



**T.C.**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**COVID-19 HASTALARINDA VE HASTALIĞIN FARKLI  
EVRELERİNDE PERİFERİK KAN HÜCRE POPÜLASYON  
VERİLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN HACİM, İLETKENLİK  
VE 5 AÇILI LAZER SAÇILIMI İLE ARAŞTIRILMASI**

**Dr. ALEYNA KÜÇÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2023**





T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI

COVID-19 HASTALARINDA VE HASTALIĞIN FARKLI  
EVRELERİNDE PERİFERİK KAN HÜCRE POPÜLASYON  
VERİLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN HACİM, İLETKENLİK  
VE 5 AÇILI LAZER SAÇILIMI İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. ALEYNA KÜÇÜK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ÖNDER ŞİRİKÇİ

İSTANBUL 2023

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecinde ilgi ve anlayışını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana hep destek olan, olaylara farklı bakış açısıyla bakmamı sağlayan, şahsına münhasır esprileriyle beni güldüren kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Önder Şirikçi'ye, eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerinden yararlandığım, bizlere güler yüzle ve samimiyetle yaklaşan değerli hocam Prof. Dr. Goncagül Haklar'a,

Asistanlık eğitimime katkıları için saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nesrin Kartal Özer'e, Prof. Dr. A. Süha Yalçın'a, Doç. Dr. Saime Batırel'e ve Doç. Dr. Betül Yılmaz'a, tez çalışmamda katkılarından dolayı Dr. Hüseyin Bilgin şahsında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalına,

Gerek asistanlık gerek tez çalışma süresi boyunca, başım sıkıştığında yanına koştuğum, bana her zaman kolaylık sağlayan, yol gösteren ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Uz. Dr. Tülay Çevlik'e ve Uz. Dr. Rana Turkal'a, özellikle asistanlığımın başlarında verdiği küçük derslerle oryante olmamı kolaylaştıran Uz. Dr. Ali Yaman'a, onları tanımaktan mutlu olduğum Uz. Dr. Erhan Üner'e, Uz. Dr. Dilber Çoban Ramazan'a, Uz. Dr. İsmail Haskul'a,

Beraber görev yaptığım, her birinden farklı şeyler öğrendiğim ve bana bu süreçte yardımcı olan asistan doktor arkadaşlarım Dr. Sultan Seval Yılmaz'a, Dr. Ozan Ünlü'ye, Dr. Günel Bahramzada'ya, Dr. Ahmet Faruk Tekin'e, Dr. Tayfun Yiğit'e, Dr. Esra Kalıntaş Zihni'ye, Dr. Taner Çelikel'e,

Birlikte çalıştığımıza mutlu olduğum Marmara Biyokimya ailesinin her bir çalışanına,

Benim için elinden geleni yapan, destekleriyle hep yanımda olan, varlıklarıyla hayatıma anlam katan canım aileme ve sevgili eşim Dr. Oğuzkağan Karadeniz'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aleyna KÜÇÜK

Mayıs 2023

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER .....	II
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2)GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 COVID-19 GELİŞİM SÜRECİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.2 Viroloji.....	7
2.2.1 Virüsün konak hücredeki replikasyon döngüsü.....	10
2.3 COVID-19 İmmünolojisi .....	11
2.4 COVID-19 Patofizyolojisi .....	13
2.4.1 COVID-19 ve sepsis .....	16
2.5 Klinik Seyir.....	17
2.6 Klinik Bulgular .....	20
2.7 Komplikasyonlar .....	21
2.8 Laboratuvar Bulguları .....	21
3. MATERYAL METOD.....	27
4. BULGULAR.....	31
4.1 Hastanede Yatarak Tedavi Görüp İyileşen Hastalar İle Ölen Hastaların İlk Kanlarının Karşılaştırılması .....	32
4.2 Ayaktan Tedavi Olan Hastalar İle Hastanede Yatarak Tedavi Görüp Ölen Hastaların İlk Kanlarının Karşılaştırılması .....	38
4.3 Hastanede Yatarak Tedavi Görüp İyileşen Hastalar İle Ölen Hastaların Son Kanlarının Karşılaştırılması .....	41
4.4 Hastanede Yatarak Tedavi Gören Hastaların İlk ve Son Kanlarının Karşılaştırılması.....	50
5. TARTIŞMA.....	59
KAYNAKÇA .....	71

## KISALTMALAR ve SİMGELER

CBC: Tam kan sayımı

CRP: C-Reaktif protein.

PCT: Prokalsitonin

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

VCS: Volume-conductivity-scatter

CPD: Cell population data

SD: Standart sapma

ROC: Receiver operating characteristic

EAKA: Eğri altında kalan alan

PTD: Pozitif tahmin değeri

NTD: Negatif tahmin değeri

au: Arbitrary unit

µg/L: mikrogram/litre

mg/L: miligram/litre

µL: Mikrolitre

WBC: Beyaz kan hücresi (lökosit)

NEU: Nötrofil

LY: Lenfosit

MO: Monosit

EO: Eozinofil

BAZ: Bazofil

NE%: Nötrofil yüzdesi

LY%: Lenfosit yüzdesi

MO%: Monosit yüzdesi

EO%: Eozinofil yüzdesi

BAS%: Bazofil yüzdesi

MNVNE: Nötrofil hacim ortalaması

SDVNE: Nötrofil hacim standart sapması  
MNCNE: Nötrofil iletkenliğinin ortalaması  
SDCNE: Nötrofil iletkenliğinin standart sapması  
MNMALSNE: Nötrofil orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDMALSNE: Nötrofil orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNUMALSNE: Nötrofil üst-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDUMALSNE: Nötrofil üst-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLMALSNE: Nötrofil düşük-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLMALSNE: Nötrofil düşük-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLALSNE: Nötrofil düşük açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLALSNE: Nötrofil düşük açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNAL2NE: Nötrofil aksiyel ışık kaybının ortalaması  
SDAL2NE: Nötrofil aksiyel ışık kaybının standart sapması  
MNVLY: Lenfosit hacim ortalaması  
SDVLY: Lenfosit hacim standart sapması  
MNCLY: Lenfosit iletkenliğinin ortalaması  
SDCLY: Lenfosit iletkenliğinin standart sapması  
MNMALSLY: Lenfosit orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDMALSLY: Lenfosit orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNUMALSLY: Lenfosit üst-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDUMALSLY: Lenfosit üst-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLMALSLY: Lenfosit düşük-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLMALSLY: Lenfosit düşük-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLALSLY: Lenfosit düşük açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLALSLY: Lenfosit düşük açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNAL2LY: Lenfosit aksiyel ışık kaybının ortalaması  
SDAL2LY: Lenfosit aksiyel ışık kaybının standart sapması  
MNVMO: Monosit hacim ortalaması

SDVMO: Monosit hacim standart sapması  
MNCMO: Monosit iletkenliğinin ortalaması  
SDCMO: Monosit iletkenliğinin standart sapması  
MNMALSMO: Monosit orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDMALSMO: Monosit orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNUMALSMO: Monosit üst-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDUMALSMO: Monosit üst-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLMALSMO: Monosit düşük-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLMALSMO: Monosit düşük-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLALSMO: Monosit düşük açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLALSMO: Monosit düşük açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNAL2MO: Monosit aksiyel ışık kaybının ortalaması  
SDAL2MO: Monosit aksiyel ışık kaybının standart sapması  
MDW: Monosit dağılım genişliği  
MNVEO: Eozinofil hacim ortalaması  
SDVEO: Eozinofil hacim standart sapması  
MNCEO: Eozinofil iletkenliğinin ortalaması  
SDCEO: Eozinofil iletkenliğinin standart sapması  
MNMALSEO: Eozinofil orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDMALSEO: Eozinofil orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNUMALSEO: Eozinofil üst-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDUMALSEO: Eozinofil üst-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLMALSEO: Eozinofil düşük-orta açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLMALSEO: Eozinofil düşük-orta açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNLALSEO: Eozinofil düşük açılı ışık saçılımının ortalaması  
SDLALSEO: Eozinofil düşük açılı ışık saçılımının standart sapması  
MNAL2EO: Eozinofil aksiyel ışık kaybının ortalaması  
SDAL2EO: Eozinofil aksiyel ışık kaybının standart sapması

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Karşılaştırması yapılan gruptaki kişi sayıları.....	31
<b>Tablo 2.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri.....	33
<b>Tablo 3.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri.....	33
<b>Tablo 4.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları içinde ROC analizinde EAKA >0,7 olan testler ve eşik değer, duyarlılık, özgüllük değerleri (EAKA büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır) .....	34
<b>Tablo 5.</b> Hastanede yatıp ölen hastalar ile iyileşen hastaların ilk kanlarında EAKA >0.7 olan CPD ve kan sayımı parametrelerinin prokalsitonin ile EAKA karşılaştırması (DeLong ve ark) .....	35
<b>Tablo 6.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları içinde; ikili kombinasyonların ROC analizi sonucu EAKA, duyarlılık, özgüllük ve PPD, NPD değerleri .....	36
<b>Tablo 7.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları içinde; ikili kombinasyonların binary lojistik regresyon analizi ve logit denklemleri.....	37
<b>Tablo 8.</b> Ayaktan tedavi olup iyileşen ve hastanede yatarak tedavi görüp ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri .....	39
<b>Tablo 9.</b> Ayaktan tedavi olup iyileşen ve hastanede yatarak tedavi görüp ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri .....	39
<b>Tablo 10.</b> Hastanede yatarak tedavi olurken ölen ve ayaktan tedavi olan hastaların ilk kanları içinde ROC analizinde EAKA'sı>0,7 olan testler ve eşik değer, duyarlılık, özgüllük değerleri (EAKA değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır) .....	40
<b>Tablo 11.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin	

tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri .....	42
<b>Tablo 12.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri .....	43
<b>Tablo 13.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde ROC analizinde EAKA>0,7 olan testler EAKA değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır).....	44
<b>Tablo 14.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde EAKA'sı en yüksek olan parametrelerin eşik değer, duyarlılık, özgüllük değerleri.....	45
<b>Tablo 15.</b> Hastanede yatıp ölen hastalar ile iyileşen hastaların son kanlarında EAKA >0.7 olan CPD ve kan sayımı parametrelerinin prokalsitonin ile EAKA karşılaştırması (Delong ve ark).....	46
<b>Tablo 16.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde; ikili kombinasyonların ROC analizi sonucu EAKA, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri .....	47
<b>Tablo 17.</b> Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde; İkili kombinasyonların binary lojistik regresyon analizi ve logit denklemleri.....	48
<b>Tablo 18.</b> Hastanede yatarak tedavi olup ölen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri.....	50
<b>Tablo 19.</b> Hastanede yatarak tedavi olup ölen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri.....	51
<b>Tablo 20.</b> Hastanede yatarak tedavi görüp iyileşen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri .....	52
<b>Tablo 21.</b> Hastanede yatarak tedavi görüp iyileşen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri .....	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Koronavirüs viriyonunun şematik gösterimi .....	8
<b>Şekil 2.</b> Koronavirüs S proteininin harita ve membran topoloji modeli (66)....	9
<b>Şekil 3.</b> SARS-CoV-2'in replikasyon döngüsü .....	11
<b>Şekil 4.</b> EAKA değeri en yüksek olan parametrelerin (SD-V-NE, MN-V-NE, SD-V-MO, MDW, MN-MALS-LY) hastanede yatış sırasında alınan ilk ve son kanlar arasındaki değişikliklerin grafiksel gösterimi.....	56



## ÖZET

COVID-19, asemptomatikten hafif semptomlara, pnömoniye hatta fatal sonuca kadar farklı seyredabilmektedir. Potansiyel kritik ve ölümcül olma riski olan vakaların erken farkedilmeleri önemlidir. Biz de COVID-19 hastalarının beyaz küre hücre popülasyon verilerini analiz ederek, ağır hastalık ve ölüm riski yüksek hastaları öngörebilecek bir belirteç bulmayı amaçladık.

Çalışma grupları, Mart-Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle ayaktan tedavi olanlar ve hastanede yatarak tedavi olanlardan ölen ve iyileşen hastaların verilerinden retrospektif olarak oluşturuldu. Hastaneye yatarak tedavi olurken ölen ve iyileşen hastaların ilk ve son kanları ile ayaktan tedavi olanların ilk kanları kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. PCR tarihinden sonraki ilk 48 saat içinde alınmış örnekler ilk kan olarak, taburcu olmadan veya ölmeden önceki son 48 saat içinde alınmış örnekler son kan olarak kabul edildi. Tam kan sayımı ve CPD parametreleri DxH 900 hücre analizöründen elde edildi. Prokalsitonin ve ferritin immünometrik olarak elektrokemiluminesans yöntemi ile Cobas E-602 analizöründe, CRP nefelometrik olarak BN-II System analizöründe, D-dimer immüntürbidometrik olarak STA-Compact analizöründe çalışıldı.

Hastaneye yatırılarak tedavi edilen Covid-19 hastalarından ölen ve iyileşenlerin ilk kan örneklerinde CPD parametrelerini karşılaştırdığımızda, SD-LMALS-MO haricinde tüm lazer saçılım parametreleri ve SD-V-MO, MDW, SD-V-NE, MN-V-NE, SD-C-LY ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek, SD-LMALS-MO ise daha düşük bulundu. Bu parametrelerden SD-UMALS-EO (EAKA=0.775), SD-MALS-EO (EAKA=0.759) ve SD-V-NE (EAKA=0.702) ROC analizinde en yüksek öngörme gücüne sahiptiler. CPD dışındaki parametrelerde ise en yüksek EAKA'ya sahip olanlar sırası ile; prokalsitonin (EAKA =0.896), NEU% (EAKA =0.746), MO% (EAKA =0.745), NLR (EAKA =0.724), LY% (EAKA =0.723) idi. Bu parametrelerden SD-UMALS-EO ve SD-MALS-EO'nun ölümü öngörme gücü prokalsitoninden farksızdı ( $p>0.05$ ). Daha yüksek bir öngörme gücü elde edilip edilemeyeceğini görmek için yapılan CPD parametrelerinin ikili kombinasyonları da prokalsitoninden farksız olup

içlerinde en yüksek EAKA'ya sahip olanlar SD-MALS-EO+NLR (EAKA=0.841), SD-MALS+NEU% (EAKA=0.834) idi.

Hastanede yatarak tedavi olurken hayatını kaybetmiş ve ayaktan tedavi olmuş COVID-19 hastalarının hastaneye başvuru sırasında alınan ilk kan örneklerinde SD-MALS-EO (EAKA=0.897) ve SD-UMALS-EO (EAKA=0.875) ROC analizinde en yüksek EAKA değerine sahiptiler.

Hastaneye yatırılarak tedavi edilen Covid-19 hastaların son kan örneklerinde CPD parametrelerini karşılaştırdığımızda, MN-V-NE, SD-V-NE, MN-V-MO, SD-V-MO, MDW, SD-V-EO ve lazer saçılım parametrelerinin çoğunluğu ölen hastalarda daha yüksekti. Bu parametrelerden SD-V-NE (EAKA=0.957), MN-MALS-LY (EAKA=0.898), MN-V-NE (EAKA=0.889), MDW (EAKA=0.886), SD-V-MO (EAKA=0.880) ROC analizinde en yüksek EAKA değerine sahiptiler. CPD dışı parametrelerden en yüksek AUC değerlerine sahip olanlar sırası ile; prokalsitonin (EAKA=0.987), NEU% (EAKA=0.946), NLR (EAKA=0.939), LY% (EAKA=0.939), MO% (EAKA=0.931), NEU sayısı (EAKA=0.893) idi. NEU%, NLR, LY% ve MO% parametrelerinin ölümü öngörme gücü prokalsitoninden farksızdı. Prokalsitoninden daha yüksek bir öngörme gücü elde edilip edilemeyeceğini görmek için yapılan CPD parametrelerinin ikili kombinasyonları prokalsitoninden farksız olup içlerinde en yüksek EAKA'ya sahip olanlar SDVNE+NLR (EAKA=0.995), MNVNE+NLR (EAKA=0.989) idi.

Sonuç olarak CPD parametre ve kombinasyonlarının COVID-19 hastalarında prognozunun değerlendirilmesinde faydalı olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, VCS, CPD, Prognoz

## ABSTRACT

The clinical presentation of COVID-19 varies from asymptomatic to mild symptoms, pneumonia and even to fatality. Therefore, early identification of potentially critical or fatal cases is important. We aimed to find a marker to predict patients with severe illness and fatality risk by analyzing the cell population data of white blood cells of COVID-19 patients.

The data of patients treated at the outpatient clinics or by hospitalization for COVID-19 between March – May 2020 were used retrospectively to construct the patient cohorts. The first and last samples of the patients who were hospitalized for treatment and the first samples of patients followed at the outpatient clinics were used for comparative analyses. Blood samples drawn within the first 48 hours after the PCR test were accepted as the first sample and samples drawn within the last 48 hours before death or discharge were accepted as the last sample.

Complete blood count and CPD parameters were determined on DxH 900 cell analyzer. Procalcitonin and ferritin levels were determined immunometrically with an electrochemiluminescence reading on Cobas E-602 analyzer, CRP levels were determined on BN-II System nephelometer, D-dimer levels were determined immunometrically on STA-Compact coagulometer.

When CPD parameters of the first samples of hospitalized patients were compared, SD-V-MO, MDW, SD-V-NE, MN-V-NE, SD-C-LY and all laser scatter parameters except SD-LMALS-MO were significantly higher and SD-LMALS-MO were lower in patients who had eventually died. Of these parameters, SD-UMALS-EO (AUC=0.775), SD-MALS-EO (AUC=0.759) and SD-V-NE (AUC=0.702) had the highest predicting power in ROC analysis. Of the non-CPD parameters, procalcitonin (AUC =0.896), NEU% (AUC =0.746), MO% (AUC =0.745), NLR (AUC =0.724), LY% (AUC =0.723) had the highest predicting power. The power of SD-UMALS-EO vs SD-MALS-EO to predict death was not different from procalcitonin ( $p>0.05$ ).

Of the binary combinations of CPD parameters that were tried to obtain a higher predicting power, SD-MALS-EO+NLR (AUC=0.841), SD-MALS+NEU% (AUC=0.834) had the highest AUC values but their predictive power was not

different from procalcitonin.

SD-MALS-EO (AUC=0.897) and SD-UMALS-EO (AUC=0.875) had the greatest power to predict death in ROC analyses of CPD parameters between the first samples of patients died during when treated in the hospital and followed at the outpatient clinics.

When CPD parameters of the last samples of hospitalized patients were compared, MN-V-NE, SD-V-NE, MN-V-MO, SD-V-MO, MDW, SD-V-EO and most of the laser scatter parameters were higher in patients who had eventually died. Of these parameters, SD-V-NE (AUC=0.957), MN-MALS-LY (AUC=0.898), MN-V-NE (AUC=0.889), MDW (AUC=0.886), SD-V-MO (AUC=0.880) had the highest predicting power in ROC analyses. Of the non-CPD parameters, procalcitonin (AUC=0.987), NEU% (AUC=0.946), NLR (AUC=0.939), LY% (AUC=0.939), MO% (AUC=0.931), NEU sayısı (AUC=0.893) had the highest predicting power in ROC analyses. NEU%, NLR, LY% ve MO%'s power to predict death was not different from procalcitonin's.

Of the binary combinations of CPD parameters that were tried to obtain a higher predicting power, SDVNE+NLR (AUC=0.995), MNVNE+NLR (AUC=0.989) had the highest AUC values but their predictive power was not different from procalcitonin

In conclusion, we think CPD parameters and their combinations could be useful in evaluating the prognosis of COVID-19 patients.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 2019 Aralık'ta bildirilen, bir pandemiye dönüşen viral pnömoni'nin etkeninin SARS-CoV-2 virüsü olduğu belirlenmiş ve hastalığa COVID-19 adı verilmiştir (1). 8 Nisan 2020 itibarı ile bütün dünyada 762,201,169 olgu ve 6,893,190 ölüm gerçekleşmiştir (2)

Hastalığın klinik seyri kişiden kişiye değişiklik göstermektedir, olguların bir kısmı asemptomatik, bir kısmı hafif viral infeksiyon semptomları (pnömoni ile veya pnömoni olmaksızın) ile seyretmekte ve tedavi gerektirmeden iyileşmektedir, bir kısmı yüksek ateş, yaygın miyalji ve dispne ile seyretmekte ve yatırılarak tedavi edilme endikasyonu doğmaktadır. Yatırılarak izlenen hastaların bir kısmında ise akciğer tutulumu %50'nin üzerine çıkabilmekte, hipoksi gelişmekte, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve şoka kadar gidebilmektedir (3). Bazı araştırmacılar ağır ve kritik COVID-19'un viral sepsis olarak tanımlanabileceğini önermektedir (4). Ciddi ve kritik COVID-19 olgularında sepsis patofizyolojisinde olduğu gibi vücudun bir yanıtı olarak sitokin fırtınası ve buna bağlı anormal sistemik inflammatuar yanıt (SIRS) görülebilmekte, ağır seyreden olgularda alveollerde mikrotrombüsler oluşmakta, tablo dissemine intravasküler koagülasyona kadar gelişebilmekte ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir (5).

Potansiyel kritik ve ölümcül vakaların zamanında tedavisi için erken farkedilmeleri çok önemlidir. Klinik bulguların yanı sıra bazı testlerin COVID-19 tanı ve takibinde prognoz ve tedaviye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. İnflamasyonun dolayısıyla hastalık şiddetinin ilerlemesiyle ciddi bir lenfopeni görüldüğü, nötrofil/lenfosit oranı çok arttığı (6), lenfopeninin kalıcı olması veya uzun sürmesinin (7), hastalık seyri sırasında nötrofil sayısının artış göstermesinin prognostik olarak olumsuz olduğu (8), ölümlerle sonuçlanan olgularda lenfosit sayılarında progresif düşüş ve D-dimer seviyelerinde progresif artış olduğu bildirilmiştir (9). Rutin Hematolojik parametreler yanında hastalık şiddeti ve ölüm riski artıkça artan PCT, CRP, Ferritin, IL-6 gibi inflammatuar belirteç ve Troponin, D-dimer seviyelerinin de kötü prognoz ve

mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

İnfeksiyon ve inflammasyonla seyreden, koagülasyon/fibrinoliz dengesinin bozulduğu tüm durumlarda olduğu gibi COVID-19' da da hücrelerin kemik iliğinden kana geçiş kinetiği bozulabilir ve sayısal değişikliklerin yanı sıra dolaşımdaki hücrelerin morfolojilerinin patojene cevap olarak veya patojen ile savaştaki etkenlerden etkilenerek değişikliklere uğraması kaçınılmazdır (11). COVID-19 hastalarında oluşan bu morfolojik değişiklikler çeşitli çalışmalarda periferik yayma ile gösterilse de, akım sitometrisi tabanlı kan sayım cihazlarında hücre boyutu, iletkenliği ve 5 açılı lazer saçılım ölçümleri (VCS) ile izlemek mümkündür (12). Periferik kan yaymasını mikroskop altında manuel olarak incelemek ve patolojileri saptamak için deneyimli hematologlara ihtiyaç vardır. Bu inceleme yöntemi subjektif, zaman ve yoğun emek isteyen bir iştir. Ayrıca bir örnek için sadece birkaç yüz hücre analiz edilebilir. Hücrelerin morfolojisi hakkında (hücre boyutu, sitoplazmik granülerite, nükleer lobülerite) bilgi veren, VCS teknolojisi ile elde edilen hücre popülasyon verileri ise oldukça basit, hızlı, kolay ulaşılabilir, ek kan, zaman ve maliyet gerektirmeyen, daha doğru ve objektif bir yöntemdir.

COVID-19'un değerlendirilmesinde lökosit alt sınıflarındaki kantitatif değişiklikler önemli bilgiler verirken, buna lökosit morfolojisinde oluşabilecek değişiklikler de yardımcı olabilir. Hücre popülasyonu verileri (CPD), viral enfeksiyonların teşhisinde umut vaat etmektedir (13). Kan hücre popülasyonlarındaki morfolojik değişiklikler ile, COVID-19 hastalarında gözlenen farklı ağırlıktaki klinik seyir, yoğun bakım gerektirip gerektirmemesi, sepsise girip girmemesi, tedaviye verilen yanıt gibi klinik sonuçlar, prognoz ve mortalite arasında bir ilişki olabilir. Bu ilişkinin ortaya çıkarılması, hastaların risklerinin belirlenmesi ve tedavilerinin düzenlenmesinde alınacak kararlara ışık tutabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda dolaşımdaki kan hücre popülasyonlarına ait boyut, iletkenlik ve lazer saçılım verilerinin sepsis tanısını koymakta (12, 14) viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımını yapmaktaki tanı güçleri gösterilmiş (13, 15), bu parametrelerden monosit dağılım genişliği (MDW) sepsis tanısı koymakta kullanılabilir üzere FDA onayı almıştır(16).

