



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

COVID19 HASTALIĞININ KLİNİK YÖNETİMİNDE
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ve PLATELET LENFOSİT
ORANI'NIN PREDİKTİF ROLÜ

Dr. Canan DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

COVID19 HASTALIğININ KLİNİK YÖNETİMİNDE
NÖTROPİL LENFOSİT ORANI ve PLATELET LENFOSİT
ORANI'NIN PREDİKTİF ROLÜ

Dr. Canan DOğAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Meşide GÜNDÜZÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Kendisinin öğrencisi olmaktan mutluluk ve onur duyduğum, tez seçimi, tasarımı, uygulanması ve yazılması sırasında desteğini her zaman hissettiğim, tez sürecimde bana ışık tutan ve ufkumu açan, kendisinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam, tez danışmanım olan Doç. Dr. Meşide GÜNDÜZÖZ'e

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, hekimlik hayatıma ışık tutacak değerli bilgileri sayesinde öğrendiğim, kıymetli hocam Prof. Dr. Tijen ACAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince katıldığım rotasyonlarda klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişime katkı sağlayan tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Aile hekimliği kliniğimizde beraber yürüdüğümüz bu yolda, birlikte çalışmaktan keyif aldığım aile hekimliği anabilim dalı asistan arkadaşlarıma, özellikle tez sürecimde her konuda yardımcı olan, bu süreci daha kolay geçirmemi sağlayan Gülede YILMAZ BÜYÜKATA'ya,

Bugünlere gelirken maddi-manevi desteklerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili aileme,

Son olarak her zaman her koşulda desteğiyle yanımda olan değerli eşim Mahmut DOĞAN'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Canan DOĞAN

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PANDEMİLER VE SALGINLAR.....	3
2.1.1. Kara Veba	3
2.1.2. Kolera Salgını (1817).....	3
2.1.3. İspanyol Gribi (1918).....	3
2.1.4. Hong Kong Gribi.....	3
2.1.5. SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) Salgını.....	3
2.1.6. Domuz Gribi (H1N1).....	4
2.1.7. MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu) Salgını.....	4
2.2. KORONAVİRÜSLER	4
2.3. COVID19.....	6
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	6
2.3.2. Epidemiyoloji	6
2.3.3. Kaynak ve Bulaş Yolu	7
2.3.4. Klinik Bulgular.....	8
2.3.5. Laboratuvar Bulguları	9
2.3.6. Sitokin Fırtınası	10
2.3.7. Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.3.8. Tanı ve Tanıda Kullanılan Testler.....	12
2.3.9. Covid19 Hasta Yönetimi	12
2.3.9.1. Komplike olmamış hasta yönetimi.....	12
2.3.9.2. Pnömonili Hasta Yönetimi	13

2.3.9.3. Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar	15
2.3.10. Takip ve Tedavi.....	15
2.3.10.1. Antiviral tedaviler.....	16
2.3.10.2. Antikoagülan tedavi	16
2.3.10.3. İmmünmodulator tedavi	16
2.3.10.4. Monoklonal antikolar.....	17
2.3.11. Aşılar.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	19
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ	19
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYDEDİLMESİ.....	19
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7. KAYNAKÇA	38
8. ÖZGEÇMİŞ	47
9. EKLER.....	48
EK 1. ETİK KURUL KARARI.....	48
EK 2. VERİ BİLGİ FORMU	49

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE-2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
COVID19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
CRP	: C-Reaktif Protein
CRS	: Sitokin Fırtınası Sendromu (cytokine release syndromu)
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Food and Drug Administration
FiO2	: İnspire Edilen Fraksiyone Oksijen
HCoV	: İnsan Koronavirüsü
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
KF	: Kistik Fibrozis
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS-CoV	: Ortadoğu Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OHA	: Orak Hücreli Anemi
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı

RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2
SPO2	: Oksijen Satürasyonu
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VTE	: Venöz Tromboemboli



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve bazı klinik özellikleri.....	21
Tablo 2. Tüm çalışma grubunun yaş ve laboratuvar parametrelerinin dağılım özellikleri	22
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve bazı klinik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	23
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve laboratuvar parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	27
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların NLR ve PLR düzeylerinin, yaş ve diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonu	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüsün Şematik Yapısı (21)..... 5



ÖZET

Giriş ve Amaç: Covid19 son yılların en büyük pandemisi olarak 2019'un sonlarında Çin'de başlayıp tüm dünyaya yayılmıştır. Hastalığın tanınması ve tedavi protokolünün geliştirilmesi için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Hastalığın prognozunun belirlenmesinde bazı tanısal hematolojik değişiklikler belirlenmiştir. Biz de çalışmamızda hızlı, kolay ulaşılabilir bir yöntem olan hemogramdaki nötrofil, platelet ve lenfosit sayısından türetilen NLR ve PLR değerlerinin Covid19 hastalığının klinik yönetimindeki prediktif rolünü bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel, tek merkezli olarak planlandı. 1 Mart 2020 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grubu için dahil edilme kriterlerine uyan hastalar seçildi. Geriye dönük sistem üzerinden yaş, cinsiyet ve laboratuvar parametreleri belirlenen veri bilgi formuna kaydedildi. NLR ve PLR hesaplanarak 4 grup arası karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 660 hasta dahil edildi. Hastaların NLR, PLR düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Çalışmaya dahil edilen hastaların NLR ve PLR düzeylerinin yaş, beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, Laktat Dehidrogenaz, sedimentasyon, C-reaktif protein, D-dimer, ferritin, troponin ve prokalsitonin düzeyleri ile anlamlı ölçüde korelasyon gösterdiği gözlemlendi. Özellikle C-reaktif protein, laktat dehidrogenaz ve sedimentasyon, bu değişkenler arasında en yüksek korelasyon katsayısına sahipken, en düşük korelasyon gösteren parametre kreatinin idi.

Sonuç: Çalışmamıza kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırayla bakıldığında hastalığın şiddeti arttıkça NLR ve PLR ortalama değerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca NLR ve PLR değerlerinin diğer laboratuvar parametreleriyle korelasyonuna bakıldığında kreatinin dışında diğer parametreler ile anlamlı korele bulunmuştur. Hekimlere Covid19 hastalarının klinik yönetimini değerlendirirken birinci basamakta dahi ulaşılabilir olan NLR ve PLR değerleri yardımcı olabilir.

Covid19 hastalarının prognozunun belirlenmesinde, takip ve tedavi planlarının yapılmasında bu parametreler yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Covid19, NLR, PLR, klinik yönetimi, prognoz, hastalığın şiddeti



ABSTRACT

Introduction and purpose: As the biggest pandemic of recent years, Covid19 started in China at the end of 2019 and spread all over the world. Many clinical studies have been carried out for the diagnosis of the disease and the development of the treatment protocol. however, some diagnostic haematological changes have been identified in determining the prognosis of the disease. In our study, we aimed to find the predictive role of NLR and PLR values derived from neutrophil, platelet and lymphocyte counts in the hemogram, which is a fast and easily accessible method, in the clinical management of Covid19 disease.

Materials and Methods: Our study was planned as a retrospective, cross-sectional, single center. Patients who met the inclusion criteria for the control, outpatient, service and intensive care groups who applied to Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital between March 1, 2020 and December 31, 2021 were selected. Age, gender and laboratory parameters were scanned retrospectively from the hospital information system and recorded in the data information form. Comparisons between 4 groups were made by calculating NLR and PLR.

Results: 660 patients were included in the study. The difference between patients' NLR, PLR median levels, control, outpatients, service and intensive care groups was statistically significant ($p < 0.001$). It was observed that the NLR and PLR levels of the patients included in the study were significantly correlated with age, white blood cell, hemoglobin, hematocrit, lactate dehydrogenase, sedimentation, C-reactive protein, D-dimer, ferritin, troponin and procalcitonin levels. Especially C-reactive protein, lactate dehydrogenase and sedimentation had the highest correlation coefficient among these variables, while creatinine had the lowest correlation.

Conclusion: In our study, when the control, outpatient, service and intensive care groups were compared, it was observed that the mean value of NLR and PLR increased as the severity of the disease increased. In addition, when the correlation of NLR and PLR with other laboratory parameters was examined, it was found that there was a significant correlation with other parameters except creatinine. NLR and PLR values, which are available even in primary care, can help physicians when evaluating

the clinical management of Covid19 patients. These parameters can be guiding in determining the prognosis of Covid19 patients and making follow-up and treatment plans.

Keywords: Covid19, NLR, PLR, clinical management, prognosis, disease severity



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde pnömoni salgını yaşandı ve nedeni yeni tip koronavirüs olduğu tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu hastalığa Koronavirüs hastalığı-19 (Covid19) ismi verilirken hastalığa sebep olan virüse Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) ismi verildi. Covid19 hastalığı hızla dünyaya yayıldı. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildi (1).

Covid19 hastalığı, tedavi gerektirmeyen boğaz ağrısı, öksürük vb. hafif semptomlarla seyrettiği gibi ölüme neden olabilecek şiddetli pnömoni, septik şok, organ yetmezliği, ARDS (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) gibi ağır şekilde de seyredebilmektedir (2). Ağır tablolarla seyreden hastalıklarda olduğu gibi Covid-19 hastalığı için de risk analizi yapmak, prognozu belirlemek, mortaliteyi önden görmek ve erken müdahale etmek önem arz etmektedir. Pandeminin başlangıcından itibaren Covid19 hastalığı ile semptomatik değerlendirmeler, radyolojik bulgular ve biyokimyasal parametreler üzerine birçok klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda bazı tanısal hematolojik parametreler ortaya konmuştur. Nötrofili, lenfopeni, trombositopeni, lökositoz, D-dimer yüksekliği, C- reaktif protein (CRP) yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, troponin artışı ve ferritin yüksekliği bunlardan bazılarıdır (3–6).

Covid19'un progresyonu sırasında lökositler ve plateletlerden salınan çeşitli interlökinler ve TNF-alfa (Tümör Nekrozis Faktör-alfa) gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (7).

Bununla birlikte birçok viral hastalıkların tersine Covid19 hastalarının immün yanıtlarında lenfosit sayısında azalma ve nötrofil-lenfosit oranında artış gibi farklı hematolojik sonuçlar dikkati çekmektedir (8,9).

Enflamasyon ile ilişkili sepsis, kanser, pnömoni gibi hastalıkların prognoz öngörüsü ve hastalığının şiddetini belirlemede nötrofil, lenfosit, trombosit sayısı kullanılarak türetilen ve kolayca rutin kullanıma uygun NLR, PLR gibi biyokimyasal belirteçler gösterilmiştir (10–12). Birçok çalışmada nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve

platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi biyokimyasal belirteçlerin Covid19'un ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,14).

Bu çalışmada amacımız Covid19 tanısı alarak hastalığın şiddetine göre ayaktan tedavi edilen ile servise ve yoğun bakım ünitesine yatarak tedavi edilen hastaların retrospektif olarak bakılan hemogramlarındaki inflamatuvar belirteçler olan nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranını gruplar arası karşılaştırma yaparak aralarında anlamlı fark olup olmadığına bakmaktır. Son derece düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir ve hızlı bakılabilen bir yöntem olan bu belirteçlerin hastalığın şiddeti ile korelasyonuna bakarak Covid19 hastalığının klinik yönetimindeki prediktif rolünü belirlemektir.

