



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ NİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ**

**YOğUN BAKIM NİTESİNDE İZLENEN COVID-19 TANILI  
HASTALARDA KAN GRUBU VE BAZI HEMOGRAM  
PARAMETRELERİNİN MORTALİTEYLE İLİşKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Smeyye Kaya**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN COVID-19 TANILI  
HASTALARDA KAN GRUBU VE BAZI HEMOGRAM  
PARAMETRELERİNİN MORTALİTEYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Sümeyye Kaya**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zuhale Aydan Sağlam**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun bulunmasından son noktanın konulmasına kadar bana her yönden destek olan değerli hocam Prof. Dr. Zuhâl Aydan Sağlam’a, uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve birikiminden faydalandığım tüm değerli hocalarıma; bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, beni her zaman destekleyen tüm dostlarıma ve meslektaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sümeyye Kaya

# İÇİNDEKİLER

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                             | i   |
| İÇİNDEKİLER.....                          | ii  |
| KISALTMALAR.....                          | iv  |
| TABLO LİSTESİ.....                        | v   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                        | vi  |
| ÖZET.....                                 | vii |
| ABSTRACT.....                             | ix  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                     | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                    | 2   |
| 2.1 COVID-19 Nedir?.....                  | 2   |
| 2.2 Epidemiyoloji.....                    | 2   |
| 2.3 Bulaş Yolları.....                    | 3   |
| 2.4 Etiyoloji.....                        | 4   |
| 2.5 Risk Faktörleri.....                  | 5   |
| 2.6 Klinik Belirti ve Bulgular.....       | 6   |
| 2.7 Laboratuvar Bulguları.....            | 8   |
| 2.7.1 Hemogram Değerleri ve COVID-19..... | 9   |
| 2.7.2 Kan Grubu ve COVID-19.....          | 11  |
| 2.8 COVID-19 ve Mortalite.....            | 11  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                   | 13  |
| 4. BULGULAR.....                          | 15  |
| 5. TARTIŞMA.....                          | 23  |

|                   |    |
|-------------------|----|
| 6. SONUÇLAR.....  | 29 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 30 |



## KISALTMALAR

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| ALT.....        | Alanin Aminotransferaz                               |
| ARDS.....       | Acute Respiratory Distress Syndrome                  |
| AST.....        | Aspartat Aminotransferaz                             |
| COVID-19.....   | Coronavirus Disease 2019                             |
| CRP.....        | C-Reactive Protein                                   |
| DM.....         | Diabetes Mellitus                                    |
| DSÖ.....        | Dünya Sağlık Örgütü                                  |
| HcoV.....       | Human Coronavirus                                    |
| HT.....         | Hipertansiyon                                        |
| IL.....         | İnterlökin                                           |
| KBY.....        | Kronik Böbrek Yetmezliği                             |
| KOAH.....       | Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı                  |
| LDH.....        | Laktat Dehidrogenaz                                  |
| MCV.....        | Mean Corpuscular Volume                              |
| MERS-CoV.....   | Middle East Respiratory Syndrome–related Coronavirus |
| MPV.....        | Mean Platelet Volume                                 |
| PCR.....        | Polymerase Chain Reaction                            |
| RDW.....        | Red Cell Distribution Width                          |
| RNA.....        | Ribonükleik Asit                                     |
| SARS-CoV-2..... | Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2      |
| TNF.....        | Tumor Necrosis Factor                                |
| 2019-nCoV.....  | 2019 Novel Coronavirus                               |

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 2.1: COVID-19 Hastalarında Komorbidite ve Demografik Özellikler

Tablo 4.1: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Kan Grupları

Tablo 4.2: Hastaların Hemogram Parametreleri

Tablo 4.3: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin ve Kan Gruplarının 2 Grup Arasında Karşılaştırılması

Tablo 4.4: Hastaların Hemogram Parametrelerinin 2 Grup Arasında Karşılaştırılması

Tablo 4.5: Lojistik Regresyon (Forward LR) Analizi

Tablo 4.6: ROC Eğrisi

Tablo 4.7: Kappa Uyum Analizi



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: SARS-CoV-2'nin Konak Hücreye Tutunması

Şekil 2.2: COVID-19 ve İlişkili Semptomlar

Şekil 4.1: Yaş ve Mortalite İlişkisi

Şekil 4.2: Hemogram Değerleri ve Mortalite İlişkisi

Şekil 4.3: Duyarlılık ve Özgüllük



## ÖZET

**AMAÇ:** 2019 Aralık ayında, ilk kez Wuhan’da görülen koronavirüs hastalığı (COVID-19) tüm dünyada etki bırakmıştır. COVID-19 enfeksiyonunun başlıca klinik formu, ateş, halsizlik, öksürük, üst solunum yolu semptomları ile karakterize hafif/orta formdur. Bu nedenle hastaların çoğu hastaneye yatış gerektirmez. Ancak, vakaların yaklaşık %15-20’sinde laboratuvar bulgularında hastalığın kötüleşmesini öngören belirgin anormallikler görülmüş ve yoğun bakım ünitesinde yatış gerektiren ciddi hastalık formu gelişmiştir. Bunun yanında, kan grubu antijenleri çeşitli mekanizmalarla enfeksiyonda rol oynamaktadır. Moleküler düzeyde, patojenler için reseptör ve koreseptör görevi görebilirler ve ayrıca viral partiküllerin hücre içi alımını kolaylaştırabilir. Bu durum SARS-CoV-2 ile kan antijen gruplaması arasında bir ilişki olup olmadığı sorusunu da akla getirmiştir. Bu çalışmada, yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarındaki kan grubu ve bazı hemogram değerlerinin (beyaz küre, lenfosit, nötrofil, trombosit, eritrosit sayısı, MCV, MPV, lenfosit ve nötrofil oranı) sağ kalan ve vefat edenlerde farklılık gösterip göstermediği ve potansiyel prognostik öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Hastanemizde 01.03.2020-01.01.2022 tarihleri arasında pandemi-yoğun bakım servislerine yatışı yapılmış, laboratuvar değerlerine ulaşabildiğimiz, hematolojik malinitesi olmayan, 18 yaş ve üstü tüm hastaların bilgileri incelenerek retrospektif, olgu kontrol çalışması yapılmıştır. Veriler sağ kalanlar ve vefat edenler olarak 2 grupta incelenerek (sırasıyla Grup 1 ve Grup 2) yaş, cinsiyet, komorbidite, hemogram parametreleri (beyaz küre, lenfosit, nötrofil, trombosit, eritrosit sayısı, MCV, MPV, lenfosit ve nötrofil oranı), kan grubu ve süreçleri kaydedilerek analiz edilmiştir.

**BULGULAR:** Çalışmamıza dahil edilen 471 hastanın (Kadın/Erkek(K/E)(n): 192/279; ortalama yaş  $64.5 \pm 16.0$  yıl) mortalite oranı %57.5’tir. Grup 1 (K/E(n): 76/127; ortalama yaş  $61.3 \pm 17.0$  yıl) hastalarının yaşı Grup 2’deki (K/E (n): 116/152; ortalama yaş  $66.9 \pm 14.8$  yıl) hastaların yaşından anlamlı olarak yüksek olup cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir(sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.201$ ). En sık görülen komorbid hastalık Grup 1 ve Grup 2 hastalar için hipertansiyon olarak kayıt edilmiştir [sırasıyla 74(%36.5) ve 111(%41.4)]. Her iki grup arasında komorbid

hastalıkların sıklığı, kan grubu dağılımı, beyaz küre sayısı, eritrosit sayısı, trombosit sayısı ve MCV değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Grup 2'deki hastalarda nötrofil sayısı, nötrofil oranı, MPV değeri Grup 1'deki hastalardan anlamlı olarak daha yüksektir( sırasıyla  $p=0.026$ ,  $p=0.0$ ,  $p=0.007$ ). Grup 2'deki hastalarda lenfosit sayısı ve lenfosit oranı Grup 1'den anlamlı olarak daha düşüktür ( $p=0.0$ ) Yaş  $>60$ , nötrofil sayısı  $> 8.500$  mcL, nötrofil oranı  $> \%88.1$ , lenfosit oranı  $\leq \%9.5$  ve MPV  $>10.1$  fL olmasının mortaliteyi anlamlı arttıran faktörler olduğu görülmüştür(sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.0$ ,  $p=0.0$ ,  $p=0.0$ ).

**SONUÇ:** Yaş, lenfosit sayısı, lenfosit oranı, nötrofil sayısı, nötrofil oranı ve MPV yüksekliğin mortaliteyle ilişkili bulunması, bu parametrelerin yüksek riskli Covid hastalarının erken dönemde tespitinde ve gerekli tedavi planlarının yapılmasında etkili olabilir. Bununla birlikte bu parametrelerdeki farklılıkların mortalite üzerindeki prognostik öneminin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, kan grubu, hemogram, mortalite

## ABSTRACT

**AIM:** In December 2019, the coronavirus disease (COVID-19), which was first seen in Wuhan, made an impact all over the world. The general clinical aspect of COVID-19 infection is mild/moderate form with fever, malaise, respiratory, and upper respiratory tract symptoms. That's why most patients do not need to be hospitalized. However, in approximately 15-20% of the cases, significant abnormalities were observed in laboratory studies, predicting worsening of the disease in the course of the disease, and a severe disease form developed that required hospitalization in the intensive care unit. In addition, blood group antigens play a role in the disease through various mechanisms. At the molecular level, they can act as receptors and coreceptors for pathogens; and may also facilitate intracellular uptake of virus particles. This situation is needed to be justified whether there is a relationship between SARS-CoV-2 and blood grouping. In this study, it was investigated whether the blood group and some hemogram values (white blood cell, lymphocyte, neutrophil, platelet, erythrocyte count, MCV, MPV, lymphocyte, and neutrophil ratio) in COVID-19 patients hospitalized in the intensive care unit differ in the survivors and the deceased and their potential prognostic value.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective case-control study was conducted by examining the information of all patients aged 18 and over, who were hospitalized in the pandemic-intensive care units between 01.03.2020 and 01.01.2022, whose laboratory values were available, and who did not have hematological malignancies. The data were analyzed in 2 groups as survivors and deceased (Group 1 and Group 2, respectively), age, gender, comorbidity, hemogram parameters (white blood cell, lymphocyte, neutrophil, platelet, erythrocyte count, MCV, MPV, lymphocyte and neutrophil ratio), blood group and processes were recorded and analyzed.

**RESULTS:** The mortality rate of 471 patients (F/M (n): 192/279; mean age  $64.5 \pm 16.0$  years) included in our study was 57.5%. The age of the patients in Group 1 (F/M (n): 76/127; mean age  $61.3 \pm 17.0$  years) was found to be significantly higher than the patients in Group 2 (F/M (n): 116/152; mean age  $66.9 \pm 14.8$  years), however there was no significant difference in terms of gender ( $p=0.001$ ,  $p=0.201$  respectively). The most common comorbid disease was recorded as hypertension for

Group 1 and Group 2 patients [74(36.5%) and 111(41.4%) respectively]. There was no significant difference between both groups in terms of frequency of comorbid diseases, blood group distribution, white blood cell count, erythrocyte count, platelet count, and MCV values. Neutrophil count, neutrophil ratio, and MPV value were significantly higher in Group 2 patients than in Group 1 ( $p=0.026$ ,  $p=0.0$ ,  $p=0.007$  respectively). Lymphocyte count and lymphocyte ratio in Group 2 patients were significantly lower than in Group 1 ( $p=0.0$ ). Age  $>60$ , neutrophil count  $> 8.500$  mcL, neutrophils rate  $>88.1\%$ , lymphocyte rate  $\leq 9.5\%$  and MPV  $>10.1$  fL were associated with mortality ( $p=0.001$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.0$ ,  $p=0.0$ ,  $p=0.0$  respectively).