Kurumumuzda hücre popülasyon verilerinin sepsis, akut inflammasyon, kronik inflammasyon ve sistemik olmayan infeksiyonun ayırımında (17) ve alt solunum yolu infeksiyonlarının viral ve bakteriyel etiyolojisinin ayırımında kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Literatürde, tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 üzerinde VCS parametreleri ile yapılan çok az sayıda çalışmak bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu COVID-19' un erken teşhisini koyma üzerine olup (18, 19), özellikle VCS parametrelerinden MDW'nin COVID-19 teşhisi ve prognoz değerlendirmesine katkıda bulunabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (20). Tüm lökosit alt sınıflarına ait VCS parametrelerinin kullanıldığı sadece birkaç tane prognoz ve mortaliteyi değerlendiren çalışma bulunmaktadır (21, 22).

Bizim çalışmamızın amacı da; COVID-19 hastalarında dolaşımdaki hücrelere ait popülasyon verilerinin araştırılması, burada görülecek değişikliklerin hastalığın değişik klinik seyir biçimleri, klinik sonuçları ve tedaviye yanıt ile olan ilişkilerini anlamak, bu bilgileri yeni hastaları değerlendirirken ağır ve ölüm riski olan hastaları ayırt edebilmede, hastaların prognozunu ve mortalite risklerini belirlemede kullanabilmektir.

## 2) GENEL BİLGİLER

### 2.1 COVID-19 GELİŞİM SÜRECİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

COVID-19 (Koronavirüs hastalığı-2019) vakaları ilk kez 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinden etiyolojisi bilinmeyen bir dizi pnömoni vakaları olarak bildirilmiştir (1, 23). İlk araştırmalarda vakaların canlı hayvan ve deniz ürünlerinin satıldığı bir pazarda kümelenildiği belirtilmiştir. Bu pnömoni vakalarının etkeni, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs 2) olarak belirlenmiştir. Şubat 2020'de ise DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), bu virüsün neden olduğu COVID-19 (Koronavirüs hastalığı 2019) hastalığını tanımlamıştır. Virüs kısa sürede hızla tüm dünyaya yayılarak 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir

DSÖ tarafından 8 Nisan 2023 itibarı ile dünya çapında 760 milyondan fazla vaka, 6.8 milyondan fazla ölüm bildirildi (2). Türkiye'de ise 17 milyondan fazla vaka, 100 binden fazla ölüm bildirildi. COVID-19'un fatalitesi MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu) ve SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu)'tan daha düşük, mevsimsel gripten ise daha yüksektir (24). COVID-19, salgının ilk 2 yılında ABD'de kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü önde gelen ölüm nedeniydi (25). DSÖ'nün COVID-19 için küresel vaka fatalite oranına ilişkin mevcut tahmini %2.2'dir. Ancak vaka fatalite oranı, yaş, altta yatan komorbidite ve hastalığın ciddiyeti gibi faktörlerden etkilenir ve ülkeler arasında farklılık gösterebilir (26). Her yaşta insan bu enfeksiyona yakalanma riski altındadır. Bununla birlikte erkek cinsiyet, ≥60 yaş, altta yatan komorbiditesi olan hastaların ciddi hastalık geliştirme riski, hastaneye yatış oranı ve ölüm riski daha yüksektir (27-29). Salgını kontrol altına alabilmek için 1 yıl gibi kısa bir süre içinde SARS-CoV-2'ye karşı çeşitli aşular geliştirilmiş ve Aralık 2020'de acil kullanım onayları alınmıştır. Türkiye'de ilk kez Ocak 2021'de inaktif viriyon

aşısı CoronaVac (Sinovac, China) ile toplu aşılamaya başlanmış, Nisan 2021'de de mRNA (Phizer-BioNTech) aşısının kullanımına başlamıştır.

Genomik analizlere göre yeni koronavirüs, SARS-CoV ve bazı yarasa SARS-benzeri koronavirüsü ile aynı alt cinste ancak farklı sınıfta yer almaktadır. SARS-CoV-2, insan SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 nükleotid benzerliğine sahiptir (31). Bu nedenle, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından yeni koronavirüs SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı (30). SARS-CoV-2 en yakın genom benzerliğini iki yarasa koronavirüsü ile göstermiştir. Bu durum da SARS-CoV-2'nin kesin kaynağı açıkça bilinmemekle birlikte yarasaların muhtemel kaynak olduğunu göstermektedir. Yarasalardan insanlara bulaşın doğrudan mı yoksa bir aracı ile mi olduğu bilinmemektedir (26, 31). Ancak o dönemde yarasaların kış uykusunda olması, canlı hayvan pazarında yarasa satışının olmaması gibi faktörler bulaşın bir aracı ile olma ihtimalini artırmaktadır (32). SARS ve MERS'e benzer şekilde, SARS-CoV-2'nin pangolin, yılan ve vizonlar gibi ara konakçılara, ardından insanlara bulaştığı varsayılmıştır (33, 34).

Pandemi sırasında SARS-CoV-2'nin çeşitli varyantları tanımlanmıştır ve bunlardan yalnızca birkaçı, küresel halk sağlığı üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, DSÖ tarafından endişe varyantları olarak kabul edilmektedir (26). SARS-CoV-2 genomundaki çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Ancak bu mutasyonlar, özellikle virüsün konakçı hücrelere girişine aracılık eden, aşının ve monoklonal antikoların asıl hedefi olan S (spike) protein ve reseptör bağlanma bölgesini (receptor-binding domain, RBD) içeriyorsa patogeneizde etkileri olabilir. DSÖ'nün epidemiyolojik güncellemesine göre pandeminin başlangıcından bu yana, artmış bulaşıcılık ve artmış virülans potansiyeline sahip olma, geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama ile oluşan antikolarla nötralizasyonlarının azalması, terapötiklerin veya aşılamanın etkinliğinde azalma, tespitten kaçınma yeteneği nedeniyle endişe varyantı olarak kabul edilen beş endişe varyantı tanımlanmıştır: Alfa, Beta, Gama, Delta, Omicron (26, 35). Endişe varyantlarının tamamı bu bölgelerde mutasyonlara sahiptir.

**Alfa varyantı:** Delta varyantı ortaya çıkana kadar pandeminin erken dönemlerinde küresel olarak en baskın varyant olmuştur (35, 36). Alfa, önceden dolaşan suşlardan yaklaşık yüzde 50 ile 75 daha fazla bulaşabilirliğe sahipti (36-38). Hepsi olmasa da bazı çalışmalar, alfa varyantının daha yüksek hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (39-41).

**Beta ve Gama varyantı:** Çoğu ülkede tanımlanmış olmasına rağmen küresel olarak baskın bir varyant haline gelmediler. Beta ve Gama varyantı ile ilgili temel endişe, immün sistemden kaçabilmeleriydi. İyileşme ve aşılama sonrası plazma ve monoklonal antikör terapileri ile azalmış nötralizasyona sahip olduğu ve bulaşıcılıkta artış olduğu bildirilmiştir (42-46).

**Delta varyantı:** Omicron varyantının ortaya çıkmasına kadar dünya çapında en yaygın varyant oldu. Alfa varyantı ile karşılaştırıldığında, Delta varyantı daha bulaşıcıydı (46, 47) ve daha yüksek ciddi hastalık ve hastaneye yatış riski ile ilişkiliydi (47-50). Birkaç çalışma, aşının etkinliğinin Delta ile semptomatik enfeksiyona karşı biraz zayıfladığını, ancak ciddi hastalık ve hastaneye yatışa karşı etkinliği yüksek kaldığını göstermektedir.

**Omicron varyantı:** Pek çok ülkede enfeksiyon sayısında keskin bir artışa sebep olup, bildirildiğinden bu yana dolaşımdaki en baskın varyant olmuştur (26). İlk modelleme, Omicron'un viral infektivitede 13 kat artış gösterdiğini ve Delta varyantından 2,8 kat daha bulaşıcı olduğunu göstermektedir (51). Ayrıca, ciddi hastalık veya ölüm riski önceki varyantlara göre daha düşük görünmektedir (52-55). Omicron önceki varyantlara göre enfeksiyon ve aşı kaynaklı hümorale bağışıklıktan daha fazla kaçınır(35). Bu durum daha önce farklı bir suşla enfekte olmuş kişilerde, daha yüksek reenfeksiyon riski ile ilişkilidir.

**Bulaş Yolu:** SARS-CoV-2 insandan insana temel olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. İnfekte bireylerin hapşırma, öksürme veya konuşma ile etrafa saçtıkları damlacıkların solunması ve mukozalara doğrudan teması esas bulaş yoludur. Aynı zamanda bu damlacıklar ile kontamine yüzeylere

temas sonrasında ellerin ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaş olabilmektedir ancak risk düşüktür, ana bulaş yolu olduğu düşünülmemektedir (56). Hava yoluyla (aerosol) da daha uzun mesafelerde bulaşma olabilir, ancak pandemiye katkısı belirsiz olup, bu bulaşma şekli evrensel olarak kabul edilmemiştir (57, 58). Dışkı, idrar, oküler sekresyon, kan gibi örneklerde SARS-CoV-2 tespit edilmiştir, ancak bunların bulaşmadaki rolü belirsizdir (59). Fekal-oral bulaşma, DSÖ raporuna göre hastalığın yayılmasında önemli bir faktör değildir (60).

**Bulaştırıcılık süresi:** COVID-19'lu bir bireyin virüsü bulaştırabileceği zaman aralığı kesin olarak belirli değildir. İnfekte bireylerin virüsü bulaştırma potansiyeli, semptomların başlamasından önce başlar ve hastalığın erken döneminde en yüksek seviyeye ulaşır, sonrasında bulaş riski azalır. Özellikle ciddi enfeksiyonu olmayan, bağışıklığı yeterli olan hastalarda, 10 günden sonra bulaş olasılığı düşüktür (61, 62).

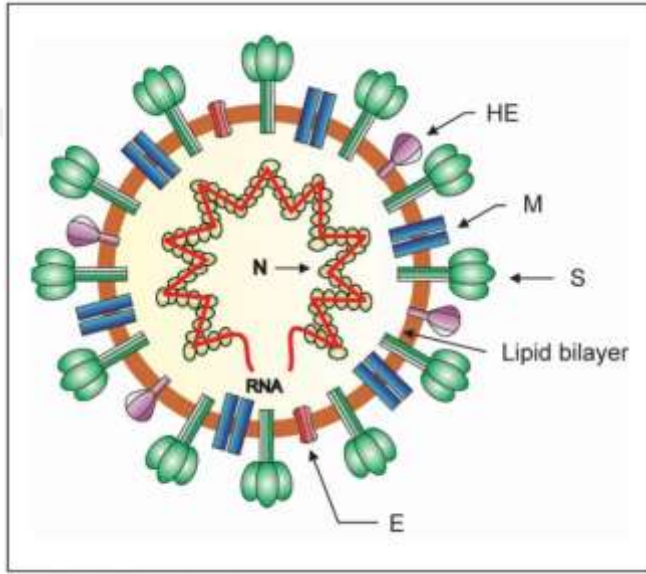
## 2.2 Viroloji

Koronavirüsler (CoV), zarf üzerinde sivri uçlu glikoproteinlerin (S) varlığı nedeniyle elektron mikroskobu altında taç benzeri görünüme sahip pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. SARS-CoV-2, Nidovirales sınıfının Coronaviridae familyasının Orthocoronavirinae alt familyasındandır. Bu alt familya Alfa, Beta, Delta ve Gama olmak üzere dört CoV cinsine ayrılır. Beta CoV cinsi de Nobecovirüs, Sarbecovirüs, Embecovirüs, Merbecovirüs olmak üzere 4 alt cinse ayrılır. SARS-CoV-2, beta koronavirüslerin Sarbecoronavirus alt cinsine aittir (30). Zoonotik olan koronavirüsler hem insan hem de hayvanlarda hastalık oluşturabilmektedir ancak yalnızca alfa ve beta cinsleri insanlarda hastalık oluşturmaktadır. MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 betakoronavirüs grubundadır (63).

Koronavirüsler bilinen en büyük viral RNA genomlarına sahiptirler. SARS-CoV-2 viral genomu S (Spike proteini), N (nükleokapsit), M (membran),

E (envelope, zarf) olmak üzere 4 yapısal protein ile 16 yapısal olmayan protein kodlar. Genom helikal yapıdaki bir nükleokapsit ile kaplıdır, bu da yüzeyinde spike (S) proteinleri bulunan bir zarf ile çevrelenir. Zarf üzerinde S proteinleri arasında M ve E proteinleri yer alır (64). Yapısal proteinler viriyonun bir araya getirilmesi ve infeksiyon patogeneğinde önemli rol alırlar (65).

**Şekil 1.** Koronavirüs viriyonunun şematik gösterimi

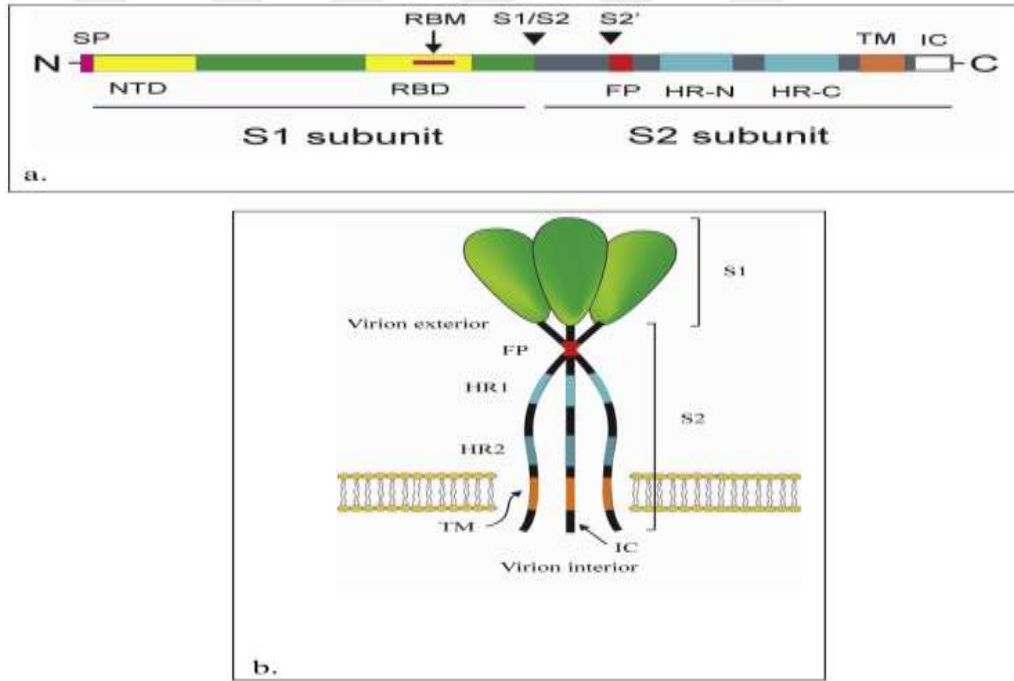


M: Membran proteini, E: Zarf proteini, S: Spike proteini, N: nükleokapsid proteini (66)

**S proteini**, viral zarf boyunca dışarı doğru çıkıntı yapan glikoproteinlerdir. Korona Latince' de taç anlamına gelmekte olup, virüse bu adın verilmesinin nedeni S proteinlerinin karakteristik sivri uçlarının taç benzeri görüntü oluşturmasıdır. S1 ve S2 olmak üzere 2 alt gruptan oluşur. S1 alt grubu, reseptör bağlama alanını (RBD) ve N-terminal alan (NTD) olmak üzere iki alan içerir (66). S1 alt grubu, RBD bölgesi ile virüsün konak hücredeki ACE-2 (anjyotensin dönüştürücü enzim-2) reseptörüne bağlanmasına aracılık eder. RBD bu yüzden infeksiyonun patogeneğinde önemli temel bir alandır. Konak hücre tropizmini belirler. S2 alt grubu ise, virüsün konak hücre zarı ile füzyonuna aracılık eder (67-69). Nötralize edici antikoları uyaran antijenik

epitoplar ve sitotoksik lenfositlerin önemli hedefleri S proteini üzerindedir. İnfeksiyon patogeneğinde ve aşı/ilaç geliştirilmesi için hedef olmasından dolayı önemli bir yere sahiptir (70, 71). Koronavirüsler arasında SARS-CoV-2'ye özgü olarak, S1/S2 alt gruplarının birleşim bölgesinde, furin (proteaz) tarafından ayrılan polibazik ayrılma bölgesi vardır. S1/S2 alt grupları, TMPRSS2 (Tip 2 Hüresel Transmembran Serin Proteaz) gibi diğer proteazlar tarafından da ayrılabilir ancak furin ayrılma bölgesinin varlığı SARS-CoV-2'nin viral enfektivitesini artırır(68, 72). Virüsün konak hücreye füzyonunda önemli rol oynar.

**Şekil 2.** Koronavirüs S proteininin harita ve membran topoloji modeli (66)



**N proteini**, RNA genomuna bağlanarak nükleokapsit kompleksini oluşturur. Viral RNA sentezinin ve replikasyonunun düzenlenmesinde ve M proteini ile birlikte viriyon oluşumu ve salınımda rol alır (73, 74). N proteininin bazı kısımlarını tanıyan sitotoksik T lenfositleri tanımlanmıştır (75). İnterferon (IFN) antagonisti etkisi vardır, böylelikle immün sistemin virüsü yok edici etkisini inhibe edebilir (65, 76).

**Membran (M) proteini**, SARS-CoV-2' de en çok bulunan yapısal proteindir. M proteini diğer yapısal proteinlerle bağlantı kurabilir. N proteini ile bağlantı kurarak nükleokapsit proteinini stabilize eder. Böylece nükleokapsit-RNA kompleksinin oluşumu ve devamını sağlar. Virüs oluşumu ve salınımında N proteini ile birlikte önemli role sahiptir. Membran kavsini arttırır, viriyonları şekillendirir, zarf oluşumunda görev alır (73, 77)

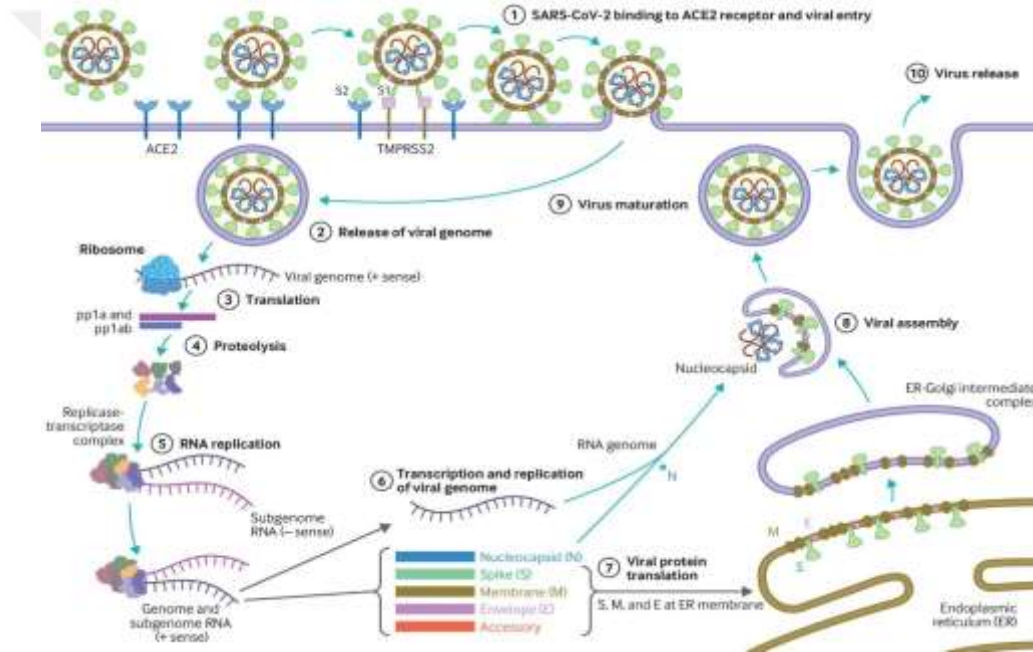
**E proteini**, yapısal proteinler içinde en küçüğüdür. E ve M proteini birlikte virüs zarfını yaparlar. Viral parçaların uygun şekilde bir araya getirilmesi, viriyon oluşumu ve tomurcuklanarak hücreden salınması için M ve N ile birlikte E proteini gereklidir (78). Önemli bir virülans faktördür. Virüste E proteini olmadığında konakta viral yükün daha az olduğu gösterilmiştir (79)

### **2.2.1 Virüsün konak hücredeki replikasyon döngüsü**

Viral enfeksiyonun ilk basamağı, virüsün insan hücre reseptörlerine bağlanması ile başlar. Sonraki aşamalar penetrasyon, biyosentez, viral birleşme (assembly), matürasyon ve viriyonun salınımı şeklinde devam eder (80). SARS-CoV-2, S1 alt grubundaki RBD ile ACE-2 reseptöre bağlanırken, S2 alt grubu, konak hücre yüzeyinde bulunan TMPRSS2 ile S1 ile birleşme bölgesinden ayrılır ve aktif hale gelir (26). Böylece viral membranın konak hücre membranına füzyonu ile virüsün hücre içine penetrasyonu gerçekleşir. Viral genom konak hücre sitoplazmasına bırakılır (26, 81). Bırakılan SARS-CoV-2 genomu pozitif polariteli olduğu için direkt kalıp olarak (mRNA gibi) kullanılır ve konak hücre ribozomu tarafından ilk olarak iki adet poliprotein (pp1a ve pp1b) ve viral proteazlar sentezlenir. Poliproteinler, proteazlar ile içinde RNA polimerazın (replikaz) da bulunduğu yapısal olmayan proteinlere dönüştürülür. İlk sentezlenen proteinler RNA replikasyon ve transkripsiyonu için gerekli enzim ve düzenleyici proteinlerdir. Bu yapısal olmayan proteinler RTC (replikaz-transkriptaz kompleks)'yi oluşturur. RTC önce pozitif (+) polariteli viral genomu kalıp olarak kullanarak negatif (-) polariteli RNA'ları sentezler. Bu (-) polariteli RNA'lar üzerinden (+) polariteli viral genom

çoğalmaya başlar ve yapısal proteinlerin sentezi için subgenomik mRNA'lar transkript edilir. Viral RNA ve N yapısal proteini sitoplazmada replike olup sentezlenirken, S, M ve E proteini endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenir ve ER-Golgi ara bölmesine (ERGIC) nakledilir. Sentezlenen viral proteinler ve RNA-N kompleksi, yeni olgun viriyonları oluşturmak üzere uygun şekilde birleşip (assembly) matürasyona uğrar. Sonrasında komşu hücreleri enfekte etmek üzere ekzositozla hücre membranından dışarı salınırlar (26, 80, 81).

**Şekil 3.** SARS-CoV-2'in replikasyon döngüsü



1)Virüsün ACE-2'ye bağlanması ve konak hücreye füzyonu, 2) Viral genomun hücre sitoplazmasına salınması, 3-7) Viral replikasyon, birleşme, maturasyon ve virüsün hücre dışına salınması (80)

### 2.3 COVID-19 İmmünolojisi

SARS-CoV-2 hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörüne bağlandığında bir dizi patofizyolojik mekanizma gelişir. Virüs genomu replike olurken bir yandan konağın doğal, hücresel ve humoral immün sistemi aktive olur (77).

Edinsel immün sistem devreye girene kadar fagositer nötrofil, monosit/makrofaj, dentritik hücre ve NK (natural killer) doğal immün sistem hücreleri olarak görev yaparlar (81). Doğal immün sistemde ilk olarak, virüse ait olan antijenik yapılar, makrofaj ve dentritik hücreler gibi antijen sunucu hücreler tarafından, sahip oldukları TLR (toll like receptör) gibi patern tanıma reseptörleri ile tanınır. Böylece doğal immün yanıt başlatılır. Farklı antijenik yapıları tanıyan TLR reseptörlerinin aktifleşmesiyle, farklı sinyal yolları (NFκB gibi) uyarılır ve antiviral etkili IFN-α/β (interferon) yanında, IFN-γ, TNF-β (tümör nekroz faktör beta), IL-1, IL-6, IL-12 gibi proinflammatuvar sitokinler salınır (82). Başta tip1 IFN (α/β) olmak üzere sentezlenen sitokinler, özellikle viral replikasyonu baskılayarak, enfeksiyonun kontrolünde kritik rol oynarlar. Ancak SARS-CoV-2, bu antiviral etkileri sınırlayabilen spesifik mekanizmalara sahiptir ve immün yanıtı kaçılabilmektedir (83). Doğal bağışıklıkla ilişkili salgılanan bu sitokin ve kemokinler, nötrofil, monosit, makrofaj ve T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeker ve immün yanıt güçlenir (84).