Son 100 yılın pandemi analizlerine bakıldığında tanı kriterleri, prognoz belirteçleri ve tedavi planlarında ilk başta belirsizlik olmuştur. Pandeminin takip eden süreçlerinde zamanla klinik tablo oturmuş, laboratuvar parametreleri netleşmeye başlamış, prognoz daha çabuk öngörülebilir olmuş, erken müdahale ile ölümcül sonuçlar önlenmiştir. Pandemiye hızlı erişilebilir, uygulanabilir, her basamak tarafından kullanılabilir parametreler önemlidir (15). Enflamasyonla giden hastalıklarda ve her pandemi döneminde NLR, PLR değerlerinin bilimselliği mevcuttur (16). Çalışmamız bu açıdan geçmişteki diğer viral etkenler (SARS, MERS), günümüzde Covid19 ve gelecekte de olası pandemileri yönetmek için uygulanabilirliği açısından önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANDEMİLER VE SALGINLAR

Epidemiler bir coğrafyada nüfusun çoğunu etkileyen salgın hastaları ifade ederken, pandemi dünya üzerinde büyük bir alana yayılarak etkisini büyük ölçüde gösteren salgın hastalıklardır (17).

2.1.1. Kara Veba

1347 yılında Orta Doğu'da artan nüfusa bağlı olarak azalmış temizlenme, iklim değişikliği, doğanın tahribatı ve insan hareketlilikleri neticesinde pire ve kemirgenlerin taşınması ile salgın hastalık Avrupa ve Orta Doğu'ya yayılmıştır. Yersinia pestis bakterisi etkindir. 23.840.000 kişinin ölümüne sebep olmuştur (17).

2.1.2. Kolera Salgını (1817)

19. yüzyılın en ölümcül salgını olarak bilinir. Asya ve Hint Okyanusu civarında başlayıp dünyaya yayılmıştır. Etkeni Vibrio Cholerae'dır. Bu salgında 11 milyonun üzerinde insanın öldüğü söylenmektedir (17).

2.1.3. İspanyol Gribi (1918)

20.yy'da modern tıp ortamında meydana gelmiş ilk salgın olma ve ilk gerçek küresel salgın olma özelliği taşır. İnfluenza virüsü H1N1 suşu etkindir. 50 milyonun üzerinde ölümle sonuçlandığı bilinmektedir (17).

2.1.4. Hong Kong Gribi

1968 yılında, biden fazla virüsün bir araya gelerek farklı bir virüsü ortaya çıkarması ile hastalık Hong Kong'da başlayıp tüm dünyaya yayılmıştır. Bir milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur (17).

2.1.5. SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) Salgını

2000'li yıllarda Hong Kong'da ortaya çıkmış tüm dünyaya yayılmıştır. 775 hasta hayatını kaybetmiştir SARS-CoV etkindir (17).

2.1.6. Domuz Gribi (H1N1)

2009 yılında Meksika’da ortaya çıkmış dünyaya yayılmıştır. Kümes hayvanları ve domuzdan köken alan hastalığın etkeni swine influenza virüsüdür (SIV). 18.500 kişinin ölümüne sebep olmuştur (17).

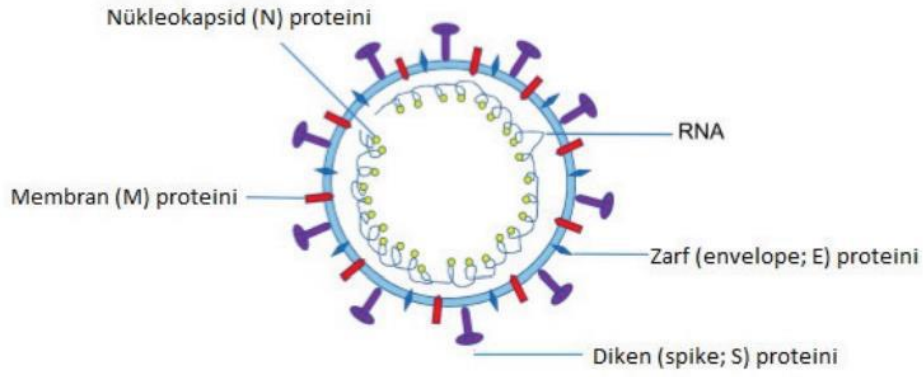
2.1.7. MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu) Salgını

2012 yılında Suudi Arabistan’da ortaya çıkmış Doğu Afrika ve Arap Yarımadası’na yayılım göstermiştir. Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) etkenidir. 2019 itibarıyla DSÖ’ne 2458 vaka bildirilmiş olup, bunlardan 848’i vefat etmiştir. Ayrıca 28 ülke MERS vaka bildirimini yapmıştır (18).

2.2. KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler hayvanlarda en çok kuşlarda ve memelilerde, solunum, sindirim gibi birçok sistemde enfeksiyona neden olurken, insanlarda daha çok solunum yollarını tutan zoonotik bir patojendir. SARS-CoV-2 virüsünden önce 2 ölümcül koronavirüs insan sağlığı açısından büyük tehdit oluşturmuştur. İlki 2002 yılında yarasalardan kaynaklanan Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) etkeni olarak bilinen SARS-CoV olup, atipik pnömoni salgınına yol açarak enfeksiyon Çin’de başlayıp tüm dünyaya yayılmıştır. İkincisi ise 2012’de yarasalardan ve tek hörgüçlü develerden köken alan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) etkeni olarak bilinen MERS-CoV olup, pnömoni salgınına yol açarak Suudi Arabistan’da başlayıp Arap yarımadasına yayılım göstermiştir. Bu 2 ölümcül koronavirüs enfeksiyonundan sonra 2019 yılında deniz ürünlerinden köken aldığı düşünülen Yeni Koronavirüs Hastalığı (Covid19) etkeni SARS-CoV-2 olup, Çin’de başlayarak tüm dünyaya yayılım göstermiştir (19).

Koronavirüsler pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsü olup, taç görünümüne sahiptir. Virüsler arasında en büyük RNA genomuna sahip olup 27-32 kb uzunluğunda genomu mevcuttur (20).



Şekil 1. Koronavirüsün Şematik Yapısı (21).

Koronavirüsler Nidovirales takımında olan Coronaviridae ailesinin bir üyesi olup; Alfa, Beta, Gama ve Delta olmak üzere 4 alt cinse ayrılır. Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler memeli hayvanlardan kaynaklanıp insanlarda hastalık yapar. Gamakoronavirüsler ve deltakoronavirüsler kuşlardan kaynak alır. Betakoronavirüsler için A, B, C, D olmak üzere 4 soy tanımlanmıştır. Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) Merbecovirus (Soy C) alt soyuna, Şiddetli Akut Solunum Sendromu koronavirüsleri (SARS-CoV ve SARS-CoV-2) Sarbecovirus (Soy B) alt soyuna aittir (20,22).

HCoV-229E, HCoV-NL63 ve SARS-CoV gibi bazı koronavirüs türleri S, M, N, E olmak üzere 4 proteini kodlayan gene sahipken, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 türleri S,M,N,E ve HE olmak üzere 5 protein kodlayan gene sahiptir (23).

Koronavirüse sivri uçlarıyla “taç” görünümü veren Spike (S) proteini, konak hücre zarına reseptör aracılığıyla tutunarak virüsün hücre içine girişini sağlar. S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birimi vardır. SARS-CoV-2 virüsünün S protein ile Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörüne tutunarak konak hücreye girdiği bilinmektedir. Aşı ve antikorların hedef noktasıdır (23).

Transmembran (M) proteini viral zarfa şeklini verir ve viral replikasyonda önemli rolü vardır (24,25).

Nükleokapsid (N) proteini viral RNA replikasyon ve translasyonunda görev alır. Ayrıca RNA genomuna bağlı halde bulunan N proteini genomun stabilizasyonunu sağlar (24,25).

Zarf (E) proteini viral patogenezden ve virüsün konak hücre ile birleşip salınmasından sorumludur. Covid19 hastalığının etkeni SARS-CoV-2 virüsünün virülans faktörü olarak tanımlanır (24,25).

Hemaglutinin-esteraz (HE) proteini ise HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 gibi bazı koronavirüs türlerinde bulunur ve konakçı hücredeki reseptöre tutunarak enzimatik reaksiyonlarda görev alır (24,25).

Replikasyon ise konak hücre sitoplazmasında meydana gelir. Virüs hücre içine girişini S protein aracılığı ile ACE-2 reseptörüne bağlanarak yapar. ACE-2 reseptörü vücutta en çok akciğer, gastrointestinal sistem, kalp ve damarlarda bulunur. Virüs hücre içine girdikten sonra konak hücre plazma membranı ile arasında füzyon meydana gelir. Virüsün kendi genomu mRNA işlevi görür, yapısal olan ve olmayan proteinleri kodlar. Replikasyon ve transkripsiyon kompleksi ile yeni olgun SARS-CoV-2'ler konak hücreden salınır (26).

2.3. COVID19

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde pnömoni salgını yaşandı ve nedeninin yeni tip koronavirüs olduğu tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu hastalığa Koronavirüs hastalığı-19 (Covid19) ismi verilirken hastalığa sebep olan virüse SARS-CoV-2 ismi verildi. Covid19 hastalığı hızla dünyaya yayıldı. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildi (1).

Covid19 hastalığına sebep olan virüsün yapılan fitogenetik analizinde Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) virüsü ile aynı alt cinste olup farklı bir betakoronavirüs kategorisinde olduğu tespit edilmiştir. Virüse bu benzerlikten dolayı Şiddetli Akut Solunum Sendromu-2 (SARS-CoV-2) ismi verilmiştir (27).

2.3.2. Epidemiyoloji

Aralık 2019 da Çin'in Wuhan eyaletinde nedeni bilinmeyen pnömoni salgını olduğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bildirilmiştir. İlk vakaların çoğunun toptan canlı hayvan pazarı olarak bilinen Huanan balık pazarı satış yeri kaynaklı olduğu tespit

edilmiştir. Bazı vakaların ise canlı hayvan pazarı teması olmadığı belirlenmiş ve bu durum hastalığın insandan insana bulaşın olduğunu göstermiştir. Çin'in diğer eyaletleri ile Japonya ve Güney Kore'de arka arkaya çıkan vakalar bildirilmiş, kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır. Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (1,28).

14 Haziran 2023 tarih itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada Covid19 ile enfekte kişi sayısı 700 milyondan fazladır ve toplam vefat sayısı 6.943.390 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020'de görülmüş olup Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 14 Haziran 2023 tarih itibarıyla toplam vaka sayısı 17 milyonun üzerindedir ve toplam vefat sayısı 101.419 olarak bildirilmiştir (29).

Her yaş grubu duyarlı bulunmuş olup; öksürme, hapşırma nefes alıp verme esnasında büyük hava damlacıklarının aracılığıyla bulaştığı belirlenmiştir. Ayrıca Covid19'un hızla yayılmasının sebebi olarak asemptomatik ve presemptomatik olan vakaların virüsü bulaştırması düşünülmüştür (30).

Covid19 hastalığının inkübasyon süreci ortalama 5 gün olup, bazı hastalarda 14 güne kadar uzadığı görülmüştür. İnkübasyon süresi boyunca hastalar virüsü başkalarına bulaştırabilir. Viral yükü ne kadar fazla ise inkübasyon süresi o kadar kısadır (31).

2.3.3. Kaynak ve Bulaş Yolu

Çin'in Wuhan eyaletinde bir hayvan pazarı olan Huanan deniz ürünleri satış yeri, Covid19 hastalığının etkeni SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların ortak kaynak yeri olarak düşünülmüştür. Hastanede yatarak tedavi olan ilk 41 kişiden 27'sinin bu pazar ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir (32).