**CONCLUSION:** Age, lymphocyte count, lymphocyte rate, neutrophil count, neutrophil rate, and MPV were found to be associated with mortality. These parameters may be effective in the early detection of high-risk Covid patients and in making the necessary treatment plans. However, more comprehensive studies are needed to evaluate the prognostic value of these parameters on mortality.

**Keywords:** COVID-19, blood group, hemogram, mortality

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılında, Çin'in Wuhan kentindeki pnömonisi olan bazı hastalarda, önceden tespit edilmemiş bir betakoronavirüs keşfedildi. İnsan hava yolu epitel hücreleri, Orthocoronavirinae alt ailesi olan sarbecovirus alt türü içinde bir klad oluşturan 2019-nCoV adlı yeni bir koronavirüsü izole etmek için kullanıldı. MERS-CoV ve SARS-CoV'dan farklı olarak COVID-19, insanlarda enfeksiyon geliştirebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak nitelendirilmiştir [1].

COVID-19 hastalığı çok farklı semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar ateş, öksürük, nefes darlığı, myalji, ishal, koku ve tat kaybı olabilir. Hiçbir semptom göstermeyen hastalar olduğu gibi yoğun bakım yatışlarına sebep olabilecek şiddetli viral pnömoni, multiorgan disfonksiyonu, sepsis ortaya çıkabilmekte ve ölümle sonuçlanan vakalar da görülebilmektedir [2].

Hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, laboratuvar bulguları ve daha bir çok faktör prognozda önemli rol oynamaktadır [3]. Bazı hemogram parametrelerinin ve CRP gibi laboratuvar değerlerinin hastalığın seyrini belirlediği gösterilmiştir [4]. Bunun yanı sıra kan grubunun COVID-19 hastalığının seyrinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [5].

Bazı çalışmalarda ise kan grubunun prognozla olmasa da COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılığı etkilediğini ortaya koymuştur [6]. Belirtiler, semptomlar, komorbiditeler ve diğer değişkenlerin kalıplarını ve bunların ölüm oranlarıyla ilişkisini tahmin etmek, COVID-19'un yönetiminin anahtarı olabilir.

Biz de çalışmamızda yoğunbakımda yatan COVID-19 tanılı hastalarda hemogram parametrelerinin ve kan grubunun mortalite ile ilişkisini inceleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızda COVID-19 pnömonisiyle yoğun bakım servislerimizde yatan hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, bazı hemogram parametreleri (beyaz küre, lenfosit, nötrofil, trombosit, eritrosit sayısı, MCV, MPV, lenfosit ve nötrofil oranı), kan grubu ve süreçleri kaydedilerek mortaliteyle ilişkisi analiz edilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 COVID-19 Nedir ?

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve kısa sürede yayılmış koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgınının etiyolojik ajanıdır [7]. Başlangıçta, Aralık 2019'un sonunda Wuhan Sağlık Komitesi tarafından Dünya Sağlık Örgütü'ne 41 tane "nedeni bilinmeyen pnömoni" vakası bildirildi [8]. 8 Ocak 2020'de patojen tanımlandıktan kısa bir süre sonra da insandan insana bulaştığı bildirildi. 16 Mart itibarıyla, salgın dünya genelinde 170.000'den fazla vakaya ve 6.500 'den fazla ölüme yol açtı. 3 aylık bir süre içinde "nedeni bilinmeyen pnömoni salgını " COVID-19 pandemisi haline geldi [9].

SARS-CoV-2, esas olarak virüsü içeren solunum damlacıklarının solunması yoluyla bulaşır ve ortalama 4-6 günlük bir kuluçka süresine sahiptir. Bildirilen semptomlar ateş, öksürük, dispne, miyalji, ishal, tat ve koku kaybı olarak değişmektedir. Bunun yanında vakalarının %40-80'ini asemptomatik seyretmektedir ki bu durum hastalığın kontrolünü sağlamada önemli bir tehdit oluşturmaktadır. COVID-19 vakaları için hastanın yaşı ve altta yatan komorbiditeleri dikkate alınarak risk sınıflandırması yapılmalıdır. Ateş ve öksürüğün varlığı, COVID-19 testini garanti etmek için yeterli olabilir, ancak bu semptomların tek başına kullanılması vakaların bir kısmını gözden kaçıracaktır. Bu nedenle klinik hastalığın yönetimi, tedavisi ve takibi ve SARS-CoV-2'nin yayılmasını kontrol etmeye yardımcı olabilecek karantina ve sosyal mesafe önlemleri için bir COVID-19 vakasının net bir şekilde tanımlanması gerekmektedir [10].

### 2.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in Wuhan kentinde görülen ve henüz etiyolojisinin bilinmediği pnömoni vakalarını 31 Aralık 2019 tarihinde bildirmiştir. Ateş, nefes darlığı, görüntülemelerde bilateral akciğerlerde pnömonik infiltrasyonu gösteren bulgular saptanmıştır. Etken, novel coronavirus (2019-nCoV) olarak 2020'nin Ocak ayında tanımlanmıştır. Sonrasında 2019-nCoV hastalığının ismi "coronavirus disease-2019 (COVID-19)" olarak kabul görmüş ve virüs "severe acute respiratory

syndrome coronavirus (SARS-CoV)”a çok benzer özelliklere sahip olmasından dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. DSÖ, COVID-19 salgınını 30 Ocak 2020’de “Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu” olarak sınıflandırmış, 11 Mart 2020 tarihinde ise küresel salgın olarak tanımlanmıştır. Dünyadaki bütün ülkelerde, Antarktika hariç, SARS-CoV-2 virüsüne rastlanmıştır [11]. Günümüz itibarıyla dünya üzerinde toplam 645 milyon vaka, 6.63 milyon ölüm olduğu bildirilmiştir [12].

### **2.3 Bulaş Yolları**

COVID-19; özellikle damlacık yoluyla ve yaklaşık iki metreden daha az mesafede insandan insana bulaşabilir. Ayrıca COVID-19 hastalarının öksürme, hapşıрма durumlarında saçtıkları damlacıklara başka bireylerin elleriyle temas etmesi sonrası ellerini burun, ağız ya da göz mukozasına götürmesiyle bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolundaki salgılarda virüs saptanabildiğinden bulaşıcı olabilmektedir [13,14]. Aynı zamanda virüsün varlığı tam kan, idrar, serum ve fekal örneklerde de rastlanmıştır [15].

Hava yolu ile bulaş, havada asılı kalabilen 5 mikrondan daha küçük partiküller için tartışmaya açıktır. Fakat, virüsün bulaşında aerosol oluşturan işlemlerde oluşan fomitler ile temas ve inhalasyon gibi farklı yollar da bulunmuştur. Virüsün aerosollerde en az üç saat asılı kaldığı gösterilmiştir [16]. Bazı çalışmalarda, hastaların hastane odalarının hava örneklerinde viral RNA tanımlansa da canlı virüs kültürleri yapılmamıştır [17]. Diğer bir çalışmada, solunum partikülleri öksürme, konuşma veya hapşırmayla iki metreden fazla mesafede yatay yörüngelere sahip olabileceği saptanmıştır [18]. DSÖ’deki yetkililer, enfeksiyonun Çin’de genelde yakın temasla aile bireylerinden, daha az oranla toplumdan bulaştığını ortaya koydular [19]. Bunun yanında çocukların da inkübasyon zamanında enfeksiyonu bulaştırdığını belirttiler [20]. Çin’de saptanan olguların epidemiyolojik özelliklerine bakıldığında ortalama inkübasyon zamanının 5-6 gün (2-14 gün) olduğu gösterilmiştir [21]. Amerika’daki veriler de hasta veya asemptomatik kişiyle uzun süreli seyahat, ev içi temas ve aynı ortamda bulunmanın bulaş ihtimalini arttırdığını belirtmektedir [22]. COVID-19 enfeksiyonunun bulaştırıcılık süresinin değişken olmasıyla beraber semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayarak semptomların



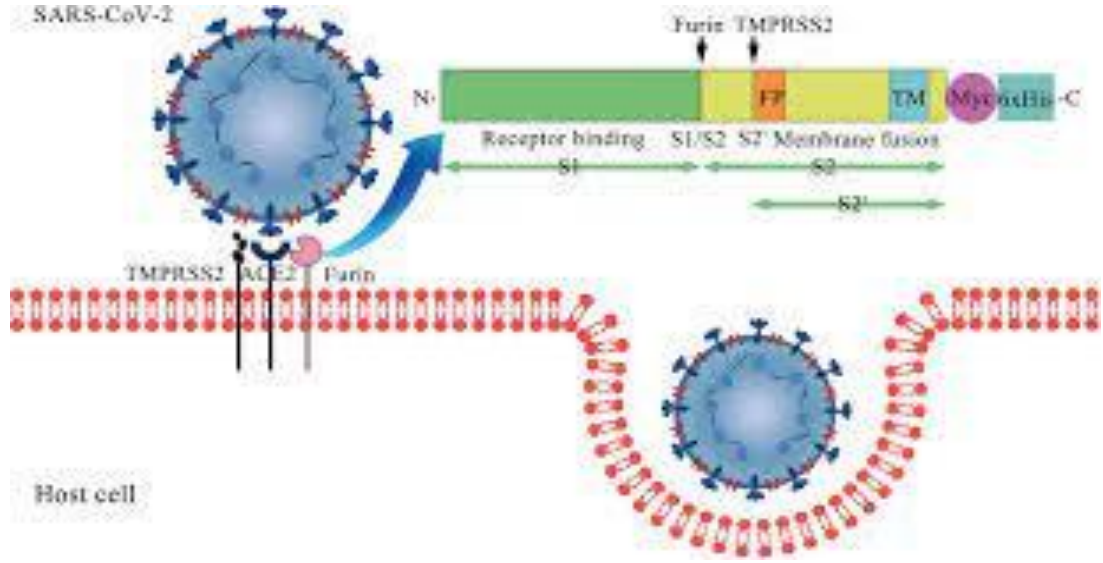
kaybolmasıyla bittiği düşünülmektedir [23]. Ayrıca viral saçılma zamanı kesin değildir ve enfeksiyonun derecesine göre değişmektedir [24].

## 2.4 Etiyoloji

Koronavirüsler, Nidovirales takımı Coronaviridae ailesine dahil, helikal simetrik, segmentsiz, pozitif polariteli, zarflı, tek zincirli RNA'sı olan virüslerdir. Koronavirüsler; enfakoronavirüs, betakoronavirüs, deltakoronavirüs ve gamakoronavirüs olarak dört cins olarak gruplandırılmaktadır [25]. Bu zamana kadar kanatlıları ve memelileri enfekte etme özelliğine sahip yaklaşık 40 tane koronavirüs türü saptanmıştır ve aralarında son olarak keşfedilen SARS-CoV-2 dahil olmak üzere yedi türün insanlarda hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir [26]. İnsanlarda özellikle hafif derecede solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan human coronavirus HCoV-NL63 ve HCoV 229E enfakoronavirüs cinsine dahildir. Diğer enfeksiyon etkenleri olan HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV ise betakoronavirüs cinsinde yer almaktadır. SARS-CoV-2 ise Coronaviridae ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve betakoronavirüs cinsi içerisinde yer almaktadır [25].