Antijen sunucu hücreler, viral antijenleri MHC-1 (major histocompatibility complex) ile CD4+ Th (helper, yardımcı) lenfositlere, MHC-2 ile CD8 sitotoksik T lenfositlere sunarlar. Böylece hücrel immün yanıt indüklenmiş olur. T lenfosit, monosit/makrofaj gibi hücrelerin aktivasyonu ile çok sayıda proinflammatuvar sitokin ve kemokin sentezlenir ve sonuç olarak bir inflammatuvar yanıt oluşur. CD8+ T lenfositleri infekte hücreleri yok ederken, CD4+ Th lenfositleri virüse özgü nötralizan antikor üretimi için B lenfositleri aktive eder (84). Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarının kanında CD4 ve CD8 T hücre sayılarında azalma saptanmıştır. Bu durum laboratuvara lenfopeni olarak yansımaktadır (85). Virüse özgü Ig G antikorları öncelikle S ve N antijenlerine karşı gelişir. Ig M antikorları 12. Haftadan sonra kaybolurken, Ig G antikorları daha uzun tespit edilebilir (85) Total antikor miktarı ve Ig G cevabının ciddi hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu, bunun kötü klinik seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

COVID-19 hastalığının başından sonuna kadar sitokin ve kemokinler önemli rol oynar. Konağın immün sisteminin virüsle savaşı sırasında

gerçekleşen olaylar kliniğın seyrini belirler. Konağın SARS-CoV-2'ye karşı geliştirdiği koruyucu hücreyel immün cevap, herhangi bir semptom göstermeden (veya hafif semptomlarla) hızla enfeksiyonu temizleyebilir. Ya da virüs, konağın immün sistemini zayıflatarak enfeksiyonun temizlenememesine ve şiddetli hastalığa sebep olabilir. Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında sıklıkla lenfopeninin görölmesi, immün sistemin baskılandığını düşündürmektedir (87). T lenfositlerin ve sitotoksisitenin azalması , doğal ve edinsel immün yanıt tepkisini bozarak, virüsün vücuttan atılmasının gecikmesine ve aşırı uyarılmış nötrofil ve makrofaj oluşumuna neden olur (88).

COVID-19'da iyileşmedeki ana unsur etkili bir immün yanıtıdır diyebiliriz. Bununla birlikte bazı durumlarda, uyarılan immün sistem aktivasyonu kontrol altına alınamaz ve düzensizleşir. Bunun sonucunda da yoğun miktarda proinflammatuvar sitokin ve kemokin salgılanarak kontrolsüz ve aşırı bir sistemik (hiper)inflammatuvar yanıt gelişir. Bu duruma sitokin fırtınası denir. Sitokin fırtınası, immün sistem tarafından virüse karşı şiddetli bir saldırıyı tetikleyerek yaygın doku hasarına neden olur ve bunun sonucunda hastalık ciddi seyrederek (89). Bazı proinflammatuvar sitokinler (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a) ve bazı inflammatuvar belirteçlerin (CRP, D-dimer, ferritin) yükseliğinin, lenfopeni ve artmış NLR (nötrofil- lenfosit oranı)'nin hastalığın ciddiyeti ve mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90).

## **2.4 COVID-19 Patofizyolojisi**

ACE-2 reseptörü, başta tip 2 alveol epitel hücreleri olmak üzere, vasküler sistemdeki endotelial hücreler ve hayati organların düz kas hücreleri, özefagus, karaciğer ve safra kanalı epitel hücreleri, barsak epitel hücreleri, kalpte miyokardiyal hücreler, böbrek hücreleri, mesane üreterial hücreleri ve beyin gibi pek çok farklı organda bulunmaktadır (91). Bu durum COVID-19'da oluşabilecek farklı enfeksiyon bölgelerini ve farklı klinik semptomları açıklamaktadır. SARS-CoV-2 ağırlıklı olarak solunum sistemini hedef

aldığından solunum sistemi hastalığı olarak kabul edilse de, kardiyovasküler, gastrointestinal, hepatobiliyer, renal ve merkezi sinir sistemi gibi diğer ana organ sistemlerini de etkileyebilir (26).

Genel olarak SARS-CoV-2'nin neden olduğu organ disfonksiyonu, doğrudan viral sitotoksite, immün yanıt düzensizliği sonucu sitokin kaynaklı inflammatuar hasar, endotel tutulumu sonucu gelişen vaskülit, tromboz veya trombo-inflamasyonun neden olduğu iskemik hasar ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) düzensizliği gibi önerilen mekanizmaların biri veya birkaçı ile açıklanabilir (92). Verilen tedavilere bağlı oluşan hasar veya önceden var olan hastalığının kötüleşmesi durumu da akılda tutulmalıdır.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoninin patogenezi en iyi şekilde, erken ve geç faz olmak üzere iki aşama ile açıklanır. Erken faz, direkt virüs aracılı doku hasarı ile sonuçlanan viral replikasyon ile karakterize edilir. Bunu immün yanıtın tetiklendiği, proinflammatuar sitokinlerin salındığı, potansiyel olarak akciğerlerde biriktiği ve sonucunda hiperkoagülopatinin gelişebildiği geç faz izler (26). Bu da dokuda ödem, dejenerasyon ve nekrotik değişikliklerin de bulunduğu inflammatuar değişimlere ve akciğer parankiminde hasara neden olur (93).

Bazı şiddetli COVID-19 vakalarında görülebilen, lokal ve sistemik inflamasyona neden olan sitokin fırtınası (özellikle IL-6 ve TNF-a), COVID-19'da ölümün en önemli nedenlerinden olan ARDS (akut respiratuvar distress sendromu)'nin temel mekanizmalarından biridir (94, 95). Sitokin fırtınası ve sonucunda görülen hiperinflamasyon, DİK (dissemine intravasküler koagülasyon), sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların da temel mekanizmalarından biridir. ARDS, alveolakapiller permeabilitede artış sonrası görülen pulmoner ödem ve ağır hipokseminin olduğu akciğer hasarıdır. COVID-19'dan ölen hastaların akciğerlerinin histopatolojisinde bilateral yaygın alveolar hasar, fibromiksoid infiltratlar, hyalin membran oluşumu, lenfositlerin baskın olduğu interstisyel mononükleer infiltratlar gibi ARDS ile uyumlu özellikler görülmüştür. Bu durum akciğer hasarının inflammatuar doğasını doğrular niteliktedir (96).

Şiddetli COVID-19 hastalarında artan vasküler geçirgenlik ve ardından gelişen pulmoner ödem, çoklu mekanizmalarla açıklanmaktadır;

- a) Mikrovasküler mikrotrombüs oluşumuna yol açan, doğrudan viral yaralanma ve perivasküler inflammasyon sonucu oluşan endotelit.
- b) Virüsün ACE-2 reseptörlerine bağlanmasının artması nedeniyle RAAS'ın düzensizliği ve vasküler geçirgenliği artıran bradikinin-kallikrein yolunun aktivasyonu,
- c) Hücrelerin şişmesine ve interselüler bağlantıların bozulmasına neden olan artmış epitelyal hücre kontraksiyonu (97, 98)

SARS-CoV-2'nin hematolojik ve hemostatik sistemler üzerinde de önemli bir etkisi vardır. COVID-19'da karşılaşılan en yaygın laboratuvar anormalliklerinden olan lenfopeninin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Birkaç hipotez öne sürülmüştür; ACE-2 aracılı virüsün direkt invazyonuyla lenfosit yıkımı, proinflammatuar sitokinlere bağlı lenfosit apoptozu ve virüsün lenfatik organlara olası invazyonu (5). Trombositopeni, COVID-19'da daha seyrek görülür. Muhtemelen trombositlerin virüs aracılı supresyonu, otoantikör oluşumu ve trombosit tüketimiyle sonuçlanan koagülasyon kaskadının aktivasyonu gibi birçok faktöre bağlıdır (99). Trombositopeni, lenfositopeni ve nötrofili ciddi hastalık işareti olarak kabul edilir (92)

COVID-19'un hiperkoagülabilite ile ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açan mekanizmalar kesin bilinmemektedir ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen vasküler endotelyumun direkt viral aracılı hasarı veya konağın immünesinin aktifleşmesiyle oluşan sitokin kaynaklı dolaylı hasar ile hiperkoagülasyon indüklenir. Vasküler endotelyumun hasarlanması ve disfonksiyonu, trombositlerin, monositlerin ve makrofajların aktivasyonu ile doku faktörü, vWF (von Willebrand factor) ve faktör 13'ün artan ekspresyonuna neden olur. Bu da trombin ve fibrin pıhtı oluşumu ile sonuçlanır (100). Önerilen diğer mekanizmalar arasında, olası mononükleer fagositler kaynaklı protrombotik sekeller, RAAS yollarındaki düzensizlikler, kompleman aracılı mikroanjyopati

ve hipoksi ile uyarılma yer alır (100). Ciddi COVID-19'da, koagülasyonun fulminan aktivasyonu sonucu DİK gelişebilir ve bu da yaygın mikrovasküler tromboz ve koagülasyon faktörlerinin tüketilmesine neden olur. Koagülopati ile uyumlu olarak, COVID-19'dan ölen hastaların akciğerleri incelendiğinde fokal intraalveoler mikrotrombüs, fokal intraalveolar hemoraji, küçük arteriyel damarlarda fibrin trombüs, anjiyogenez ve perivasküler monosit inflammasyonunun varlığı görülmüştür (101).

COVID-19'da görülebilen çoklu organ yetmezliği ve mortalite, mikrovasküler disfonksiyona (DIC ve mikroembolizme neden olarak) sekonder olarak ortaya çıkan hipoksi ve dolaşım bozuklukları ile de açıklanabilir (102) Perivasküler inflammasyon ayrıca virüs kaynaklı sistemik hastalığın belirleyici özelliği olarak da tanımlanmıştır (103-105).

COVID-19 enfeksiyonunun tromboinflammasyon ile H1N1'den daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. ARDS'nin histolojik karşılığı olan diffüz alveolar hasar her iki hastalıkta benzer oranlarda görülmesine rağmen, COVID-19 hastalarında akciğer hasarının neredeyse patognomonik önemli bir özelliği olan mikrotrombüslerin varlığı, H1N1'e göre daha sık rapor edilmiştir (105-107). SARS-CoV-2'nin vasküler endotel hücre tropizminin daha belirgin olması ile açıklanabilecek olan bu durum, COVID-19 vakalarında indüklenen daha derin hücrel hipoksiye de açıklamaktadır (105).

#### **2.4.1 COVID-19 ve sepsis**

SARS-CoV-2, sekonder bakteriyel veya mantar enfeksiyonlarından bağımsız olarak sepsise neden olabilir. Sepsis, konağın enfeksiyona karşı geliştirdiği düzensiz immün yanıtın neden olduğu hayatı tehdit eden bir organ disfonksiyonudur (108). Sepsisin patofizyolojisinde de ciddi-kritik COVID-19 hastalarında olduğu gibi enfeksiyona karşı proinflammatuar ve antiinflammatuar yanıt arasında bir dengesizlik ve aşırı sitokin salınımına bağlı anormal sistemik inflammatuar yanıt (SIRS) vardır (109). Sepsiste kullanılan SIRS kriterleri şunlardır; vücut ısısı <36 veya >38, kalp hızı >90/dk,

solunum hızı>20/dk veya PaCO<sub>2</sub><32, beyaz küre sayısının <4000 veya >1200 olması, veya periferik yaymada >%10 immatür formların olması. Bu kriterlerden 2 ya da daha fazlasının olması SIRS olarak değerlendirilir.

Bir araştırmada ciddi COVID-19 enfeksiyonunda çeşitli derecelerde organ hasarı ile birlikte görülen laboratuvar anormalliklerinin (azalmış lenfosit ve trombosit, artmış CRP, D-dimer, sitokinler, karaciğer ve miyokardiyal enzimler) diğer patojenlerin neden olduğu sepsise benzer şekilde olduğu vurgulanmaktadır (110). Bazı araştırmacılar, ağır ve kritik COVID-19 hastalığının Sepsis 3. Uluslararası Konsensüsü'ne göre sepsis ve septik şok için tanı kriterlerini karşıladığını belirtmekte ve ciddi-kritik hastalık terimleri yerine 'viral sepsis' teriminin kullanılmasını önermektedir (111).

Sepsis tanısı için kanıtlanmış veya klinik olarak şüphelenilen enfeksiyonla birlikte en az bir organ disfonksiyonu olması gerekir. Bunun için SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru kullanılır. SOFA skoru, solunum, pıhtılaşma, karaciğer, merkezi sinir sistemi, renal ve dolaşım sistemi olmak üzere altı organ sistemine ait klinik değerlendirme parametrelerini içerir. Enfeksiyonu takiben, toplam SOFA skorunda başlangıç değerlendirmesine göre  $\geq 2$  puanlık akut değişiklik organ disfonksiyonu olarak kabul edilir (4)

Sepsis ciddi ve potansiyel olarak fatal bir klinik sendromdur ve enfeksiyonla ilişkili ölümün önde gelen nedenlerinden biridir. COVID-19'da oluşabilecek sepsis, vasküler tutulum, hiperkoagülopati, ARDS, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir. COVID-19 hastalığının bu şiddetli formu, sepsisi düşündüren bir sitokin fırtınasının varlığıyla ilişkilendirilmiştir (102, 112)

## **2.5 Klinik Seyir**

SARS-CoV-2 için medyan inkübasyon süresi 5,1 gündür ve semptomların bulaş sonrası ortalama 11.5-15 gün içinde geliştiği bildirilmiştir (113). Omicron varyantı için medyan kuluçka süresi biraz daha kısa gibi görünüyor ve

semptomlar yaklaşık üç günde ortaya çıkıyor (114). Bununla birlikte, inkübasyon süresi tespitleri kesin olmayabilir ve tahmin için kullanılan hesaplamalara ve maruziyeti değerlendirme yöntemine göre farklılık gösterebilir (35).

COVID-19'un klinik seyri kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Olguların bir kısmı asemptomatik, bir kısmı çok hafif viral infeksiyon semptomları (pnömoni ile veya pnömoni olmaksızın) ile seyretmekte ve tedavi gerektirmeden iyileşmektedir. Bir kısmı yüksek ateş, yaygın miyalji ve dispne ile seyretmekte ve yatırılarak tedavi edilme endikasyonu doğmaktadır. Yatırılarak izlenen hastaların bir kısmında ise akciğer tutulumu %50'nin üzerine çıkabilmekte, hipoksi gelişmekte, çoklu organ yetmezliği ve şoka kadar gidebilmektedir(26). Enfekte hastaların %17.9 ile %33.3'ünün asemptomatik kaldığı tahmin edilmektedir (115, 116). Semptomatik seyreden hastalığın şiddeti ise, hafif ve kritik arasında değişir; hastaların çoğu şiddetli değildir (95). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), COVID-19'u şiddetine göre beş sınıfa ayırmıştır:

**Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon:** COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan 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 hipoksi, nefes darlığı veya anormal akciğer görüntülemesi olmayan kişiler

**Orta şiddette hastalık:** Alt solunum yolu hastalığının (pnömoni) klinik semptomları (ateş, öksürük, dispne) veya radyolojik kanıtları olan ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) ≥ %94 olan kişiler. Ciddi olmayan pnömoni vardır.

**Şiddetli (severe) hastalık:** Oda havasında SpO<sub>2</sub> ≤ %94, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/ solunan oksijen fraksiyonu) <300, solunum

sayısı >30 nefes/dk veya 24-48 saat içinde radyolojik görüntüleme akciğer tutulumu >%50 olan kişiler. Ciddi pnömoni vardır.

**Kritik hastalık:** Akut solunum yetmezliği (ARDS), sepsis, septik şok ve/veya multipl organ disfonksiyonu olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan ARDS' nin gelişmesiyle kritik hastaya dönüşebilirler.

Pandemin ilk aylarında Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yayınladığı bir raporda; hafif hastalık (hafif düzeyde pnömoni ile veya pnömoni olmaksızın) %81, şiddetli hastalık %14, kritik hastalık %5 oranında görülmüştür. Kritik hastalık olmayanlarda ölüm bildirilmemiş olup, genel vaka fatalite oranı %2,3'tü (3). 212 yayınlanmış çalışmanın yer aldığı başka bir meta-analiz, COVID-19 hastalarının yaklaşık %23'nün ciddi hastalık ile seyrettiğini ve yaklaşık %6 lık bir mortalite oranı olduğunu bildirmiştir (117). 31 Mayıs 2020'de CDC (Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)'nin yayınladığı rapora göre hastaların %14'ünün hastaneye yatışı, %2'sinin yoğun bakıma yatışı gerçekleşmiş ve %5' i ise ölmüştür (27). ABD'de 2020 mart ve aralık ayları arasında COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalar arasında yapılan bir araştırmada, genel olarak fatalite oranı %11.4 idi (118).

Salgının ilk aşamasındaki raporlar, COVID-19'lu kişiler arasında yüzde 20'ye varan oranda hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık geliştirdiğini gösteriyor (95, 119). Yoğun bakıma yatış oranları değişiklik göstermekte olup, genel bir ifadeyle hastaneye kaldırılanların dörtte birine varan oranda yoğun bakım ünitesine yatışı gerekebilmektedir. Bu oran toplam enfekte nüfusun yaklaşık %5-8' ne denk gelmektedir (119, 120). Bununla birlikte pandemi boyunca çıkan yeni varyantlar ile şiddetli hastalık riskleri değişmiştir. Örneğin Omicron varyantı daha hafif hastalık ile ilişkili görünmektedir (52, 120).

Hastalık şiddeti ve mortalite için en önemli risk faktörü hastanın yaşı ve altta yatan komorbiditeleridir (87). Artan yaş ve altta yatan komorbiditenin varlığı ile birlikte ciddi hastalık riski yani, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış, YBÜ veya entübasyon ihtiyacı ve mortalite de artmaktadır (3). Yapılan bir

çalışmada ölümlerin %80'i >65 yaş olarak bildirilmiştir. Genç bireylerde de ölüm görülmüş ancak çoğunda hipertansiyon, morbid obezite gibi komorbiditeler mevcuttu (121, 122).

COVID-19'a karşı aşılama, ciddi hastalık riskini ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (123). COVID-19 aşılması ciddi hastalık riskini önemli ölçüde azaltır, ancak >80 yaş, immünsupresyon ve kronik hastalık komorbiditesi gibi faktörler ciddi hastalık riskini (düşük de olsa) artırmaya devam etmektedir (124).

## 2.6 Klinik Bulgular

İlk başvuruda öksürük, baş ağrısı, miyalji en sık bildirilen semptomlardır. Ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, nefes darlığı, iştahsızlık, mide bulantısı, diyare, koku veya tat bozuklukları diğer görülebilecek semptomlardır (119). ABD'de Ocak'tan Mayıs 2020'ye kadar doğrulanmış COVID-19 vakalarına ilişkin CDC'ye bildirilen bir raporda öksürük (%50), ateş (%43), miyalji (%36) ve baş ağrısı (%34) en yaygın başvuru semptomlardı (27). Delta (Haziran-Kasım 2021) ve Omicron (Aralık 2021-Ocak 202) varyantının baskın olduğu zaman aralığında yapılan bir çalışmada burun tıkanıklığı (%77 ila 82), baş ağrısı (%75 ila 78), hapşırma (%63 ila 71) ve boğaz ağrısı (%61 ila 71) en sık görülen semptomlardı (125)

Hafif hastalıkta ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, nazal konjesyon gibi hafif üst solunum yolu semptomları görülür. Genellikle nefes darlığı görülmez. Enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisi pnömonidir ve başlıca ateş, öksürük, nefes darlığı ile karakterizedir (95, 126). Bazı kişilerde, ateş veya solunum yolu semptomları görülmeden önce mide bulantısı, kusma veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar başvuru şikayeti olabilir (95, 127). Koku ve tat almada bozukluk (128), bir dizi dermatolojik bulgu ve nörobilişsel belirtiler de bazı hastalarda görülmüştür (129, 130).

Özellikle koku ve tat alma bozuklukları gibi bazı semptomlar COVID-19' da daha yaygın olmasına rağmen (131), COVID-19'u diğer viral solunum yolu hastalıklarından ayırt edecek spesifik bir semptomu yoktur(132). Bununla birlikte, ilk semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra nefes darlığının gelişmesi COVID-19'u düşündürülebilir (119).

## **2.7 Komplikasyonlar**

Bazı hastaların ilk semptomları ciddi olmasa da bir hafta içinde progresyon gösterebilir ve çeşitli komplikasyonlar gelişerek ölüme kadar gidebilir (119, 133). COVID-19'un çeşitli komplikasyonları tanımlanmıştır.

ARDS, şiddetli hastalığı olan hastalardaki majör komplikasyondur (119) Yeni başlayan ciddi bir solunum yetmezliği veya halihazırda tanımlanmış bir solunum tablosunun kötüleşmesi ile karakterizedir (26). Nefes darlığının başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir (119). 28 günlük mortalite riski, ARDS şiddeti ile birlikte artmıştır (26).

Aritmi, akut kardiyak hasar, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve şok gibi kardiyovasküler komplikasyonlar; derin ven trombozu, pulmoner emboli, inme gibi tromboembolik komplikasyonlar; ensefalopati veya deliryum gibi nörolojik komplikasyonlar, akut böbrek hasarı, sekonder enfeksiyon, sepsis, septik şok, DİK ve çoklu organ yetmezliği özellikle ciddi-kritik hastalarda görülebilen, ölüm riskini artıran diğer komplikasyonlardır (119).

## **2.8 Laboratuvar Bulguları**

COVID-19 hastalarının, özellikle yatarak tedavi edilmesi gereken şiddetli hastalıkta laboratuvar bulgularında bazı değişiklikler görülmektedir. COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda lenfopeni, koagülasyon parametrelerinde anormallik,

yüksek inflammatuvar belirteçler (Ferritin, CRP, ESR), yüksek D-dimer, LDH, yüksek aminotransferazlar (AST, ALT) yaygın laboratuvar bulgularındandır (126, 127). Bu anormallikler daha az şiddetli COVID-19' da da görülebilse de, hastalığın seyri kötüleştikçe ve kritik hastalıkta anormallikler tipik olarak daha derinleşir (95, 120).

**Biyokimyasal parametreler:** Böbrek fonksiyon testi BUN, kreatinin, karaciğer enzimleri ALT, AST, doku hasar belirteci LDH ve iskelet kası kaynaklı kreatin kinaz (CK) düzeylerindeki artış, hiperbilirubinemi ve hipoalbuminemi ciddi ve mortal seyirli hastalarda daha sık ve daha belirgin şekilde izlenmiştir. Yüksek LDH seviyesi, mortalite ve hastalığın seyri ile ilişkisi en belirgin olan kötü prognostik doku hasarı belirtecidir (10, 134).

Yapılan bir meta-analize göre, kardiyovasküler hastalık gelişme riski şiddetli hastalıkta daha fazlaydı ve akut miyokardiyal hasar geçiren COVID-19 hastaları daha yüksek mortaliteye sahipti (135). Ölen hastaların başvuru esnasında troponin düzeyleri önemli ölçüde artmıştı. Troponin, hastalık şiddeti ve mortaliteyi göstermede önemli bir prognostik parametredir (136).

**Koagülasyon parametreleri:** Özellikle ciddi COVID-19'un hiperkoagülasyon ile seyreden koagülopatiyeye neden olabileceğini açıklamıştık. Hastalar DIC ile komplike olabilir ve bu durum mortalite ile yakından ilişkilidir. Anormal koagülasyon değerleri kötü prognoz göstergesidir.

Hastaneye yatış anında, ölenlerin sağkalanlara göre, yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyanların duymayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek D-dimer, daha uzun PT ve aPTT değerleri vardı (137). Artmaya devam eden D-dimer seviyeleri, sitokin fırtınası, DIC ve yaklaşan organ yetmezliğinin belirteci olabilir.

Yüksek D-dimer, kötü klinik seyir ve mortalite ile ilişkisi en güçlü kanıtı sahip olan kötü prognostik belirteçtir(138). D-dimer için 1ug/L'den daha yüksek değerler mortalite için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (95).

**İnflammatuvar parametreler:** COVID-19'da hastalığın şiddeti ve prognozunu belirleyen en önemli unsur, konağın virüse yanıt olarak oluşturduğu inflammasyon sürecinin şiddetidir. COVID-19 hastalarında artmış konsantrasyonlarda inflammatuvar biyobelirteçler görülür.

İnflammatuvar yanıtta rol oynayan pek çok farklı molekül olsa da ağır hastalık tablosu ve mortalite ile en belirgin ilişkisi bulunanlar; CRP (C-reaktif protein), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı), PCT (prokalsitonin), ferritin ve IL-6 (interlökin-6), IL-10 (interlökin-10), TNF- $\alpha$  (tümör nekrosis faktör alfa) düzeylerinin yüksekliğidir (10). Bu inflammatuvar belirteçlerdeki aşırı yükselmeler sitokin fırtınasının habercisi olabilir ve kötü prognoz göstergesidir.

CRP çoğu hastada artmıştır ancak prokalsitonin seviyeleri, pnömonili birçok hastada ilk başvuru sırasında genelde normaldir; ancak yoğun bakım tedavi ihtiyacı olanlarda artma ihtimali daha yüksektir (7, 95). COVID-19' a spesifik olarak PCT düzeylerinde belirgin bir fark gözlenmemiştir. Progresif olarak artması kötü prognozu gösterebileceği gibi aynı zamanda sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığını da düşündürür (139).