SARS-CoV-2'nin bulaş yolunun, kısa mesafedeki havada bulunan solunum damlacıkları ve aerosol aracılığıyla direkt veya indirekt temas olduğu düşünülmektedir. Covid19 hastalarının 4,8m uzağına kadar alınan hava örneklerinden virüs izole edilmiştir. Hastaların öksürme, hapşırma ve konuşma gibi nefes verme esnasında yaydıkları virüsü yakınında bulunan kişilerin inhalasyon riski bulunduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (33).

2.3.4. Klinik Bulgular

Klinik bulguları ise daha çok, değişen şiddette üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Bazı hastalarda subfebril ateş, miyalji, yorgunluk, boğaz ağrısı, rinore gibi hafif semptomlar görülürken, bazılarında şiddetli ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı, geçmeyen öksürük, hatta çoklu organ yetmezliğine ilerlediği görülmüştür (34,35). Bazı hastalarda da tat ve koku kaybı gibi kemoreseptör bozukluklar görülmüştür (36). Bunların dışında bazı hastalarda gastroenterit, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, kardiyak aritmi, meningoensefalit, sistemik vaskülit, akut troidit gibi solunum yolları dışı belirtiler izlenmiştir (37).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Covid19 hastalarını klinik şiddetine göre 3 gruba ayırmıştır. Bunlardan **ilki** hafif ateş, öksürük, kas ağrısı, halsizlik ile seyreden ve görüntüleme yöntemi yapılırsa pnömoni bulgusuna rastlanılmayan hasta grubudur. **İkincisi** şiddetli grup olup; hızlı progresyon gösteren 24-48 saatte akciğer görüntülemesinde %50'den fazla ilerlemenin görüldüğü, takipne (solunum sayısı>30/dk), istirahat oksijen saturasyonu SpO₂<%93 ile giden bir tabludur. **Üçüncüsü** kritik tip olup; septik şok, Akut Distress Sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği gibi hayati önem taşıyan durumlarla seyreder ve mekanik ventilatör ihtiyacı doğar. Vakaların çoğu şiddetli değildir. Semptomatik olarak hafif- şiddetli arasında seyreden bir klinik ile enfeksiyon geçirilmektedir (38,39).

Klinik bulgunun şiddetine bağlı olarak yapılan laboratuvar ile görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre **ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NHI)** ise hastaları 5 gruba ayırmıştır.

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan sadece SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişiler

Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, anosmi veya disguzi gibi herhangi bir COVID-19 semptomu olan ancak nefes darlığı veya anormal Akciğer görüntülemesi olmayan kişiler

Orta derecede hastalık: Alt solunum yolu hastalığının klinik semptomları veya radyolojik kanıtları ile istirahat oksijen saturasyonu (SpO₂) ≥%94 olan kişiler

Ağır hastalık: İstirahat oksijen satürasyonu (SpO₂) ≤ %94 olan kişiler; arteriyel oksijenin kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı, (PaO₂/FiO₂) <300, solunum sayısı >30/dk veya akciğer infiltratları >%50 olan belirgin takipne ile birlikte olan kişiler

Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ işlev bozukluğu olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığına sahip, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleme eğilimi olan mortalite riski taşıyan kişiler (40).

İleri yaş ve komorbiditelerin varlığının hastalık riskini artırdığı gözlemlenmiştir. Diyabet (DM), Hipertansiyon (HT), Kardiyovasküler Hastalık (KVS), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Kistik Fibrozis (KF), Obezite (BKİ>40), Orak Hücreli Anemi (OHA) gibi hematolojik hastalıklar her yaş grubunda riski artıran faktörlerdir (41).

2.3.5. Laboratuvar Bulguları

Covid19 hastalarının klinik yönetilmesinde kullanılacak bazı hematolojik, biyokimyasal parametrelerde değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Bunların başlıcaları lökositoz, nötrofil, lenfopeni, trombositopeni, azalmış albümin, artmış AST, ALT, artmış kan üre azotu (BUN), artmış kreatinin, artmış laktat dehidrojenaz (LDH), artmış troponin gibi parametrelerde izlenen değişikliklerdir. Artmış D-dimer, artmış sedimentasyon, artmış CRP, artmış ferritin Covid19 hastalarında tanısal değeri olan diğer parametrelerdendir (3).

Lökositler virüs, bakteri gibi patojenleri tanıyıp öldüren periferik kanın şekilli elemanlarıdır. Nötrofil, lenfosit, bazofil, eozinofil, monositler oluşun lökositler lenf, kan dolaşımı ve dokular arası göç etme yeteneğine sahip hareketli kan hücreleridir. Beyaz küre olarak bilinen lökositlerin %55-60'ını nötrofiller, %30-35'ini lenfositler, %5-6'sını monositler, %2-3'ünü eozinofiller ve yaklaşık %0,4'ünü bazofiller oluşturur. Doğuştan bağışıklık yanıtın en önemli parçası olan nötrofiller, enfeksiyon ve enflamasyon bölgesine hızla göç edip fagositoz yaparak ilk hücresel savunmayı üstlenir (42). Covid19 hastalığında ise nötrofil sayısının arttığı ancak fagositoz yeteneğinin bozulduğu çalışmalarla gösterilmiştir. SARS-CoV-2 varlığında artan

nötrofillerden reaktif oksijen radikallerinin salınımı ile oksidatif hasara neden olduğu düşünülmektedir. Böylece nötrofil aracılı alveolar hasar, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ile solunum yetmezliğine giden süreci tetiklediği, nötrofil artışının hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (43).

Ciddi seyreden Covid19 hastalarında nötrofili ve lenfopeniye bağlı olarak artmış nötrofil lenfosit oranı gözlemlenmiş olup, lenfopeni derinliğinin bağışıklığın zayıflığı ile korelasyon gösterdiği, kötü prognoz belirtisi olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada artmış D-dimer ve trombositopeninin varlığı mortalite açısından kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (44). Ayrıca nötrofil lenfosit oranının enfeksiyon dışında kanser, kardiyovasküler hastalık ve IL-6 artışının eşlik ettiği romatolojik hastalıklarda da inflamasyonun bir bulgusu olarak artış gösterdiği bilinmektedir (9). Başka bir çalışmada kanser hastalarında yapılan bir meta-analizde prognozu öngerebilmek için tek başına lenfosit sayısı ve nötrofil sayısına bakmaktansa NLR, PLR gibi oranlara bakmanın daha güvenli sonuçlar verebileceği sonucuna ulaşılmıştır (45). Yine birçok çalışmada artmış nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi biyokimyasal belirteçlerin Covid19'un ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (46–48).

Ferritin, oksidatif strese bağlı olarak şiddetli enfeksiyon ve eşlik eden inflamasyon varlığında artış gösteren akut faz reaktanı olarak bilinir. Şiddetli Covid19 hastalarında da hastalığın şiddetinin artması ile ferritinin aşırı arttığı görülmüş olup tanısal değeri olan parametrelerdendir (49,50). Bazı çalışmalarda CRP ve ferritin arasında uyumlu bir korelasyon olduğu tespit edilmiş ve CRP düştükçe ferritin de düştüğü görülmüştür (51).

Prokalsitonin Covid19 hastalarında sekonder bir bakteriyel enfeksiyon varlığında, daha çok yoğun bakım ihtiyacı olanlarda yükselen bir akut faz reaktanı olarak düşünülmektedir. Komplike olmayan Covid19 hastalarında normal aralıkta bulunmuştur (52).

2.3.6. Sitokin Fırtınası

Covid19 hastalığının ölümcül olmasının sebebi şiddetli, pnömoninin artmış nötrofil, interlökin ve inflamatuvar sitokinler aracılığıyla artmış alveolar hasar ile

ARDS'ye ilerlemesidir. Ortaya çıkan hipoksi tablosunun çoklu organ yetmezliğinin gelişmesine neden olur. Covid19 hastalarında görülen bu sitokin fırtınası sendromu (CRS) tablosunda IL 1 beta, IL6, TNF alfa, IFN gama gibi Th1 yanıtı oluşturan sitokinlerin çokça artmış olduğu görülmektedir. Sitokin fırtınasında koagülasyon kaskadının aktifleşmesi mikrotrombüs oluşmasına neden olur. Doku hipoksisi ile sonuçta doku harabiyetini artırarak kliniğin kötüleşmesini hızlandırdığı ve yaşamı tehdit ettiği görülmüştür (53).

2.3.7. Görüntüleme Yöntemleri

Covid19 hastalarının klinikte sık rastlanan bulgusu pnömonidir. Bu nedenle pnömoni düşündürülen ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomları olan hastaların hastalığının şiddeti belirlenmesi ve klinik yönetiminin etkin şekilde yapılabilmesi için Akciğer grafisi ve/ veya Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (Toraks BT) çekilmesi gerekmektedir. Hafif vakalarda ve hastalığın erken evresinde bu yöntemlerin normal olabileceği unutulmamalıdır. Şiddetli ve kritik hasta grubunda Akciğer grafisi ve Toraks BT görüntüleme yöntemlerinde, yaygın bilateral periferik ve alt zonlarda buzlu cam opasitelerinin görülmektedir (54). Bu bulgular Covid19 da olduğu gibi diğer viral pnömonilerde de görülebilir (55).

Enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık ilk 4 gün en sık anormal görüntüleme yöntemi bulgusu buzlu cam görünümü olup, sonraki 4 günde buzlu cam görünümü sayısı ve büyüklüğü daha da artmış bir şekilde karşımıza çıkar ve bu durum 'Çılgın döşeme' olarak adlandırılır. Sonraki 4 günde ise (yaklaşık 9-13. günler) zirve yaparak yaygın buzlu cam görünümü ve konsolide alanların görülmesi beklenmektedir. Segmental ve subsegmental buzlu cam görünümleri ise en sık görülen diğer bulgulardır. İyileşme döneminde bu lezyonlar fibrotik bant olarak değişime uğrar veya kaybolurlar (56,57). Huang ve arkadaşları bir yazılım ile 126 Covid19 hastasında görüntüleme opasite alanların yüzdesini ölçmüştür. Klinik olarak da hastalığın şiddetini hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak 4 sınıfa ayırarak görüntüleme opasite alan yükünü karşılaştırmışlardır ve ikisi arasında korelasyon gösteren bir artış gözlemlemişlerdir (58).

2.3.8. Tanı ve Tanıda Kullanılan Testler

Covid19 hastalığını akla getiren herhangi bir semptomun olması ve olgudan şüphe duyulması tanının ilk basamağını oluşturur. Ateş öksürük, nefes darlığı klasik semptomları olarak görülse de boğaz ağrısı, tat ve koku kaybı, burun akıntısı, kas eklem ağrıları gibi semptomlar üzerine birçok vaka bildirilmiştir (34–36).

Covid19'dan şüphelenilen olgularda kesin tanı; nasofaringeal ve/veya orofaringeal sürüntü, balgam, bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirasyon ile alınan üst ve alt solunum yolu örneğinde revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2 virüsüne ait RNA'nın gösterilmesi ile konur. Yapılan bir çalışmada RT-PCR pozitifliğinin en çok bronkoalveolar lavaj yöntemiyle saptandığı bildirilmiştir (59). Covid19 hastalarında semptom başladıktan 5-6 gün sonrasında üst ve alt solunum yolları örneklerinde yüksek miktarda viral yüke rastlanmıştır (60). Negatif sonuç geldiğinde ise tanı dışlanamaz, yanlış negatiflik olarak bilinen bazı durumlar söz konusu olabilir. Yetersiz örnek alınması, örneğin uygun şekilde saklanıp uygun koşullarda gönderilmemesi, enfeksiyonun erken ya da geç dönemde alınmış olması, virüsün dalgalı dağılım göstermesi bu durumlardan bazılarıdır (59,61).