SARS-CoV-2 maruziyetinin, Çin'in Wuhan kentinde deniz ürünleri, kümes hayvanları, yarasalar, yılanlar, dağ sıçanları ve diğer vahşi hayvanları satan pazar kaynaklı olduğu saptanmıştır [27]. Yapılan çalışmalar sonucunda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun en önemli kaynağının yarasalar olduğu düşünülmektedir [28].

Konak hücrelerdeki SARS-CoV-2 replikasyonu, spike (S) proteiniyle, özellikle akciğer olmak üzere böbrek, kalp ve ince bağırsak gibi organlarda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne tutunması ile başlar [29]. Çoğu RNA virüsü gibi, replikasyon döngüsünün tamamı enfekte olan hücrelerin sitoplazması içerisinde gerçekleşir. Yaklaşık 30 kilobaz büyüklüğündeki koronavirüs genomu, şimdiye kadarki en uzun RNA genomuna sahiptir ve kendi genomunu direkt kullanarak, konağın genomuna tamamen entegre olmadan replikasyon yapabilme yeteneğine sahiptir [25]. Genomun kopyalanma aşamasında oluşan hatalardan ötürü replikasyon esnasında farklı birçok mutasyon oluşabilir ve kopyalanacak bazın sayısı arttıkça hata ihtimali yükselir. Mutasyonlarla birlikte farklı antijenik yapıların ortaya çıkması sonucunda değişik hücre tipleri ve türlerini enfekte edebilme özelliği kazanan yeni virüs suşları görülebilmektedir [30] .



Şekil 2.1: SARS-CoV-2'nin konak hücreye tutunması [31]

## 2.5 Risk Faktörleri

Yaşlı hastalar genç hastalar gibi klasik semptomlar göstermediği için tanı da zorluklar yaşanabilmektedir. COVID-19 tanısında ateş kilit rol oynayan en önemli semptomlardan biri olmasına karşılık frajil veya yaşlı hastalarda bu semptom belirgin görülmeyebilir. Ayrıca bu grup hastalarda COVID-19 kendini kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi veya kalp yetmezliği olarak ortaya çıkabilmektedir. Semptomlar demansı olan hastalarda ise semptomlar belirgin olmadığı için tanıyı koymak zorlaşabilmektedir. Geçmiş SARS ve MERS salgınlarına baktığımızda böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve diyabet komorbiditeleri olan yaşlı kimselerde mortalite oranının yüksek olduğu bildirilmiştir [32]. İtalya ve Çin'in ilk verileri incelendiğinde yaşlı hastaların enfekte olma ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [33]. Erkek vakalarda hastalık kadınlardan daha şiddetli seyrettiği ve 2.4 kat daha fazla mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir [34].

COVID-19 enfeksiyonun sıklığının komorbid hastalıklara sahip hastalarda daha da arttığı bilinmektedir. En sık diyabet, obezite, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, immunsupresif hastalıklar hastalık şiddetini artırmaktadır [35]. Yapılan bir çalışmada COVID-19'lu 463 hastanın çoğunda (435 [%94.0]); hipertansiyon (295 hasta [%63.7]), kronik böbrek hastalığı (182 hasta [%39.3]) ve diyabet (178 hasta [%38.4]) dahil olmak üzere en az 1 komorbidite olduğu saptanmıştır [36].

Tablo 2.1: COVID-19 Hastalarında Komorbidite ve Demografik Özellikler [37]

| Hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri |                                       |                                           |          |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|----------|
| Parametre                                            | Hayatta kalan hastalar (n=109; %50,9) | Mortalite gelişen hastalar (n=105; %49,1) | P değeri |
| <b>Yaş, yıl (ortalama <math>\pm</math> SS)</b>       | 57,19 $\pm$ 17,31                     | 63,15 $\pm$ 14,87                         | 0,008    |
| <50                                                  | 34 (31,2)                             | 18 (17,1)                                 | 0,017    |
| 50-59                                                | 26 (23,9)                             | 20 (19,0)                                 | 0,392    |
| 60-69                                                | 16 (14,7)                             | 32 (30,5)                                 | 0,006    |
| 70-79                                                | 22 (20,2)                             | 19 (18,1)                                 | 0,698    |
| $\geq$ 80                                            | 11 (10,1)                             | 16 (15,2)                                 | 0,257    |
| <b>Cinsiyet</b>                                      |                                       |                                           | 0,946    |
| Erkek                                                | 69 (63,3)                             | 66 (62,9)                                 | -        |
| Kadın                                                | 40 (36,7)                             | 39 (37,1)                                 | -        |
| <b>CCI, medyan (IQR)</b>                             | 2 (1-4)                               | 4 (2-6)                                   | <0,001   |
| <b>PSI, medyan (IQR)</b>                             | 128 (95-162)                          | 163 (144-189)                             | <0,001   |
| <b>Komorbidite</b>                                   | 70 (64,2)                             | 88 (83,8)                                 | <0,001   |
| HT                                                   | 37 (33,9)                             | 47 (44,8)                                 | 0,105    |
| MI                                                   | 6 (5,5)                               | 16 (15,2)                                 | 0,019    |
| KKY                                                  | 11 (10,1)                             | 12 (11,4)                                 | 0,752    |
| PAH                                                  | 4 (3,7)                               | 8 (7,6)                                   | 0,209    |
| SVH                                                  | 12 (11,0)                             | 5 (4,8)                                   | 0,091    |
| Demans                                               | 4 (3,7)                               | 3 (2,9)                                   | 0,521    |
| KOAH                                                 | 7 (6,4)                               | 16 (15,2)                                 | 0,037    |
| Karaciğer hastalığı                                  | 3 (2,8)                               | 5 (4,8)                                   | 0,493    |
| Diyabet                                              | 34 (31,2)                             | 39 (37,1)                                 | 0,359    |
| Hemipleji                                            | 8 (7,3)                               | 3 (2,9)                                   | 0,119    |
| KBH                                                  | 6 (5,5)                               | 16 (15,2)                                 | 0,019    |
| Solid tümör                                          | 8 (7,3)                               | 17 (16,2)                                 | 0,044    |
| Lösemi                                               | 0 (0)                                 | 1 (0,9)                                   | -        |
| Lenfoma                                              | 1 (0,9)                               | 2 (1,9)                                   | -        |

\*Aksi belirtilmedikçe sonuçlar n; % olarak verilmiştir.  
SS: Standart sapma, IQR: Çeyrekler arası aralıklar, CCI: Charlson komorbidite indeksi, PSI: Pnömoni şiddet indeksi, HT: Hipertansiyon, MI: Miyokard enfarktüsü, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, PAH: Periferik arter hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

## 2.6 Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak hastalarda en sık ateş bunun yanında öksürük, miyalji, yorgunluk, balgam, hemoptizi, ishal, baş ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomların görüldüğü saptanmıştır [38].

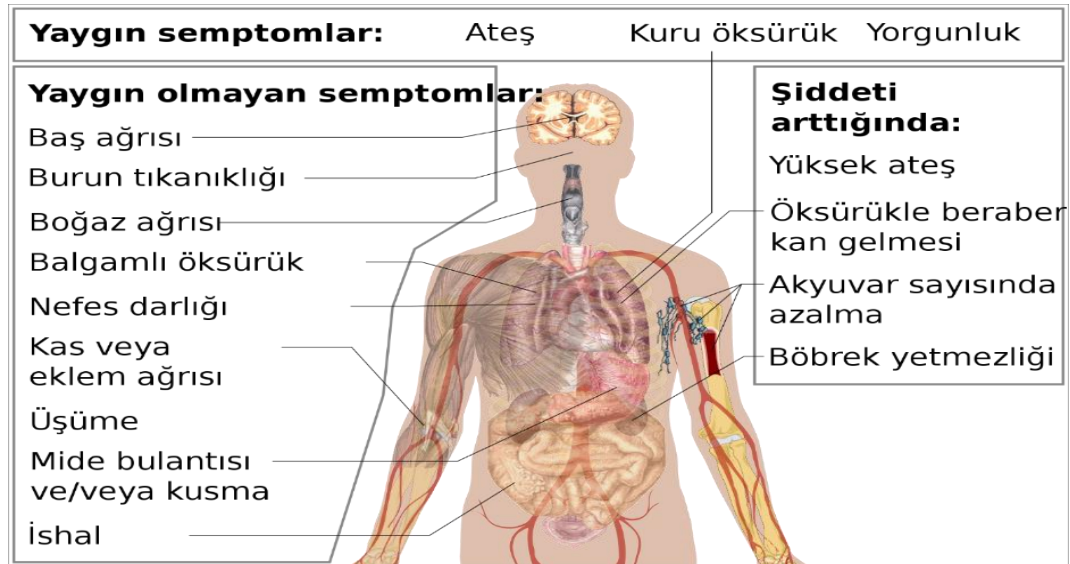
Yapılan bir çalışmada, hastaların ilk gelişlerinde sadece %43.8’inde ateş görülmüştür ve hastaneye yatışı sonrasında hastalarda % 87.9 oranında ateş gözlenmiştir [39]. Bunun yanında, yaşlı yada immunsuprese hastalarda ateş görülmeyebilir. Ortalama 5. günde hastalarda dispne görülmektedir ve klasik semptomların yanı sıra hastalarda halsizlik, baş ağrısı, nazal konjesyon, gözde kızarıklık, boğaz ağrısı, sekresyon artışı,

balgam, hemoptizi, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, kas ağrısı, döküntü, tat ve koku duyusu kaybı görülebilir.

SARS-CoV-2'nin morbidite ve mortalitesi genelde akut viral pnömoni nedeniyle gelişen ARDS nedenlidir. Genellikle bazı hastalarda hipoksemi veya dispne enfeksiyonun ikinci haftasında görülebilmektedir.

Klinik sınıflandırmayı ise hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak yapmak mümkündür:

- Hafif vakalardasemptomlar ılımlıdır ve görüntülemelerde patoloji izlenmez.
- Orta olgularda pnömoni bulguları olabilir, solunum yolu enfeksiyonu ve ateş gibi semptomlar görülür.
- Şiddetli olgularda saturasyon  $\leq 93$  ya da solunum sayısı  $\geq 30$ /dk.ya da  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg ya da görüntülemelerde birkaç gün içerisinde lezyonlar yarıdan daha fazla ilerlemektedir.
- Kritik olgularda ise şok tablosu, yoğun bakım gerektirecek kadar diğer organ yetmezlikleri veya mekanik ventilasyon gerektiren ciddi solunum yetmezliği görülebilir [40].



Şekil 2.2: COVID-19 ve ilişkili semptomlar [38]

## 2.7 Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalığına bağlı değişen laboratuvar bulguları hastalığın şiddetini öngörmeye bize yardımcı olmaktadır [41].

Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarının bazılarında, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ile beraber protrombin zamanının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca yüksek D-dimer koagülopati oluşumunu daha da destekler ve hastalığın ilerlemesine sebep olur. Eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitoninin ve C-reaktif protein gibi enfeksiyon parametrelerindeki artış da COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmeye potansiyel role sahiptir [42]. Li ve ark. Yaptıkları çalışmada 54 COVID-19 hastasının 49'unda (%90,7) yüksek ferritin seviyeleri saptamıştır [43]. Geçmiş çalışmalar, makrofajların aktivasyonunu gösteren çözünebilir CD-163'ün (sCD-163), akut inflamasyonda ferritinle birlikte arttığını göstermiştir [44]. Böylece COVID-19'da ferritinin tanısal değer sağlayabileceğini düşünülebilir [45].