**Hematolojik parametreler:** WBC sayısı lökopeni veya lökositoz şeklinde görülebilir. Ancak lökositoz ve nötrofilii ciddi hastalıkta, özellikle yoğun bakıma yatırışı olan hastalarda daha sık görülmekle birlikte tam tersini belirten çalışmalar da vardır (127). Lökositoz ve nötrofilii sekonder bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olabilir (140). Benzer şekilde ciddi hastalıkta trombositopeni geliştiğini, ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı bir düşme olduğunu ve kötü prognostik belirteç olduğunu gösteren çalışmalar olsa da tersini gösteren çalışmalar da vardır (9, 10, 141).

Lenfopeni COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda görülen yaygın bir laboratuvar anormalliğidir (95). Ayrıca bazı çalışmalarda monosit, bazofil, eozinofil sayılarında da azalma görülmüştür (86). İnflammatuvar süreç nötrofillerin sentezini uyarırken lenfositlerin apoptozunu hızlandırabilir. Bu durum NLR'deki artış ile izlenebilir (6). Lenfopeni ve artmış NLR hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuş kötü prognostik faktördürlerdir (7, 10).

İnflamasyonun dolayısıyla hastalık şiddetinin ilerlemesiyle ciddi bir lenfopeni görüldüğü, nötrofil/lenfosit oranı çok arttığı (6) lenfopeninin kalıcı olması veya uzun sürmesinin prognostik olarak olumsuz olduğu (7), ölümle sonuçlanan olgularda lenfosit sayılarında progresif düşüş olduğu bildirilmiştir (9). Nötrofillerin ise hastalığın hafif formlarında normal aralıkta olduğu, ancak hastalık seyri sırasında sayılarındaki artışın kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Araştırmalar son zamanlarda NLR'nin mortaliteyi öngörmeye yalnız lenfosit sayısı veya nötrofil sayısından daha güvenilir olduğunu bildirmiştir (142). Yapılan bir çalışmada, NLR ağır COVID-19 vakalarında ağır olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (143).

SARS-CoV-2'ye karşı oluşan immün yanıtta önemli rol alan beyaz küre hücreleri kantitatif değişikliklerin yanı sıra, immün sistemi ve hematopoezi etkileyen diğer viral veya daha genel olarak infeksiyöz hastalıklarda olduğu gibi, bazı morfolojik değişikliklere uğramaktadır (11).

Çok sayıda çalışma, COVID-19 hastalarının periferik kanındaki beyaz kürelerde oluşan bazı sitoplazmik ve nükleer morfolojik anormallikleri göstermiştir . Bu morfolojik değişiklikler sıklıkla lenfoid popülasyon ile ilgiliydi. Artmış oranda daha yoğun sitoplazmaya sahip büyük lenfositler, eksantrik bir çekirdeğe sahip lenfoplazmositoid hücreler ve büyük granüllere sahip lenfositler lenfoid popülasyonda yüksek sıklıkla rapor edilmiş üç morfolojik değişikliktir. Lobüle çekirdekler, tuhaf nükleer şekil ve kondanse, kümelenmiş kromatinler bazı çalışmalarda lenfositlerde gösterilen diğer atipik morfolojik özelliklerdir.

Nötrofil dismorfizminin, mutlak nötrofilisi olan ve solunum yetmezliğine doğru ilerleyen ciddi hastalıkla ilişkili olduğu ve bu hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (11). Nötrofillerde hipergranüler (toksik tip) veya hipogranüler sitoplazma ve sitoplazmik vakuolizasyonların oluşması gibi sitoplazmik morfolojik anormallikler görülebilir. En sık görülen nükleer değişiklikler ise, koyu kümelenmiş kromatin, alışılmadık nükleer şekiller, nükleer hiposegmentasyon veya nükleer lobülasyonun olmamasıdır. Ayrıca bant formlarının ve immatür granülosit prekürsör hücrelerinin artmasıyla

karakterize miyeloid sola koyma görülmektedir.

Çalışmaların çoğu, COVID-19 hastalarında atipik, anormal şekillere sahip monositlerin varlığını bildirmiştir (11). Monositler özellikle normalden daha büyüktürler ve monosit hacim dağılım genişliğinin (MDW) değeri artar, bu da hacim heterojenliğinin arttığını gösterir. Sitoplazmik vakuolizasyonlarının artması vurgulanan diğer bir morfolojik değişikliktir. Düzensiz nükleer membran, yoğun ve kümelenmiş kromatin, yetersiz sitoplazma ve artmış sitoplazmik granülasyon gibi atipik özellikler de bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmalarda COVID-19'da eozinofil sayısının normal veya düşük olduğu, hastaneye, yoğun bakım ünitesine yatırılan ve ölümcül hastalarda eozinofil sayısının düşük olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (11). Öte yandan, birkaç çalışmada eozinofil morfolojisi açısından trilobule veya ansegmente nükleus, hipogranüler sitoplazma, multipl vakuoller gibi dismorfizmler rapor edilmiş. Atipik immatür eozinofiller bazen görülebilir.

COVID-19'da oluşan inflammatuar mekanizmalar ve miyelopoez sisteminin bozulması beyaz küre hücre popülasyonlarında yukarıda açıklanan morfolojik değişikliklere neden olmaktadır. Hücre popülasyon verisi (CDP) olarak anılan bu değişiklikleri, akım sitometrisi tabanlı kan sayım cihazlarında hücre boyutu, iletkenliği ve 5 açılı lazer saçılım ölçümleri ile izlemek mümkündür (17). Kullanılan bu ölçüm yöntemi VCS (volüm, conductivity, scatter) teknolojisi olarak anılmaktadır. Hücrelerin iletkenlik ölçümü; hücrenin fiziksel ve kimyasal bileşimi, nükleer volüm, nükleer dansite ve sitoplazmik yapılar gibi hücrenin iç yapısı hakkında bilgi verir. Lazer saçılım ölçümleri ise; hücre boyutu, özellikle nükleer lobülarite ve sitoplazmik granülarite olmak üzere hücre iç yapısı, hücre yüzeyi ve transparanlığı hakkında bilgi verir.

Daha önce yapılan çalışmalarda dolaşımdaki kan hücre popülasyonlarına ait boyut, iletkenlik ve lazer saçılım verilerinin sepsis tanısını koymadaki (14), viral ve bakteriyel infeksiyon ayırımını yapmadaki tanı güçleri gösterilmiş (13), bu parametrelerden monosit dağılım genişliği sepsis tanısı koymakta kullanılabilir. Üzere FDA onayı almıştır.

Kurumumuzda hücre popülasyon verilerinin sepsis, akut inflammasyon,

kronik inflammasyon ve sistemik olmayan infeksiyonun ayrımında ve alt solunum yolu infeksiyonlarının viral ve bakteriyel etiolojisinin ayrımında kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (17).

Kan hücre popülasyonlarındaki morfolojik değişiklikler ile, hastalarda gözlenen farklı ağırlıktaki klinik seyir, yoğun bakım gerektirip gerektirmemesi, sepsise girip girmemesi, tedaviye verilen yanıt gibi klinik sonuçlar, mortalite ve prognoz arasında bir ilişki olabilir ve bu ilişkinin ortaya çıkarılması hastaların risklerinin belirlenmesi ve tedavilerinin düzenlenmesinde alınacak kararlara ışık tutabilir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.07.2020 tarih ve 09.2020.769 protokol kodu ile ve T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu tarafından 2020-06-01T14\_33\_09 kodu ile onaylanmıştır.

Çalışmamız, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mart 2020-Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla yatarak ve yatışı yapılmadan ayaktan tedavi alan hastaların bazı laboratuvar verileri kullanılarak retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmada, CRP, ferritin, prokalsitonin, d-dimer, NLR, tam kan sayımı ve araştırma parametresi olarak kullanılan dolaşımdaki beyaz kan hücresi CPD parametrelerine ait veriler kimliksizleştirilerek laboratuvar bilgi sisteminden çekilmiş ve değerlendirilmiştir. Hastalardan ek test veya kan örneği istenmemiştir. Ayaktan tedavi olan hastalarda ilk başvuruda biyokimya ve koagülasyon testleri istenmediği için sadece hemogram parametreleri değerlendirilebilmiştir.

Hastaların demografik verileri ve hastane yatış sürecine dair bilgileri (yaş, cinsiyet, hastane yatış-çıkış, Sars-CoV-2 PCR ve ölüm tarihleri) izlendikleri Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nin derlediği dökümanlarından elde edilmiştir.

CRP, BN II System (Siemens, Almanya) cihazında nefelometrik olarak, prokalsitonin, ferritin Cobas E-602 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) cihazında immünometrik olarak elektrokemilüminesans yöntemiyle ve d-dimer STA Compact (Diagnostica Stago, Fransa) cihazında immünotürbidimetrik olarak ölçülmüştür. Beyaz küre hücrelerinin morfolojisi hakkında bilgi veren hücre popülasyon verileri (CPD parametreleri), rutin tam kan sayımı sırasında DxH 900 (Beckman Coulter, Inc, ABD) hematoloji cihazında empedans, radyofrekans (RF) iletkenlik ve 5 açılı ışık saçılımı yöntemiyle (VCS teknolojisi) çalışılmıştır. Empedans ölçümü (volüm), hücre boyutunun bir göstergesidir. Radyo frekans ölçümü (iletkenlik), hücre yoğunluğu gibi hücrenin iç yapısı hakkında bilgi verir. Beş açılı ışık saçılımının ölçümü ise, hücre şekli, nükleer

lobülarite, sitoplazmik granülarite, hücre yüzeyi ve transparanlığı hakkında bilgi verir.

5 açılı saçılım parametreleri MALS (median angle light scatter, orta açılı ışık saçılımı), LMALS (düşük-orta açılı ışık saçılımı), UMALS (üst-orta açılı ışık saçılımı), LALS (düşük açılı ışık saçılımı), AL2'den (aksiyel ışık kaybı) oluşmaktadır. CPD parametreleri, her bir lökosit alt sınıfı hücrelerinin [nötrofil (NEU), lenfosit (LY), monosit (MO), eozinofil (EO)] volüm (V), iletkenlik (C) ve ışık saçılımlarının ortalaması (MN) ve standart sapması (SD) olarak (örneğin; MN-V-NE, SD-V-NE, MN-C-NE, SD-C-NE, MN-MALS-NE, SD-MALS-NE, MN-UMALS-NE, SD-UMALS-NE, MN-LMALS-NE, SD-LMALS-NE, MN-LALS-NE, SD-LALS-NE, MN-AL2-NE, SD-AL2-NE) verilmektedir. Ayrıca çalışmada değerlendirdiğimiz NLR parametresi; nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır.

Çalışmaya, COVID-19 tanısı PCR pozitifliği ile doğrulanmış ve sevkle başka bir hastaneden gelmemiş olan, ilk başvuru ve ilk yatış yeri hastanemiz olan hastalar dahil edilmiştir. Gebeler, hematolojik bir hastalığı olanlar ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Yatarak tedavi gören hastalar yoğun bakım ünitesine yatışı olmadan iyileşerek taburcu olanlar ve ölenler olmak üzere ikiye ayrıldı. Yatarak tedavi gören hastaların hastanemize başvurduğu andaki ilk kanları ve taburcu olmadan veya ölmeden önceki son kanları ile ayaktan tedavi olan hastaların başvuru anındaki ilk kan örneklerinden elde edilen veriler çalışmaya dahil edildi. İlk kan olarak PCR tarihinden sonraki ilk 48 saat içinde alınmış kanlar, son kan olarak taburcu olmadan veya ölmeden önceki son 48 saat içinde alınmış kanlar kabul edildi. Ayrıca ölen ve iyileşen hastalar içinde hem ilk hem son kanı mevcut olan hastalar belirlendi.

İyileşen hastaların ilk kanları ile ölen hastaların ilk kanları; iyileşen hastaların son kanları ile ölen hastaların son kanları; ölen hastaların ilk kanları ile son kanları; iyileşen hastaların ilk kanları ile son kanları; ayaktan tedavi alan hastaların ilk kanları ile ölen hastaların ilk kanlarından elde edilen CPD verileri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

## İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 17, Analyse-it ve Medcalc programları kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılımı incelendi. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi, bağımsız iki grup arasında anlamlı fark olan testleri belirlemek için independent-t testi yapıldı, hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan testleri belirlemek için eşleştirilmiş-t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler medyan(%25-75) olarak ifade edildi, iki grup arasında fark olan testleri belirlemek için Mann-Whitney U testi yapıldı, hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan testleri belirlemek için Wilcoxon signed rank testi yapıldı.

Analizlerde elde edilen p değerinin  $<0,05$  olması anlamlı kabul edildi. P değeri  $<0,05$  olan parametreler için karşılaştırması yapılan gruplar arasında 'Receiver Operating Characteristic' (ROC) analizi yapıldı, eğri altında kalan alanlar (EAKA) hesaplandı. EAKA değerleri au (arbitrary unit) olarak ifade edildi. EAKA'sı  $>0,7$  olan parametreler seçildi ve bu parametreler için seçilen eşik değere göre duyarlılık, özgüllük, belirlendi. EAKA değeri en fazla olan parametreler ile prokalsitonin arasında ayırt edicilik gücü açısından EAKA karşılaştırması yapıldı. Bu karşılaştırmada  $p<0.05$  ise testlerin ayırt edicilik güçleri arasında anlamlı fark olduğu, EAKA'sı büyük olanın diğer teste göre üstün olduğu şeklinde yorumlandı.  $P>0.05$  ise testlerin ayırt edicilik güçleri arasında anlamlı fark olmadığı, birbirlerinden farksız olduğu ve birbirleri yerine kullanılabileceği düşünüldü.

EAKA değeri en fazla olan parametrelerin, prokalsitonine karşı ayırt edicilik gücünü artırmak için ikili kombinasyonların binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizden elde edilen öngörülen olasılık (predicted probability) değerlerine göre ikili kombinasyonların ROC analizi yapıldı, EAKA değerleri ve seçilen öngörülen olasılık eşik değerine göre duyarlılık, ve özgüllükleri belirlendi. İkili kombinasyonların öngörme gücünü prokalsitone karşı değerlendirmek için EAKA karşılaştırması yapıldı. Ayrıca ikili kombinasyonların eşik değerini hesaplamak için binary lojistic regresyon analizi ile logit denklemleri oluşturuldu. Denklemler hasta verilerimiz üzerinde

uygulanarak pozitif öngörü değerleri (positive predictive value, PPD) ve negatif öngörü değerleri (negative predictive value, NPD) hesaplandı. Hasta verileri logit denklemleri ile hesaplandığında sonuç kombinasyon eşik değerinden büyükse, denklemin ölümü öngörme için pozitif sonuç verdiği anlamına gelmektedir.



## 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen, hastanede yatarak tedavi gören hasta sayısı 353 olup; bunlardan 297'si (%84.1) iyileşerek taburcu olurken, 56'sı (%15.8) hayatını kaybetmiş hastalardan oluşuyordu. 155 kadın (%52.2), 142 (%47.8) erkekten oluşan iyileşen hasta grubunda cinsiyet farkı yokken ; ölen hastalarda erkekler (36, %64.3) kadınlardan (20, %35.7) anlamlı olarak fazlaydı ( $p=0.032$ ). Ölen hastaların ortalama yaşı ( $69.2\pm 14$  yıl) iyileşen hastaların ortalama yaşından ( $54.5\pm 15.9$  yıl) anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.0001$ ). Ayaktan tedavi olan 22 hastanın ise 11'i kadın (%50), 11'i erkek (%50) olup ortalama yaşı  $31.8 \pm 12.1$  yıldır. Tüm hastaların kriterlere uygun ilk veya son kanı yoktu. Tüm dışlamalar yapıldıktan sonra çalışmamızda karşılaştırmaları yaptığımız grupların kişi sayıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 1.**Karşılaştırması yapılan gruplardaki kişi sayıları

	İlk kanı mevcut olan	Son kanı mevcut olan	Hem ilk hem de son kanı mevcut olan
Yatarak tedavi görüp iyileşen hasta	128	175	118
Yatarak tedavi görüp ölen hasta	33	47	27
Ayaktan tedavi gören hasta	22	–	–

#### 4.1 Hastanede Yatarak Tedavi Görüp İyileşen Hastalar İle Ölen Hastaların İlk Kanlarının Karşılaştırılması

İyileşen hasta grubunda 64 kadın (%50), 64 erkek (%50) ; ölen hasta grubunda 13 kadın (%39.4), 20 erkek (%60.6) hasta bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,27$ ). Ölen hastaların ortalama yaşı ( $71\pm 14.6$  yıl) iyileşen hastaların ortalama yaşından ( $58\pm 15$  yıl) anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.0001$ )

İki grup arasında anlamlı fark olan parametrelerden normal dağılım gösterenlerin (Tablo 2) ve normal dağılım göstermeyenlerin (Tablo 3) tanımlayıcı istatistiksel analizi ile p değerleri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen Covid-19 hastalarının yatış sırasında alınan ilk kan örneklerinde CPD parametrelerini karşılaştırdığımızda, SD-LMALS-MO haricinde tüm saçılım parametreleri ve SD-V-MO, MDW, SD-V-NE, MN-V-NE, SD-C-LY ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek, SD-LMALS-MO ise daha düşüktü (Tablo 2 ve 3). Bunlardan EAKA değeri en yüksek olanların ortanca/ortalama değerleri ölen ve iyileşen hastalarda sırasıyla; **SD-UMALS-EO için** 13.25 au (10.7-21.55) ve 9.81 au (8.16-12.02) ; **SD-MALS-EO için** 11.5 au (9.14-17.07) ve 8.9 au (7.4-10.6) ; **SD-V-NE için** 18.2 au (17.5-21.07) ve 17.4 au (16.6-18.5) olarak bulundu.

Bu örneklerde CPD dışı parametreleri incelediğimizde CRP, d-dimer ile birlikte prokalsitoninin ölen hastalarda [ $0.38 \mu\text{g/L}$  (0.15-0.96)] iyileşen hastalara [ $0.08 \mu\text{g/L}$  (0.06-0.1)] kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük ( $p<0.05$ ). Aynı şekilde, WBC ve NEU sayıları, NEU% ve NLR ölen hastalarda iyileşen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek; LY ve MO sayıları, LY%, MO% anlamlı olarak daha düşük ( $p<0.05$ ) bulundu. Ölen hastaların ilk kanlarında NEU% ortalama $\pm$ SD değeri  $76.15\pm 17.36$ , iyileşen hastalarda  $66.85\pm 10.98$  ve NLR ortanca değeri ölen hastalarda 6.2 (3.17-15.2), iyileşen hastalarda 3 (2.15-4.88) olarak bulundu. %EO ve EO sayısında ise anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ). **EO** sayısı ölen hastalarda  $0.027\pm 0.062$  iyileşen hastalarda  $0.05\pm 0.31$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) olarak bulundu ( $p=0.65$ ).

**Tablo 2.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	İYİLEŞEN İLK KAN n=128			ÖLEN İLK KAN n=33			p değeri
	25 th	75 th	ORTANCA	ORTANCA	25 th	75 th	
PCT (µg/L)	0,06	0,10	0,08	0,38	0,15	0,96	<0,001
CRP (mg/L)	12,73	64,63	31,25	90,60	41,35	188,50	<0,001
D-DİMER (mg/L)	0,38	0,89	0,53	1,42	0,80	3,55	<0,001
WBC (10 <sup>3</sup> / µL)	4,40	6,60	5,30	7,10	3,95	11,90	0,03
NEU (10 <sup>3</sup> / µL)	2,70	4,58	3,55	5,20	2,75	9,70	0,009
LY (10 <sup>3</sup> / µL)	0,73	1,60	1,00	0,70	0,40	1,20	0,002
MO (10 <sup>3</sup> / µL)	0,4	0,6	0,5	0,4	0,3	0,5	0,02
NLR	2,15	4,88	3,00	6,20	3,17	15,21	<0,001
SD-V-NE (au)	16,64	18,55	17,41	18,82	17,54	21,07	<0,001
MN-V-NE (au)	144,00	152,00	148,00	150,00	145,50	156,50	0,023
SD-AL2-NE(au)	10,68	12,40	11,42	11,67	11,23	13,37	0,027
SD-C-LY (au)	6,55	7,69	7,02	7,89	7,02	9,52	0,001
SD-MALS-EO(au)	7,42	10,63	8,90	11,51	9,14	17,07	<0,001
SD-UMALS-EO(au)	8,16	12,02	9,81	13,25	10,70	21,55	<0,001
SD-LMALS-EO(au)	8,80	12,42	10,39	12,07	10,43	18,14	0,008

**Tablo 3.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	İYİLEŞEN İLK KAN n:128		ÖLEN İLK KAN n=33		p değeri
	SD	ORTALAMA	ORTALAMA	SD	
NEU%	10,98	66,85	76,15	17,36	0,005
LY %	9,17	22,24	16,13	14,63	0,003
MON %	3,40	9,86	7,01	4,26	<0,001
MN-MALS-LY(au)	6,69	51,80	56,45	9,55	<0,001
MN-UMALS-LY(au)	10,67	45,53	52,55	14,54	0,006
MN-LMALS-LY(au)	3,65	54,94	57,67	5,53	0,011
SD-V-MO(au)	3,31	22,67	24,29	3,26	0,0130
MN-MALS-MO(au)	5,80	75,47	78,52	6,13	0,0104
MN-LMALS-MO(au)	5,72	68,66	71,85	5,24	0,0131

SD-LMALS-MO(au)	1,60	16,45	15,35	1,67	0,0088
MN-LALS-MO(au)	14,63	84,57	92,94	11,54	0,0043
MDW(au)	3,87	23,78	26,02	4,62	0,0027

Hastanede yatarak tedavi olup ölen ve iyileşen hastaların ilk kanları içinde anlamlı fark olan testler için, (nihai sonuca karşı) ölümü öngörme gücü açısından yapılan ROC analizinde (Tablo 4), EAKA'sı en yüksek olan CPD parametreleri sırasıyla **SD-UMALS-EO (EAKA=0.776)**, SD-MALS-EO (EAKA=0.759), SD-V-NE (EAKA=0.702) parametreleriydi. CPD dışındaki parametrelerden en yüksek EAKA'ya sahip olanlar sırası ile; prokalsitonin (EAKA=0.896), NEU% (EAKA=0.746), MO% (EAKA=0.745), NLR (EAKA=0.724), LY% (EAKA=0.723) idi.

**Tablo 4.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları içinde ROC analizinde EAKA >0,7 olan testler ve eşik değer, duyarlılık, özgüllük değerleri (EAKA büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır)

	EAKA	Standart Hata	P değeri	95% Güven Aralığı		Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değer
				Üst Sınır	Alt Sınır			
PROKALSİTONİN	0.896	0.033	<0.001	0.831	0.961	86	84	0.13
D-DİMER	0.823	0.052	<0.001	0.722	0.925	83	71	0.77
SD-UMALS-EO	0.775	0.048	<0.001	0.681	0.870	72	75	11.5
SD-MALS-EO	0.759	0.051	<0.001	0.659	0.858	81	60	9.04
NEU%	0.746	0.053	<0.001	0.641	0.850	72	61	69.6
MON%	0.745	0.052	<0.001	0.643	0.847	66	70	7.6
CRP	0.724	0.048	<0.001	0.630	0.818	73	63	45.4
NLR	0.724	0.055	<0.001	0.615	0.832	66	67	4.25
LY%	0.723	0.055	<0.001	0.614	0.832	66	70	16.9
SD-V-NE	0.702	0.055	<0.001	0.595	0.810	66	61	17.78
SD-LMALS-MO	0.701	0.052	<0.001	0.599	0.804	66	67	15.79

**SD-UMALS-EO** için 11.5 au eşik değerinde duyarlılık %72, özgüllük %75, EAKA 0.776 olarak; **SD-MALS-EO** için 9.04 au eşik değerinde duyarlılık %81, özgüllük %60, EAKA 0.759 olarak; **NEU%** için 69.6 eşik değerinde duyarlılık %72, özgüllük %61, EAKA 0.746 olarak; **NLR** için 4.25 eşik değerinde duyarlılık %66, özgüllük %67, EAKA 0.724 olarak; **SD-V-NE** için

17.78 au eşik değerinde duyarlılık %66, özgüllük %61, EAKA 0.702 olarak bulundu. CPD dışı parametreler için yapılan ROC analizinde **prokalsitonin** için 0.13 µg/L eşik değerinde duyarlılık %86, özgüllük %84, EAKA 0.896 olarak (0,5 µg/L eşik değerinde duyarlılık %36, özgüllük %97 olarak bulundu.

