



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ**

**PANDEMİ SERVİSİNDE TAKİP EDİLEN COVID-19
HASTALARININ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
PROGNOZ TAYİNİNDEKİ PREDİKTİF ROLÜ**

Dr. Mizgin İrem RIZAOĞULLARI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**PANDEMİ SERVİSİNDE TAKİP EDİLEN COVID-19
HASTALARININ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
PROGNOZ TAYİNİNDEKİ PREDİKTİF ROLÜ**

Dr. Mizgin İrem RIZAOĞULLARI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat ALTUNTAş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz süresince görgü, bilgi ve tecrübesini bizlere katmaktan asla geri durmayan, hekimlik hayatım boyunca hep desteğini hissedeceğimi bildiğim değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Murat Altuntaş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık tez çalışmamda bilgi birikimi ve önerileri ile desteğini esirgemeyen Ersin Budak'a,

Dahasını ve karşılığını bilmediğim bir sevgi ve emekle beni bugünüme hazırlayan, varlıklarını her anımda iyi ki hissettiğim canım annem Yıldız Adıgüzel ve canım babam Ramazan Adıgüzel'e,

Nerede olursam olayım hep en yakınımda olacaklarını bildiğim, neşe kaynaklarım canımdan öte kardeşlerime; ilk arkadaşım ve rehberim canım ablam Dilan Serap Çakmak'a, küçüğüm canım kardeşim Faruk Ömer Adıgüzel'e,

Ailemizin en yeni üyesi, beni teyze yapan balım Leyla'ma,

Birlikte büyüdüğümüz ve yürüdüğümüz bu yolu en güzel haline hazırlayan, önümdeki taşları bir bir kaldıran, yanımdayken kendimi bulduğum, biriciğim yol arkadaşım Erhan Rızaoğulları'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mizgin İrem Rızaoğulları

İstanbul-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONAVİRÜSLER	3
2.2. COVID-19.....	4
2.2.1.Risk Faktörleri	5
2.2.2. Klinik Seyir.....	6
2.2.3. Laboratuvar Bulguları.....	7
2.2.4. Görüntüleme Bulguları	8
2.2.5. Tanı	9
2.2.6. Tedavi	10
2.3. COVID-19 İzleminde Kullanılabilen Biyobelirteçler	12
2.3.1. C Reaktif Protein	13
2.3.2. Prokalsitonin	14
2.3.3. Ferritin	14
2.3.4. D-dimer.....	15
2.3.5. Yeni Nesil Biyobelirteçler	16
2.3.5.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı	16
2.3.5.2. Trombosit- Lenfosit Oranı (Platelet-Lenfosit Oranı (PLO).....	16
2.3.5.3. Monosit – Lenfosit Oranı (MLO)	17
2.3.5.4. Ortalama Trombosit Hacmi – Trombosit Sayısı Oranı (MPV/PLT) .	17
2.3.5.5. Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII).....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER	18
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ.....	18

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	18
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	18
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI	19
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
4.BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

- 2019- nCoV:** 2019- new coronavirus
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ABH:** Akut Böbrek Hasarı
- ACE2:** Angiotensin Converting Enzyme 2
- AKS:** Akut Koroner Sendrom
- ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome
- AUC:** Area Under The Curve
- BAL:** Bronkoalveolar lavaj
- BASO#:** Mutlak Bazofil Sayısı
- BASO%:** Bazofil Yüzdesi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CALC-1:** Calcineurin 1 Gene
- CK:** Kreatin Kinaz
- COVID-19:** Coronavirus Disease 2019
- CPAP:** Continuous positive airway pressure
- CRP:** C Reaktif Protein
- DIC:** Disseminated Intravascular Coagulation
- DM:** Diyabetes Mellitüs
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- EOS#:** Mutlak Eozinofil Sayısı
- EOS%:** Eozinofil Yüzdesi
- FiO2:** Fraction of Inspired Oxygen
- HCoV:** Human Coronavirus
- HCT:** Hematocrit
- HGB:** Hemoglobin
- HT:** Hipertansiyon
- ICTV:** International Committee on Taxonomy of Viruses
- Ig:** Immunglobulin
- IL:** Interleukin
- IVIg:** Intravenous Immunoglobulin