COVID-19 hastalarında albümin düzeylerinde azalma ve laktat dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve total bilirubin düzeylerinde artış da sık görülen bulgulardandır. Önceki çalışmalar da artmış kreatin kinaz ve kreatinin değerlerinden bahsetmektedir. SARS-CoV-2'nin temel yerleşim yerinin alt solunum yolu olması ve LDH'nin akciğer hasarının önemli bir belirteci olduğu gerçeği [46], bu enzimin seviyesinin çoğu COVID'de yükselme nedenini açıklayabilir [47,48,49]. Diğer organların yaralanmasına bağlı ciddi hastalığın ortaya çıkması da böbrek ve karaciğerle ilgili biyokimyasal belirteçlerde değişikliğe yol açabilir [50]. Diğer bir çalışmanın sonuçlarına göre, COVID-19 hastalarının %2-11'inin karaciğer hastalığı olduğu ve %14-53'ünde anormal AST ve ALT seviyeleri görülmüştür. Çok merkezli çalışmalar biyokimyasal parametrelerin teşhisteki önemini ve prognostik değerini ortaya koymuştur [51].

### 2.7.1 Hemogram Değerleri ve COVID-19

Ferrari ve ark. COVID-19 tanısında gelişmemiş ülkelerde PCR testi yapma imkanı sınırlı olduğu için, hematolojik testlerin tanıda kullanılabileceğini ifade etmişlerdir [52]. Ayrıca genetik olarak farklılıklar görülse de, kimyasal ve fiziksel olarak birçok benzerlik taşıyan SARS-CoV ile ilgili çalışmalarda da, hematolojik değerlerin önemi kanıtlanmıştır [53]. COVID-19 hastalarıyla ilgili bir çalışmada hastaların %68 - %90'ında lenfositopeni, %20 - %34'ünde lökopeni ve %20 - %45'inde trombositopeni geliştiği gösterilmiştir [54].

Türkiye'de yapılan bir çalışmada COVID-19 RT-PCR testi pozitif olan hastaların tümü hastaneye yatırılmıştı. Bu hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, hastanede yatış süresi, sağkalımları ,yoğun bakıma yatışları ile akciğer BT verileri tarandı. Kontrol ve hasta grubu için kaydedilen CRP değerleri, hemogram parametreleri ve bu değerlerin oranları [nötrofil/lenfosit oranı, CRP/lenfosit oranı ve trombosit /lenfosit oranı] karşılaştırıldığında bulunan sonuçlar hasta grubunda anlamlı düzeyde kontrol grubundan yüksek bulundu. Aynı çalışmada, yoğun bakım yatışı yapılmış hastalarda Hb değeri anlamlı düzeyde yoğun bakım yatışı yapılmamış hastalara göre düşük bulundu. Bu sonuç komorbitesi fazla ve yaşlı hastalarda genelde kronik hastalık anemisi olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bunun yanında düşük Hb değerleri, COVID-19 enfeksiyonunda kötü prognoz göstergelerinden biri olarak düşünülebilir. [55]. Zheng ve ark., benzer şekilde COVID-19 hastalarda %21.75 oranında anemi olduğunu bildirmiştir [56]. Li ve ark.yaptıkları çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna göre Hb düzeyinde anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir [57].

RDW, eritrositlerin büyüklüğünün değişkenliğini gösteren bir değerdir ve sistemik inflamasyon durumlarında RDW artışı olabilmektedir [58]. Lu ve ark. yaptığı çalışmada COVID-19 hastalarında RDW değerinde artış olduğunu saptamıştır [59]. Gong ve ark. da COVID-19 şiddeti ile RDW artışının paralel olduğunu belirtmiştir [60]. Bu da RDW'nin pratikte tanısal ve prognostik değeri olduğunu göstermiştir.

COVID-19 hastalarında lenfopeni, sık görülen bir laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır [61]. MERS enfeksiyonunda da apoptoza bağlı olarak kliniği

kötüleſen hastalarda lenfopeniye rastlanmıſtır [62]. Qin ve ark.'nın alıſmasında, lenfosit sayısının COVID-19 hastalarında yaklaşık yarı yarıya azaldığı belirtilmiſtir ve etken virüslerin T-lenfosit hücre sayısını azaltarak hastalığın ilerlemesine sebep olduğu saptanmıſtır [63]. Çin'de yapılan 141 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir alıſmada, başvuru esnasında hastaların %46.8'inde lenfopeni görölmekte iken ſiddetli hastaların % 82.8'inde lenfopeniye saptanmıſtı ve klinik tablo kötüleſtike lenfopeninin derinleſtiği rapor edilmiſtir [64].

İtalya'da yapılan bir alıſmada yaklaşık 100 kiſiden oluſan hasta ve kontrol grupları karſılaſtırıldığında yalnız lökosit sayısında anlamlı bir fark saptanmıſ ve bulunan sonuç az hasta sayısının olmasına bağlanmıſtır [65]. Lagunas-Rangel'in yaptığı alıſmada ciddi seyirli hastalarda, nötrofil/lenfosit oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıſtır ve bunun sebebi sitokin fırtınasına bağli olarak nötrofil sayısındaki artışa bağlanmıſtır [66]. Bir baſka deyiſle, kliniği kötüleſen hastalarda lenfosit sayısının azalmakta ya da nötrofil sayısı artmaktadır. Bunu verifiye etmek için belli aralıklarla kan değerlerinin takip edildiği daha geniſ aplı alıſmaların yapılması gerekmektedir. Bakteriyel enfeksiyon ve sistemik inflamasyon durumlarında nötrofil/lenfosit oranı öngörücü bir değer olarak kabul edilmektedir [67]. Güneysu ve ark. tarafından yapılan alıſma COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranının mortaliteyi saptamada kullanılabileceğini göstermiſtir [68]. Diğer bir alıſma, kritik seyirli COVID-19 hastalarında CRP, nötrofil sayısı ve sitokin konsantrasyonlarının (TNF-a, IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R,) yükseldiği gösterilmiſtir [69].

İnflamatuvar süreçte nötrofil ve trombositlerin önemli rolleri bulunmaktadır [70]. ſiddetli enfeksiyonların sekonder trombositopeniye neden olduğunu gemiſ alıſmalar göstermiſtir [71]. Tromosit/lenfosit oranının da prognostik faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiſtir [72]. Trombosit sayısında azalmanın SARS enfeksiyonunda da göröldüğü ve prognozla iliſkilendirilebileceği gösterilmiſtir [73]. Çin'de yapılan bir alıſma ağır COVID-19 hastalarında trombosit sayısının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ve klinik durum kötüleſtike trombosit sayısında düşmenin arttığı gösterilmiſtir [74].

### 2.7.2 Kan Grubu ve COVID-19

Bazı viral enfeksiyonlara duyarlılık, ABO kan gruplarının antijenik belirleyicileri ile ilişkilendirilmiştir. Cheng ve ark. SARS koronavirüs enfeksiyonunun, O kan grubu olmayan bireylere kıyasla O kan grubuna sahip bireylerin enfekte olma olasılığının daha düşük olduğunu gösterdi [75].

Wuhan’da yapılan bir çalışmada üç hastanenin verilerine göre A kan grubuna sahip bireyler , daha yüksek enfekte olma riskine sahipti. Ayrıca A kan grubuna sahip bireyler; 0 kan grubuna sahip bireylere göre daha yüksek ölüm riskine sahipti [76].

Kan gruplarının COVID-19 enfeksiyonu üzerindeki etkilerini açıklayan farklı hipotezler öne sürülmüştür. Kan gruplarının şekerler tarafından belirlenmesi, koronavirüslerin bu şekerlere yada hücrel reseptörlere bağlanması veya immunglobulinlerin kan grubu antijenleriyle ilişkisi bu hipotezlerin ortaya konulmasına sebep olmuştur [77-82]. Hipotezlerin doğruluğu kesinleşmemiş olsa da kan grupları ve enfeksiyon ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır [83]. Kan gruplarının COVID-19’un prevalansı ve mortalitesi ile bağlantısı üzerine daha büyük ölçekli, uluslararası, çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 2.7 COVID-19 ve Mortalite

Pandemi nedenli mortalite oranlarıyla ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. Araştırmalar, yoğun bakımda mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda %100’e yakın mortalite bildirmiştir [84]. Bu durum COVID-19’un klasik akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olmayabileceği hipotezine ve mekanik ventilasyon kullanımına ilişkin endişelere yol açmıştır [85]. Her ülkede COVID-19 hastalarının yoğun bakım takibi, hastalığın şiddeti ile sağlık sisteminin yoğun bakım yatak kapasitesine bağlı olarak farklı olmaktadır. Örneğin Çin’de COVID-19 hastalarında yoğun bakıma yatış oranı %5-%32 arasında bildirilmiştir [86]. Türkiye’de yapılan 137 ülkenin dahil edildiği başka bir çalışmaya göre yaş, kronik hastalık, sigara, yoğun bakım ihtiyacı gibi bir çok faktöre bağlı olarak mortalite oranlarında farklılık görülmüştür [87]. Günümüze kadar COVID-19 enfeksiyonuna bağlı dünya üzerinde toplam 645 milyon vaka, 6.63 milyon ölüm görülmüştür.



COVID-19 enfeksiyonuna baēlı olgu lm oranları Avrupa kıtasında yksek iken, Asya kıtasında olgu/1 milyon nfus oranı daha yksektir. Trkiye’de ise toplam 16.9 milyon vaka ve 101 bin lm olduēu belirtilmiştir [12].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

01.03.2020-01.01.2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi pandemi-yoğun bakım servislerinde yatmış dahil etme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilerek retrospektif olgu kontrol çalışması yapılmıştır. Yapılan istatistiksel analize göre en az 419 hastanın toplanması hedeflenmiştir ancak dahil etme kriterlerini karşılayan hastaların tamamı (471 hasta) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş ve kronik hastalıkları hastane bilgi yönetimi sistemindeki anamnez, epikriz notları ve e-nabız kayıtları incelenerek not edilmiştir. Hastalar sağ kalanlar (Grup 1) ve vefat edenler (Grup 2) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların yatış tarihlerindeki değerleri, o tarihte yoksa yatışından önceki 3 gün içerisindeki en yakın tarihli bazı hemogram değerleri (beyaz küre, lenfosit, nötrofil, trombosit, eritrosit sayısı, MCV, MPV, lenfosit ve nötrofil oranı) ve kan grubu Excel dosyasına işlenmiştir ve istatistiksel analizi yapılmıştır. Çalışmanın 6 ay süresince (01.07.2022-01.01.2023) tamamlanması hedeflenmiştir. Çalışma için yerel etik kurul onayı (Tarih:01.07.2022 karar No:212) alınmıştır ve çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyulmuştur.

#### ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 01.03.2020-01.01.2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi pandemi-yoğun bakım servislerine yatışı yapılmış
- 18 yaş ve üzeri

#### ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

- 18 yaşın altındakiler
- Sistemde kan grubu ve hemogram değerleri olmayanlar
- Hematolojik malinitesi olanlar

#### 3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G\*Power 3.1.9.4 programı aracılığıyla güç analizi yapıldı. Araştırmalar sonucunda elde edilen sonuçların güçlü kanıtlara

dayandırılması için çalışmanın gücünün yeterince yüksek olması istenir ( $\text{güç} \geq 0,80$ ). Deneysel olarak tasarlanan araştırmanın örneklem büyüklüğü belirlenir iken, hata payı  $\alpha = 0,05$  alındığında ve ‘Ryan L. Hoiland, Nicholas A. Fergusson, Anish R. Mitra, Donald E. G. Griesdale, Dana V. Devine, Sophie Stukas, Jennifer Cooper, Sonny Thiara, Denise Foster, Luke Y. C. Chen, Agnes Y. Y. Lee, Edward M. Conway, Cheryl L. Wellington, and Mypinder S. Sekhon, The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. Blood advances 2020, 4(20), 4981-4989’ adlı referans makale dikkate alındığında yapılacak olan değerlendirmelerin küçük etki büyüklüğüne ( $w=0,175$ ) sahip olacağı varsayıldığında ve %80 güç ile örnekleme toplamda en az 419 hastanın alınması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann Whitney-U test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanılmıştır. Etki düzeyi ROC eğrisi ile araştırılmıştır. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde pandemi yoğun bakım servislerinde 01.03.2020-01.01.2022 tarihleri arasında yatmış olan 656 hastanın 308 tanesinin vefat ettiği kaydedilmiştir. Hastaların 89'u sistemde kan grubu olmadığı için, 24'ü hematolojik malinitesi olduğu için, 72'si 18 yaşın altında olduğu için çalışmamıza dahil edilmemiştir. 279'u (%59.2) erkek olmak üzere toplam 471 tane hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 271'i (%57.53) vefat etmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması  $64.5 \pm 16.0$ , ortanca yaş 66.0 olarak kaydedilmiştir. Yaşı en küçük olan hasta 21, en büyük olan hasta 96 yaşındadır (Tablo 4.1).

Hastaların ek hastalık durumları incelendiğinde en çok görülen hastalık hipertansiyon (%39), en az görülen hastalık gastrointestinal hastalıklar (%0.6) olarak kaydedilmiştir. Kan grupları incelendiğinde hastalar en çok A (%44.8), en az AB (%8.3) kan grubuna sahiptir ve hastaların % 86.8'i Rh+ 'tir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Kan Grupları

|                         | Min-Mak   | Medyan | Ort. $\pm$ ss/n-% |
|-------------------------|-----------|--------|-------------------|
| Yaş                     | 21.0-96.0 | 66.0   | 64.5 $\pm$ 16.0   |
| Cinsiyet                | Kadın     |        | 192 40.8%         |
|                         | Erkek     |        | 279 59.2%         |
| Kalp Yetmezliği         | (-)       |        | 419 89.0%         |
|                         | (+)       |        | 52 11.0%          |
| HT                      | (-)       |        | 286 60.7%         |
|                         | (+)       |        | 185 39.3%         |
| Koroner Arter Hastalığı | (-)       |        | 381 80.9%         |
|                         | (+)       |        | 90 19.1%          |
| Stroke                  | (-)       |        | 443 94.1%         |
|                         | (+)       |        | 28 5.9%           |
| Malinite                | (-)       |        | 387 82.2%         |
|                         | (+)       |        | 84 17.8%          |
| Astım                   | (-)       |        | 449 95.3%         |
|                         | (+)       |        | 22 4.7%           |
| KOA                     | (-)       |        | 425 90.2%         |
|                         | (+)       |        | 46 9.8%           |
| Obezite                 | (-)       |        | 461 97.9%         |
|                         | (+)       |        | 10 2.1%           |

Tablo 4.1: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Kan Grupları (devamı)

|                                   | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|-----------------------------------|---------|--------|-------------|
| DM                                | (-)     |        | 331 70.3%   |
|                                   | (+)     |        | 140 29.7%   |
| Tiroid Bozukluğu                  | (-)     |        | 452 96.0%   |
|                                   | (+)     |        | 19 4.0%     |
| KBY                               | (-)     |        | 415 88.1%   |
|                                   | (+)     |        | 56 11.9%    |
| Gastrointestinal Sistem Hastalığı | (-)     |        | 468 99.4%   |
|                                   | (+)     |        | 3 0.6%      |
| Kan Grubu                         | 0       |        | 151 32.1%   |
|                                   | A       |        | 211 44.8%   |
|                                   | B       |        | 70 14.9%    |
|                                   | AB      |        | 39 8.3%     |
| Kan Grubu                         | Rh (-)  |        | 62 13.2%    |
|                                   | Rh (+)  |        | 409 86.8%   |

Hastaların min-max, medyan ve ortalama hemogram değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların Hemogram Parametreleri

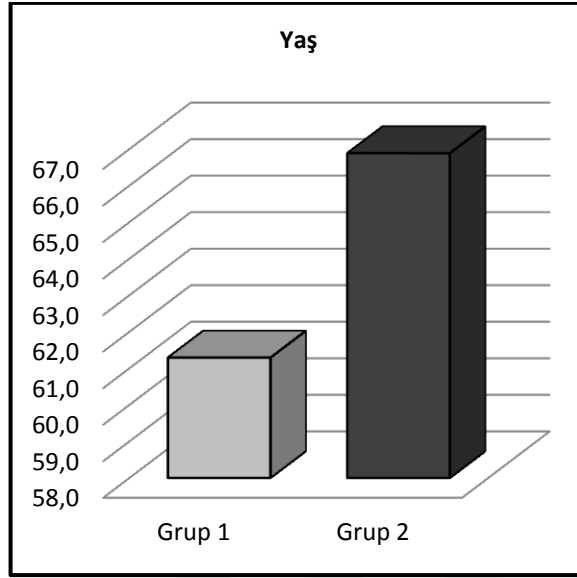
|                                       | Min-Mak     | Medyan | Ort.±ss       |
|---------------------------------------|-------------|--------|---------------|
| Beyaz Küre Sayısı( $10^3/\text{ul}$ ) | 0.6 - 56.5  | 11.5   | 14.9 ± 25.4   |
| Eritrosit Sayısı( $10^6/\text{ul}$ )  | 1.6 - 11.3  | 4.1    | 4.1 ± 1.0     |
| Trombosit Sayısı( $10^3/\text{ul}$ )  | 13.0 - 1070 | 235.0  | 249.9 ± 123.5 |
| MCV(fL)                               | 7.4 - 106.3 | 85.7   | 84.9 ± 8.1    |
| Nötrofil Sayısı( $10^3/\text{ul}$ )   | 0.4 - 70.0  | 9.9    | 11.3 ± 8.1    |
| Lenfosit Sayısı( $10^3/\text{ul}$ )   | 0.2 - 8.1   | 0.7    | 1.7 ± 9.6     |
| Nötrofil Oranı                        | 5.8 - 97.8  | 88.0   | 84.5 ± 12.7   |
| Lenfosit Oranı                        | 1.6 - 94.9  | 7.0    | 9.9 ± 9.7     |
| MPV(fL)                               | 2.7 - 15.6  | 10.5   | 10.4 ± 1.8    |

Yapılan analizlere göre mortalite olan grupta (Grup 2) hastaların yaş ortalaması 66.9, olmayan grupta (Grup 1) ise 61.3'tür. Grup 2 hastaların yaşları Grup 1 hastalarına göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksektir. Grup 2'de hastaların %56.7'si erkek, Grup 1'de ise hastaların %62.6'sı erkek olarak saptanmıştır ve iki grup arasında hastaların cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Grup 1 ve 2 arasında kalp yetmezliği, HT, koroner arter hastalığı, stroke, malignite, astım, KOAH, obezite, DM, tiroid bozukluğu, KBY, gastrointestinal hastalık oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) fark yoktur. Ayrıca iki grup arasında kan grubu dağılımında anlamlı ( $p > 0.05$ ) fark bulunmamaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin ve Kan Gruplarının 2 Grup Arasında Karşılaştırılması

|                            |        | Grup 1      |        | Grup 2      |        | P                              |
|----------------------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------------------------------|
|                            |        | Ort.±ss/n-% | Medyan | Ort.±ss/n-% | Medyan |                                |
| Yaş                        |        | 61,3 ± 17,0 | 64,0   | 66,9 ± 14,8 | 68,0   | <b>0,001</b> <sup>m</sup>      |
| Cinsiyet                   | Kadın  | 76          | 37,4%  | 116         | 43,3%  | 0,201 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
|                            | Erkek  | 127         | 62,6%  | 152         | 56,7%  |                                |
| Kalp Yetmezliği            |        | 20          | 9,9%   | 32          | 11,9%  | 0,474 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| HT                         |        | 74          | 36,5%  | 111         | 41,4%  | 0,275 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Koroner                    |        | 44          | 21,7%  | 46          | 17,2%  | 0,218 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Stroke                     |        | 11          | 5,4%   | 17          | 6,3%   | 0,674 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Malinite                   |        | 34          | 16,7%  | 50          | 18,7%  | 0,592 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Astım                      |        | 12          | 5,9%   | 10          | 3,7%   | 0,267 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Koah                       |        | 22          | 10,8%  | 24          | 9,0%   | 0,496 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Obezite                    |        | 5           | 2,5%   | 5           | 1,9%   | 0,656 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| DM                         |        | 58          | 28,6%  | 82          | 30,6%  | 0,634 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Tiroid Bozukluğu           |        | 7           | 3,4%   | 12          | 4,5%   | 0,574 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| KBY                        |        | 19          | 9,4%   | 37          | 13,8%  | 0,140 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Gastrointestinal Sistem H. |        | 0           | 0,0%   | 3           | 1,1%   | 0,263 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Kan Grubu                  | 0      | 61          | 30,0%  | 90          | 33,6%  | 0,157 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
|                            | A      | 97          | 47,8%  | 114         | 42,5%  |                                |
|                            | B      | 24          | 11,8%  | 46          | 17,2%  |                                |
|                            | AB     | 21          | 10,3%  | 18          | 6,7%   |                                |
| Kan Grubu                  | RH (-) | 25          | 12,3%  | 37          | 13,8%  | 0,636 <sup>X<sup>2</sup></sup> |
|                            | RH (+) | 178         | 87,7%  | 231         | 86,2%  |                                |

Mann-whitney u test / Ki-kare test (Fischer test)



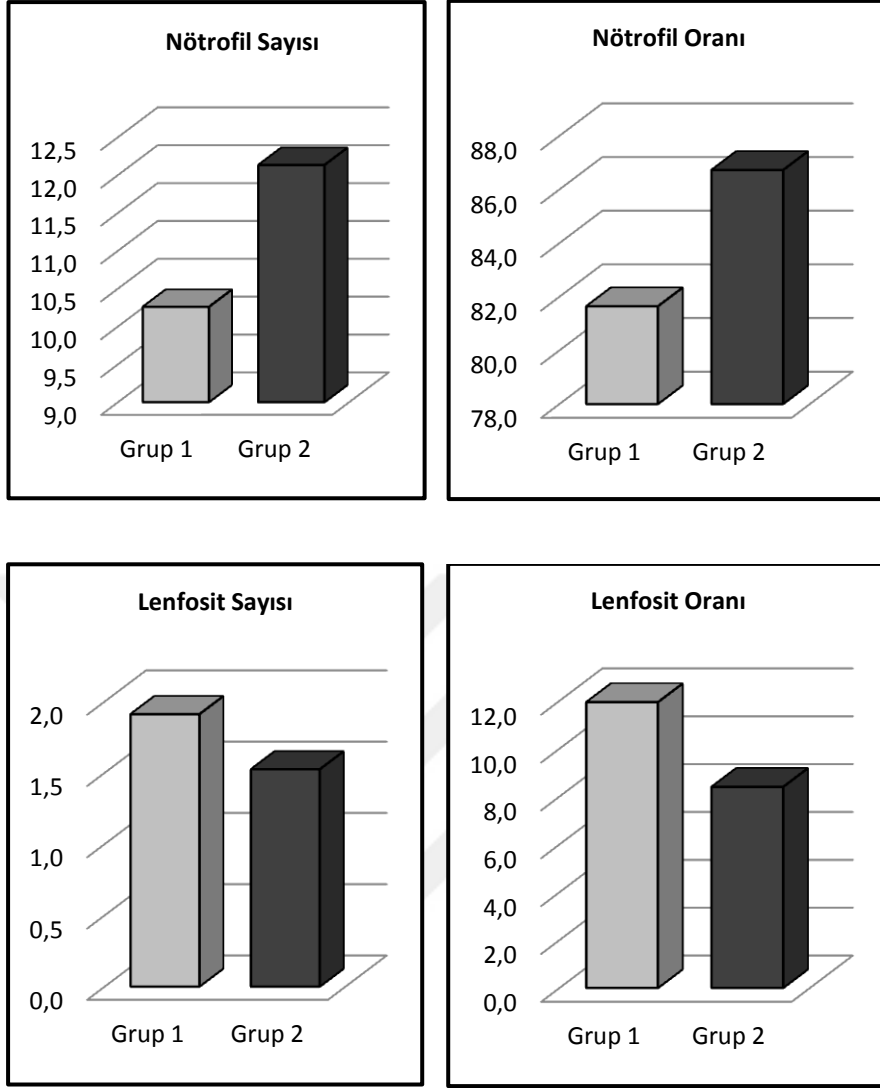
Şekil 4.1: Yaş ve mortalite ilişkisi

Grup 1 ve 2 arasında beyaz küre sayısı, eritrosit sayısı, trombosit sayısı, MCV değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Grup 2 hastalarda nötrofil sayısı, nötrofil oranı, MPV değeri Grup 1 hastalardan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksektir. Grup 2 hastalarda lenfosit sayısı ve lenfosit oranı Grup 1 hastalardan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların Hemogram Parametrelerinin 2 Grup Arasında Karşılaştırılması