EAKA >0,7 olan bazı parametreleri (SD-UMALS-EO, SD-MALS-EO, SD-V-NE, NEU%, NLR) prokalsitonine karşı ayırt edicilik gücü (ölümü öngörme gücü) açısından değerlendirmek için Delong ve ark'nın metodu ile EAKA karşılaştırması yapıldı (Tablo 5). Yapılan analize göre prokalsitonin EAKA'sı (ölümü öngörme gücü) SD-UMALS-EO ve SD-MALS-EO haricindeki parametrelerin EAKA'sından anlamlı olarak farklı ve üstündü ( $p < 0,05$ ). SD-UMALS-EO VE SD-MALS-EO EAKA'sı ise prokalsitonin EAKA'sı istatistiksel olarak farksızdı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 5.** Hastanede yatıp ölen hastalar ile iyileşen hastaların ilk kanlarında EAKA >0.7 olan CPD ve kan sayımı parametrelerinin prokalsitonin ile EAKA karşılaştırması (DeLong ve ark)

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p değeri
PROKALSİTONİN	0.894	0.0424	0.818 - 0.946	<b>0.0776</b>
SD-UMALS-EO	0.784	0.0493	0.692 - 0.859	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p değeri
PROKALSİTONİN	0.894	0.0424	0.818 - 0.946	<b>0.0596</b>
SD-MALS-EO	0.779	0.0508	0.686 - 0.855	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p değeri
PROKALSİTONİN	0.901	0.0327	0.837 - 0.946	0.0005
SD-V-NE	0.695	0.0590	0.609 - 0.771	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p değeri
PROKALSİTONİN	0.901	0.0326	0.837 - 0.946	0.0230
NEU%	0.785	0.0520	0.706 - 0.852	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p değeri
PROKALSİTONİN	0.901	0.0326	0.837 - 0.946	0.0122
NLR	0.768	0.0548	0.687 - 0.836	

İlk kan örneklerinden elde edilen CPD verileri ile nihai sonucu prokalsitoninden daha yüksek öngörebilmek için, EAKA >0.7 olan parametreleri, (SD-UMALS-EO, SD-MALS-EO, SD-V-NE, NEU%, NLR) ikili kombine ederek binary lojistik regresyon analizleri yapıldı. İkili kombinasyonların EAKA, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri tablo 6’te, logit denklemleri ve eşik değerleri tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 6.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları içinde; ikili kombinasyonların ROC analizi sonucu EAKA, duyarlılık, özgüllük ve PPD, NPD değerleri

KOMBİNASYONLAR	EAKA	STD Hata	P	95% Güven Aralığı		Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
				Alt sınır	Üst sınır				
SD-UMALS-EO+NEU%	0,831	0,06	<0.001	0,72	0,94	76	77	88	88
SD-UMALS-EO+NLR	0,830	0,05	<0.001	0,73	0,94	81	70	75	88
SD-UMALS-EO+SD-V-NE	0,799	0,04	<0.001	0,71	0,89	81	70	25	83
SD-UMALS-EO+SD-MAL-S-EO	0,772	0,05	<0.001	0,68	0,87	71	68	40	84
SD-MALS-EO+NEU%	0,841	0,06	<0.001	0,73	0,95	76	78	77	87
SD-MALS-EO+NLR	0,834	0,05	<0.001	0,73	0,94	71	81	71	89
SD-MALS-EO+SD-V-NE	0,798	0,04	<0.001	0,71	0,89	81	71	50	84
SD-V-NE+NEU%	0,786	0,05	<0.001	0,69	0,89	78	74	66	84
SD-V-NE+NLR	0,802	0,05	<0.001	0,71	0,89	78	72	81	83
SD-UMALS-EO	0,77	0,04	<0.001	0,68	0,87	76	71	41	95
SD-MALS-EO	0,76	0,05	<0.001	0,66	0,86	71	65	31	90
PROKALSİTONİN (0.13 eşik değerinde)	0,896	0,33	0,00	0,83	0,96	86	84	58	95

PPD:pozitif öngörü değeri NPD:negatif öngörü değeri

İkili kombinasyonların ROC analizinde EAKA değeri en fazla olan kombinasyonlardan; **SD-MALS-EO+NEU%** kombinasyonu için duyarlılık %76, özgüllük %78, PPD %77, NPD %87, EAKA 0.841 olarak; **SD-MALS-EO+NLR**

kombinasyonu için duyarlılık %71, özgüllük %89, PPD %71, NPD%89, EAKA 0.834 olarak; **SD-UMALS-EO+NEU%** kombinasyonu için duyarlılık %76, özgüllük %77, PPD %88, NPD %88, EAKA 0.831 olarak; **SD-UMALS-EO+NLR** kombinasyonu için duyarlılık %81, duyarlılık %70, PPD %75, NPD %88, EAKA 0.83 olarak bulundu.

**Tablo 7.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları içinde; ikili kombinasyonların binary lojistik regresyon analizi ve logit denklemleri

	B	S.E.	Exp(B)	95% CI EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-UMALS-EO</b>	.077	.034	1.080	1.009	1.155
<b>NEU%</b>	.092	.027	1.096	1.040	1.155
Constant	-9.107	2.031	.000		

B: Katsayı, S.E: Standart hata, Exp(B): Odds oranı, Constant: Sabit

**Logit denklemi: (SD-UMALSEOx0.077) + (NEU%x0.092) >9.295 (eşik değer)**

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-UMALS-EO</b>	.072	.036	1.074	1.001	1.154
<b>NLR</b>	.215	.070	1.240	1.082	1.422
Constant	-3.696	.667	.025		

**Logit denklemi: (SD-UMALSEOx0.072) + (NLRx0.215) >3.81 (eşik değer)**

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-MALS-EO</b>	.115	.043	1.121	1.032	1.219
<b>NEU%</b>	.092	.027	1.096	1.039	1.156
Constant	-9.424	2.097	.000		

**Logit denklemi: (SD-MALS-EOx0.115)+(NEU%x0.092)>9.61 (eşik değer)**

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-MALS-EO</b>	0.110	0.043	1.117	1.026	1.215
<b>NLR</b>	0.218	0.071	1.244	1.082	1.430
Constant	-4.048	0.714	0.017		

**Logit denklemi: (SD-MALS-EOx0.11) + (NLRx0.218)>4.194 (eşik değer)**

Tablo 6'daki tüm kombinasyonların ölümü öngörme güçleri (EAKA) Delon ve ark'nın metodu ile prokalsitonin ile karşılaştırıldı. Analize göre, tüm kombinasyonların ölümü öngörme gücü prokalsitoninden farksızdı ( $p>0,05$ ).

**Özetle** Covid 19 nedeni ile hastanede yatarak tedavi edilen hastalardan PCR sonrası ilk 48 saat içerisinde alınan kanlardan elde edilen CPD parametrelerinden SD-UMALS-EO ve SD-MALS-EO ölümü öngörme gücü prokalsitoninden farksızdı. Daha yüksek bir öngörme gücü elde edilip edilemeyeceğini görmek için yapılan CPD parametrelerinin ikili kombinasyonları da prokalsitoninden farksız olup içlerinde en yüksek EAKA'ya sahip olanlar SD-MALS-EO+NLR (EAKA=0.841), SD-MALS+NEU% (EAKA=0.834), SD-UMALS-EO+NLR (EAKA=0.831), SD-UMALS+NEU% (EAKA =0.830), SD-V-NE+NLR (EAKA =0.802) idi.

#### **4.2 Ayaktan Tedavi Olan Hastalar İle Hastanede Yatarak Tedavi Görüp Ölen Hastaların İlk Kanlarının Karşılaştırılması**

Hastanede yatarak tedavi görüp ölen hasta grubunda 33, ayaktan tedavi gören hasta grubunda 22 kişi mevcuttu. Ölen hasta grubunda 20 erkek (%60.6), 13 kadın (%39.4); ayaktan tedavi olan hasta grubunda 11 erkek (%50), 11 kadın (%50) hasta bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,0001$ ). Ölen hastaların ortalama yaşı ( $71.6\pm 14.6$  yıl), ayaktan tedavi olan hastaların ortalama yaşından ( $31.8\pm 12.1$  yıl) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,0001$ ).

İki grup arasında anlamlı fark olan parametrelerden normal dağılım gösterenlerin (Tablo 8) ve normal dağılım göstermeyenlerin (Tablo 9) tanımlayıcı istatistiksel analizi ile p değerleri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan hayatını kaybetmiş ve ayaktan tedavi olmuş COVID-19 hastalarının hastaneye başvuru sırasında alınan ilk kan örneklerinde; MN-V-NE, SD-V-NE, MDW, MN-V-LY, bazı iletkenlik ve bazı lazer saçılım parametreleri ölen hastalarda daha yüksekti, MN-V-EO ise daha

düşüktü (Tablo 8-9). Bunlardan EAKA değeri en yüksek olanların ortanca/ortalama değerleri ölen ve ayakta tedavi olan hastalarda sırasıyla; **SD-UMALS-EO için**  $16.7 \pm 7.6$  au ve  $9.5 \pm 3.09$  au; **SD-MALS-EO için**  $15.4 \pm 8.5$  au ve  $8.25 \pm 1.7$  au olarak bulundu.

Bu örneklerde CPD dışı parametreleri incelediğimizde WBC, NLR, NEU% ve NEU sayısı ölen hastaların ilk kanlarında ayakta tedavi göre anlamlı olarak daha yüksek; %MO, LY%, EO% ve MO, LY, EO sayıları anlamlı olarak daha düşüktü. **EO** sayısı ölen hastalarda  $0.027 \pm 0.06$ , ayakta tedavi olanlarda  $0.1 \pm 0.19$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) olarak bulundu .

**Tablo 8.** Ayaktan tedavi olup iyileşen ve hastanede yatarak tedavi görüp ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	Ayaktan tedavi olan ilk kan n=22			Ölen ilk kan n=33			p değeri
	25 th	75 th	ORTANCA	ORTANCA	25 th	75 th	
LY ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1,18	2,25	1,65	0,70	0,40	1,20	<0,001
NLR	1,27	3,14	1,78	6,20	3,17	15,21	<0,001
SD-C-NE(au)	4,32	5,23	4,70	5,04	4,72	5,69	0,03
SD-C-EO(au)	3,28	4,57	3,75	5,00	3,69	42,75	0,47

**Tablo 9.** Ayaktan tedavi olup iyileşen ve hastanede yatarak tedavi görüp ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	Ayaktan tedavi olan ilk kan n=22		Ölen ilk kan n=33		p değeri
	SD	ORTALAMA	ORTALAMA	SD	
WBC( $10^3/\mu\text{L}$ )	1.8	6	8.5	6.5	0.041
NEU%	12,31	57,17	76,15	17,36	<0,001
EO%	3,44	1,90	0,33	0,54	0,045
EO( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.19	0.1	0.027	0.06	0.044
SD-V-NE(au)	1,20	17,04	19,56	3,25	<0,001
MDW(au)	4,31	21,22	26,02	4,62	0,001
MN-V-LY(au)	3,57	86,36	89,33	3,64	0,004

MN-AL2-MO(au)	9,67	149,59	158,52	7,29	<0,001
SD-AL2-MO(au)	1,88	14,89	17,24	2,45	<0,001
SD-MALS-EO(au)	1,70	8,25	15,40	8,50	0,001
SD-UMALS-EO(au)	3,09	9,50	16,70	7,60	<0,001
SD-LMASL-EO(au)	1,80	9,70	16,20	9,70	0,007
MON%	3,5	10,3	7,0	4,2	0,03
NEU(10 <sup>3</sup> / µL)	1,5	3,5	6,8	5,9	0,004
MON(10 <sup>3</sup> / µL)	0,27	0,61	0,4	0,2	0,012
LY%	10,7	30,9	16,1	14,6	<0,001
MN-V-NE(au)	1,2	146,9	151,8	1,6	0,031
MN-AL2-NE(au)	7,4	150,1	154,4	5,7	0,02
MN-V-EO(au)	6,6	155,5	149,8	9,8	0,031
MN-C-EO(au)	3,4	147,3	163,9	28,8	0,014

Hastanede yatarak tedavi olup ölen ve ayakta tedavi olan hastaların ilk kanları içinde anlamlı fark olan ( $p<0.05$ ) testler için, (nihai sonuca karşı) ölümü öngörme gücü açısından yapılan ROC analizinde EAKA değeri en yüksek olan CPD parametreleri sırasıyla olan SD-MALS-EO (EAKA=0.895), SD-UMALS-EO (EAKA=0.875), MDW (EAKA=0,812), SD-V-NE (EAKA=0.797) parametreleriydi. CPD dışındaki parametrelerden en yüksek EAKA değerlerine sahip olanlar sırası ile; NEU% (EAKA=0.853), NLR (EAKA=0.840) idi.

**Tablo 10.** Hastanede yatarak tedavi olurken ölen ve ayakta tedavi olan hastaların ilk kanları içinde ROC analizinde EAKA'sı>0,7 olan testler ve eşik değer, duyarlılık, özgüllük değerleri (EAKA değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır)

	EAKA	Std. Hata	p değeri	95% Güven Aralığı		Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük
				Üst sınır	Alt sınır			
SD-MALS-EO	0,895	0,046	<0,001	0,804	0,986	8.85	85	71
SD-UMALS-EO	0,875	0,052	<0,001	0,773	0,978	11.01	85	81
NEU%	0,853	0,052	<0,001	0,750	0,955	65.8	81	72
NLR	0,840	0,054	<0,001	0,733	0,947	3	81	77
LY%	0,833	0,056	<0,001	0,724	0,942	21.1	77	76
EO%	0,829	0,055	<0,001	0,721	0,938	0.7	81	63
MDW	0,812	0,070	<0,001	0,674	0,950	23.54	77	83

LY	0,809	0,060	<0,001	0,692	0,925	1.4	81	64
SD-V-NE	0,797	0,059	<0,001	0,681	0,913	17.56	75	72
MN-AL2-MO	0,792	0,064	<0,001	0,667	0,917	153	78	72
SD-LMALS-EO	0,789	0,072	0,001	0,647	0,931	9.99	85	61
MO%	0,777	0,062	0,001	0,655	0,899	8.7	81	63
SD-AL2-MO	0,766	0,064	0,001	0,641	0,890	15.65	72	68
MN-V-LY	0,720	0,072	0,006	0,580	0,861	87	69	63

#### 4.3 Hastanede Yatarak Tedavi Görüp İyileşen Hastalar İle Ölen Hastaların Son Kanlarının Karşılaştırılması

İyileşen hasta grubunda 89 kadın (%50.9), 86 erkek (%49.1), ölen hasta grubunda 15 kadın (%31.9), 32 erkek (%68.1) bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.035$ ). Ölen hastaların ortalama yaşı ( $69.5 \pm 11.9$  yıl) iyileşen hastaların ortalama yaşından ( $58.8 \pm 15$  yıl) anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.0001$ ).

İki grup arasında anlamlı fark olan testlerden normal dağılım gösterenlerin (Tablo 11) ve normal dağılım göstermeyenlerin (Tablo 12) tanımlayıcı istatistiksel analizi ile p değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastalarının yatış sırasında alınan son kan örneklerinde CPD parametrelerini karşılaştırdığımızda, MN-V-NE, SD-V-NE, MN-V-MO, SD-V-MO, MDW, SD-V-EO ve ışık saçılım parametrelerinin (MN-MALS-LY, MN-UMALS-LY) çoğunluğu ölen hastalarda daha yüksekti (Tablo 11-12). Bunlardan EAKA değeri en yüksek olanların ortanca/ortalama değerleri ölen ve iyileşen hastalarda sırasıyla; **SD-V-NE** için 23.87 au (22-26.61) ve 17.72 au (16.93-18.73); **MN-V-NE** için 163.5 au (151.75- 171) ve 145 (141-150); **MN-MALS-LY** için  $69.2 \pm 8.7$  au ve  $54.4 \pm 8.5$  au; **MDW** için  $31.4 \pm 6.5$  au ve  $23.3 \pm 4.5$  au; **SD-V-MO** için  $29.1 \pm 4.9$  au ve  $22.6 \pm 3.1$  au olarak bulundu.

Bu örneklerde CPD dışı parametreleri incelediğimizde CRP ve D-dimer ile birlikte prokalsitoninin ölen hastalarda [ $3.27 \mu\text{g/L}$  (0.85-12.05)] iyileşen hastalara [ $0.06 \mu\text{g/L}$  (0.05-0.09)] kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük ( $p<0.05$ ). Aynı şekilde, WBC ve NEU sayıları, NEU% ve NLR ölen

hastalarda iyileşenlere göre anlamlı olarak daha yüksek; LY, MO, EO sayısı, LY%, MO%, %EO anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05). Ölen ve iyileşen hastaların son kanlarında sırasıyla **NEU%** ortanca değerleri 89.7 (85.7 ve 93.2) ve 62.8 (55.4-68.6) olarak, NLR ortanca değerleri 16 (10.5-34) ve 2.5 (1.8-3.4) olarak bulundu. **EO** sayısı ise ölen hastalarda 0.063±0.14, ayaktan tedavi olanlarda 0.105±0.1 olarak bulundu (p=0.029)

**Tablo 11.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	İYİLEŞEN SON KAN n=175			ÖLEN SON KAN n=47			p değeri
	25th	75th	ORTANCA	ORTANCA	25th	75th	
PROKALSİTONİN (µg/L)	0,05	0,09	0,06	3,27	0,85	12,05	<0,001
CRP (mg/L)	8,41	60,93	24,30	121,50	45,45	225,50	<0,001
D-DİMER (mg/L)	0,39	1,08	0,60	8,23	1,99	19,93	<0,001
FERRİTİN (µg/L)	111,70	352,70	204,80	1315,60	604,00	7485,00	<0,001
WBC (10 <sup>3</sup> / µL)	4,80	7,30	5,70	12,95	8,90	24,73	<0,001
NEU%	55,45	68,65	62,80	89,70	85,70	93,25	<0,001
LY%	19,95	30,95	24,80	5,50	2,63	7,95	<0,001
MO%	8,50	12,10	10,30	3,10	1,48	5,23	<0,001
EO%	0,50	2,70	1,50	0,20	0,08	0,40	<0,001
BAS%	0,30	0,70	0,50	0,30	0,10	0,50	<0,001
NEU (10 <sup>3</sup> / µL)	2,70	4,85	3,50	11,50	8,23	22,20	<0,001
LY(10 <sup>3</sup> / µL)	1,10	1,80	1,40	0,65	0,38	1,20	<0,001
NLR	1,81	3,41	2,50	16,00	10,50	34,00	<0,001
MO(10 <sup>3</sup> / µL)	0,50	0,75	0,60	0,45	0,20	0,85	0,006
MN-V-NE(au)	141,00	150,00	145,00	163,50	151,75	171,00	<0,001
SD-V-NE(au)	16,93	18,73	17,72	23,87	22,00	26,61	<0,001
MN-C-NE(au)	140,00	144,00	142,00	140,00	137,00	142,00	<0,001
SD-C-NE(au)	4,53	5,50	4,95	5,19	4,89	5,75	0,042
MN-LMALS-NE(au)	118,00	133,00	126,00	117,50	110,00	124,25	<0,001
SD-LALS-NE(au)	27,48	34,16	29,31	33,78	30,26	37,82	<0,001
MN-AL2-NE(au)	150,00	157,00	153,00	159,00	153,75	167,00	<0,001
SD-AL2-NE(au)	11,12	13,55	12,00	16,36	13,34	17,58	<0,001
MN-C-LY(au)	111,00	114,00	113,00	116,00	113,00	118,00	<0,001
SD-C-LY(au)	6,39	8,10	7,19	10,18	7,95	12,67	<0,001
MN-LMALSL-Y(au)	53,00	58,00	55,00	65,00	61,00	68,00	<0,001
SD-C-MO(au)	4,99	6,10	5,46	7,52	5,60	14,24	<0,001
SD-MALS-MO(au)	13,44	14,86	14,16	12,83	11,77	15,73	0,012
MN-LMALS-MO(au)	62,00	69,25	65,50	69,00	63,75	75,00	0,004
SD-AL2-MO(au)	14,94	17,21	16,09	20,49	18,62	30,66	<0,001
SD-LALS-LY(au)	10,14	11,42	10,73	12,77	10,82	14,51	<0,001

MN-AL2-LY(au)	89,00	94,00	92,00	88,00	82,75	92,00	<0,001
SD-AL2-LY(au)	12,78	14,08	13,43	14,66	13,56	16,32	<0,001
MN-V-EO(au)	148,00	160,00	154,00	145,00	140,50	158,00	<0,001
SD-V-EO(au)	14,46	17,37	15,65	18,91	15,78	27,89	<0,001
MN-C-EO(au)	144,00	148,00	146,00	149,00	143,00	151,00	0,02
MN-LMALS-EO(au)	175,00	186,50	182,00	169,00	159,00	183,00	<0,001
MN-LALS-EO(au)	146,00	158,50	151,00	158,50	145,75	170,50	0,013
MN-AL2-EO(au)	126,00	135,00	130,00	138,50	129,00	146,00	<0,001
SD-MALS-LY(au)	18,00	19,64	18,71	20,08	17,83	22,04	0,0014
SD-LMALS-LY(au)	19,00	20,09	19,54	21,39	19,27	23,94	<0,001

**Tablo 12.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	İYİLEŞEN SON n=175		ÖLEN SON n=47		p değeri
	SD	ORTALAMA	ORTALAMA	SD	
EO( $10^3/\mu\text{L}$ )	0,105	0,101	0,06	0,14	0,29
MDW(au)	4,5	23,3	31,4	6,5	<0,001
SD-V-LY(au)	2,6	16,1	17,6	4	0,018
MN-MALS-LY(au)	8,5	54,4	69,2	8,7	<0,001
MN-U-MALS-LY(au)	13,8	50	70,8	11,8	<0,001
MN-V-MO(au)	9,3	173,7	179,2	14,2	0,015
SD-V-MO(au)	3,1	22,6	29,1	4,9	<0,001
MN-LALS-MO(au)	17,1	74,2	81,1	19	0,018
MN-MALS-MO	6,0	74,4	77,5	9,0	0,034
MN-MALS-EO(au)	11,7	192,9	178,9	18,1	<0,001
MN-UMALS-EO(au)	12,9	203,2	185,7	20,8	<0,001
SD-LALS-EO(au)	6,5	39,6	34,6	12,3	0,019

Hastanede yatarak tedavi olup ölen ve iyileşen hastaların son kanları içinde anlamlı fark olan testler için, (nihai sonuca karşı) ölümü öngörme gücü açısından yapılan ROC analizinde (Tablo 13) EAKA değeri en yüksek olan CPD parametreleri sırasıyla SD-V-NE (EAKA=957), MN-MALS-LY (EAKA=0,898), MN-V-NE (EAKA=0.889), MN-UMALS-LY (EAKA=0.887), MDW (EAKA=0.886), SD-V-MO (EAKA=0.88) parametreleriydi. CPD dışındaki parametrelerden en yüksek AUC değerlerine sahip olanlar sırası ile; prokalsitonin (EAKA=0.987), NEU% (EAKA=0.946), NLR (EAKA=0.939), LY%

(EAKA=0.939), MO% (EAKA=0.931), NEU sayısı (EAKA=0.893) idi.

**Tablo 13.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde ROC analizinde EAKA>0,7 olan testler (EAKA değerleri büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır)

	EAKA	STD Hata	P değeri	95% Güven Aralığı	
				Üst Sınır	Alt Sınır
PROKALSİTONİN	0,987	0,006	<0,001	0,974	0,999
D-DİMER	0,959	0,014	<0,001	0,931	0,988
SD-V-NE	0,957	0,014	<0,001	0,930	0,983
NEU%	0,946	0,030	<0,001	0,881	1,000
NLR	0,939	0,031	<0,001	0,879	0,999
LY %	0,939	0,028	<0,001	0,884	0,994
MO%	0,931	0,030	<0,001	0,873	0,989
FERRİTİN	0,922	0,028	<0,001	0,867	0,976
MN-MALS-LY	0,898	0,026	<0,001	0,847	0,948
NEU	0,893	0,039	<0,001	0,817	0,969
MN-V-NE	0,889	0,029	<0,001	0,833	0,946
MN-UMALS-LY	0,887	0,028	<0,001	0,831	0,942
MDW	0,886	0,035	<0,001	0,817	0,954
SD-V-MO	0,880	0,029	<0,001	0,823	0,937
MN-LMALS-LY	0,877	0,029	<0,001	0,819	0,934
SD-AL2-MO	0,875	0,033	<0,001	0,810	0,941
WBC	0,850	0,043	<0,001	0,766	0,933
SD-AL2-NE	0,829	0,034	<0,001	0,762	0,896
EO%	0,817	0,038	<0,001	0,742	0,891
LY	0,796	0,043	<0,001	0,712	0,881
CRP	0,783	0,036	<0,001	0,713	0,853
SD-C-MO	0,779	0,049	<0,001	0,684	0,875
SD-C-LY	0,773	0,052	<0,001	0,712	0,827
SD-LALS-LY	0,764	0,049	<0,001	0,668	0,861
MN-UMALS-EO	0,761	0,044	<0,001	0,674	0,848
MN-C-LY	0,756	0,047	<0,001	0,664	0,848
MN-LAL2-NE	0,756	0,047	<0,001	0,665	0,847
MN-MALS-EO	0,749	0,047	<0,001	0,656	0,842
SD-AL2-LY	0,743	0,047	<0,001	0,651	0,836
MN-LMALS-EO	0,726	0,050	<0,001	0,628	0,824
SD-LALS-EO	0,716	0,054	<0,001	0,611	0,821
SD-LALS-NE	0,714	0,035	<0,001	0,644	0,783
MN-AL2-EO	0,706	0,053	<0,001	0,601	0,811
SD-V-EO	0,702	0,057	<0,001	0,590	0,815

MN-C-NE	0,700	0,045	<0,001	0,611	0,789
---------	-------	-------	--------	-------	-------

**Prokalsitonin** 0.24 µg/L eşik değerinde duyarlılık %97, özgüllük %93 (0.52 µg/L eşik değerinde duyarlılık %90, özgüllük %96) olarak; **SD-V-NE** için 19.9 au eşik değerinde duyarlılık %87, özgüllük %89, EAKA 0.957 olarak; **MN-V-NE** için 150.5 au eşik değerinde duyarlılık %80, özgüllük %80, EAKA 0.889 olarak; **MDW** için 26.2 au eşik değerinde duyarlılık %81, özgüllük %80, EAKA 0.886 olarak; **MN-MALS-LY** için 60.5 au eşik değerinde duyarlılık %87, özgüllük %80 EAKA 0.898 olarak; **NEU%** için 74.7 eşik değerinde duyarlılık %93, özgüllük %91 EAKA 0.946 olarak; **NLR** 4.15 eşik değerinde duyarlılık %91, özgüllük %87, EAKA 0.939 olarak bulundu.

