singh, *Blood Urea Nitrogen/Albumin Ratio and Mortality Risk in Patients with COVID-19*. Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 2022. **26**(5): p. 626.
173. Liu, Y.-M., et al., *Kidney function indicators predict adverse outcomes of COVID-19*. Med, 2021. **2**(1): p. 38-48. e2.
174. Zerbato, V., et al., *The Impact of Serum Albumin Levels on COVID-19 Mortality*. Infectious Disease Reports, 2022. **14**(3): p. 278-286.
175. Baig, M.A., et al., *Serum albumin levels monitoring in ICU in early days and mortality risk association in patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia*. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2022. **38**(3Part-I): p. 612.
176. Fumagalli, C., et al., *Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study*. BMJ open, 2020. **10**(9): p. e040729.
177. Soeters, P.B., R.R. Wolfe, and A. Shenkin, *Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2019. **43**(2): p. 181-193.
178. Alirezai, T., et al., *The role of blood urea nitrogen to serum albumin ratio in the prediction of severity and 30-day mortality in patients with COVID-19*. Health Science Reports, 2022. **5**(3): p. e606.
179. Taneri, P.E., et al., *Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. European journal of epidemiology, 2020. **35**(8): p. 763-773.

180. Bergamaschi, G., et al., *Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance*. Clinical and experimental medicine, 2021. **21**(2): p. 239-246.
181. Poggiali, E., et al., *Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients*. Clinica chimica acta, 2020. **509**: p. 135-138.
182. Yan, H., et al., *Proteomic and metabolomic investigation of serum lactate dehydrogenase elevation in COVID-19 patients*. Proteomics, 2021. **21**(15): p. 2100002.
183. Pan, F., et al., *Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study*. International journal of medical sciences, 2020. **17**(9): p. 1281.
184. Lei, F., et al., *Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China*. Hepatology, 2020. **72**(2): p. 389-398.
185. Kumar-M, P., et al., *Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis*. Hepatology international, 2020. **14**(5): p. 711-722.
186. TOPRAK, H.B., et al., *COVID-19 Hastalarında Kritik Hastaların Saptanmasında Kullanılan COVID-Gram Risk Skorlamasının Türkiye Popülasyonunda Validasyonu*. International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences. **7**(3): p. 35-51.
187. Armiñanzas, C., et al., *Usefulness of the COVID-GRAM and CURB-65 scores for predicting severity in patients with COVID-19*. International Journal of Infectious Diseases, 2021. **108**: p. 282-288.