|                               | Grup 1        |        | Grup 2        |        | P                         |
|-------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------------------|
|                               | Ort.±ss       | Medyan | Ort.±ss       | Medyan |                           |
| WBC( $10^3$ /ul)              | 13.1 ± 16.2   | 10.7   | 16.2 ± 30.5   | 11.8   | 0.139 <sup>m</sup>        |
| Eritrosit Sayısı( $10^6$ /ul) | 4.0 ± 0.9     | 4.2    | 4.1 ± 1.0     | 4.1    | 0.908 <sup>m</sup>        |
| Platelet Sayısı( $10^3$ /ul)  | 259.5 ± 135.3 | 237.0  | 242.6 ± 113.4 | 233.0  | 0.448 <sup>m</sup>        |
| MCV(fL)                       | 84.6 ± 9.1    | 85.4   | 85.1 ± 7.2    | 85.8   | 0.676 <sup>m</sup>        |
| Nötrofil Sayısı( $10^3$ /ul)  | 10.3 ± 6.5    | 8.5    | 12.1 ± 9.0    | 10.4   | <b>0.026</b> <sup>m</sup> |
| Lenfosit Sayısı( $10^3$ /ul)  | 1.9 ± 10.3    | 0.9    | 1.5 ± 9.0     | 0.7    | <b>0.000</b> <sup>m</sup> |
| Nötrofil Oranı                | 81.6 ± 12.4   | 85.1   | 86.7 ± 12.4   | 90.0   | <b>0.000</b> <sup>m</sup> |
| Lenfosit Oranı                | 11.9 ± 10.1   | 9.7    | 8.4 ± 9.1     | 6.1    | <b>0.000</b> <sup>m</sup> |
| MPV(fL)                       | 10.3 ± 1.7    | 10.3   | 10.5 ± 1.9    | 10.6   | <b>0.007</b> <sup>m</sup> |

Mann-Whitney U test



Şekil 4.2: Hemogram değerleri ve mortalite ilişkisi

Hastaların yaş, nötrofil sayısı ve oranı, lenfosit sayısı ve oranı ve MPV; tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Tek değişkenli modelde mortaliteyi öngörmeye yaş, nötrofil sayısı, nötrofil oranı, lenfosit oranının anlamlı ( $p < 0.05$ ) etkinliği gözlenmiştir. Yaşa bir birimlik artışın mortalite oranını 1.02 kat (OR:1.022; %95 CI: 1.011-1.035;  $p=0.00$ ) artırdığı tespit edilmiştir. Nötrofil sayısında bir birimlik artışın mortalite oranını 1.03 kat (OR:1.032; %95 CI: 1.006-1.059;  $p=0.014$ ) artırdığı bulunmuştur. Nötrofil oranında bir birimlik artışın mortalite oranını 1.03 kat (OR:1.037; %95 CI: 1.019-1.055;  $p=0.00$ ) artırdığı ve lenfosit oranında bir birimlik artışın mortalite oranını 0.95 kat (OR:0.958; %95 CI: 0.936-0.980;  $p=0.00$ ) artırdığı bulunmuştur. Çok değişkenli indirgenmiş modelde



mortaliteyi öngörmeye yaş (OR:1.021; %95 CI: 1.008-1.033; p=0.001) ve nötrofil oranının (OR:1.034; %95 CI: 1.016-1.052; p=0.00) *anlamlı-bağımsız* (p < 0.05) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 4.5).

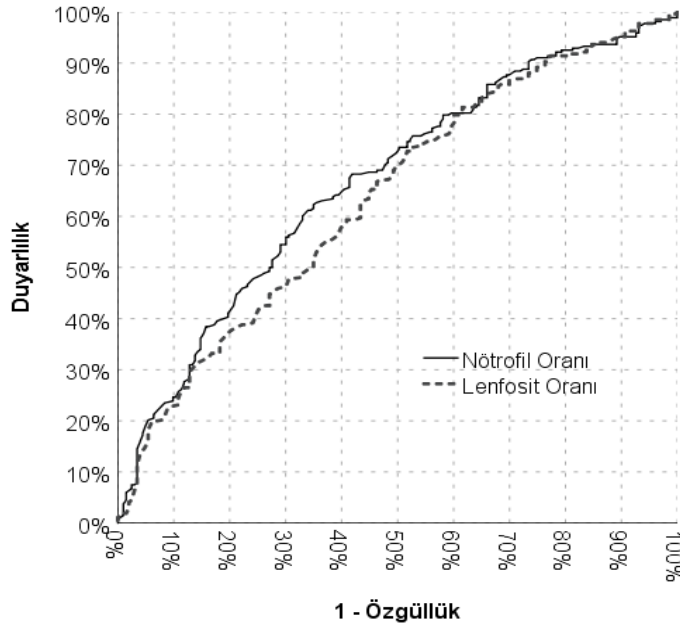
Tablo 4.5: Lojistik Regresyon (Forward LR) Analizi

|                 | Tek Değişkenli Model |               |              | Çok Değişkenli Model |               |              |
|-----------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|---------------|--------------|
|                 | OR                   | %95 GA        | p            | OR                   | %95 GA        | p            |
| Yaş             | 1,022                | 1,011 - 1,035 | <b>0,000</b> | 1,021                | 1,008 - 1,033 | <b>0,001</b> |
| Nötrofil Sayısı | 1,032                | 1,006 - 1,059 | <b>0,014</b> |                      |               |              |
| Lenfosit Sayısı | 0,996                | 0,977 - 1,015 | 0,667        |                      |               |              |
| Nötrofil Oranı  | 1,037                | 1,019 - 1,055 | <b>0,000</b> | 1,034                | 1,016 - 1,052 | <b>0,000</b> |
| Lenfosit Oranı  | 0,958                | 0,936 - 0,980 | <b>0,000</b> |                      |               |              |
| MPV             | 1,072                | 0,970 - 1,186 | 0,173        |                      |               |              |

Mortaliteyi öngörmeye yaş, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil oranı, lenfosit oranı ve MPV değerlerinin anlamlı olduğu gözlenmiştir (sırasıyla p=0.001, p=0.026, p=0.000, p=0.000, p=0.000, p=0.007) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: ROC Eğrisi

|                 | Eğri Altı Alan | %95 Güven Aralığı | p            |
|-----------------|----------------|-------------------|--------------|
| Yaş             | 0.592          | 0.540 - 0.644     | <b>0.001</b> |
| Nötrofil Sayısı | 0.560          | 0.508 - 0.612     | <b>0.026</b> |
| Lenfosit Sayısı | 0.629          | 0.578 - 0.680     | <b>0.000</b> |
| Nötrofil Oranı  | 0.669          | 0.620 - 0.718     | <b>0.000</b> |
| Lenfosit Oranı  | 0.638          | 0.588 - 0.688     | <b>0.000</b> |
| MPV             | 0.573          | 0.520 - 0.626     | <b>0.007</b> |



Şekil 4.3: Duyarlılık ve Özgüllük

Tablo 4.7: Kappa Uyum Analizi

|                 |        | Grup 1 | Grup 2 | Duyarlılık | Pozitif Kestirim | Özgüllük | Negatif Kestirim | p            |
|-----------------|--------|--------|--------|------------|------------------|----------|------------------|--------------|
| Yaş             | ≤ 60   | 88     | 76     | 71.6%      | 62.5%            | 43.3%    | 53.7%            | <b>0.001</b> |
|                 | > 60   | 115    | 192    |            |                  |          |                  |              |
| Nötrofil Sayısı | ≤ 8.5  | 102    | 104    | 61.2%      | 61.9%            | 50.2%    | 49.5%            | <b>0.013</b> |
|                 | > 8.5  | 101    | 164    |            |                  |          |                  |              |
| Lenfosit Sayısı | > 1.15 | 81     | 51     | 81.0%      | 64.0%            | 39.9%    | 61.4%            | <b>0.130</b> |
|                 | ≤ 1.15 | 122    | 217    |            |                  |          |                  |              |
| Nötrofil Oranı  | ≤ 88.1 | 134    | 104    | 61.2%      | 70.4%            | 66.0%    | 56.3%            | <b>0.000</b> |
|                 | > 88.1 | 69     | 164    |            |                  |          |                  |              |
| Lenfosit Oranı  | > 9.5  | 102    | 81     | 69.8%      | 64.9%            | 50.2%    | 55.7%            | <b>0.000</b> |
|                 | ≤ 9.5  | 101    | 187    |            |                  |          |                  |              |
| MPV             | ≤ 10.1 | 91     | 78     | 70.9%      | 62.9%            | 44.8%    | 53.8%            | <b>0.000</b> |
|                 | > 10.1 | 112    | 190    |            |                  |          |                  |              |

Yapılan analiz sonuçlarına göre çalışmamıza dahil edilen 60 yaş üstü hastalarda mortalite oranının arttığı görülmüştür. Ayrıca hastaların nötrofil oranının %88.1'in üzerinde olması, nötrofil sayısının 8.500 mcL üzerinde olması, lenfosit oranının %9.5 ve altında olması ve MPV değerinin 10.1 fL'in üzerinde olması mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.7).



## 5. TARTIŞMA

2019 yılında Çin’de ortaya çıkan COVID-19 hastalığı ateş, öksürük, nefes darlığı, myalji, ishal, koku kaybı gibi birçok farklı semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir. Bazı hastalarda hiçbir semptom oluşmadığı gibi ciddi morbidite ve mortalitenin görüldüğü vakalar da görülebilmektedir [2]. Hastalığın prognozunda hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, immünite durumu, sigara kullanımı önemli rol oynamaktadır [4].