**Tablo 14.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde EAKA'sı en yüksek olan parametrelerin eşik değer, duyarlılık, özgüllük değerleri

	EAKA	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük
PROKALSİTONİN	0,987	0.24	97	93
D-DİMER	0,959	1.4	97	85
SD-V-NE	0,957	19.9	87	89
NEU%	0,946	74.7	93	91
NLR	0,939	4.15	91	87
LY %	0,939	12.9	95	89
MO%	0,931	6.35	93	87
FERRİTİN	0,922	546	86	87
MN-MALS-LY	0,898	60.5	87	80
NEU	0,893	5.6	87	85
MN-V-NE	0,889	150.5	80	80
MN-UMALS-LY	0,887	58.5	84	76
MDW	0,886	26.2	81	80
SD-V-MO	0,880	25	80	80
MN-LMALS-LY	0,877	58.5	84	76

EAKA >0,7 olan bazı parametreleri (NEU%, NLR, SD-V-NE, MN-V-NE, MN-MALS-LY, MN-UMALS-LY, MDW,) prokalsitonine karşı ayırt edicilik gücü (ölümü öngörme gücü) açısından değerlendirmek için Delong ve ark'nın

metodu ile EAKA karşılaştırması yapıldı (Tablo 15). Yapılan analize göre prokalsitonin EAKA'sı (ölümü öngörme gücü) NEU%, NLR, LY% ve MO% haricindeki parametrelerin EAKA'sından anlamlı olarak farklı ve üstündü ( $p < 0,05$ ). NEU%, NLR, LY% ve MO% EAKA'sı ise prokalsitonin EAKA'sı istatistiksel olarak farksızdı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 15.** Hastanede yatıp ölen hastalar ile iyileşen hastaların son kanlarında EAKA  $> 0,7$  olan CPD ve kan sayımı parametrelerinin prokalsitonin ile EAKA karşılaştırması (DeLong ve ark)

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p
PROKALSITONIN	0,988	0,00586	0,957 to 0,998	<b>0.32</b>
NEU%	0,962	0,0265	0,920 to 0,985	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p
PROKALSITONIN	0,988	0,00586	0,957 to 0,998	<b>0.21</b>
NLR	0,954	0,0272	0,910 to 0,980	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p
PROKALSITONIN	0,988	0,00582	0,958 to 0,999	0,008
MN-V-NE	0,911	0,0234	0,858 to 0,949	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p
PROKALSITONIN	0,988	0,00582	0,958 to 0,999	0.018
SD-V-NE	0,955	0,0155	0,912 to 0,981	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p
PROKALSITONIN	0,988	0,00582	0,958 to 0,999	0.014
MN-MALS-LY	0,937	0,0203	0,889 to 0,968	

DEĞİŞKENLER	AUC	Standart Hata	95% Güven Aralığı	p
PROKALSITONIN	0,988	0,00582	0,958 to 0,999	0,0099
MN-UMALS-LY	0,926	0,0236	0,875 to 0,960	

DEĞİŞKENLER	EAKA	Standart	95% Güven	p
-------------	------	----------	-----------	---

		Hata	Aralığı	
PROKALSİTONİN	0,986	0,00673	0,953 to 0,998	0,0313
MDW	0,908	0,0369	0,852 to 0,949	

Son kan örneklerinden elde edilen CPD verileri ile nihai sonucu prokalsitoninden daha yüksek öngörebilmek için, EAKA >0.7 olan parametreleri, (NLR, SD-V-NE, MN-MALS-LY, MN-V-NE, MDW, SD-V-MO) ikili kombine ederek binary lojistik regresyon analizleri yapıldı. İkili kombinasyonların EAKA, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri tablo 16'da, logit denklemleri ve eşik değerleri tablo 17'de verilmiştir.

**Tablo 16.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde; ikili kombinasyonların ROC analizi sonucu EAKA, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri

KOMBİNASYONLAR	EAKA	STD hata	P değeri	95% Güven Aralığı		Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
				Alt sınır	Üst sınır				
SD-V-NE+NLR	0,995	0,004	<0,001	0,00	1,00	98	98	95	96
MN-V-NE+NLR	0,989	0,006	<0,001	0,97	1,00	95	97	100	97
SD-V-NE+MN-V-NE	0,963	0,013	<0,001	0,93	0,98	91	86	93	91
SD-V-NE+MN-MALS-LY	0,977	0,011	<0,001	0,95	0,99	95	91	100	93,5
MN-V-NE + MN-MALS-LY	0,962	0,015	<0,001	0,93	0,99	91	90	92	93,9
SD-V-NE+MDW	0,971	0,012	<0,001	0,94	0,99	90	93	100	94
SD-V-MO+NLR	0,969	0,019	<0,001	0,00	1,00	93	93	97,5	96
SD-V-MO+SD-V-NE	0,965	0,013	<0,001	0,94	0,99	91	93	94	94
PROKALSİTONİN (0.24 eşik değerinde)	0,987	0,006	<0,001	0,97	0,99	97	93	82	99

İkili kombinasyonların ROC analizinde EAKA değeri en fazla olan kombinasyonlardan **SDVNE+NLR** için duyarlılık %98, özgüllük %98, PPD %95, NPD %96 olarak; **MNVNE+NLR** için duyarlılık %95, özgüllük %97, PPD %100 ve NPD %97 olarak; **prokalsitonin** 0.24 eşik değerinde duyarlılık %97, özgüllük %93, PPD %82, NPD %92 (0.52 eşik değerinde duyarlılık %90, özgüllük %96, PPD %86, NPD %97) olarak bulundu.

**Tablo 17.** Hastanede yatarak tedavi olup iyileşen ve ölen hastaların son kanları içinde; İkili kombinasyonların binary lojistik regresyon analizi ve logit denklemleri

	B	Standart Hata	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>NLR</b>	<b>0.507</b>	0.112	1.661	1.334	2.068
<b>SD-V-NE</b>	<b>0.599</b>	0.153	1.82	1.349	2.457
Constant	-16.737	3.371	0		

Logit denklemi:  $(NLR*0,507) + (SD-V-NE*0,599) >17,168$

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>NLR</b>	.534	.104	1.706	1.392	2.091
<b>MN-V-NE</b>	.128	.036	1.136	1.058	1.220
Constant	-24.409	5.704	.000		

Logit denklemi:  $(NLR*0,534) + (MN-V-NE*0,128) >24.623$

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>MN-V-NE</b>	.105	.022	1.111	1.064	1.161
<b>SD-V-NE</b>	.522	.087	1.686	1.421	2.000
Constant	-27.766	4.400	.000		

Logit denklemi:  $(MN-V-NE*0,105) + (SD-V-NE*0.522) >27,914$

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-V-NE</b>	.435	.087	1.545	1.302	1.833
<b>MN-MALS-LY</b>	.144	.034	1.155	1.081	1.234
Constant	-18.953	2.593	.000		

Logit denklemi:  $(SDVNE*0.435) + (MALSLY*0.144) >19.13$

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>MN-MALS-LY</b>	.238	.043	1.269	1.166	1.381
<b>MN-V-NE</b>	.144	.029	1.155	1.091	1.222
Constant	-37.924	5.781	.000		

Logit denklemi:  $(MN-V-NE*0,144) + (MN-MALSLY*0.238) >38,15$

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-V-NE</b>	.623	.126	1.864	1.455	2.388
<b>MDW</b>	.144	.064	1.155	1.020	1.309
Constant	-17.780	2.740	.000		

Logit denklemi: (SD-V-NE\*0,623) + (MDW\*0,144) >17,98

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-V-MO</b>	,324	,090	1,383	1,158	1,651
<b>NLR</b>	,487	,100	1,628	1,337	1,982
Constant	-12,722	2,426	,000		

Logit denklemi :(SDVMO\*0,324) + (NLR\*0,487) >13,662

	B	S.E.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Üst sınır	Alt sınır
<b>SD-V-NE</b>	,640	,122	1,897	1,493	2,410
<b>SD-V-MO</b>	,240	,089	1,271	1,067	1,515
Constant	-20,239	2,964	,000		

Logit denklemi :(SDVMO\*0,24) + (SDVNE\*0,64) >20,479

Tablo 16'daki tüm kombinasyonların ölümü öngörme güçleri Delong ve ark metodu ile prokalsitonin ile karşılaştırıldı. Analize göre, tüm kombinasyonların ölümü öngörme gücü prokalsitoninden farksızdı (p>0,05).

**Özetle** Covid 19 nedeni ile hastanede yatarak tedavi edilen hastalardan taburcu veya ölüm öncesi ilk 48 saat içerisinde alınan kanlardan elde edilen CPD dışı parametrelerden NEU% (EAKA=0,946), NLR (EAKA=0.936), LY% (EAKA=0.939), MO% (EAKA=0.931)ölümü öngörme gücü prokalsitoninden (EAKA=0.987) farksızdı. Daha yüksek bir öngörme gücü elde edilip edilemeyeceğini görmek için yapılan CPD parametrelerinin ikili kombinasyonları da prokalsitoninden farksız olup içlerinde en yüksek EAKA'ya sahip olanlar SDVNE+NLR (EAKA=0.995), MNVNE+NLR (EAKA=0.989) idi.

#### 4.4 Hastanede Yatarak Tedavi Gören Hastaların İlk ve Son Kanlarının Karşılaştırılması

Hem ölen hem iyileşen hastaların yatış sırasında alınan ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan parametrelerden normal dağılım gösterenlerin (Tablo 18,20) ve normal dağılım göstermeyenlerin (Tablo 19,21) tanımlayıcı istatistiksel analizi ile p değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Hastanede yatarak tedavi olup ölen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	25th	ORTANCA	75th	P değeri
FERRİTİN (µg /L)	50,85	287,60	932,55	0,012
FERRİTİN 2*	574,50	1162,95	1491,00	
PROKALSİTONİN(µg /L)	0,16	0,41	1,32	0,018
PROKALSİTONİN 2*	1,20	5,42	25,20	
NEU%	69,8	79,0	90,4	0,015
NEU% 2*	84,9	90,3	94,6	
LY%	6,5	13,1	20,7	0,006
LY% 2*	2,3	4,1	9,7	
MON%	3,9	6,9	8,5	0,008
MON% 2*	1,4	3,1	5,6	
NLR	3,2	6,2	13,7	0,007
NLR 2*	7,8	21,8	42,0	
MN-AL2-NE (au)	150,0	153,0	159,0	0,028
MN-AL2-NE 2*	154,0	163,0	167,0	

2\*= ölen hastaların son kanı

**Tablo 19.** Hastanede yatarak tedavi olup ölen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	Ortalama	Standart. Sapma	p değeri
DDİMER (mg/L)	2,86	4,24	0,002
DDİMER 2*	14,01	8,01	
WBC (10 <sup>3</sup> / µL)	8,53	6,74	0,006
WBC 2*	15,71	10,86	
NEU (10 <sup>3</sup> / µL)	6,85	6,16	0,004
NEU 2*	13,49	8,65	
MN-V-NE (au)	151,70	9,87	0,006
MN-V-NE 2*	163,48	15,95	
SD-V-NE (au)	19,52	3,45	0,00014
SD-V-NE 2*	24,19	3,40	
MN-C-NE (au)	142,89	3,17	0,003
MN-C-NE 2*	139,89	3,46	
MDW (au)	26,55	4,39	0,043
MDW 2*	30,31	6,46	
MN-MALS-NE (au)	129,48	6,22	0,012
MN-MALS-NE 2*	123,22	11,07	
MN-LMALS-NE (au)	128,44	6,92	0,00027
MN-LMALS-NE 2*	116,04	13,81	
MN-LALS-NE (au)	158,15	8,80	0,005
MN-LALS-NE 2*	142,19	27,24	
SD-LALS-NE (au)	29,73	3,67	0,001
SD-LALS-NE 2*	34,40	5,17	
SD-AL2-NE (au)	12,74	2,83	0,001
SD-AL2-NE 2*	16,21	3,39	
SD-C-LY (au)	8,61	2,49	0,020
SD-C-LY 2*	10,91	3,80	
MN-MALS-LY (au)	55,81	8,81	0,000005
MN-MALS-LY 2*	69,15	9,55	
MN-UMALS-LY (au)	51,33	13,79	0,000005
MN-UMALS-LY 2*	70,74	12,66	
MN-LMALS-LY (au)	57,44	4,99	0,000151
MN-LMALS-LY 2*	65,11	8,63	
SD-LMALS-LY (au)	19,94	1,78	0,004
SD-LMALS-LY2	22,38	3,64	
MN-LALS-LY (au)	39,00	3,49	0,001
MN-LALS-LY 2*	36,00	3,65	

SD-LALS-LY(au)	11,14	1,61	0,0001
SD-LALS-LY 2*	13,11	2,40	
SD-AL2-LY(au)	13,25	1,80	0,007
SD-AL2-LY 2*	15,47	3,15	
MN-V-MO(au)	184,81	13,81	0,016
MN-V-MO 2*	176,63	11,77	
SD-V-MO(au)	24,23	2,60	0,001
SD-V-MO 2*	29,12	5,65	
SD-C-MO(au)	5,40	1,94	0,001
SD-C-MO 2*	12,10	9,57	
MN-LALS-MO(au)	93,70	12,14	0,0001
MN-LALS-MO 2*	77,37	16,79	
MN-AL2-MO(au)	158,89	7,62	0,005
MN-AL2-MO 2*	140,37	29,66	
SD-AL2-MO(au)	17,28	1,98	0,0001
SD-AL2-MO 2*	24,98	8,51	
MN-MALS-EO(au)	201,06	14,23	0,0002
MN-MALS-EO 2*	173,63	17,75	
MN-UMALS-EO(au)	209,19	13,88	0,0001
MN-UMALS-EO 2*	178,88	21,03	
MN-LMALS-EO(au)	192,13	16,11	0,001
MN-LMALS-EO 2*	167,00	17,39	
MN-AL2-EO(au)	121,25	13,89	0,0004
MN-AL2-EO 2*	142,25	13,23	

2\*=ölen hastaların son kanı

**Tablo 20.** Hastanede yatarak tedavi görüp iyileşen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım göstermeyen testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

	25th	ORTANCA	75th	p değeri
FERRİTİN (µg /L)	51,70	124,70	231,80	<0,001
FERRİTİN 2*	80,20	179,20	304,60	
PROKALSİTONİN (µg /L)	0,05	0,08	0,10	<0,001
PROKALSİTONİN 2*	0,04	0,06	0,08	
CRP (mg/L)	14,30	35,70	77,50	0,033
CRP 2*	8,08	23,60	61,50	
WBC(10 <sup>3</sup> / µL)	4,40	5,30	6,60	<0,001
WBC 2*	4,80	5,80	7,80	
MO%	7,30	9,50	11,55	0,003
MO% 2*	8,80	10,30	12,20	

EO%	0,00	0,20	0,50	<0,001
EO% 2*	0,60	1,50	2,70	
BAS%	0,20	0,20	0,50	<0,001
BAS% 2*	0,30	0,50	0,70	
LY (10 <sup>3</sup> / μL)	0,80	1,10	1,60	<0,001
LY 2*	1,10	1,40	1,90	
NLR	2,04	3,14	4,75	<0,001
NLR 2*	1,82	2,59	3,42	
MO 2* (10 <sup>3</sup> / μL)	0,30	0,50	0,60	<0,001
MO 2*	0,50	0,60	0,80	
BAS (10 <sup>3</sup> / μL)	0,00	0,00	0,00	0,001
BAS 2*	0,00	0,00	0,00	
MN-V-NE (au)	143,50	148,00	151,50	<0,001
MN-V-NE 2*	140,00	145,00	148,00	
MDW (au)	22,25	24,05	26,37	0,012
MDW 2*	20,88	22,87	25,54	
SD-MALS-NE (au)	10,37	10,90	11,88	<0,001
SD-MALS-NE 2*	11,00	11,62	13,84	
MN-UMALS-NE(au)	127,00	131,00	134,50	<0,001
MN-UMALS-NE 2*	119,00	125,00	131,00	
SD-UMALS-NE(au)	11,73	12,46	13,32	<0,001
SD-UMALS-NE 2*	12,55	13,40	14,72	
MN-LMALS-NE(au)	125,00	130,00	134,00	<0,001
MN-LMALS-NE 2*	118,00	126,00	132,00	
SD-LMALS-NE(au)	12,48	13,06	14,64	0,001
SD-LMALS-NE 2*	12,76	13,75	18,12	
MN-LALS-NE(au)	150,00	156,00	162,00	<0,001
MN-LALS-NE 2*	138,50	152,00	158,00	
SD-LALS-NE(au)	26,87	28,03	30,87	0,017
SD-LALS-NE 2*	27,18	29,36	36,18	
SD-AL2-NE(au)	10,83	11,57	12,46	0,011
SD-AL2-NE 2*	11,06	11,85	13,47	
MN-C-LY(au)	113,00	114,00	115,00	<0,001
MN-C-LY2	111,00	113,00	114,00	
SD-UMALS-LY(au)	23,95	25,40	26,75	<0,001
SD-UMALS-LY 2*	23,16	24,53	25,59	
MN--LMALS-LY(au)	53,00	55,00	58,00	0,015
MN-LMALS-LY 2*	53,00	56,00	60,00	
MN-LALS-LY(au)	38,00	40,00	41,00	<0,001
MN-LALS-LY 2*	36,00	38,00	39,00	
MN-AL2-LY(au)	90,00	92,00	93,00	0,016
MN-AL2-LY 2*	89,00	92,00	93,00	
SD-A2-LY(au)	12,50	12,93	13,52	<0,001
SD-AL2-LY 2*	12,70	13,41	14,08	
MN-C-MO(au)	121,00	123,00	125,00	<0,001
MN-C-MO 2*	119,50	121,00	123,00	
SD-C-MO(au)	4,51	4,94	5,65	<0,001

SD-C-MO 2*	4,94	5,44	6,13	
MN-C-EO(au)	145,00	148,00	153,00	<0,001
MN-C-EO 2*	144,00	146,00	148,00	
MN-MALS-EO(au)	195,75	200,00	204,25	<0,001
MN-MALS-EO 2*	184,00	195,00	199,25	
MN-UMALS-EO(au)	204,00	210,50	215,00	<0,001
MN-UMALS-EO 2*	193,00	206,00	211,00	
MN-LMALS-EO(au)	183,00	188,00	192,00	<0,001
ML-MALS-EO 2*	174,00	182,00	186,25	
MN-AL2-EO(au)	118,75	123,00	128,00	<0,001
MN-AL2-EO 2*	126,00	131,00	135,00	

2\*=iyileşen hastaların son kanı

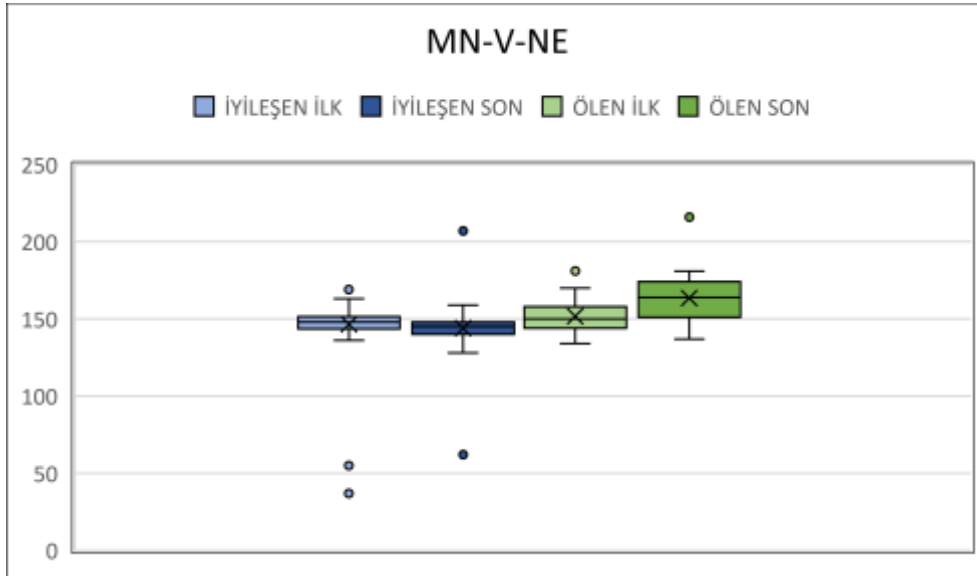
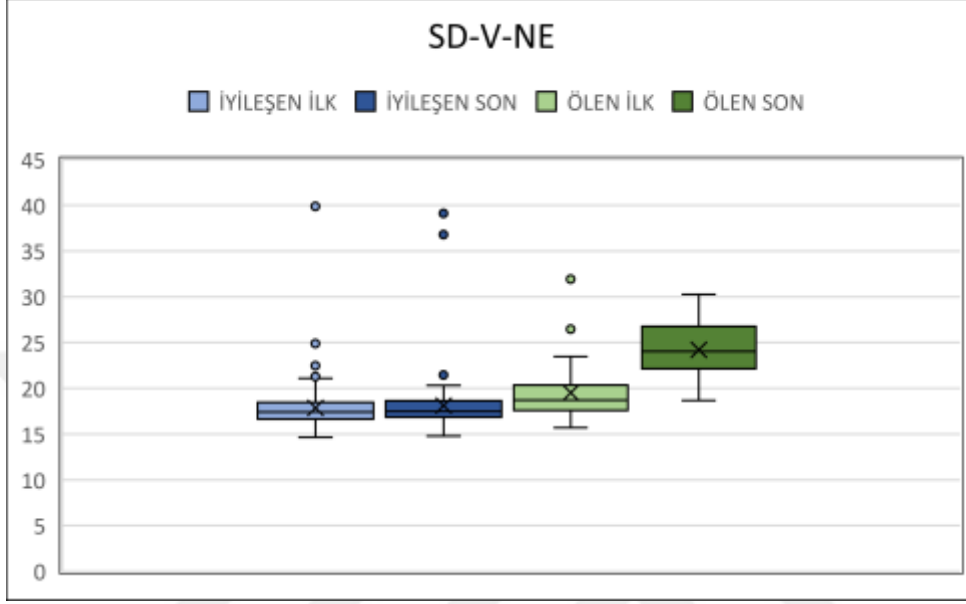
**Tablo 21.** Hastanede yatarak tedavi görüp iyileşen hastaların ilk ve son kanları arasında anlamlı fark olan, normal dağılım gösteren testlerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ve p değerleri