Covid19 enfeksiyonunun başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra pozitifleşen antikorların (IgA, IgM, IgG) belirlenmesi için yapılan serolojik testlerin tanıda kullanılması önerilmemektedir. Serolojik testlerin daha çok RT-PCR ile yanlış negatiflik saptanan hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla veya hastalığın geçmişi ve geleceğini araştırmak amacıyla kullanılacak testler olduğu düşünülmektedir. Oluşan antikorların kalıcılığı, koruyuculuğu ve koruma süresi tam olarak bilinmemektedir (61,62).

2.3.9. Covid19 Hasta Yönetimi

12 Nisan 2022 tarihli T.C Sağlık Bakanlığı'nın çıkardığı Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi'ne göre;

2.3.9.1. Komplike olmamış hasta yönetimi

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24 , SpO₂ > 93 oda havasında)

ve

b. Akciğer filmi ve/veya Akciğer tomografisi normal olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

PCR testi için nasofaringeal solunum örneği alınır. Hastalığı hafif atlatan ve pnömoni düşündürülen bulgusu olmayan bu hastalar için antibiyoterapi önerilmez. Evinde izolasyon önerilir. Genel durumunda kötüleşme olursa hasta yeniden değerlendirilir.

2.3.9.2. Pnömonili Hasta Yönetimi

2.3.9.2.1. Hafif-Orta seyirli pnömoni

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO₂>90 üzerinde olan,

ve

b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar

PCR testi için nasofaringeal solunum örneği alınır.

» **Hafif seyirli pnömoni olarak değerlendirilen ve şu ölçütleri taşıyan olası vaka;**

» Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya CRP>10mg/L x Normal değer üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan

ve

» Solunum sayısı < 24/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi > %93 olan hastalar

ve

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

Bu hastalara, genel durumlarında kötüleşme olması durumunda hastaneye tekrar gelmeleri gerektiği söylenerek hastane dışında izleme alınır. Yukarıdaki

ölçütlere uymayan ve özellikle solunum sayısı ≥ 24 /dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi $\leq \%93$ olan hastaların yatırılarak izlenmesi tercih edilmelidir. Hafif-orta pnömoni olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara klinik bulguları doğrultusunda uygun tedaviler başlanır.

***Evde izlem kararı alınan hafif-orta seyirli pnömoni olgularından ≥ 65 yaş olanlar, bağışıklığı baskılanmışlar (HIV’le enfekte olanlar, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar, bağışıklığı baskılanmış diğer konaklar), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve diğer kronik akciğer hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, demans, Alzheimer hastalığı, Down sendromu, orak hücreli anemi, talasemi, serebrovasküler hastalık, mental sağlık sorunları (şizofreni vb) gibi komorbiditesi olanlar, obez, sigara içicisi, madde bağımlılığı ve gebe olanlarda hastalığın daha ağır seyredebilme riski yüksektir. Bu nedenle hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve evde takiplerinin daha yakından yapılması önerilir.

2.3.9.2.2. Ağır pnömoni

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥ 30 /dakika) ve oda havasında SpO2 düzeyi $\leq \%90$ ’ın altında olan

ve

b. Akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

PCR testi için solunum yolu örneğini alır. Aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda yoğun bakım ünitesine yatış açısından değerlendirilmek üzere yoğun bakım konsültasyonu istenir. Hastaların yoğun bakıma yatışına yoğun bakım sorumlu hekimi ile birlikte karar verilir.

2.3.9.3. Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar

»Dispne ve solunum distressi olan »Solunum sayısı ≥ 30 /dk »PaO₂/FiO₂ < 300 olan »İzlemde oksijen ihtiyacı artış gösteren

»5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂ < %90 veya PaO₂ < 70 mmHg olan

» Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100/dk

» Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immunsupresyonu olan hastalar

» Troponin yüksekliği ve aritmi

» Laktat > 2 mmol

» Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Bu kriterlere sahip hastaların değerlendirilmesi için yoğun bakım sorumlu hekimlerinden konsültasyon istenmesi önerilir. Yoğun bakım ünitesine yatış kararı yoğun bakım sorumlusu ile birlikte verilir (63).

2.3.10. Takip ve Tedavi

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid19 hastalığının henüz kanıtlanmış bir tedavisi yoktur. Pandeminin başlarında Covid19 bilgisi ve tedavi yaklaşımı oldukça sınırlıydı. O günden bu yana dünya çapında birçok klinik araştırmacının yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla hem tedavi seçenekleri hem de aşı geliştirilmesi açısından bir hayli yol katedildi (64).

Covid19 hastalığının klinik şiddetine göre FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı tedavide kullanılan başlıca ilaçlar; antiviral ilaçlar (molnupiravir, remdesivir), anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, bebtelovimab), anti-enflamatuar ilaçlar (deksametazon), immünomodülatör ajanlar (barisitinib, tocilizumab) şeklinde gruplandırılmıştır (65).

2.3.10.1. Antiviral tedaviler

Remdesivir, FDA onaylı, Covid19 hastalığının tedavisi için geliştirilmiş bir antiviraldir ve RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. İnvitro şartlarda Covid19 hastalığına karşı etkinliği gösterilmiş olsa da hastalar üzerinde yapılan çalışmalarla mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastanede yatış süresinde ve mortaliteye gidiş oranlarında anlamlı değişiklik olmadığını göstermişlerdir (66–68).

Molnupiravir, Covid19 hastalığının etkeni SARS-CoV-2 virüsünün replikasyonunu bloke eder. Singh ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ayaktan tedavi edilen hastalarda hastaneye yatış süresi ve mortalite riskinde anlamlı düşüş gözlenmiş olup, orta şiddetli Covid19 olgularında hastaneye yatış süresi ve mortalite riskinde anlamlı fark görülmemiştir (69).

2.3.10.2. Antikoagülan tedavi

Covid19 hastalığında D-dimer yüksekliği, fibrinojen yüksekliği ve pıhtılaşma bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bu durum pulmoner emboli ve venöz tromboemboli (VTE) açısından risk oluşturmaktadır ve kötü prognoz göstergesidir (70).

Şiddetli ve kritik Covid19 hastalarında Venöz Tromboemboli (VTE) açısından profilaksi ve tedavi amacıyla Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda Covid19 hastalarında DMAH kullanımının azalmış mortalite riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DMAH kullanılırken kontrendike olduğu durumlar (trombositopeni varlığı, aktif kanama ve fibrinojen düşüklüğü) unutulmamalıdır (70,71).

2.3.10.3. İmmünmodulator tedavi

2.3.10.3.1. IL1 ve IL6 Aantagonistleri (Anakinra ve Tocilizumab)

Anakinra; IL1 antagonisti olup romatolojik hastalıklar başta olmak üzere otoinflamatuvar hastalıklar için onaylıdır, sitokin fırtınası yaşandığı durumlarda onay dışı kullanılır. Pasin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Covid19 hastalarında kullanılması ile mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (72).

Tocilizumab; Monoklonal antikor olup IL6 reseptörlerini inhibe eder. Romatolojik hastalık, sitokin fırtınası gibi hiperimmün yanıtın olduğu durumlarda kullanılan FDA onaylı ilaçtır. Antoran ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada şiddetli Covid19 hastalığında ilk 48 saatte steroid ile birlikte kullanıldığında sağkalıma olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (73).

2.3.10.3.2. Barisitinib

Janus kinaz inhibitörü (JAK) olup romatoid artrit tedavisinde kullanılan FDA onaylı bir ajandır. Covid19 hastalığında oluşan enflamasyonda IL6, IFN-gama gibi JAK1/2 bağımlı sitokinleri inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir (74,75).

2.3.10.3.3. Deksametazon

TNF-alfa, interferon-gama, IL1, IL6, IL8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini bloke ederken, IL10 ve lipokortin-1 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna yol açarak imünesupresif ve antiinflamatuvar etki gösterir. Covid19 hastalığında prognozun sitokinlerdeki artış ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir (7,76). Steroidler antiinflamatuvar etkileri nedeniyle Covid19 hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarla yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacını aynı zamanda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (77–79).

2.3.10.4. Monoklonal antikorlar

SARS-CoV-2'ye taç görünümünü veren Spike (S) proteini hedef alınarak geliştirilme aşamasında olan ilaçlar olup, başlıcalarını bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, bebtelovimab oluşturur. Monoklonal antikolar üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir (80).

2.3.11. Aşılar

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre protein bazlı aşılar, viral vektörler, nükleik asitler, inaktif virüsler, canlı ve etkinliği azaltılmış virüsler ile virüs benzeri parçaları baz alarak geliştirilmiş aşılar olmak üzere dünyada 200 aşı klinik olarak uygulanarak geliştirilmektedir (81). Ülkemizde mRNA aşısı olarak Biontech/ Pfizer,

inaktif aşı olarak Sinovac/CoronoVac ve nonreplikatif viral vektör aşısı olan Sputnik V acil kullanım onayı almıştır, 19 aşı prelinik olarak geliştirilme aşamasındadır (82).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması retrospektif olarak Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Etik Kurulu'nun 2012-KAEK-15/2674 numaralı onay belgesi ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır (Ek-1).

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif, kesitsel, analitik olarak planlandı. Çalışmaya 1 Mart 2020-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran RT-PCR pozitifliği saptanan ve/veya Toraks BT'de Covid19 ile uyumlu bulguları olan Covid19 tanısı almış, tahlilleri tam olan, 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Vakalar eş zamanlı olarak Pandemi Polikliniği'nde ayaktan tedavi edilen ile İntaniye Servisi ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi edilen hastalar dahil edildi. Kontrol grubu için de eş zamanlı Aile hekimliği polikliniğine başvuran, aktif şikayeti olmayan, rutin kontrolü için başvurmuş, 18 yaş üstü hastalardan rastgele seçildi.