COVID-19’da laboratuvar bulguları başka enfeksiyonlarda olduğu gibi hastalığın şiddetini öngörmede bize yardımcı olmaktadır [41]. Özellikle ucuz ve erişiminin kolay olması nedeniyle hemogram parametreleri tanı koyma ve prognozu öngörme açısından en sık kullanılan laboratuvar bulgularındandır [52]. Ayrıca, kan grubu antijenlerinin reseptör veya koreseptör görevi görmeleri nedeniyle ve birçok farklı mekanizmalarla COVID-19 hastalığının seyrinde veya hastaların enfeksiyona duyarlılığında etkili olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır [5, 80, 81]. Bu nedenle COVID-19 hastalığının yönetiminde semptomları, komorbiditeleri ve diğer laboratuvar değerlerinin etkilerini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Biz de çalışmamızda yoğun bakımda yatan COVID-19 tanılı hastalarda hemogram parametrelerinin ve kan grubunun mortalite ile ilişkisini inceleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmesi gereken COVID-19 hastalarının özelliklerine ilişkin son raporlara göre, ileri yaş (>60), erkek cinsiyet ve komorbiditelerin (özellikle hipertansiyon) ciddi hastalık ve ölüm için risk faktörleri olduğu düşünülmektedir [88,89]. Çin ve İtalya’nın ilk verilerine bakıldığında yaşlılarda hastalığa yakalanma riski ve mortalite riski daha yüksek oranda görülmüştür [33]. Çalışmamızda benzer şekilde tüm hastaların yaş ortalaması  $64.5 \pm 16.0$  olarak saptanmıştır ve yaşı 60 üstünde olanlarda mortalite oranının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

Çin’de yapılan 1586 hastanın dahil edildiği bir çalışmada erkek vakalarda hastalığın kadınlardan daha şiddetli seyrettiği ve 2.4 kat daha fazla mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir [34]. Bizim çalışmamızda ise 279’u (%59.2) erkek olmak üzere toplam

471 hasta dahil edilmiştir ancak cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

2000’li ve 2010’lu yıllarda salgına neden olmuş MERS ve SARS salgınlarında hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diyabeti olan yaşlı hastalarda mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir [32]. Çalışmamızda mortalite olan ve olmayan gruplar arasında kalp yetmezliği, HT, koroner arter hastalığı, stroke, malignite, astım, KOAH, obezite, DM, tiroid bozukluğu, KBY, gastrointestinal hastalık oranı anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yang ve arkadaşlarının COVID-19 hastaları üzerine yaptıkları bir meta-analizde DM, HT, solunum sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkların en sık görülen komorbid hastalıklardan olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların yaşlı ve ek hastalıklara sahip olmalarının ciddi hastalık tablosuna yol açabileceği gösterilmiştir [90]. Çalışmamızda ise mortalite olan grupta hastalarda sırasıyla hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı en sık görülen hastalıklar olarak belirlenmiştir.

Kan gruplarının COVID 19 enfeksiyonu üzerindeki etkileri, farklı hipotezlerle açıklanabilir. Bir hipoteze göre kan grupları şekerler tarafından belirlenir ve sıgırlarda saptanan coronavirüsler şekerlere bağlanan yüzey proteinlerine sahiptir. A kan grubuna sahip hücrelerin yüzeyinde bulunan N-asetil galaktozamin 0 kan grubu hücrelerinde yoktur. Bu durum A kan grubu hücrelerinde daha fazla patojen temasına yol açmış olabilir [77]. Başka bir çalışmada ise bir transmembranal protein olan SARS-CoV-2'nin spike (S) proteininin, hücresel reseptörü olarak işlev gören ACE2 proteini ile ilişkisi gösterilmiştir [78]. Geçmişte SARS-CoV için öne sürüldüğü gibi, Spike proteininin konakçı hücre yüzeyi üzerindeki ACE2 reseptörüne bağlanması, anti-A antikorı sayesinde inhibe edilebilir. Bu durum, B ve O kan grubu için doğru olabilir ancak anti-A antikorı olmadığı halde bu enfeksiyona karşı daha yüksek bir duyarlılığa sahip olmayan AB kan grubunu için açıklamaz [79]. Ayrıca SARS-CoV-2, fenotipe bağlı olarak A veya B glikan antijenlerini sentezleyebilen solunum ve gastrointestinal epitelde çoğalır [80]. A, B veya AB kan grubuna sahip bir bireyin S proteini ilişkili glikan antijenleri sayesinde S proteini ile ACE2 arasındaki etkileşimi bloke ederek koruma sağlaması mümkündür. Bu nedenle, ABO grupları arasındaki enfektivite tahmin edilebilir, örneğin kan grubu B olan bir bireyde üretilen virüs, B antijeni taşıyacaktır ve A veya O kan grubu ile karşılaştırıldığında, B veya AB kan

grubu olan bir kişiyi enfekte etme şansı daha yüksektir. Bu durum, hem antikor-A hem de antikor-B içeren 0 kan grubuna sahip bireylerin enfekte olma oranının en az olmasını açıklayabilir. Bunun yanında, enfeksiyon tam olarak yerleştikten sonra, bireyin epitel hücrelerinde çoğalarak antikorlarını etkisiz hale getirdiğine inanılmaktadır[81]. 0 kan grubunun nispeten koruyucu özelliğinin bir başka olası açıklaması ise, evrimsel süreçte, epitopların immünoglobulin IgM'ye ve bunun yüksek oranda anti-glikan ABO izoaglutinin aktivitelerine maruz kalmasıdır. IgM'nin bu aktiviteleri, 0 olmayan kan gruplarında fenotipik glikoilasyon ile inhibe edilir [82]. Bu hipotezlerin doğru olup olmadığı veya ilişkinin önemsiz olup olmadığı henüz kesinleşmemiştir. Bununla birlikte, kan grupları ile geçmişteki diğer enfeksiyonlar arasındaki ilişki de göz ardı edilemez [83]. COVID-19 ve kan grubu ilişkisinin incelendiği 2021 yılında Çin'de yapılan 2173 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 0 kan grubuna sahip bireylerin enfekte olma olasılığının daha düşük olduğu, A kan grubuna sahip olanlarda 0 kan grubuna göre mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür [91]. Türkiye'de 2021 yılında yapılmış başka bir çalışmada 1667 kişilik hasta ve 127.091 kişilik kontrol grupları oluşturulmuş ve 0 kan grubunun koruyucu olabileceği ve A kan grubunu taşıyanların COVID-19 enfeksiyonuna daha yatkın olduğu saptanmıştır [92]. Kanada'da 2021 yılında yapılmış bir çalışmaya 225.556 hasta dahil edilmiş ve 0 veya Rh(-) kan grubuna sahip olmanın mortalite riskini azalttığı saptanmıştır [93]. Latz CA ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı başka bir çalışmada 1289 hasta arasında AB, B veya Rh(+) kan grubuna sahip olmanın enfekte olma riskini artırdığı, 0 kan grubunun ise azalttığı tespit edilmiş ancak kan grupları arasında entübasyon ve mortalite riski açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır [94]. New York'da 2020 yılında yapılan bir çalışmada 14.112 hasta arasında ölüm riski AB kan grubuna sahip COVID-19 hastalarında daha yüksek saptanmıştır [95]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise toplam 527 kişiden oluşan COVID-19 hastası olan ve olmayanlar grupları arasında ABO kan grubu ve Rh açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [96]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 471 hastanın sonuçlarına baktığımızda mortalite olan ve olmayan grupları arasında kan grubu dağılımı mortalite açısından anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Daha güvenilir netice için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yükselmiş MPV, akut koroner sendrom hastalarında trombotik komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir [97]. Yüksek MPV, vücudun trombositopeniye verdiği yanıt sonucunda dolaşımdaki olgunlaşmamış trombositlerin varlığındaki artışı gösterir [98]. Trombosit boyutu, yüzey reseptör sayısı ve ATP ile pozitif olarak ilişkilidir. Büyük trombositler, protein sentezi için daha yüksek bir potansiyele sahiptir ve daha fazla fibrinojene bağlanır [99]. MPV değerlerinde bir artış, trombosit aktivitesi, trombinflamasyon ve bazı spesifik viral enfeksiyonlar için belirteç olduğu yönünde destekleyici çalışmalar yapılmıştır [100,101]. Comer ve arkadaşlarının klinik trombosit parametrelerini ve dolaşımdaki trombosit aktivitesi değerlendirdikleri araştırmasında, yoğun bakım hastalarında yoğun bakımda olmayan hastalara göre MPV'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [102]. Diğer çalışmalar da COVID-19 hastalarında yüksek olgunlaşmamış trombosit yönünde bir artış olduğunu bildirmiştir [103]. Şiddetli COVID-19 vakalarında normal platelet sayısı ile birlikte artan olgunlaşmamış trombosit sayısı, artan tromboz mekanizması ile ilişkili olabilir [104]. Bunun yanında Güçlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda yatan hastalarda yüksek MPV ve mortalite arasındaki ilişkiyi önemli ölçüde destekleyen diğer çalışmaların aksine azalmış MPV değerleri mortalite ile ilişkilendirilmiştir [105]. Çalışmamızda ise ilk verilen örneklerle benzer olarak MPV yüksekliğinin mortalitede artışa neden olduğu bulunmuştur.

COVID-19 hastalarında lenfopeni sık rastlanan bir laboratuvar bulgusudur ve prognozu öngörmede kullanılan bir parametredir. COVID-19'a yönelik defektif bir immün yanıtın göstergesi olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon nedeniyle ölenlerin çoğunda derin lenfopeni görüldüğü dikkate alındığında, lenfosit sayısının COVID-19'daki hastalık şiddetinin tahmininde önemli bir parametre olarak kabul etmek mümkündür. Meta-analiz çalışmaları, mortalite olan grupta hastaların %35-75'inde lenfopeni olduğunu göstermiştir [106,107,108]. COVID-19 hastasının patolojik bulguları, bilateral akciğerlerde yaygın alveolar hasar ve lenfositlerin yoğun olduğu interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratların varlığını göstermiştir. Ayrıca sitometrik analizler, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin önemli ölçüde azaldığını, fakat periferik kanda hiperaktif durumda olduğunu göstermiştir. Böylece araştırmacılar,

lenfositlerin aşırı aktivasyonunun ve yüksek sitotoksitesinin bu hastadaki ciddi immün hasara kısmen katkıda bulunduğunu ifade etmişlerdir [109].

COVID-19’da nötrofil sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar sürecin önemli bir göstergesidir. Bunun yanında superempose bakteriyel enfeksiyondan da kaynaklanıyor olabilir [107]. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaları destekler şekilde nötrofil sayısı ve oranı mortalite olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek iken lenfosit sayısı ve oranı mortalite olan grupta anlamlı olarak daha düşüktür.

Sonuç olarak; laboratuvar değerleri ve risk faktörleri klinik bulgulara ek olarak COVID-19 enfeksiyonunun şiddetini belirlemede ve tedavi şekline karar vermede fayda sağlamaktadır. Böylece gerçekten ihtiyacı olan hastalar zamanında yoğun bakıma yatırılarak hastalığın ilerlemesinin önüne geçmek için gereken önlemler alınabilir. İleride mortaliteyle ilişkili yeni laboratuvar parametrelerinin eklenmesi COVID-19’un tanı, tedavi ve prognozuna olumlu katkılar sağlayabilir.



## 5.1 ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. COVID-19’da tanısal değerini saptayabilmek için hastaların yoğun bakıma yatışlarında ilk ölçülen laboratuvar değerleri kaydedilmiş olup hastaların yatış süreci boyunca gelişen kan değerlerindeki değişiklikler dikkate alınmamıştır. Ayrıca, ölçülen bazı değerler bakteriyel koenfeksiyonlardan etkilenmiş olabilir. Hastane kayıtlarında medeni durum, meslek gibi sosyodemografik özelliklere ulaşamadığı için kayıt edilememiştir. Hastaların mortalite durumunu daha net değerlendirebileceğimiz immün sistem baskılayıcı ilaç kullanımı, bağışıklama, BMI, sigara kullanımı ve diğer laboratuvar değerleri çalışmaya dahil edilememiştir.