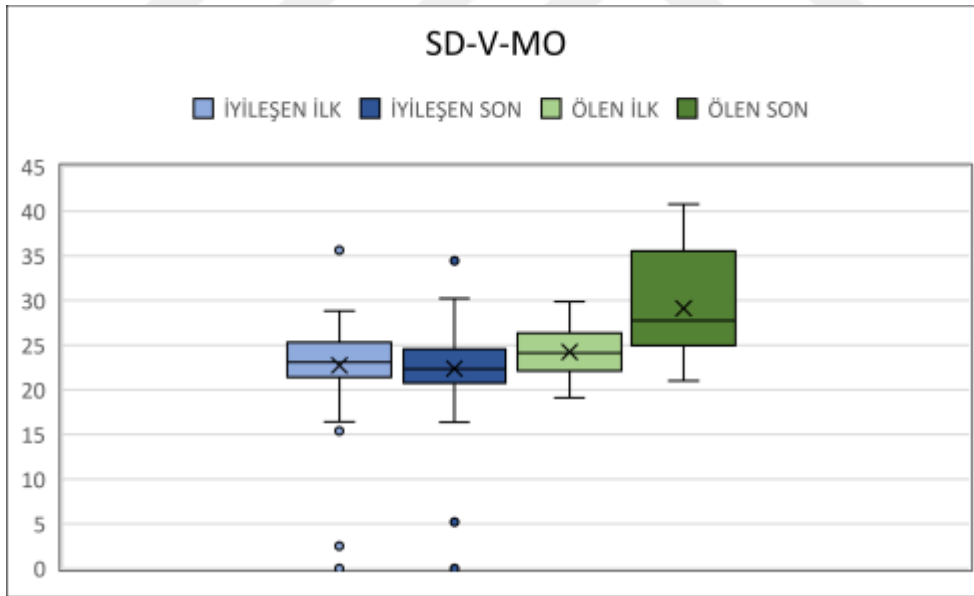
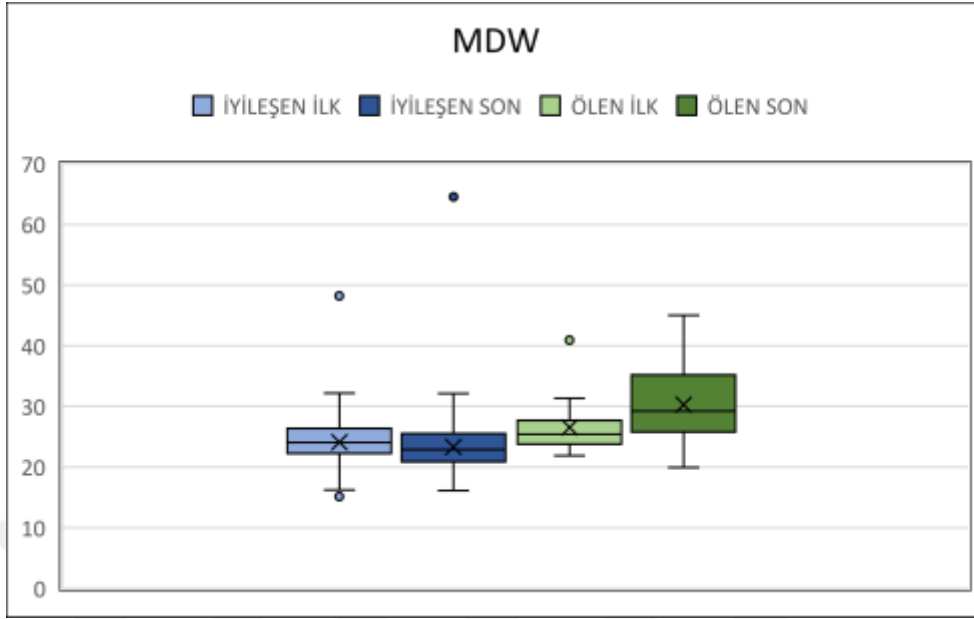
	ORTALAMA	Std. Sapma	p
NEU%	66,23	12,28	<0,001
NEU% 2*	61,72	10,31	
EO	0.603	0.33	0.038
EO 2*	0.12	0.17	
MN-MALS-NE(au)	130,89	6,98	<0,001
MN-MALS-NE 2*	125,27	9,79	
SD-V-LY(au)	15,21	1,79	<0,001
SD-V-LY 2*	16,07	2,94	
MN-MALS-LY(au)	52,07	6,47	<0,001
MN-MALS-LY 2*	55,50	8,90	
SD-MALS-LY(au)	19,18	1,21	0,003
SD-MALS-LY 2*	18,62	1,86	
MN-UMALS-LY(au)	45,92	10,37	<0,001
MN-UMALS-LY 2*	51,85	13,47	
SD-UMALS-LY(au)	25,38	1,85	<0,001
SD-UMALS-LY 2*	24,35	2,06	
MN-V-MO(au)	179,86	9,22	<0,001
MN-V-MO 2*	172,47	9,62	
SD-LMALS-MO(au)	16,61	1,69	<0,001
SD-LMALS-MO 2*	17,52	2,05	
MN-LALS-MO(au)	82,68	15,00	<0,001
MNLALSMO 2*	72,84	18,04	
M-NAL2-MO(au)	155,36	5,50	<0,001
MNAL2MO 2*	150,22	6,02	

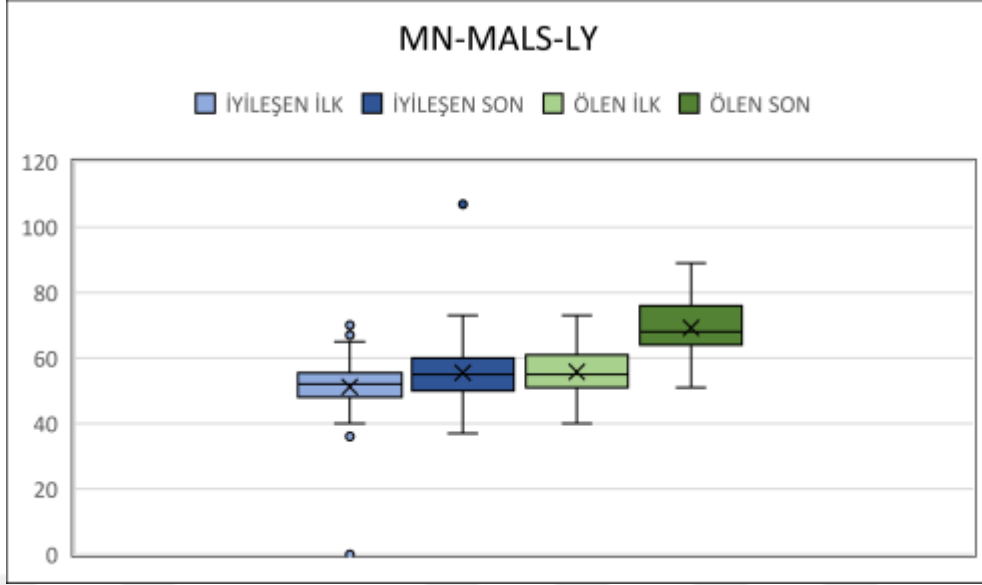
Tablo 18-21'deki parametreler içinde, ölen ve iyileşen hastaların hem ilk hem son kanlarının karşılaştırmasında EAKA'sı en yüksek olan MN-V-NE, SD-V-NE, SD-V-MO, MDW, MN-MALS-LY CPD parametrelerinin ölen hastaların son kanlarında anlamlı olarak arttığını; SD-V-NE ve MN-MALS-LY haricinde aynı parametrelerin iyileşen hastaların son kanlarında azaldığını, MN-MALS-LY'nin iyileşen hastaların son kanlarında arttığını, SD-V-NE'nin ise değişmediğini bulduk. (Şekil 4). Hastanede yatarak tedavi görüp iyileşen ve ölen hastaların ilk kanları arasında anlamlı fark bulunan SD-UMALS-EO ve SD-MALS-EO için ise yatış sırasında alınan ilk ve son kanlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Yukarıda bahsedilen parametrelerin ölen hastaların ilk ve son kanlarında ortanca/ortalama değerleri sırasıyla SD-V-NE için  $19.52 \pm 3.45$  au ve  $24 \pm 3.4$  au olarak; MN-V-NE için  $151.7 \pm 9.87$  au ve  $163.48 \pm 15.9$  au olarak; MDW için  $26.55 \pm 4.39$  au ve  $30.31 \pm 6.46$  au; MN-MALS-LY için  $55.5 \pm 8.81$  au ve  $69.15 \pm 9.55$  au olarak bulundu.

CPD dışı parametrelerden, WBC ve NEU sayıları, NEU% ve NLR ölen hastaların son kanlarında daha yüksek; LY, MO sayısı, LY%, MO% daha düşük bulunurken ( $p < 0.05$ ), %EO ve EO sayısında anlamlı fark görülmedi ( $p > 0.05$ ). İyileşen hastaların son kanlarında ise WBC, NEU% ve NLR iyileşen hastaların son kanlarında daha düşük; LY, MO, EO sayısı, LY%, MO%, %EO anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) **EO** sayısı ölen hastaların ilk ve son kanlarında sırasıyla  $0.025 \pm 0.059$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) ve  $0.081 \pm 0.18$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) olarak ( $p = 0.125$ ); iyileşen hastaların ilk ve son kanlarında sırasıyla  $0.06 \pm 0.33$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) ve  $0.12 \pm 0.17$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) olarak bulundu ( $p = 0.033$ )

**Şekil 4.** EAKA değeri en yüksek olan parametrelerin (SD-V-NE, MN-V-NE, SD-V-MO, MDW, MN-MALS-LY) hastanede yatış sırasında alınan ilk ve son kanlar arasındaki değişikliklerin grafiksel gösterimi







## 5. TARTIŞMA

Viral bir pnömoni olan ve pandemiye dönüşen COVID-19, kişilerde farklı ağırlıkta klinik tablolarla seyretmektedir. Klinik spektrum, asemptomatik veya grip benzeri hafif semptomlardan, YBÜ gerektiren ve fatal olabilen ARDS, sepsis ve çoklu organ yetmezliğine kadar uzanır (144)

Potansiyel kritik ve ölümcül vakaların zamanında tedavisi için erken fark edilmeleri çok önemlidir. COVID-19 tanısına, tedavi takibine ve prognozu belirlemeye yardımcı olabilecek PCT, CRP, ferritin, d-dimer, NLR, lenfopeni gibi bazı laboratuvar parametreleri tanımlanmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı, COVID-19 nedeniyle ayaktan veya serviste yatarak tedavi alıp iyileşerek taburcu olan ve ölen hastaların beyaz küre hücre popülasyon verilerindeki değişiklikleri analiz ederek, ciddi ve ciddi olmayan hastalarda, ölüm riski yüksek hastaları ayırt edebilmek ve prognozu belirlemeye yardım edebilmektir.

Hücre popülasyonu verileri, viral enfeksiyonların teşhisinde umut vaat etmektedir (10). COVID-19'da diğer tüm enfeksiyon, inflammasyon, koagülopati ile seyreden hastalıklarda olduğu gibi, dolaşımdaki kan hücreleri hem hastalık etkeni nedeni ile hem de bağışıklık sisteminin hastalıkla savaşma yanıtı ile morfolojik değişikliklere uğrayabilmektedir (11). Literatürde SARS-CoV-2 tarafından indüklenen kan hücrelerinin morfolojik varyasyonlarını araştıran çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmalarda CPD parametrelerinin COVID-19 hastalarında önemli ölçüde değiştiği gösterilmiş, COVID-19'un erken teşhisinde ve soğuk algınlığından ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği belirtilmiştir (13, 18).

Hematolojik parametrelerden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarındaki değişiklikler COVID-19'un prognozunu değerlendirilmesinde önemli bilgiler verirken, buna lökosit morfolojisinde oluşabilecek değişiklikler de hastalığın tanısı, fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ve risk gruplarının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Çalışmamızda ölen ve iyileşen hastaların yaş ortalamaları sırasıyla ilk

kanların karşılaştırıldığı grupta  $71\pm 14.6$  yıl ve  $58\pm 15$  yıl; son kanların karşılaştırıldığı grupta sırasıyla  $69.5\pm 11.9$  yıl ve  $58.8\pm 15$ 'yıldı. Gruplar arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.0001$ ). Bu durum, literatürde belirtildiği gibi COVID-19'da ciddi hastalık ve ölüm oranının  $\geq 65$  yaş grubunda daha fazla olmasıyla uyumlu bulundu (122).

İlk kanlarda, iyileşen hasta grubunda 64 kadın (%50), 64 erkek (%50); ölen hasta grubunda 13 kadın (%39.4), 20 erkek (%60.6) hasta bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.27$ ). Bu da bize literatürle uyumlu şekilde ilk kanlarda, COVID-19'a yakalanma açısından cinsiyet farkı olmadığını göstermektedir.

Son kanlarda, iyileşen hasta grubunda 89 kadın (%50.9), 86 erkek (%49.1), ölen hasta grubunda 15 kadın (%31.9), 32 erkek (%68.1) hasta bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.035$ ). Son kanlarda, ölen hasta grubunda erkeklerin daha çok olması yine literatürde ciddi hastalık ve ölüm riskinin erkeklerde daha fazla olmasıyla uyumluydu (29).

Çalışmamızda hastanede yatarak tedavi edilen hastalarda 57 beyaz küre hücre popülasyon parametresinden 16 tanesi ölen ve iyileşen hastaların ilk kanları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Tablo 2 ve 3). Bu hücre popülasyon verilerindeki değişiklikler en çok lenfosit ve monositlerde görülmekteydi. Vasse ve ark.'nın CPD parametrelerini COVID-19(+) ve COVID-19 (-) hastaları arasında karşılaştırdığı çalışmada da en çok etkilenen hücrelerin lenfosit ve monositler olduğu gösterilmiştir (18). Viral enfeksiyon savunmasında büyük ölçüde lenfositler yer aldığı için ve monositler de enfeksiyona ilk yanıt veren hücrelerden olmakla beraber COVID-19'un her aşamasında rol aldığı (145), yüksek sitokin seviyelerinin olduğu ciddi COVID-19'da önemli bir sitokin kaynağı olduğu ve aktivitelerinin patojenin yoğunluğu ile orantılı olduğu bilindiği için bu durum beklentiler ile uyumlu idi. (17, 18).

İki grup arasında anlamlı fark bulunan CPD parametrelerinden SD-V-MO, MDW, SD-V-NE, MN-V-NE, SD-C-LY ve SD-LMALS-MO haricinde tüm saçılım parametreleri ölen hastaların ilk kanlarında anlamlı olarak daha yüksek, SD-LMALS-MO ise daha düşüktü. Naoum ve ark.'nın yaptığı

çalışmada, CPD parametreleri ayaktan tedavi olan, hastanede yatan ve ölen olarak sınıflandırılan COVID-19 hastalarının ilk kanları ve kontroller arasında karşılaştırılmıştır (22). CPD parametresi olarak ise sadece nötrofil, lenfosit ve monositlerin sadece hacim (MN-V), iletkenlik (MN-C) ve MALS saçılım parametrelerinin (MN-MALS) ortalamaları kullanılmıştır. İlk kan olarak hastaneye başvuru anında PCR ile aynı gün alınan kanlar kabul edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızdaki gibi, bu sürenin hastaların ilk semptomlarından kaç gün sonra hastaneye geldiği belirlenememişti. Naoum ve ark.'nın yaptığı çalışmada, MN-V-NE çalışmamızla uyumlu olarak ölen hastaların ilk kanlarında tüm gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti ve yine çalışmamızla uyumlu olarak MN-V-LY, MN-V-MO ve nötrofil, lenfosit, monosit MN-C iletkenlik parametrelerinde ölen ve yatan hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu (22). Aynı çalışmada nötrofil, lenfosit ve monositlerin MN-MALS saçılım parametreleri ölen-yatan hastalarında farksızken bizim çalışmamızda ölenlerde iyileşenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (22). Bu farklılık, hasta sayılarımız ve ilk örneklerin alınış protokolü benzer olmasına rağmen, bizden farklı olarak bir önceki model olan DXH800 hematoloji cihazının kullanılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda SD-V-MO, SD-V-NE ölen hastaların ilk kanlarında iyileşenlere göre daha yüksekti. Vasse ve ark.'nın COVID-19 hastalarının ilk kanları üzerinde yaptığı çalışmada SD-V-MO parametresinin akciğer hasarının şiddetiyle birlikte anlamlı olarak artmış bulunması, aynı çalışmada SD-V-MO ve SD-V-NE parametrelerinin yoğun bakıma yatması gereken hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olması, bu parametrelerin çalışmamızda olduğu gibi hastalık şiddetiyle arttığını destekler nitelikteydi (21). Ölen hastaların son kanlarında da SD-V-MO ve SD-V-NE parametreleri, iyileşenlerden daha yüksekti. SD-V-NE ve SD-V-MO parametrelerinin ölümü öngörme gücü (EAKA) ilk kanlar arasında sırasıyla 0.702 ve 0.636 iken; son kanlar arasında daha yüksek değerlere sahipti (EAKA=0.957 ve 0.88).

Çalışmamızda MDW ölen hastaların ilk kanlarında iyileşenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.002$ ). Acil servise başvuran hastalarda sepsisin erken tespiti için FDA tarafından onaylanan MDW parametresinin

(16), COVID-19 teşhisi ve prognozu ile ilişkisine dair bazı çalışmalar bulunmaktadır (20, 146) Ognibene ve ark. yaptığı çalışmada MDW değerleri COVID-19 (+) hastalarda COVID -19 (-)'lere göre yüksek olarak bulunmuş ve COVID-19'un tanısında yüksek performans göstermiştir (EAKA=0.91) (146). Aynı çalışmada ilk kanlarda ölçülmüş olan MDW değerlerinin YBÜ yatışı olan hastalarda, hastanede yatışı olup taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, MDW'deki artışın çalışmamızla uyumlu olarak hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu ve prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda MDW'nin ölümü öngörme gücü (EAKA) ilk kanlar arasında 0.662 iken; son kanlar arasında daha yüksek değerlere sahipti (EAKA=0.886). SD-V-MO ve onun türevi olan MDW parametresinin son kanlar arasında daha yüksek ayırım gücüne sahip olması monosit aktivasyonunun hastalık şiddetiyle arttığını göstermektedir.

COVID-19 hasta kohortumuzda ilk kan örnekleri itibariyle anlamlı fark olan 16 CPD parametresinden 4'ünün EAKA'sı >0.7 olarak bulundu. Bunlardan EAKA değeri yani ölümü öngörme gücü en fazla olan eozinofillere ait SD-UMALS-EO (EAKA=0.775) ve SD-MALS-EO (EAKA=0.759) parametreleriydi. Bunları SD-V-NE (EAKA=0.702) takip ediyordu. MDW parametresinin EAKA değeri ise 0.66 olarak bulundu. Ölen ve iyileşen hastaların ilk kanları arasında CPD parametreleri dışında ölümü öngörme gücü en yüksek olanlar prokalsitonin (EAKA=0.896), NEU% (EAKA=0.746), %MO (EAKA=0.745) ve NLR (EAKA=0.724) parametreleriydi.

Dikkat çekici bir şekilde SD-MALS-EO (EAKA=0.895) ve SD-UMALS-EO (EAKA=0.875) parametreleri, ölen hastaların ilk kanları ile ayaktan tedavi olanların ilk kanları karşılaştırıldığında da en yüksek ölümü öngörme gücüne sahipti. Bu grupta da benzer şekilde MDW (EAKA=0.812) ve SD-V-NE (EAKA=0.792) parametrelerinin ölümü öngörme güçleri de yüksekti. Bu parametrelerin ayaktan tedavi olan-ölenler arasındaki ayırım güçlerinin hastanede yatıp iyileşen-ölenler arasındaki ayırım gücüne göre daha fazla olması, gruplar arasındaki hastalık şiddet farkının daha yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşündürdü.

İlk kanlar arasında, yalnızca SD-UMALS-EO (EAKA=0.775) ve SD-

MALS-EO (EAKA=0.759) parametreleri ölümü öngörme açısından prokalsitoninden (EAKA=0.896) farksız performans gösterirken ( $p>0.05$ ), prokalsitonin kalan diğer parametrelerden daha iyi performansa sahipti ( $p<0.05$ ). Aynı gruplar arasında SD-V-NE'nin (EAKA=0.702) ölümü öngörme gücü rakamsal olarak %NEU (EAKA=0.746) ve NLR (EAKA=0.724) 'den daha düşük görünse de, istatistiksel olarak farksızlardı ( $p>0.05$ )

SD-UMALS-EO ve SD-MALS-EO parametreleri; hem hastanede yatarak tedavi olan hastaların ilk kanları karşılaştırıldığında, hem de ölen ve ayaktan tedavi olan hastaların ilk kanları karşılaştırıldığında ölümü en yüksek öngörme gücüne (EAKA) sahipti. Nitekim, bu parametrelerde ilk kanlar arasında fark varken bu fark son kanlar arasında kaybolmuştu.

Literatürde sepsis, viral-bakteriyel enfeksiyon, COVID-19 gibi klinik durumlarda CPD parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle nötrofil ve monositlere ait CPD parametrelerinin umut verdiği gösterilmiştir. Eozinofillere ait CPD parametreleri ile ilgili ise veri bildirilmemiş ancak COVID-19 hastalarında yapılan periferik yayma çalışmalarında atipik immatür eozinofillerin görülebildiği, eozinofil morfolojisinde trilobule veya ansegmente nükleus, hipogranüler sitoplazma, multipl vakuoller gibi dismorfizmler rapor edilmiştir (11). Ayrıca eozinofil sayılarının COVID-19'da tanı ve prognostik değerine yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmamızda eozinofil sayıları, hastanede yatarak tedavi olan hastaların ilk kanları karşılaştırıldığı zaman ölen ( $0.027\pm 0.062 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ ) ve iyileşenler ( $0.05\pm 0.31 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ ) arasında farksızken ( $p=0.65$ ), hastanede yatarak tedavi olan ve ölenlerde ( $0.027\pm 0.062 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ ) ayaktan tedavi olanlara ( $0,101\pm 0.19 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ ) göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0.02$ ). Son kanlar karşılaştırıldığı zaman da ölen hastalarda ( $0.063\pm 0.14 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ ) iyileşenlere ( $0.105\pm 0.1 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ ) göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0.029$ ).

Literatüre göre COVID-19 hastalarında eozinofil sayıları genellikle normal veya düşük bulunmuştur (11). Soni ve ark'nın yaptığı çalışmaya göre hastaneye başvuru sırasında COVID-19 hastalarının %79.2'sinde eozinopeni ( $<0.05 \times 10^9/\text{L}$ ) saptanmış (referans aralık:  $0.05-0.45 \times 10^9/\text{L}$ ) ve eozinofil sayısı COVID-19'un erken teşhisinde %80.6 duyarlılık %100 özgüllüğe sahip olduğu

bulunmuş (147). [COVID-19 (+)  $0.01 \times 10^9/L$  ; COVID-19 (-)  $0.25 \times 10^9/L$ ]

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Soni ve ark'nın yaptığı çalışmada eozinofil sayıları ölen ( $0.015 \times 10^9/L$ ) ve sağkalan ( $0.012 \times 10^9/L$ ) hastaların ilk kanları arasında farksızdı (referans aralık:  $0.05-0.45 \times 10^9/L$ ). Bu nedenle Soni ve ark'ları, Lippi ve Henry tarafından yapılan meta-analizde olduğu gibi eozinopeninin COVID-19'da prognostik önemi olmayabileceğini öne sürmüştür. Naoum ve ark'nın ayaktan, yatan ve ölen COVID-19 hastaları üzerinde yaptığı çalışmada eozinopenin hastalığın ciddiyetine paralel yoğunlukta tüm gruplarda görüldüğü, çalışmamızda olduğu gibi eozinofil sayılarının, ilk kanlara bakıldığında ölen hastalarda ( $0.05 \pm 0.07 \times 10^9/L$ ) ayaktan tedavi görenlere ( $0.13 \pm 0.24 \times 10^9/L$ ) anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (22).

Liao ve ark'nın ilk kanlar üzerinde yaptığı çalışmada ise eozinofil sayısının, çalışmamızın aksine, hastanede yatıp ölenlerde [ $0.01(-0-0.03)$ ] sağkalanlara [ $0.04(0.01-0.1)$ ] göre önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmiştir (9). Vieyra ve ark'nın yaptığı çalışmaya göre hastanede yatıp iyileşen hastalarda eozinofil sayısı, normal değerlerle ( $0.15 \pm 0.13 \times 10^9/L$ ) karşılaştırıldığında, hafifçe azalırken ( $0,07 \times 10^9/L$ ; 2 kat); ölen hastalarda bu azalma daha güçlüydü ( $0,03 \times 10^9/L$ ; 5 kat) ve iki grup arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0.0001$ ) (148). Vieyra ve ark, aynı iki grup arasında diğer lökosit tipleri de karşılaştırıldığında, en büyük farkı gösterenin eozinofil sayıları olduğunu buldu. Ayrıca, hastanede yatış sırasında eozinopenisi olmayan hastalarda tahmini sağkalım oranının daha yüksek olduğu, eozinopeninin COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (148).

Çalışmamızda eozinofil sayıları ölenlerde hastalık sürecinde ilk ve son kanlar arasında değişiklik göstermezken ( $p > 0.05$ ), iyileşenlerde anlamlı olarak artış gösterdi ( $p < 0.05$ ). Çalışmalarda bu bulgumuzu destekler nitelikte, kalıcı eozinopeninin düşük iyileşme oranları ile ilişkili olabileceği, eozinofil sayılarındaki düzelmelerin ise klinik durumun iyileşmesinin bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (16) Eozinofillerin, muhtemelen nötrofillerin neden olduğu artan inflamasyonun kontrolüne katkıda bulunarak COVID-19'da yararlı bir işlevinin olabileceği ileri sürülmüştür (148).

Tüm bunlara bakınca COVID-19'da eozinofillerin de hastalık süreci boyunca bazı morfolojik değişikliklere uğradığı ve bunların da hastalığın tanı veya seyrinde kullanılabileceği düşünülebilir. Bu yüzden eozinofil saçılım parametrelerinin COVID-19 ve prognozu ile ilişkisini anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ölen (hepsinin YBÜ yatışı vardı) ve iyileşen (hiçbirinin YBÜ yatışı yoktu) hastaların ilk kanları arasında SD-V-NE en yüksek EAKA (0.702) değerine sahip CPD parametrelerindendi ve optimum eşik değeri 17.78 au olarak bulunmuştu. Vasse ve ark'nın ilk kanlar üzerinde yaptığı çalışmada da, acil YBÜ yatışı gerektiren COVID-19 hastalarını ayırmada en güçlü performansı gösteren SDVNE, çalışmamızdakiyle aynı EAKA (0.702) değerine ve 19.4 au optimum eşik değerine sahipti (21).