JAK: Janus Kinaz
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LY#: Mutlak Lenfosit Sayısı
LY%: Lenfosit Yüzdesi
MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV: Mean Corpuscular Volume
MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MLO: Monosit- Lenfosit Oranı
MO#: Mutlak Monosit Sayısı
MO%: Monosit Yüzdesi
MPV: Mean Platelet Volume
MPV/PLT: Mean Platelet Volume/ Platelet
NEU#: Mutlak Nötrofil Sayısı
NEU%: Nötrofil Yüzdesi
NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı
NO: Nitrik Oksit
PaO2: Partial Pressure of Arterial Oxygen
PCR: Polymerase Chain Reaction
PCT: Plateletcrit
PDW: Platelet Distribution Width
PEEP: Positive end-expiratory pressure
PLO: Platelet- Lenfosit oranı
PLT: Platelet (Trombosit)
RBC: Red Blood Cell
RDW: Red Cell Distribution Width
RNA: Ribonükleik Asit
ROC: Receiver Operating Characteristic

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2: Severity Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type-2
SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SPO2: Oxygen Saturation
SUAM: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
SYS: Servis Yatış Süresi
Th: T helper
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
US: Ultrasonografi
VTE: Venöz Tromboembolizm
WBC: White Blood Cell
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri	8
Tablo 2. Şiddetli sistemik hastalığı olan COVID-19 hastalarında biyobelirteç anormallikleri	13
Tablo 3. Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş ortalamaları	20
Tablo 4. Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyet özellikleri	20
Tablo 5. Araştırmada değerlendirilen vakaların mevcut ek hastalıkları	20
Tablo 6. Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış sürelerinin ortalamaları	21
Tablo 7. Araştırmada değerlendirilen vakaların sonlanım durumları	21
Tablo 8. Araştırmada değerlendirilen vakaların CRP, Prokalsitonin, Ferritin ve D-Dimer değerlerinin ortalamaları	22
Tablo 9. Araştırmada değerlendirilen vakaların hemogram parametrelerinin ve yeni nesil biyobelirteçlerin ortalamaları	22
Tablo 10. Vakaların sonlanım durumlarının hemogram parametreleri, biyobelirteçler ve biyokimyasal parametrelerle karşılaştırılması	23
Tablo 11. Araştırmada değerlendirilen vakaların mevcut ek hastalıklarına göre CRP, Prokalsitonin, Ferritin ve D-Dimer ortalamaların karşılaştırılması	25
Tablo 12. Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süreleri ile CRP, Prokalsitonin, Ferritin ve D-Dimer değerleri arasındaki ilişki	26
Tablo 13. Araştırmada değerlendirilen vakaların sonlanım durumuna göre servis yatış sürelerinin karşılaştırılması	26
Tablo 14. Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süresi ile hemogram parametreleri ve biyobelirteçler arasındaki ilişki	27
Tablo 15. Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyete göre mevcut ek hastalık, servis yatış süresi ve sonlanım durumlarının karşılaştırılması	28
Tablo 16. Araştırmada değerlendirilen vakaların yaşları ile servis yatış süreleri arasındaki ilişki	29
Tablo 17. Vakaların mevcut ek hastalıklarına göre sonlanım durumlarının karşılaştırılması	30
Tablo 18. Vakaların mevcut ek hastalıklarına göre servis yatış sürelerinin karşılaştırılması	30

Tablo 19. Vakaların mevcut ek hastalıklarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması	31
Tablo 20. Vakalarda mortalite ile olası ilişkili değişkenler	32
Tablo 21. Mortalite durumuna göre kesme puanları.....	32



ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Mortalite durumuna göre hemogram parametreleri ile bağlantılı ROC Analizi sonuçları.....	33
Grafik 2. Mortalite durumuna göre biyokimyasal parametrelerle bağlantılı ROC Analizi sonuçları.....	34