## 6. SONUÇLAR

1. Mortalitenin olduğu grupta hastaların yaşları mortalitenin olmadığı gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.
2. Mortalite oranları ile cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
3. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında kalp yetmezliği, HT, koroner, stroke, malignite, astım, KOAH, obezite, DM, tiroid bozukluğu, KBY, gastrointestinal hastalık oranı anlamlı farklılık göstermemiştir.
4. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında kan grubu dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir.
5. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında beyaz küre sayısı, eritrosit sayısı, trombosit sayısı ve MCV değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
6. Mortalite olan grupta nötrofil sayısı, nötrofil oranı ve MPV değeri mortalitenin olmadığı gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.
7. Mortalite olan grupta lenfosit sayısı ve oranı mortalite olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.
8. Yaş >60, nötrofil oranı > %88.1, lenfosit oranı  $\leq$  %9.5, nötrofil sayısı > 8.500 mcL ve MPV >10.1 fl olması mortaliteyle ilişkilendirilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733.
2. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni., Yu Hu, Wen-hua Liang., Chun-quan Ou., Jian-xing He, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, *The Lancet*, 2020;395(10223):p.497-506
3. Esmaeil Mehraeen, Amirali Karimi, Alireza Barzegary, Predictors of mortality in patients with COVID-19–a systematic review *Eur J Integr Med*. 2020 Dec; 40: 101226.
4. Dodji Kossi Djakpo<sup>1</sup>, Zhiquan Wang<sup>1</sup>, Rong Zhang Zhongnan, Blood routine test in mild and common coronavirus (COVID-19) patients, Hospital of Wuhan University, 2019; Wuhan 430071, Hubei, China.
5. Kibler M, Dietrich L, Kanso M. Risk and severity of COVID-19 and ABO blood group in transcatheter aortic valve patients. *J Clin Med*. 2020;9:3769
6. Goker H, Aladag Karakulak E, Demiroglu H. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk J Med Sci*. 2020;50:679–683
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–207
8. Wu Z., McGoogan J.M. 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 doi: 10.1001/jama.2020.2648
9. Steven Sanche, Yen Ting Lin, Chonggang Xu, Ethan Romero-Severson, Nick Hengartner, High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul; 26(7): 1470–1477
10. Laura McArthur, Dhanasekaran Sakthivel, Ricardo Ataide, Felicia Chan, Jack S. Richards, Charles A. Narh, Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases, *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Aug; 103(2): 625–638.
11. Hülya ŞİRİN, Seçil ÖZKAN, COVID-19 Epidemiology: In the World and Turkey KBB ve BBC Dergisi. 2020;28(Suppl):S6-S13

12. Edouard Mathieu, Hannah Ritchie, Lucas Rodes-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell et al., (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
13. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Ankara; 14.04.2020, Available from: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi).
14. Uptodate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention> Accessed: 6 May 2020.
15. Kurtulus B, Ozlu T. New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*. 2020;3(1):1-4.
16. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564.
17. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7)
18. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18)
19. World Health Organization. Report of the WHO China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) [online]. 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-finalreport.pdf> Accessed: 6 May 2020
20. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: The link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):633-634
21. Backer Jantien A, Klinkenberg Don, Wallinga Jacco. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5)
22. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, and Ruian K. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7)
23. Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(12)

24. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral Dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657
25. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
26. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
27. Jalava K. First respiratory transmitted food borne outbreak? *Int J Hyg Environ Health.*, 2020; 226: 113490.
28. Yashpal Singh Malik, Shubhankar Sircar, Sudipta Bhat, Khan Sharun, Kuldeep Dhama, Maryam Dadar et al, Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments *Vet Q.* 2020; 40(1): 68–76.
29. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-2.
30. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell* 2020;181:223-7.
31. Fei Chen, Yankun Zhang, Xiaoyun Li, Wen Li, Xuan Liu, Xinyu Xue, The Impact of ACE2 Polymorphisms on COVID-19 Disease: Susceptibility, Severity, and Therapy *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021 Oct 22;11:753721
32. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Geffen L, McKee M. Bearing the brunt of covid-19: older people in low and middle income countries. *BMJ* 2020;368:m1052
33. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020;80:14–8
34. Peng Bai, Wei He, Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality, *Front Public Health.* 2020; 8: 152
35. 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. *Lancet* 2020; 395:1054–62.
36. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw.* 2020;Open 3, e2012270.

37. Hande Simten, Demirel Kaya,Orkhan Mammadov,Lerzan Dogan, Zeynep Tuğçe Sarıkaya, İlkay Kısa Özdemir,Beş Yoğun Bakım Ünitesinin Gözlemsel Sonuçları, Turkish Journal of Intensive Care . 2020; p1-13. 13p
38. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID19): a clinical update. *Frontiers of medicine*. 2020;1-10.
39. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Wen-hua Liang., Chun-quan Ou,, Jian-xing He, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1708-20.
40. Cai H, Chen Y, Chen Z, Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 1st ed. Liang T, editor. China: The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020; p. 1-84
41. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):818-24
42. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:475-482
43. Li, Y., Hu, Y., Yu, J. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest* 2020;100, 794–800)
44. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Astorri E, Perricone C, Blank M, et al. sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):177-83
45. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102538.
46. V. Jurisic, S. Radenkovic, G. Konjevic, The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects, *Adv. Cancer Biomarkers Springer* 2015; pp. 115-124
47. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *The Lancet*, 2020;395 (10223) pp. 497-506
48. Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, F. Huang, F. Wang, J. Yuan, Z. Et al, Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury, *Sci. China Life Sci*. 2020; 63 (3) pp. 364-374

49. 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. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062
50. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720
51. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428-430
52. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1095-9.
53. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
54. Daramola OJ, Osasan S, Ali H, Emeagi P, Hematopoietic stem and progenitor cells directly participate in host immune response. *Am J Stem Cells*. 2021 Jun 15;10(2):18-27
55. Ünver-Ulusoy T, Demirköse M, Bilek HC. [Diagnostic utility and prognostic value of basic laboratory parameters in COVID-19]. *Turkish Klimik Derg*. 2021;34(3):174-81.
56. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: A retrospective study. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1106-15
57. Li Q, Ding X, Xia G, Chen HG, Chen F, Geng Z, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinical Medicine*. 2020;23:100375
58. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86-105
59. Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta*. 2020; 508:98-102
60. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):833-40.
61. Mittal R, Chourasia N, Bharti VK, Singh S, Sarkar P, Agrawal A, et al, Blood-based biomarkers for diagnosis, prognosis, and severity prediction of COVID-19: Opportunities and challenges. *J Family Med Prim Care*. 2022 Aug;11(8):4330-4341

62. Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Chan JF, Cheng ZS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis.* 2016;213(6):904-14.
63. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
64. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: A retrospective study. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1106-15.
65. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1095-9.
66. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1733-4.
67. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
68. Güneysu F, Guner NG, Erdem AF, Durmus E, Durgun Y, Yurumez Y. Can COVID-19 Mortality be Predicted in the Emergency Room? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(9):928-32
69. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020;201(1):76-84
70. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-41
71. Rousan TA, Aldoss IT, Cowley BD Jr, Curtis BR, Bougie DW, Aster RH, et al. Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: Sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2015;85(1):71-4.
72. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207
73. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Olesen SW, Tai C, Shiue KY, et al. Viral dynamics of acute SARS-CoV-2 infection and applications to diagnostic and public health strategies. *PLoS Biol.* 2021 Jul 12;19(7):e3001333.



74. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: A retrospective study. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1106-15
75. Cheng Y., Cheng G., Chui C.H. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2005;293(12 March):1450–1451.
76. Zhao J., Yang Y., Huang H.-P. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *medRxiv*. 2020;2020 doi: 10.1101/2020.03.11.20031096. 03.11.20031096.
77. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):801–870.
78. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Vesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Dec 10;183(6):1735
79. Guillon Patrice. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008;18(12):1085–1093.
80. Belser J. Assessment of SARS-CoV-2 replication in the context of other respiratory viruses. *Lancet Respir Med*. 2020 ;8(7): 651-652
81. Yamamoto Fumiichiro, ABO blood groups and SARS-CoV-2 infection, Research gate, May 2020 ; DOI:10.13140/RG.2.2.19766.52802
82. Arend P. Why blood group A individuals are at risk whereas blood group O individuals are protected from SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A hypothesis regarding how the virus invades the human body via ABO(H) blood group-determining carbohydrates. *Immunobiology*. 2021 May;226(3):152027
83. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):801–870.].
84. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N. Et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1430-1434
85. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099-1102.

86. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang,, Chun-quan Ou, Jian-xing He,et al. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-1720].
87. Esra Keleş, Peker Güven Bektemur, Kürşad Nuri Baydili, Melek Aktaş, COVID-19 Kaynaklı Mortalite Oranları ile Sosyodemografik Faktörlerin Karşılaştırması,J Acad Res Med 2020;10(3):246-251
88. 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;395:497-506.
89. 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 Mar 17;323(11):1061-1069.
90. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J of Infect Dis 2020; 94: 91-5.
91. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X,et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. Clin Infect Dis. 2021 Jul 15;73(2):328-331.
92. Solmaz İ, Araç S. ABO blood groups in COVID-19 patients; Cross-sectional study. Int J Clin Pract. 2021; 75(4): e13927.
93. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association between ABO and Rh blood groups and SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 illness: A population-based cohort study. Ann Intern Med. 2021; 174(3): 308-15.
94. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. Ann Hematol. 2020 Sep;99(9):2113-2118.
95. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. Nat Commun. 2020; 11(1): 5761.
96. Zerrin GAMSIZKAN , Abdulkadir KAYA , Fatih DAVRAN , Mert Can TUNCEL , Abdullah IŞIK , İdris ŞAHİN Sağlık Bil Değer Value in Health Sciences ISSN: 2792-0542 2022; 12(2): 203-207
97. Huang HL, Chen CH, Kung CT, Li YC, Sung PH, You HL et al. Clinical utility of mean platelet volume and immature platelet fraction in acute coronary syndrome. Biomed J 2019; 42: 107-115.

98. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* 2021; 88: 15-27
99. Daniels S, Wei H, Denning DW. Platelet size as a predictor for severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*; 2021. DOI: 10.1101/2021.07.15.21260576.
100. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets- (When) do they differ? *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1256-67.
101. Sharma K, Yadav A. Association of Mean Platelet Volume with Severity, Serology & Treatment Outcome in Dengue Fever: Prognostic Utility. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(11): EC01–EC3.
102. Comer SP, Cullivan S, Szklanna PB, Weiss L, Cullen S, Kelliher S, et al. COCOON Study investigators. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLoS Biol* 2021; 19(2): e3001109.
103. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* 2021; 88: 15-27.
104. Cohen A, Harari E, Cipok M, Laish-Farkash A, Bryk G, Yahud E et al. Immature platelets in patients hospitalized with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 608-616.
105. Güçlü E, Kocayigit H, Okan HD, Erkorkmaz U, Yürümez Y, Yaylacı S, et al Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2020; 66(8):1122-27.
106. Lippi G, Plebani M, The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2020, 58(7), 1063- 1069.
107. Lippi G, Plebani M, Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2020, 58(7): 1131-1134.
108. 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 Transduction Targeted Therapy*, 2020, 5: 33.
109. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422