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 1- Tahlilleri eksik olan hastalar
- 2- 18 yaşından küçük hastalar
- 3- Dahil edilme kriterlerinden bir veya daha fazlasını sağlamayan hastalar,
- 4-Tekrarlayan pandemi polikliniği başvurusu olan önce ayaktan tedavi alıp sonrasında klinik kötüleşmeyle yatarak tedavi alan hastalar tekrar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYDEDİLMESİ

Bu çalışmada kullanılan hastalar eş zamanlı olarak Pandemi Polikliniği'nde ayaktan tedavi edilen ile İntaniye Servisi ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir. Hastaların ilk kan tahlilleri ele alınmıştır. Ayaktan grubunun ilk tanı aldığı günün ilk kan tahlili, s

ervis grubunun yatıştaki ilk kan tahlili, yoğun bakım grubunun yoğun bakımdaki ilk kanları hastane sisteminden çekilmiştir. Kontrol grubu için retrospektif olarak hastane içi Aile hekimliği polikliniğine eş zamanlı başvuran 18 yaş üstü, Covid19 şüphesi olmayan, rutin kontrolünü yaptıran bireylerden rastgele seçilmiştir. Hastalara ait veriler, gerekli istatistiksel analizler gerçekleştirilmek üzere oluşturulan veri tabanına (Excel ve SPSS) kaydedilmiştir. Tez çalışmasında kullanılan vakaların kayıt işlemi hasta dosyaları ve hastane içi bilgi yönetim sisteminde yer alan veriler ile gerçekleştirilmiştir ve kontrolleri yapılarak doğrulanmıştır. Veri tabanında yer alan veriler; hasta dosya no, yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), doğum tarihi, sigara (içiyor/içmiyor), hemoglobin (g/dL), lökosit (bin/mcl), nötrofil sayısı (bin/mcl), platelet sayısı (bin/mcl), lenfosit sayısı (bin/mcl), kreatinin (mg/dL), BUN (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L), LDH (U/L), CRP (mg/L), Sedimentasyon, D-dimer (mg/L), Ferritin, Troponin (ng/L), Prokalsitonin, hasta sonuç durumu (şifa ile taburcu, vefat, diğer) mevcuttur.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler SPSS versiyon 22.0 (Chicago, ABD) paket program kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sayısal değişkenler ise ortalama, standart sapma, medyan, en küçük ve en büyük değer ile çeyreklerarası aralık (ÇAA) kullanılarak gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Varyansların homojenitesi Levene testi ile değerlendirilmiştir. İki den fazla bağımsız gruba ait sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik koşulların sağlandığı durumlarda ANOVA, sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Post hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Korelasyon analizlerinde parametrik koşulların sağlanamaması nedeniyle Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve Pandemi Polikliniği'ne başvuran kontrol grubu ve ayaktan tedavi edilen hastalar ile İntaniye Servisi ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi edilen hastalardan oluşan grupların her birinde eşit ve 165'er hasta olacak şekilde toplam 660 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 348'i (%52.7) erkek, 312'si (%47.3) kadındı. Hastaların yaşları en küçük 19 ile en büyük 92 aralığında olmak üzere ortalama 52.9 (± 16.2) idi. Toplam 207 (%31.4) hastada sigara kullanım öyküsü vardı. Tüm hastaların 529'unun (%80.1) taburcu edildiği, vefat eden hasta sayısının ise 114 (%17.3) olduğu gözlemlendi (Tablo 1). Tüm hasta grubuna ait laboratuvar değerlerinin dağılımları da Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve bazı klinik özellikleri

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Grup		
Kontrol	165	%25
Ayaktan	165	%25
İntaniye Servisi	165	%25
Yoğun Bakım	165	%25
Cinsiyet		
Erkek	348	%52.7
Kadın	312	%47.3
Sigara Öyküsü		
Yok	453	%68.6
Var	207	%31.4
Son Durum		
Taburcu	529	%80.1
Vefat	114	%17.3
Diğer	17	%2.6
Toplam	660	%100

Tablo 2. Tüm çalışma grubunun yaş ve laboratuvar parametrelerinin dağılım özellikleri

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	En Küçük Değer	En Büyük Değer
Yaş	52.9	16.2	51	19	92
Beyaz küre	8.37	8.37	7.2	0.7	193.9
Nötrofil #	6.19	4.01	5.03	0.56	31.8
Bazofil #	0.026	0.032	0.02	0.0	0.5
Eozinofil #	0.06	0.094	0.02	0.0	0.73
Monosit #	0.434	0.4	0.38	0.01	8.48
Lenfosit #	1.54	4.5	1.15	0.14	114
^aTrombosit	235	81	226	30	684
Hemoglobin	13.6	1.98	13.8	1.4	18.6
Hematokrit	41.5	5.49	42	25.1	57.3
Üre	39.5	26.6	32.1	8	263
Kreatinin	1.05	0.64	0.93	0.39	8.02
AST	46.2	144.5	25	9	3008
ALT	38.3	93.3	23	3	2060
LDH	339.5	233.6	254.5	16	150
Sedimentasyon	39.2	31.9	29	1	2384
CRP	64.5	82.7	27.5	1	563
D-Dimer	1983.1	7939.5	500	23	139940
Ferritin	472.5	1179.9	168	1	16755
Troponin	90.9	905.9	2.82	1.5	16485
Prokalsitonin	2.03	12.5	0.09	0.01	190.9
NLR	7.37	9.21	4.28	0.03	106.9
^bPLR	248.3	207	181	1.93	1848.7

^a Trombosit sayısı gerçek trombosit sayısının 1/1000'i şeklinde gösterilmiştir.

^b PLR, gerçek trombosit sayısının 1/1000'inin lenfosit sayısına oranı şeklinde gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; kontrol grubundaki hastaların 88'inin (%53.3), ayaktan grubundaki hastaların 90'ının (%54.5), servis hastalarının 78'inin (%47.3) ve yoğun bakım hastalarının 92'sinin (%55.8) erkek olduğu görüldü. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.420$). Sigara öyküsü açısından değerlendirildiğinde: sigara öyküsü bulunma sıklığı sırasıyla kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için %31.5, %32.7, %31.5 ve %29.7 idi ve yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0.949$). Gruplar son durumları açısından değerlendirildiğinde, kontrol, ayaktan ve servis gruplarında hiç vefat yokken, yoğun bakım grubunda vefat eden hasta sayısı 114'tü (%69.1). Ayrıca servis grubunda 1 (%0.6), yoğun bakım grubunda ise 16 hasta (%9.7) farklı bir merkeze sevk edilmişti. Bu veriler analiz edildiğinde gruplar arasında gözlenen farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde bu farklılığın da beklendiği şekilde yoğun bakım grubundan kaynaklandığı görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve bazı klinik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Gruplar				p değeri
	Kontrol	Ayaktan	İntaniye Servisi	Yoğun Bakım	
Cinsiyet					
Erkek	88 (%53.3)	90 (%54.5)	78 (%47.3)	92 (%55.8)	0.420
Kadın	77 (%46.7)	75 (%45.5)	87 (%52.7)	73 (%44.2)	
Sigara Öyküsü					
Yok	113 (%68.5)	111 (%67.3)	113 (%68.5)	116 (%70.3)	0.949
Var	52 (%31.5)	54 (%32.7)	52 (%31.5)	49 (%29.7)	
Son Durum					
Taburcu	165 (%100)	165 (%100)	164 (%99.4)	35 (%21.2)	<0.001
Vefat	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	114 (%69.1)	
Diğer	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0.6)	16 (%9.7)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları; kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 41.7 (± 9.1), 45.9 (± 10.4), 55.5 (± 15.9) ve 68.9 (± 13.1) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) ve post hoc analizlerde her dört grubun da yaş ortalamalarının birbirinden anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların beyaz küre değerlerinin medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 7.1 (2), 6 (4.2), 7.2 (4.4) ve 10 (6.1) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde 'kontrol' ve 'ayaktan' grupları ile 'kontrol' ve 'servis' grupları arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi.

Hastaların nötrofil sayılarının medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 4.08 (1.66), 3.95 (3.72), 5.81 (3.82) ve 8.73 (5.83) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde sadece 'kontrol' ve 'ayaktan' grupları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi.

Hastaların lenfosit sayılarının medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 2.13 (0.83), 1.17 (0.42), 0.92 (0.59) ve 0.62 (0.51) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da lenfosit sayılarının birbirinden anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların trombosit sayılarının (gerçek trombosit sayısı/1000) medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 237 (69), 212 (74), 224 (128) ve 229 (106) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde sadece 'kontrol' ve 'ayaktan' grupları arasındaki farklılığın anlamlı olduğu gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hemogloblin düzeyi ortalamaları; kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 14.4 (± 1.9), 14.1 (± 1.8), 13.4 (± 1.8) ve 12.6 (± 1.9) olarak bulundu. Gruplar arasında hemogloblin düzeyi ortalamaları açısından gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) ve post hoc analizlerde sadece 'kontrol' ve 'ayaktan' grupları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi.

Hastaların hematokrit düzeyi ortalamaları; kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 43.9 (± 4.3), 43.2 (± 4.6), 40.7 (± 5.3) ve 38.1 (± 5.7) olarak bulundu. Gruplar arasında hematokrit düzeyi ortalamaları açısından gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde sadece ‘kontrol’ ve ‘ayaktan’ grupları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi.

Hastaların kreatinin düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 0.91 (0.23), 0.95 (0.27), 0.91 (0.29) ve 0.96 (0.53) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.046$). Post hoc analizlerde sadece ‘kontrol’ ve ‘yoğun bakım’ grupları arasındaki farklılığın anlamlı olduğu gözlemlendi.

Hastaların AST düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 20 (6), 22 (8), 33 (27) ve 42 (37) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde sadece ‘kontrol’ ve ‘ayaktan’ grupları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi.

Hastaların ALT düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 18 (13), 20 (12), 30 (34) ve 31 (34) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde ‘kontrol’ ve ‘ayaktan’ grupları ile ‘servis’ ve ‘yoğun bakım’ grupları arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi.

Hastaların LDH düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 192 (36), 212 (59), 332 (136) ve 525 (285) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da LDH düzeylerinin birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların sedimentasyon düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 8 (7), 16 (14), 54 (36) ve 73 (41) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da sedimentasyon düzeylerinin birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların CRP düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 2 (3), 13 (22), 69 (85) ve 114 (127) olup, aradaki farklılık

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da CRP düzeylerinin birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların D-dimer düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 200 (150), 400 (430), 600 (740) ve 1350 (3160) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da D-dimer düzeylerinin birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların ferritin düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 48 (74), 87 (123), 397 (470) ve 658 (1004) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da ferritin düzeylerinin birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların troponin düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 2.5 (0), 2.5 (0.76), 3.36 (5.35) ve 17.8 (51.54) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde sadece 'kontrol' ve 'ayaktan' grupları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı, diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece servis ve yoğun bakım gruplarında yer alan hastaların prokalsitonin verileri mevcuttu. Servis grubundaki hastaların prokalsitonin düzeyi medyanı 0.04 (0.07), yoğun bakım grubundaki hastaların prokalsitonin düzeyi medyanı ise 0.19 (0.54) idi. Yapılan analiz sonucunda her iki grup arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Hastaların NLR düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 1.82 (0.81), 3.07 (3.05), 6.25 (4.88) ve 12.94 (13.15) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da NLR düzeylerinin birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi.