Çalışmamızda ölen ve iyileşen hastaların ilk kanları arasında MDW parametresinin ölümü öngörme gücü (EAKA) 0.66, optimum eşik değeri 24.27 au olarak bulunmuştu. Ong ve ark'nın hastaneye yatış gerektiren COVID-19 hastalarının ilk kanları üzerinde yaptığı benzer çalışmada da ölümcül sonuçları belirlemede MDW için EAKA (0.69) ve optimum eşik değer (24.9 au) çalışmamıza benzer değerlerde bulundu (149). Hossain ve ark yaptığı çalışmada acil servise başvuran COVID-19 hastalarında hipoksemik solunum yetmezliği gelişme riskini öngörmede MDW için EAKA 0.68 optimum eşik değer 23.5 au olarak bulundu (150). Lin ve ark'ları >14 günden fazla hastanede kalış süresini öngörmede MDW için EAKA 0.61, optimum eşik değer 21 au olarak bildirmiş (151). Tüm bunlar MDW'nin ilk kanlarda hem ölümü hem de yukarıda belirtilen diğer klinik sonuçları öngörme gücünün çok iyi olmadığını göstermektedir.

Ölen ve iyileşen hastaların ilk kanları arasında prokalsitonin, ölümü en fazla öngörme gücü olan parametreydi. Prokalsitonin şu anda inflammatuvar yanıtın bir göstergesi olarak yaygın kullanılan ancak pahalı ve analiz süresi nispeten uzun bir biyobelirteçtir. SD-UMALS-EO ve SD-MALS-EO parametrelerinin ölümü öngörme gücü prokalsitonin kadar iyi ama ondan daha üstün olmayınca, prokalsitoninden daha güçlü bir öngörme gücü elde edebilmek için, EAKA değeri yüksek olan CPD parametrelerin ikili

kombinasyonlarını yaptık. İkili kombinasyonlardan EAKA değeri en yüksek olan SD-MALS-EO+%NEU (EAKA=0.841) ve SD-MALS-EO+NLR (EAKA=0.834) kombinasyonlarıydı. Bu kombinasyonların EAKA değeri prokalsitoninkinden (EAKA=0.896) rakamsal olarak daha düşük görünse de istatistiksel karşılaştırma yaptığımızda arada fark yoktu. Bununla birlikte bu kombinasyonların EAKA değerleri, SD-MALS-EO (EAKA=0.759) ve SD-UMALS-EO'nun (EAKA=0.775) tekli EAKA değerinden daha fazlaydı.

Prokalsitoninin ilk kanlarda ölümü öngörme için kullanılabilecek en optimum eşik değeri 0.13 µg/L'ken (duyarlılık %86, özgüllük %84, PPD %58 NPD %95) rapor edilen referans aralık üst sınırı 0.5 µg/L alındığı zaman duyarlılığın (%36) azaldığı özgüllüğün (%97) arttığı görülmüştür (PPD %77 NPD %86).

$(SD-MALS-EO \times 0.115) + (NEU \times 0.092) > 9.61$  logit denklemiyle alınan kombinasyonun ölümü öngörme gücünün duyarlılığı %76, özgüllüğü %77, PPD %77 ve NPD'si %87 olarak bulundu.  $(SD-MALS-EO \times 0.11) + (NLR \times 0.218) > 4.194$  logit denklemiyle alınan kombinasyonuysa ölümü öngörme gücünün duyarlılığı %71, özgüllüğü %81, PPD %71 ve NPD'si %89 olarak bulundu.

57 beyaz küre popülasyon verisini hastanede yatarak tedavi olan ve bu süreçte ölen ve iyileşen hastaların son kanları arasında karşılaştığımızda 37 tanesinde anlamlı fark bulundu. Ölen ve iyileşen hastalar arasında farklı bulunan hücre popülasyon verisinin son kanlarda ilk kanlara göre daha çok olduğunu görmekteyiz. Bu durum hücre morfolojilerinin ölüme yakın zamanda hastalık süreci veya ona inflammatuvar yanıt nedeni ile uğradığı değişikliklerin bir göstergesi olabilir.

2 grubun son kanları arasında farklı bulunan CPD parametrelerinden hücre ortalama hacmi ve dağılımı ilgili parametreler olan MN-V-NE, SD-V-NE, MN-V-MO, SD-V-MO, MDW, SD-V-EO, iletkenlik parametreleri ve ışık saçılım parametrelerinin çoğunluğu ölenlerde anlamlı olarak daha yüksek, MN-V-EO ve MN-C-NE ise daha düşüktü.

COVID-19 hasta kohortumuzda son kan örnekleri itibariyle anlamlı fark olan 37 CPD parametresinden 23'ünün EAKA'sı >0.7 olarak bulundu.

Bunlardan EAKA değeri yani ölümü öngörme gücü en fazla olan nötrofillere ait SD-V-NE (EAKA=0.957) parametresiydi. MN-MALS-LY (EAKA=0.898), MN-V-NE (EAKA=0.889), MN-UMALS-LY (EAKA=0.887), MDW (EAKA=0.886), SD-V-MO (EAKA=0.880) CPD parametreleri de yüksek EAKA değerlerine sahipti. CPD parametreleri dışında ölümü öngörme gücü en yüksek olanlar prokalsitonin (EAKA=0.987), NEU% (EAKA=0.946), NLR (EAKA=0.939) parametreleriydi.

Riva ve arkadaşlarının ölen ve iyileşen hastaların son kanlarını değerlendirdiği çalışmada MDW için EAKA 0.76, eşik değer 26.4 idi (20). Bizim çalışmamızda son kanların karşılaştırılmasında ise MDW için EAKA 0.886, optimum eşik değer 26.2 olarak bulundu. Bu durum MDW'deki artışın hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi ile korele olduğunu desteklemektedir.

Ölen-iyileşen hastaların son kanları arasında EAKA değeri en yüksek olan parametrelerden, yalnızca NEU% (EAKA=0.946) ve NLR (EAKA=0.939) ölümü öngörme açısından prokalsitonin (EAKA=0.987) kadar iyi performans gösteriyordu ( $p>0.05$ ). SD-V-NE'nin EAKA (0.957) değeri prokalsitoninkine (EAKA=0.987) en yakın parametre olmasına rağmen, prokalsitoninin ölümü öngörme gücü istatistiksel olarak daha üstündü ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte tablo 14'ü incelediğimizde SD-V-NE ve PCT'nin %95 güven aralığı değerlerinin birbirinin içine geçmiş olduğunu görmekteyiz. Bu yüzden SD-V-NE'nin prokalsitonin yerine kullanılabilme potansiyelini saptamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

CPD parametrelerinin ölümü öngörme gücü prokalsitoninden daha iyi olmayınca, prokalsitoninden daha güçlü bir öngörme yakalayabilmek için, EAKA değeri yüksek olan parametrelerin ikili kombinasyonlarını yaptık. İkili kombinasyonlardan EAKA değeri en yüksek olan SD-V-NE+NLR (EAKA=0.995) ve MN-V-NE+NLR (EAKA=0.989) kombinasyonlarıydı. Bu kombinasyonların EAKA değeri prokalsitoninkinden (EAKA=0.987) rakamsal olarak daha fazla olsa da ROC karşılaştırması yaptığımızda arada fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte bu kombinasyonların EAKA değerleri, SD-V-NE (EAKA=0.957), MN-V-NE (EAKA=0.889), NLR (EAKA=0.939)'nin tekli EAKA değerinden daha fazlaydı.

Prokalsitoninin son kanlarda ölümü öngörme için kullanılacak en optimum eşik değeri 0.23 µg/L'ken (duyarlılık %97, özgüllük %93, PPD %82 NPD %99) rapor edilen referans aralık üst sınırı 0.5 µg/L alındığı zaman duyarlılığın (%90) azaldığı özgüllüğün (%96) arttığı görülmüştür (PPD %86 NPD %97).

$(NLR \times 0,507) + (SD-V-NE \times 0,599) > 17,168$  logit denklemiyle alınan kombinasyonun ölümü öngörme gücünün duyarlılığı %98, özgüllüğü %98, PPD %95 ve NPD'si %96 olarak bulundu.  $(NLR \times 0,534) + (MN-V-NE \times 0,128) > 24,623$  logit denklemiyle alınan kombinasyonun ise ölümü öngörme gücünün duyarlılığı %95, özgüllüğü %97, PPD %100 ve NPD'si %97 olarak bulundu.

Literatürde COVID-19 ve CPD parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda tanısal veya prognostik gücü artırmak için CPD parametreleri ile yapılan kombinasyon modelleri bulunmamaktadır. Çevlik ve ark, sepsisin diğer inflammatuar hastalıklar ile ayırıcı tanısında prokalsitoninin tanısal gücünü geçmek için CPD parametrelerinde kombinasyon modelleri çalışmışlardır (17). Bu çalışmada en yüksek performansa sahip kombinasyon modeli SD-V-NE+SD-V-LY+SD-V-MO olarak bulunmuş olup prokalsitonin kadar iyi performans gösteriyordu (17). Bizim çalışmamızda da ölen ve iyileşen hastaların ilk kanları arasında en yüksek ayırt edici güce sahip olan SD-MALS-EO+%NEU (EAKA=0.841) ve SD-MALS-EO+NLR (EAKA=0.834) kombinasyonlarının; aynı hasta gruplarının son kanları arasında ise en yüksek ayırt edici güce sahip olan SD-VN-E+NLR (EAKA=0.995) ve MN-V-NE+NLR (EAKA=0.989) kombinasyonlarının prokalsitonin (EAKA=0.896-0.987) kadar iyi performans gösterdiğini gördük.

57 beyaz küre popülasyon verilerini, hastanede yatış sürecinde ölen hastaların ilk ve son kanları arasında karşılaştırdığımızda 27 tanesi anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Hücre hacmi ve dağılımı ile ilgili parametreler olan MN-V-NE, SD-V-NE, SD-V-MO, MDW; hücre iletkenliğinin göstergesi SD-C-LY, SD-C-MO ve MN-MALS-LY ölen hastaların son kanlarında ilk kanlarına göre anlamlı olarak artmıştı. Bu parametreler aynı zamanda hem ilk kanlar hem son kanlar karşılaştırıldığında ölenlerde iyileşenlere göre de daha yüksek olduğu için bulgular birbirlerini, kötü prognozu ve mortaliteyi destekler

nitelikteydi.

Ölen-iyileşen hastaların son kanlarının karşılaştırmasında en yüksek EAKA değerine sahip olan SD-V-NE (EAKA=0.957), MN-V-NE (EAKA=0.889), MDW (EAKA=0.886), MN-MALS-LY (EAKA=0.898) ve SD-V-MO (EAKA=0.880) parametreleri, hem ilk kanlar hem son kanlar arasında ölenlerde iyileşenlere göre yüksek olması ve bu parametreleri hastalık sürecinde değerlendirdiğimizde ölen hastaların son kanlarında ilk kanlarına göre artış göstermesi, (MN-MALS-LY ve SD-V-NE) haricinde iyileşen hastaların ise azalış göstermesi birbirini ve kötü prognozu destekler yöndeydi (Şekil 4). MN-MALS-LY ise iyileşen hastaların son kanlarında ilk kanlarına göre artış gösterirken, SD-V-NE değişiklik göstermedi. Bu parametrelerin EAKA değerleri ölen ve iyileşen hastaların ilk kanları arasında 0.7'ye çok yakındı.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi ölen ve ayaktan tedavi olan hasta sayımızın az olması ve kontrol grubumuzun olmamasıydı. Hastaların semptomları başlar başlamaz hastaneye gelip gelmediğini bilmediğimiz için ilk kan olarak kabul edilen kanların hastalık patogenezinin ve hücre morfolojisindeki değişimin başlangıcının ne kadarını temsil ettiğini bilemiyoruz. Ayrıca COVID-19 ile ilgili çalışmaların çoğu gibi, COVID-19 salgınının başlangıç aşamasında ve tek bir hastanede küçük bir örneklem sayısı yapılan retrospektif bir çalışma olduğu için sınırlı etki gücüne sahiptir. Çalışmamızın yapıldığı tarihte ülkemizde henüz uygulanmaya başlanmayan aşı ve ileriki tarihlerde ortaya çıkan çeşitli varyant türleri hastalığın şiddetini ve seyrini değiştirmiştir. Diğer bir sınırlama çalışmamızdaki hücre popülasyon verilerinin, belirli bir markanın belirli teknolojisini kullanan otomatik hematoloji analizörüne spesifik olması ve CPD düzeylerinin farklı hematoloji analizörlerinde standardize edilmemiş olmasıdır.

Çalışmamızda kullandığımız CPD parametreleri, hücre morfolojisindeki değişikliklerin kantitatif yansıması olup rutin tam kan sayımı analizi sırasında ek numune, zaman, maliyet ve iş gücü gereksinimi olmadan, hızlı, ucuz, kolay şekilde elde edilir olması avantajlarına sahiptir. Bu da onları prokalsitonin, CRP, ferritin gibi diğer prognostik belirteçlere göre daha uygun hale getirir.

Ayrıca, bu morfolojik değişikliklerin bazıları periferik kan yaymalarıyla incelenebilse de, otomatik sistemler daha nicel, doğru, hızlı ve objektiftir (17). CPD'nin, beyaz küre ayrımlı sayımlarına kıyasla çok daha küçük biyolojik varyasyonlara sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle homeostatik ayar noktaları etrafında daha az birey içi ve bireyler arası değişkenliğe sahiptirler (17). Bununla birlikte CPD parametrelerinin analizinde kullandığımız DxH900 Beckman Coulter Hematoloji Cihazı DXH800 modeline göre sepsis tanısında FDA onayı almış MDW parametresini ölçme üstünlüğü sağlamaktaydı.

Sonuç olarak; farklı biyolojik belirteçlerin COVID-19 hastalarının prognozuna ilişkin birçok çalışma yayınlanmıştır. Bunların çoğu benzer belirteçler (prokalsitonin, d-dimer, lenfosit sayısı) üzerine yapılmış çalışmalardı. Sadece birkaçı SARS-CoV-2'nin kan hücrelerinde neden olduğu morfolojik varyasyonları araştırmıştı ve çoğu MDW parametresinin analiziyle sınırlıydı. Literatürde tüm lökosit alt sınıfı CPD verilerinin kullanılarak COVID-19 hastalık ciddiyeti, prognoz ve mortalite ile ilişkisini gösteren yalnızca birkaç tane çalışma bulunmaktadır (21, 22). Bu yüzden bu çalışma önemli bir boşluğu doldurmaya katkıda bulunacaktır. Çalışmamız, farklı lökosit türlerine ait CPD değerlendirmesinin, ağır/kritik veya ölümcül COVID-19 açısından risk altındaki hastaları belirlemek için yararlı parametreler olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda SD-MALS-EO, SD-UMALSEO, SD-V-NE, MN-V-NE, SD-V-MO, MDW, MN-MALS-LY CPD parametreleri ve kombinasyon modellerimiz umut vaat etmektedir. Bulgularımızın daha geniş kapsamlı çalışmalarla doğrulanması ve yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2).
2. WHO. Nisan 2023 [Available from: <https://covid19.who.int/table>].
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.
5. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33.
6. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*. 2020;17(5):533-5.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
8. Wang M, Zhu Q, Fu J, Liu L, Xiao M, Du Y. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020;85:104511.
9. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(9):e671-e8.
10. Khinda J, Janjua NZ, Cheng S, van den Heuvel ER, Bhatti P, Darvishian M. Association between markers of immune response at hospital admission

and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):1078-98.

11. Zini G, d'Onofrio G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on peripheral blood cell morphology. *British Journal of Haematology*. 2023;200(4):404-19.

12. Lee A-J, Kim S-G. Mean cell volumes of neutrophils and monocytes are promising markers of sepsis in elderly patients. *Korean Journal of Hematology*. 2013;48(3):193-7.

13. Zhu Y, Cao X, Tao G, Xie W, Hu Z, Xu D. The lymph index: a potential hematological parameter for viral infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(7):e490-e3.

14. Dilmoula A, Kassenger Z, Turkan H, Dalcomune D, Sukhachev D, Vincent JL, et al. Volume, conductivity and scatter properties of leukocytes (VCS technology) in detecting sepsis in critically ill adult patients. *Blood*. 2011;118(21):4729.

15. Jung YJ, Kim JH, Park YJ, Kahng J, Lee H, LEE KY, et al. Evaluation of cell population data on the UniCel DxH 800 Coulter Cellular Analysis system as a screening for viral infection in children. *International journal of laboratory hematology*. 2012;34(3):283-9.

16. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejdor L, et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. *Chest*. 2017;152(3):518-26.

17. Çevlik T, Kaya Ö, Gül F, Turkal R, İnanç N, Direskeneli H, et al. Evaluation of the Diagnostic Value of Cell Population Data in Sepsis in Comparison to Localized Infection, Chronic Inflammation, and Noninfectious Inflammation Cases. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2023;38(4):382-90.

18. Vasse M, Ballester MC, Ayaka D, Sukhachev D, Delcominette F, Habarou F, et al. Interest of the cellular population data analysis as an aid in the early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43(1):116-22.

19. Zhu Y, Cao X, Lu Y, Xu D, Lu R, Li X. Lymphocyte cell population as a potential hematological index for early diagnosis of COVID-19. *Cellular and*

Molecular Biology. 2020;66(7):202-6.

20. Riva G, Castellano S, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, et al. Monocyte Distribution Width (MDW) as novel inflammatory marker with prognostic significance in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12716.

21. Vasse M, Sukhachev D, Ballester M-C, Delcominette F, Mellot F, Habarou F, et al. Prognostic value of cellular population data in patients with COVID-19. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2023:101207.

22. Naoum FA, Ruiz ALZ, Martin FHdO, Brito THG, Hassem V, Oliveira MGdL. Diagnostic and prognostic utility of WBC counts and cell population data in patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43:124-8.

23. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):365-88.

24. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):729-34.

25. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(14):519-22.

26. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

27. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65.

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

29. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences

in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.

30. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.

31. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382(8):760-2.

32. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.

33. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020;30(7):1346-51.e2.

34. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(23).

35. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention [Internet]. Dec 09, 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H166293483>.

36. Brief TA. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. *Epidemiology*. 2020;7:1-3.

37. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021;372(6538).

38. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021;593(7858):266-9.

39. Frampton D, Rampling T, Cross A, Bailey H, Heaney J, Byott M, et al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1246-56.

40. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage

B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7858):270-4.

41. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *Bmj*. 2021;372:n579.

42. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021.

43. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021;29(3):463-76.e6.

44. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. 2021;27(4):622-5.

45. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med*. 2021;27(4):620-1.

46. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372(6544):815-21.

47. [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/991343/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_14.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/991343/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_14.pdf)

48. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021;397(10293):2461-2.

49. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):35-42.

50. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel

SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *Cmaj*. 2021;193(42):E1619-e25.

51. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *ArXiv*. 2021.

52. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *Jama*. 2022;327(6):583-4.

53. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet*. 2022;399(10323):437-46.

54. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *Jama*. 2022;327(13):1286-8.

55. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303-12.

56. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69-79.

57. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3981-e2.

58. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *Jama*. 2020.

59. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*. 2020;323(18):1843-4.

60. Gomes C. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2020;2(3).

61. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*.

2020;26(5):672-5.

62. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*. 2021;373(6551).
63. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465-522.
64. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *BioRxiv*. 2020.
65. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). *Pediatric Infection & Vaccine*. 2020;27(1):1.
66. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon*. 2020;6(8):e04743.
67. Fehr A, Perlman S, Maier H, Bickerton E, Britton P. An overview of their replication and pathogenesis; section 2 genomic organization. *Methods in Molecular Biology*. 2015;1282:1-23.
68. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92. e6.
69. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018;14(8):e1007236.
70. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res*. 2014;194:175-83.
71. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol*. 1995;380:197-211.
72. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020;28(2):174-84.

73. 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.
74. Kuo L, Masters PS. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. *J Virol.* 2002;76(10):4987-99.
75. Perlman S. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. *Adv Exp Med Biol.* 1998;440:503-13.
76. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
77. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407-12.
78. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008;82(22):11318-30.
79. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* 2019;16(1):69.
80. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *Bmj.* 2020;371:m3862.
81. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
82. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology.* 2020;92(4):424-32.
83. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020;52(6):910-41.
84. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20(6):363-74.
85. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis

and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2020;10(2):102-8.

86. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature reviews immunology*. 2020;20(5):269-70.

87. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell stress*. 2020;4(4):66.

88. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*. 2020;37:100738.

89. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(7):1059-63.

90. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature reviews immunology*. 2020;20(6):355-62.

91. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8.

92. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021;49(4):598-622.

93. Chiappelli F, Khakshooy A, Greenberg G. CoVID-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformation*. 2020;16(3):219-22.

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

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

96. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
97. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389-91.
98. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020;9.
99. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1514-6.
100. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15.
101. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40.
102. Patil M, Singh S, Henderson J, Krishnamurthy P. Mechanisms of COVID-19-induced cardiovascular disease: Is sepsis or exosome the missing link? *Journal of cellular physiology*. 2021;236(5):3366-82.
103. Roden AC, Bois MC, Johnson TF, Aubry MC, Alexander MP, Hagen CE, et al. The spectrum of histopathologic findings in lungs of patients with fatal coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021;145(1):11-21.
104. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020;50(3):499-511.
105. Bertozzi G, Ferrara M, Maiese A, Di Fazio N, Delogu G, Frati P, et al. COVID-19 and H1N1-09: A Systematic Review of Two Pandemics with a Focus on the Lung at Autopsy. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2022;27(6):182.
106. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe

acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest*. 2021;159(1):73-84.

107. Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, Thomas PG, Schultz-Cherry S. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(7):425-41.

108. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.

109. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013;50(1):23-36.

110. Lin H-Y. The severe COVID-19: A sepsis induced by viral infection? And its immunomodulatory therapy. *Chinese Journal of Traumatology*. 2020;23(04):190-5.

111. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 2020;395(10235):1517-20.

112. Kellum JA, Nadim MK, Forni LG. Sepsis-associated acute kidney injury: is COVID-19 different? *Kidney International*. 2020;98(6):1370-2.

113. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82.

114. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(50).

115. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:154-5.

116. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).

117. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of

COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-58.

118. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(10):1409-19.

119. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Clinical features. *UpToDate Post TW* (ed): UpToDate, Waltham, MA. 2021.

120. Anesi GL, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, Clinical features, and prognosis of the critically ill adult. 2021.

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

122. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-6.

123. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: vaccines. Hirsch MSB, Allyson, ed *UpToDate UpToDate*. 2022.

124. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet*. 2022;400(10360):1305-20.

125. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-24.

126. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.

127. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al.

Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-4.

128. Mercante G, Ferreli F, De Virgilio A, Gaino F, Di Bari M, Colombo G, et al. Prevalence of Taste and Smell Dysfunction in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(8):723-8.

129. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e3.

130. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis.* 2021;72(3):490-4.

131. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020;22(9):481-8.

132. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):Cd013665.

133. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1124-6.

134. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine.* 2020;180(7):934-43.

135. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pournali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;46:382-91.

136. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review. *Viruses.* 2020;12(5):527.

137. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(9):2103-9.

138. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk

factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.

139. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Medicina clinica*. 2020;155(4):143-51.

140. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(47).

141. Khartabil T, Russcher H, van der Ven A, De Rijke Y. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(6):415-31.

142. Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer—A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(24).

143. Suastika NKW, Suega K. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for assessing the disease severity in covid-19 patients. *Eastern Journal of Medicine*. 2021;26(2):199-203.

144. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *jama*. 2020;323(13):1239-42.

145. Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F, Gordon S. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine*. 2020;59:102964.

146. Ognibene A, Lorubbio M, Magliocca P, Tripodo E, Vaggelli G, Iannelli G, et al. Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator. *Clinica Chimica Acta*. 2020;509:22-4.

147. Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *International journal of laboratory hematology*. 2021;43:137-41.

148. Cortés-Vieyra R, Gutiérrez-Castellanos S, Álvarez-Aguilar C, Baizabal-Aguirre VM, Nuñez-Anita RE, Rocha-López AG, et al. Behavior of eosinophil counts in recovered and deceased COVID-19 patients over the course of the disease. *Viruses*. 2021;13(9):1675.
149. Ong J, Frugoli A, Meyer B, Diaz GV, Hernandez A. MDW IN COVID-19. *Journal of General Internal Medicine*. 2022:S185-S.
150. Hossain R, Ayub S, Tarabichi Y. Monocyte distribution width adds prognostic value in detection of COVID-19 respiratory failure. *International journal of laboratory hematology*. 2022;44(2):e64.
151. Lin S-F, Lin H-A, Chuang H-C, Tsai H-W, Kuo N, Chen S-C, et al. Fever, tachypnea, and monocyte distribution width predicts length of stay for patients with COVID-19: a pioneer study. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(3):449.