Hastaların PLR düzeyi medyanları, kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırasıyla 108.6 (46.6), 163.3 (80.5), 250 (169.2) ve 371.1 (277.5) olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Post hoc analizlerde her dört grubun da PLR düzeylerinin birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve laboratuvar parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Gruplar				p değeri
	Kontrol (n:165)	Ayaktan (n:165)	İntaniye Servisi n:165	Yoğun Bakım (n:165)	
Yaş	41.7 (±9.1)	45.9 (±10.4)	55.5 (±15.9)	68.9 (±13.1)	<0.001
Beyaz küre	7.1 (2)	6 (4.2)	7.2 (4.4)	10 (6.1)	<0.001
Nötrofil #	4.08 (1.66)	3.95 (3.72)	5.81 (3.82)	8.73 (5.83)	<0.001
Lenfosit #	2.13 (0.83)	1.17 (0.42)	0.92 (0.59)	0.62 (0.51)	<0.001
^a Trombosit	237 (69)	212 (74)	224 (128)	229(106)	<0.001
Hemoglobin	14.4 (±1.9)	14.1 (±1.8)	13.4 (±1.8)	12.6 (±1.9)	<0.001
Hematokrit	43.9 (±4.3)	43.2 (±4.6)	40.7 (±5.3)	38.1 (±5.7)	<0.001
Kreatinin	0.91 (0.23)	0.95 (0.27)	0.91 (0.29)	0.96 (0.53)	0.046
AST	20 (6)	22 (8)	33 (27)	42 (37)	<0.001
ALT	18 (13)	20 (12)	30 (34)	31 (34)	<0.001
LDH	192 (36)	212 (59)	332 (136)	525 (285)	<0.001
Sedimentasyon	8 (7)	16 (14)	54 (36)	73 (41)	<0.001
CRP	2 (3)	13 (22)	69 (85)	114 (127)	<0.001
D-Dimer	200 (150)	400 (430)	600 (740)	1350 (3160)	<0.001
Ferritin	48 (74)	87 (123)	397 (470)	658 (1004)	<0.001
Troponin	2.5 (0)	2.5 (0.76)	3.36 (5.35)	17.8 (51.54)	<0.001
Prokalsitonin	NA	NA	0.04 (0.07)	0.19 (0.54)	<0.001
NLR	1.82 (0.81)	3.07 (3.05)	6.25 (4.88)	12.94 (13.15)	<0.001
^b PLR	108.6 (46.6)	163.3 (80.5)	250 (169.2)	371.1 (277.5)	<0.001

* Veriler gösterilirken analizde kullanılan testler göz önünde bulundurularak; normal dağılım özellikleri gösteren değişkenler için ortalama (± standart sapma), normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise medyan (çeyreklerarası aralık) kullanılmıştır.

^a Trombosit sayısı gerçek trombosit sayısının 1/1000'i şeklinde gösterilmiştir.

^b PLR, gerçek trombosit sayısının 1/1000'inin lenfosit sayısına oranı şeklinde gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların NLR ve PLR düzeylerinin yaş, beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, kreatinin, LDH, sedimentasyon, CRP, D-dimer, ferritin, troponin ve prokalsitonin düzeyleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Buna göre; NLR düzeyinin söz konusu diğer parametrelerin hepsi ile de anlamlı ölçüde korelasyon gösterdiği gözlemlendi. Özellikle CRP, LDH ve sedimentasyon, bu değişkenler arasında en yüksek korelasyon katsayısına sahip olup, orta düzeyde korelasyon göstermiştir. NLR ile en düşük korelasyon gösteren parametre kreatinindir. Hemoglobin ve hematokrit ise NLR ile ters korelasyon gösteren parametrelerdir. PLR ile yapılan analizlerde ise, kreatinin hariç yine tüm parametreler ile anlamlı düzeyde korelasyon gözlemlenmiş, yine sedimentasyon, CRP ve LDH NLR gibi PLR ile de ilişki düzeyi en yüksek olan ve yine orta düzeyde korelasyon gösteren parametrelerdir. Yine hemoglobin ve hematokrit PLR ile de ters yönde anlamlı korelasyon göstermiştir. Korelasyon analizi sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların NLR ve PLR düzeylerinin, yaş ve diğer laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	NLR		PLR	
	Spearman's rho	p değeri	Spearman's rho	p değeri
Yaş	0.493	<0.001	0.450	<0.001
Beyaz küre	0.538	<0.001	0.169	<0.001
Hemoglobin	-0.250	<0.001	-0.360	<0.001
Hematokrit	-0.283	<0.001	-0.375	<0.001
Kreatinin	0.101	0.01	-0.045	0.245
LDH	0.645	<0.001	0.557	<0.001
Sedimentasyon	0.639	<0.001	0.619	<0.001
CRP	0.698	<0.001	0.598	<0.001
D-Dimer	0.579	<0.001	0.502	<0.001
Ferritin	0.591	<0.001	0.479	<0.001
Troponin	0.491	<0.001	0.358	<0.001
Prokalsitonin	0.324	<0.001	0.201	<0.001

5. TARTIŞMA

Covid19 tanısı alan hastaların prognozunu belirlemek, mortaliteyi öngörebilmek, servis veya yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığına karar verebilmek önem arz etmektedir. Hastaları değerlendirirken anamnez ve klinik bulgularından sonra en önemli biyobelirteçleri laboratuvar sonuçları ve görüntüleme yöntemleridir. Hastaların etkin bir şekilde klinik yönetiminin sağlanabilmesi için laboratuvar sonuçlarını doğru yorumlayabilmek gerekmektedir.

Covid19 hastalığının pandemiden bu yana halen kabul edilmiş net bir tedavi protokolü yoktur. Ayrıca bu hastaların takibinde kullanılabilecek kesin bir laboratuvar bulgusu da yoktur. Ancak yapılan çalışmalarla bazı hematolojik değerlerin bu hastalarda ön plana çıktığı görülmüştür. Lenfopeni sık rastlanan bulguların başında gelir (83). Lenfositler, virüse karşı savaşan bağışıklık yanıtın bir parçasıdır. Artan inflamasyon ve azalan CD4 T lenfositleri ile orantılı olarak hücresel bağışıklığın azaldığı gösterilmiştir (44).

NLR ve PLR ise sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak nötrofil, lenfosit ile platelet sayısından türetilen kolay ulaşılabilir, ucuz, tekrar edilebilir bir yöntemdir. Kanser hastalarında yapılan bir meta-analizde prognozu öngerebilmek için tek başına lenfosit sayısı ve nötrofil sayısına bakmaktansa NLR, PLR gibi oranlara bakmanın daha güvenli sonuçlar verebileceği sonucuna ulaşılmıştır (45). Yaşlı olmayan ve ek hastalığı olmayan Belçikalı bireylerde yapılan bir çalışmada ortalama NLR değeri 1,65 olduğu saptanmıştır (84). Başka bir çalışmada ise sağlıklı Güney Kore popülasyonunda ortalama NLR her yaş grubunda 1,65 olarak bulunmuştur (85). Bu çalışmada 23-65 yaş aralığında bakılan aktif şikayeti olmayan ama komorbidite açısından dışlanmamış hastalarda bakılan ortalama NLR değeri 1,82 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar göstermiştir ki farklı etnik gruplarda ve sağlıklı bireylerde ortalama NLR değeri birbirine benzer şekilde seyretmektedir. Enflamasyon ile ilişkili sepsis, kanser, pnömoni gibi hastalıkların prognoz öngörüsü ve hastalığının şiddetini belirlemede artmış NLR ve PLR değerleri kullanılmıştır (10–12). Yine birçok çalışmada artmış nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi

biyokimyasal belirteçlerin Covid19 un ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,14).

Çalışmamıza 21 aylık süreçte Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve Covid19 tanısı alarak ayaktan tedavi edilen ile servis ve yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne eş zamanlı olarak başvuran 18 yaş üstü, aktif şikayeti olmayan, rutin kontrolüne başvurmuş, Covid19 şüphesi olmayan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların başvurudaki ilk kan tahlili ile servis ve yoğun bakım ünitesine yatıştaki ilk kan tahlilleri göz önüne alınmıştır. Sağlıklı, ayaktan, servis ve yoğun bakım hastalarını içeren kapsamlı bir çalışmadır.

Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, sigara içiyor/içmiyor durumları ile kan parametrelerinden Beyaz küre, Hemoglobün, Hematokrit, Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı, Platelet sayısı, Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Üre, Kreatinin, AST, ALT, LDH, CRP, Sedimantasyon, D-dimer, Ferritin, Troponin, Prokalsitonin (sadece servise ve yoğun bakım ünitesine yatarak tedavi olan hasta gruplarında) değerleri yer alıyor. Eş zamanlı yapılan birçok çalışma bu değerlerin birkaçını baz alınarak yapılmıştır. Çalışmamız bu anlamda da kapsamlı bir değerlendirme olmuştur.

Çalışmamıza kontrol, ayaktan, servis, yoğun bakımdan oluşan grupların her birinde eşit ve 165'er hasta olacak şekilde toplam 660 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların 348'i (%52.7) erkek, 312'si (%47.3) kadındı. Hastaların yaşları en küçük 19 ile en büyük 92 aralığında olmak üzere ortalama 52.9 (± 16.2) idi. Toplam 207 (%31.4) hastada sigara kullanım öyküsü vardı. Tüm hastaların 529'unun (%80.1) taburcu edildiği, vefat eden hasta sayısının ise 114 (%69.1) olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında yaşın arttıkça hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak servise ve yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacının arttığı, gruplar arası anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; kontrol grubundaki hastaların %53.3'nün, ayaktan grubundaki hastaların %54.5'nin, servis hastalarının %47.3'nün ve yoğun bakım hastalarının %55.8'nin erkek olduğu

görülmüştür. Gruplardaki cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yapılan bir retrospektif kohort çalışmasına göre yaş ve erkek cinsiyet, mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (86).

Başka bir çalışmada ileri yaş, hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada tüm hastaların yarısından biraz fazlası erkek ve ciddi vakalarda erkeklerin oranı ciddi olmayan vakalardan daha yüksek olarak bulunmuştur (87).

Grasselli ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ileri yaşlı, erkek Covid19 hastalarının artmış mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (88).

Çalışmamıza katılan hastaların Lenfosit Sayısı, Sedimantasyon, CRP, LDH, Ferritin, D-dimer düzeylerine bakıldığında kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım olmak üzere her 4 grup içinde karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmiştir. Hastalığın şiddeti ile lenfosit sayısının ters korelasyon ve Sedimantasyon, CRP, LDH, Ferritin, D-dimer'in pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Shang ve ark. 443 hasta ile yaptığı bir çalışmada kliniği şiddetli olan ve olmayan diye 2 grubun laboratuvar parametrelerini karşılaştırmış olup, şiddetli kliniğe sahip olan grupta lenfosit ve platelet sayısını anlamlı olarak daha düşük, D-dimer, CRP, prokalsitonin, LDH ve kreatinini ise anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (89). Çalışmamızda da yoğun bakımda tedavi edilen hasta grubunun parametreleri diğer gruplarla kıyaslandığında platelet sayısı dışında diğer parametrelerin bu çalışma ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda yapılan analizlerde her 4 grupta bakılan Beyaz Küre, Nötrofil, Hemoglobin, Hematokrit, AST, ALT, Troponin değerlerinde kontrol ve ayaktan tedavi edilen gruplarının ikili karşılaştırmasında sonuç birbirine benzer seyrederken ve anlamlı bulunmazken, diğer tüm ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılık bulunmuştur.

Hastaların trombosit sayısına bakıldığında sadece kontrol ve ayaktan tedavi edilen hasta grubunda anlamlı değişiklik göstermiştir. Kreatinin değerlerine

bakıldığında ise sadece kontrol ve yoğun bakım hasta grubunda ikili karşılaştırmada anlamlı farklılık izlenmiştir.

Çalışmada sadece servis ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen grupta prokalsitonin düzeyi verileri mevcut olduğundan dolayı kıyaslama sadece bu 2 grup arasında yapılmıştır. Yapılan analizde ise prokalsitonin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen hastalarda daha yüksek seyretmiştir.

Ruchong ve ark. yaptığı bir çalışmada şiddetli olan Covid19 hastalarında anlamlı olarak daha yüksek lökosit ve nötrofil düzeyleri olduğunu, vefat eden hastalarda başlangıçta anlamlı olarak yüksek bulunan lökosit ve nötrofil sayılarının yine artmaya devam ederken, kötü prognoz ve mortalite ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (90).

Chang ve ark. yoğun bakım ünitesinde takipli hastalar ile yaptığı bir çalışmada yüksek WBC, AST, D-dimer, CRP, laktat, LDH ve total bilirubin yanı sıra düşük lenfosit sayısı ve albumin değerlerinin hastalığın şiddeti ve mortalite ile korele olduğunu göstermişlerdir (91).

21 ciddi Covid19 tablosu olan hasta ile yapılan bir çalışmada WBC, nötrofil sayısı, kreatinin, D-dimer, prokalsitonin değerlerinde artışın ve lenfosit sayısında düşüklüğün kötü prognoz bulgusu olduğu gösterilmiştir (3).

Tian ve ark. 14 makaleyi inceleyerek toplam 4659 hastayla yaptığı bir meta-analizde BUN, kreatinin, albumin, total bilirubin, AST, ALT, D-dimer seviyelerindeki yüksekliğin ve trombosit sayısındaki düşüklüğün mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (92).

141 Covid19 hastası ile yapılan bir çalışmada, ayaktan başvuru sırasında hastaların %46.8'inde lenfopeni varken, bu oran ağır geçiren hastalarda % 82.8 olarak saptanmış olup hastalığın şiddeti arttıkça lenfopeninin belirginleştiği rapor edilmiştir (93). Çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte hastalığın şiddeti ile orantılı olarak servis ve yoğun bakım ihtiyacı arttıkça lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Yine bizim çalışmamızı destekler nitelikte 375 hasta ile Chilimuri ve ark. yaptığı bir çalışmada; ölenlerde yaşayanlara oranla daha fazla nötrofil sayısı ve daha az lenfosit sayısı saptanmıştır. Aynı zamanda ilk geliş LDH, CRP, D-dimer ve ferritin değerleri, yaşayanlara kıyasla Covid19 hastalığından ölenlerde daha yüksek bulunmuştur (94).

Çalışmamıza katılan hastalara kontrol, ayaktan, servis ve yoğun bakım grupları için sırayla bakıldığında hastalığın şiddeti arttıkça, NLR ve PLR ortalama değerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda NLR ve PLR'nin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile korelasyonuna bakıldığında kreatinin dışında hepsi ile anlamlı korele olduğu saptanmıştır. NLR düzeyi özellikle CRP, LDH ve sedimentasyon ile en yüksek korelasyon katsayısına sahipken, en düşük korelasyon gösteren parametre kreatininidir. Hemogloblin ve hematokrit ise NLR ile ters korelasyon gösteren parametrelerdir. Çalışmamızda PLR ile yapılan analizlerde ise, kreatinin hariç yine tüm parametreler ile anlamlı düzeyde korelasyon gözlenmiştir. Sedimentasyon, CRP ve LDH parametrelerinin PLR ile ilişki düzeyi yine en yüksek bulunmuştur. Hemogloblin ve hematokrit parametrelerinin de NLR gibi PLR ile de ters yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Lagunas-Rangel'in yaptığı çalışmada şiddetli Covid19 hastalarında, NLR anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuş ve sitokin fırtınasının bir sonucu olabileceği düşünülmüştür. Bu sonucun hastalarda klinik durum kötüleştikçe nötrofil sayısındaki artışa veya lenfosit sayısındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir. NLR'nin sistemik inflamasyon ve bakteriyel infeksiyon için prediktif rolü olduğu düşünülmektedir. Bu sonucu doğrulamak için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmiştir (46).

452 Covid19 hastası ile yapılan bir çalışmada, NLR'nin hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu bulunmuş ve hastalığın patogenezinde artmış inflamatuvar yanıtın sebep olduğu düşünülmüştür (95). Her 2 sonuçta bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Qu ve ark. yaptığı bir çalışmada PLR değerinin, özellikle şiddetli ve yaşlı Covid19 hastalarında daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve ciddi durumdaki hastalar için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (47).

Suastika ve ark. 411 hasta ile yaptığı bir çalışmada şiddetli olan Covid19 hastalarında NLR'nin şiddetli olmayan Covid19 hastalarına göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (48).

339 Covid19 hastası ve 399 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında, kontrol grubuna göre trombosit sayısında anlamlı olarak düşüklük bulunmuş ancak yoğun bakıma yatışı olanlarla yatışı olmayanlar arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada bakılan PLR değeri ise hem Covid19 hastası olan grupta kontrol gruba göre hem de yoğun bakıma yatan hastalarda, yatmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. $PLR \geq 130.4$ olan olası olgularda COVID-19 tanısının ön planda düşünülerek kötü prognoz açısından dikkat edilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (96). Çalışmamızda da benzer şekilde trombosit sayısı kontrol ve ayaktan tedavi edilen hasta grubunda anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuş ancak yoğun bakım ve servis gruplarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. PLR değeri için de çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde her 4 grup için anlamlı farklılık bulunmuştur.

Hastalığın şiddeti ile NLR, PLR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda grup karşılaştırmaları; Suastika ve ark. tarafından şiddetli olmayan ve şiddetli olan olarak, Ünver T ve ark. tarafından Covid19 pozitif/Covid19 negatif olarak ve Covid19 pozitif olanları kendi içinde yoğun bakıma yatışı olan ve olmayan olarak, Chilimuri ve ark. tarafından ise vefat edenler ve sağ kalanlar olarak yapılmıştır (48,94,96).

Bizim çalışmamızda ise gruplar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre (hafif, şiddetli, kritik), hafif-ayaktan grubu, şiddetli-servis grubu, kritik ise yoğun bakım grubu olarak kategorize edilmiş, NLR, PLR değerleri gruplar ile karşılaştırılmış ve hastalığın şiddeti ile ilişkisine bakılmıştır. Çalışmamızın sonucu her 4 grup için anlamlı bulunmuş ($p < 0.001$) ve hastalığın şiddeti ile korele olduğu sonucuna varılmıştır.

Yukarıda tanımladığımız gruplarda yapılan çalışmalarla bizim çalışmamızın sonuçları birbirine paralel bulunmuştur. Bahsi geçen çalışmalar şiddetli/şiddetli olmayan, sağ kalan/vefat eden, Covid19 pozitif/ Covid19 negatif olmak üzere çoğu sadece 2'li gruplar olarak tanımlanarak yapılmıştır. Çalışmamızın bu çalışmalardan farkı ise hastalığın şiddetine göre oluşturulmuş eş zamanlı kesitsel olarak sağlıklı

kontrol grubu, ayaktan tedavi edilen hafif Covid19 hastaları ile servis ve yoğun bakım ünitesine yatarak tedavi edilen şiddetli ve kritik Covid19 hastalarını içeren kapsamlı bir çalışmadır. Çalışmamızda NLR ve PLR ayaktan tedavi edilen hafif olgularda, serviste yatan şiddetli olgularda ve yoğun bakım ünitesinde yatan kritik olguların hepsinde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Covid19 hastalığının her aşamasında belirleyici rolü mevcuttur. Çalışmamızda şiddetli Covid19 hastalarında anlamlı olarak daha yüksek NLR, PLR düzeyleri olduğu, hastalığın şiddeti arttıkça bu değerlerin arttığı ve kötü prognoz ile korele olduğu bulunmuştur. Ayrıca NLR, PLR değerlerinin diğer inflamatuvar parametrelerle de korele olması prognozun NLR, PLR değerleri ile prognozun öngörülebilirliği hipotezimizi de desteklemektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Tek merkezde yapılmış olması sebebiyle tüm evrene genellenemez. Hastaların ilk kan tahlilleri ele alınmış olup takibindeki kan tahlilleri dikkate alınmamıştır. Retrospektif bir çalışma olup sınırlı hasta sayısı ile çalışma yapılmıştır. Her yaş grubundan geniş evrenli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pandemi koşullarında artmış hasta yüküne bağlı olarak hastane başvuruları artmaktadır. Hiçbir ülkenin sağlık alt yapısı pandemi koşullarını kaldırabilecek düzeyde değildir. Pandemi koşullarında en önemli hususlardan biri doğru triyaj yapıp en uygun tedavi algoritmasını oluşturmaktır. Hastane kaynakları (personel sayısı, servis, yatak sayısı vs.) sınırlı sayıda olduğundan dolayı etkin bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle hastaların klinik yönetiminin bilimsel temellere dayanarak uygun şekilde yapılması gerekir. Laboratuvar sonuçları, klinik bulgularından sonra hastaların prognozu hakkında yol gösteren parametrelerden biridir. Covid19 hastalığına özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. RT PCR ile kesin tanısı konulmaktadır. 24 saat içinde sonuç veren bir test olduğu için hastaların daha hızlı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için daha hızlı, kolay ulaşılabilir yöntemlere ihtiyaç vardır. Covid19 hastalığında bazı laboratuvar parametrelerinin (sedimantasyon, CRP, LDH, Troponin gibi) prognozu öngörmede belirleyici olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ise basit bir hemogramdaki nötrofil, platelet ve lenfosit sayısından türetilen NLR ve PLR değerlerinin hastaların klinik yönetimindeki prediktif rolünü araştırdık.

Çalışmamıza bakıldığında yaşın arttıkça hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak servise ve yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacının arttığı görülmüştür. Ancak gruplar arası cinsiyet dağılımlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda, hastalığın şiddeti ile lenfosit sayısının ters korelasyon; sedimantasyon, CRP, LDH, ferritin, D-dimer'in pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bakılan beyaz küre, nötrofil, hemoglobin, hematokrit, AST, ALT, troponin değerlerinin kontrol ve ayaktan grubu hariç diğer tüm ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılık olduğu izlenmiştir. Çalışmamızda sadece servis ve yoğun bakım gruplarının prokalsitonin verileri kıyaslanmış olup, yoğun bakım hastalarında daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Bunun sebebi olarak yoğun bakımda gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda her 4 grup için NLR ve PLR değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Hastalığın şiddeti arttıkça korele olarak NLR ve PLR'nin artış

gösterdiği ve kötü prognoz ile anlamlı ilişki olduğu sonucu çıkmıştır. Ayrıca NLR ve PLR düzeyinin diğer laboratuvar parametreleriyle olan korelasyonuna bakıldığında; özellikle CRP, LDH ve sedimentasyon ile en yüksek korelasyon katsayısına sahiptir. Hemoglobin ve hematokrit ise NLR ve PLR ile ters korelasyon gösteren parametrelerdir.

Sonuç olarak hekimlerin birinci basamak sağlık kuruluşunda bile ulaşabilecekleri hızlı, kolay, ucuz bir şekilde elde edilen bu belirteçlerin Covid19 hastalarını değerlendirmede prediktif rol oynayabileceği düşünülebilir.

Böylece ilk başvurudaki NLR, PLR değeri ile hastanın prognozu öngörülebilir, servise ve yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı belirlenebilir; tekrarlanabilir, kolay hesaplanabilir bir yöntem olması ile hastalığın takibinde kullanılabilir bir yöntem olarak önerilebilir.

Ayrıca çalışmanın prognozu belirlemede benzer çalışmalara yol gösterebileceğine inanmaktayız.

7. KAYNAKÇA

1. Director-General W. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. World Health Organization (WHO). 2020. s. 6–9. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130–7.
3. Henry B, Santos de Oliveira M, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematological, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease (COVID-19): meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;10(4):0–4.
4. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):687–90.
5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–39.
6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
7. Alagöz M, Göker A, Ademoğlu E. COVID-19 Hastalarının Risk Sınıflamasında Enflamatuvar İndekslerin Prognostik Rolü. *Sağlık Bilim İleri Araştırmalar Derg / J Adv Res Heal Sci*. 2022;0(0):0–0.
8. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*. 2020;182(6):1419–1440.e23.
9. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6–12.
10. Ergenç H, Ergenç Z, Dogan M, Usanmaz M, Gozdas HT. C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019. *Rev Assoc Med Bras*. 2021;67(10):1498–502.

11. Karatas M, Buyuks ekerci M, Gunduzöz M ide, Özakinci G, Özis TN. Neutrophil-To-lymphocyte ratio and platelet-To-lymphocyte ratio as inflammatory markers in patients with welders lung disease. *J Occup Environ Med.* 2020;62(9):E523–6.
12. Casadei Gardini A, Scarpi E, Valgiusti M, Monti M, Ruscelli S, Matteucci L, at all. Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1–11.
13. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, at all. Ratios of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Predict All-Cause Mortality in Inpatients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Retrospective Cohort Study in A Single Medical Center. *Epidemiol Infect.* 2020;
14. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020;12(7):448–53.
15. Parıldar H, Dikici MF. Pandemiler Tarihi. *Klin Tıp Aile Hekim Derg.* 2020;12:1–8.
16. Junping F, Luo W. Lymphocyte monocyte ratio is an effective and simple predictor for nosocomial influenza outbreaks. :1–14.
17. Tekin A. Tarihten Günümüze Pandemiler ve Ekonomik Sonuçları. *Süleyman Demirel Üniveristesesi Sos Bilim Ensitüsü Derg.* 2021;2(40):330–55.
18. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):891–905.
19. Ünal N. *Eurasian Journal Of Health Sciences* Received:17.06.2020 Accepted:25.06.2020 Etiology of New Coronavirus Disease. 2020;3:95–101.
20. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: Evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006;117(1):17–37.
21. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses.* 2019;11(1):1–18.
22. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, at all. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1037–52.
23. Jafary F, Jafari S, Ganjalikhany MR. In silico investigation of critical binding pattern in SARS-CoV-2 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):1–

13. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86380-2>
24. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006;581:163–73.
25. Zhao X, Ding Y, Du J, Fan Y. 2020 update on human coronaviruses: One health, one world. *Med Nov Technol Devices* [Internet]. 2020;8(August):100043. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2020.100043>
26. Demir Tekol S. SARS-CoV-2: Virology and Microbiological Diagnostic Tools. *South Clin Istanbul Eurasia.* 2020;31:8–12.
27. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ De, Gulyaeva AA, Haagmans BL, at all. The species and its viruses – a statement of the coronavirus study group. *Biorxiv (Cold Spring Harb Lab* [Internet]. 2020;1–15. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full>
28. Bhatt T, Kumar V, Pande S, Malik R, Khamparia A, Gupta D. A Review on COVID-19. *Stud Comput Intell.* 2021;924(April):25–42.
29. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. World Health Organization. 2022. s. 1–5. Available at: <https://covid19.who.int/%0Ahttps://covid19.who.int/%0Ahttps://covid19.who.int/region/sear/country/bd>
30. Yang R, Gui X, Xiong Y. Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):10–3.
31. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, at all. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
32. Worobey M, Levy JI, Serrano LM, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, at all. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science (80-).* 2022;377(6609):951–9.

33. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;100:476–82. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.025>
34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2052–9.
35. Docherty A, Harrison E, Green C, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv*. 2020;(April):1–21.
36. Chung TWH, Sridhar S, Zhang AJ, Chan KH, Li HL, Wong FKC, et al. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):1–12.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
38. Zhang N, Xu X, Zhou LY, Chen G, Li Y, Yin H, et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol*. 2020;30(11):6151–60.
39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
40. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Nih* [Internet]. 2021;2019:1–243. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
41. Pennington AF, Kompaniyets L, Summers AD, Danielson ML, Goodman AB, Chevinsky JR, et al. Risk of Clinical Severity by Age and Race/Ethnicity among Adults Hospitalized for COVID-19 - United States, March-September 2020. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):1–8.
42. Carrick JB, Begg AP. Peripheral Blood Leukocytes. *Vet Clin North Am - Equine Pract*. 2008;24(2):239–59.
43. Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, de Souza Carvalho Giangiarulo TC, dos Reis MC, de Castro GMM, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute

- respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–11. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76781-0>
44. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, at all. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):1–12.
 45. Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, at all. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer - A protocol for systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(24).
 46. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733–4.
 47. Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, Wei L ya, Chen X, Li X mian, vd. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533–41.
 48. Suastika NKW, Suega K. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for assessing the disease severity in covid-19 patients. *East J Med*. 2021;26(2):199–203.
 49. Annous Y, Manning S, Khoujah D. Ferritin, fever, and frequent visits: Hyperferritinemic syndromes in the emergency department. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021;48:249–54. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.04.088>
 50. Hintze KJ, Theil EC. DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(42):15048–52.
 51. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020;510(June):475–82.
 52. Plebani GLM. Procalcitonin in patitents with coronavirus. *Clin Chim Acta*. 2020;505(January):190–1.
 53. Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 and Cytokine Storm. *Forbes J Med*. 2020;1(3):55–60.
 54. Wong C, Lam H, Ho-Tung Fong, Ambrose Ting Leung S, Wing-Yan Chin, Thomas, Shing Yen Lo C, Mei-Sze Lui M, Chun Yin Lee J, at all. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* [Internet]. 2020;xxx. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233401/>

55. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed TL, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6485–96.
56. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202–7.
57. Pontone G, Scafuri S, Mancini ME, Agalbato C, Guglielmo M, Baggiano A, et al. Role of computed tomography in COVID-19. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2021;15(1):27–36. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.08.013>
58. Takahashi MS, De Mendonça MRF, Pan I, Pinetti RZ, Kitamura FC. Methodologic assessment of a deep learning approach measuring lung opacification in covid-19 at chest ct. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(3).
59. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
60. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(November):1–11.
61. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(22):2249–51.
62. Winter AK, Hegde ST. The important role of serology for COVID-19 control. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(7):758–9. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30322-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30322-4)
63. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişkin hasta tedavisi rehberi [Internet]. C. 19. 2022. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavi-12042022pdf>.
64. Features, Evaluation and T of C (COVID-19). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) - StatPearls - NCBI Bookshelf.
65. Surviving THE, Campaign S. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. 2021;49(4).
66. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020;585(7824):273–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>

67. Robinson R, Prakash V, Al Tamimi R, Albast N, Al-Bast B, Wieland E, et al. Impact of remdesivir on 28 day mortality in hospitalized patients with COVID-19: February 2021 Meta-analysis. medRxiv [Internet]. 2021;(February):1–15. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/early/2021/03/08/2021.03.04.21252903>
68. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71.
69. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;15(6):102329. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329>
70. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(6):1421–4. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
71. Questions C-19 and VFA. COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology [Internet]. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
72. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2021;86(January):34–40.
73. Ruiz-Antoran B, Sancho-Lopez A, Torres F, Moreno-Torres V, de Pablo-Lopez I, Garcia-Lopez P, et al. Combination of Tocilizumab and Steroids to Improve Mortality in Patients with Severe COVID-19 Infection: A Spanish, Multicenter, Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):347–62.
74. Stebbing J, Krishnan V, Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID -19 patients . *EMBO Mol Med.* 2020;12(8):1–15.
75. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1–10.
76. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2637–46.
77. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):1525–31.

78. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(4):e0111.
79. Covid-19 D in HP with. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet].2021;384(8):693–704. Available at: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021436?articleTools=true>
80. Wang L, Shi W, Chappell JD, Joyce MG, Zhang Y, Kanekiyo M, at all. Importance of Neutralizing Monoclonal Antibodies Targeting Multiple Antigenic Sites on the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein To Avoid Neutralization Escape. *J Virol.* 2018;92(10):2019–20.
81. WHO R&D Blue Print. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. Who. 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
82. Dayan S. COVID-19 ve Aşı. *Dicle Tıp Derg.* 2021;48:98–113.
83. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, at all. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131–4.
84. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1–4.
85. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Med (United States).* 2018;97(26):1–5.
86. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, at all. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
87. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, at all. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):110–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
88. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, at all. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(16):1574–81.

89. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2188–92.
90. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):89–100.
91. Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(2 February):1–16. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246318>
92. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875–83.
93. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: A retrospective study. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1106–15.
94. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of mortality in adults admitted with COVID-19: Retrospective cohort study from New York City. *West J Emerg Med.* 2020;21(4):779–84.
95. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–8.
96. Ünver-Ulusoy T, Demirköse M, Bilek HC. Diagnostic Utility and Prognostic Value of Basic Laboratory Parameters in COVID-19. *Klimik Derg.* 2021;34(3):174–81.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Canan Doğan
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
İletişim Adresi :
Yabancı Dili : İngilizce

II. Eğitimi

2015 : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
2009 : Nuh Mehmet Baldöktü Anadolu Lisesi

III. Mesleki Deneyimi

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Aile Hekimliği - Asistan Doktor
Kırklareli-Lüleburgaz İlçe Sağlık Müdürlüğü
Kayseri Bünyan Devlet Hastanesi
Kayseri Kocasinan İlçe Sağlık Müdürlüğü
Gaziantep Karkamış İlçe Sağlık Müdürlüğü

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2674
Konu: Etik Kurul Kararı

22.03.2023

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Covid Hastalığının Klinik Yönetiminde Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Platelet Lenfosit Oranının Prediktif Rolü” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

EK 2. VERİ BİLGİ FORMU

COVID HASTALIĞININ KLİNİK YÖNETİMİNDE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE PLATELET LENFOSİT ORANININ PREDİKTİF ROLÜ

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet:

Sigara içiyor mu?

KONTROL GRUBU: Glukoz: Üre: Kreatinin: AST: ALT: LDH: CRP: D-dimer: Troponin: Ferritin: Sedimantasyon: Hemogram Hemoglobin: Hematokrit: Wbc: Nötrofil: Lenfosit: Platelet: Nötrofil Lenfosit Oranı: Platelet Lenfosit oranı:	AYAKTAN TEDAVİ EDİLEN HASTANIN İLK KAN TAHLİLİ Glukoz: Üre: Kreatinin: AST: ALT: LDH: CRP: Troponin: Ferritin: D-dimer: Sedimantasyon: Hemogram Hemoglobin: Hematokrit: Wbc: Nötrofil: Lenfosit: Platelet: Nötrofil Lenfosit Oranı: Platelet Lenfosit oranı:
İNTANİYE SERVİSİNE YATARAK TEDAVİ EDİLEN HASTANIN İLK KAN TAHLİLİ Glukoz: Üre: Kreatinin: Ast: Alt: Sedimantasyon: CRP: LDH: Ferritin: Troponin: D-dimer: Procalsitonin:	YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATARAK TEDAVİ EDİLEN HASTANIN İLK KAN TAHLİLİ Glukoz: Üre: Kreatinin: Ast: Alt: Sedimantasyon: CRP: LDH: Troponin: Ferritin: D-dimer: Procalsitonin:

Hemogram Hemoglobin: Hematokrit: Wbc: Nötrofil: Lenfosit: Platelet: Nötrofil Lenfosit Oranı: Platelet Lenfosit oranı:	Hemogram Hemoglobin: Hematokrit: Wbc: Nötrofil: Lenfosit: Platelet: Nötrofil Lenfosit Oranı: Platelet Lenfosit oranı:
---	---