ÖZET

Amaç: 2019 yılının son günlerinde Çin’de tespit edilen yeni bir koronavirüs COVID-19 pandemisine sebep olmuştur. Salgının etkisini yitirmeye başladığı 2022 yılının bahar dönemine kadar milyonlarca insan SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve yaşamını yitirmiştir. COVID-19 hastalarında tedaviyi erken planlamak için prognozu tahmin edebilmek önemlidir. Çalışmamızda COVID-19 hastalarının servis yatışları sırasındaki hemogram parametreleri ve hemogram analizinden türetilen bir takım inflamatuvar belirteçler değerlendirilerek hastaların prognozu hakkında öngörülebilirlik amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, retrospektif, gözlemsel, kesitsel, tanımlayıcı bir araştırma şeklinde planlanmıştır. Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Pandemi Servislerinde 01.03.2020-01.03.2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gördüğü tespit edilen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 442 hastanın verileri kullanılmıştır. Hastaların pandemi servislerine kabulü sırasında alınan kan numunelerinden hemogram parametreleri ve bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirilerek elde edilen ham veriler çeşitli istatistiksel metot/metotlar ile incelenmiştir. Tekrarlayan yatışlarda ilk yatış çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bilgileri hastane elektronik bilgi sisteminden toplanmıştır. Laboratuvar tetkikleri arasından tam kan sayımı parametreleri ve bu parametrelerden hesaplanan NLO, MLO, PLO, MPV/PLT, SII oranları; ferritin, d-dimer, prokalsitonin ve CRP sonuçları kaydedilmiştir. Çalışma kabul şartlarına uyan hastaların; yaş, cinsiyet, mevcut ek hastalıkları, servis yatış süreleri, sonlanım durumları (taburcu olma- vefat etme) kaydedilmiştir.

Bulgular: Araştırmamızda değerlendirdiğimiz vakaların ortalama servis yatış süresi $9,60 \pm 6,78$ gün, yaş ortalamaları $63,39 \pm 15,87$ yıl olup %45,9’u kadın, %54,1’i erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastalarımızın ek hastalıklarına baktığımızda en sık eşlik eden hastalık HT (%52,5) iken sırasıyla DM (%40,3), kardiyovasküler hastalıklar (%27,4), kronik solunum yolu hastalıkları (%14,0), kronik böbrek hastalıkları (%10,9) ve malignite öyküsü (%7,7) HT hastalığını takip etmekteydi. Vakaların sonlanım şekli incelendiğinde %80,3’ü servis takipleri sonrasında taburcu edilmiş,

%4,8'i servis takipleri sırasında vefat etmiş, %2,9'u YBÜ'ye sevki sonrasında YBÜ'den taburcu edilmiş ve %12'si YBÜ'ye sevki sonrası YBÜ'de vefat etmiştir. Araştırmamızda yer verdiğimiz regresyon analizinde COVID-19'a bağlı mortalite ile olası ilişkili faktörler incelendi ve tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde ileri yaşın, erkek cinsiyetin ve servis yatış süresinin uzamasının COVID-19'a bağlı mortalite riskini önemli ölçüde artırdığı; kronik böbrek hastalıklarının olmayışının ise mortalite riskini azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte yeni nesil biyobelirteçlerin COVID-19'da mortaliteyi tahmin etme potansiyelini belirlemek amacıyla ROC eğrileri oluşturulmuştur. Çalışmamızın sonucunda nötrofil yüzdesi için kesme değeri 80,25, RDW değeri için kesme değeri 14,05, NLO için kesme değeri 5,98, MPV/PLT oranı için kesme değeri 0,055, MLO için kesme değeri 0,407 olarak bulundu ve sonuçlarımız istatistiksel açıdan anlamlıydı. MPV değeri içinse kesme değeri 10,75 olarak bulundu fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çalışmamızda d-dimer ve akut faz proteinlerinin mortaliteyi tahmin etme potansiyellerini incelediğimizde CRP değeri için kesme değerin 109,91, prokalsitonin için kesme değerin 0,155, ferritin için kesme değerin 330,05, d-dimer için kesme değerin 0,59 olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Araştırmamız sonucunda hemogram parametrelerinde, hemogram analizinden elde edilen bazı yeni nesil biyobelirteçlerde ve inflamatuvar yanıtı gösteren bazı parametrelerde belirlediğimiz kesme değerlerin COVID-19 vakalarında kötü prognoz ve mortalite için istatistiksel açıdan anlamlı seviyede öngörücü olduğu bulunmuştur. Bu parametrelerin mortal seyredebilecek veya sağ kalımı devam edebilecek vakaları tutarlı bir şekilde tahmin edip edemeyeceği değerlendirilmiş fakat ROC analizi sonuçları incelendiğinde bu parametrelerin güvenilirliğinin beklendiği kadar yüksek olmadığı görülmüştür. Bu nedenle hemogram parametrelerinin COVID-19 hastalarında kötü prognoz ve mortaliteyi tahmininin değerlendirilmesinde daha çok vaka içeren yeni araştırmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır. Ayrıca araştırmamız sonucunda COVID-19 hastalarında yaş, cinsiyet, servis yatış süresi ve kronik böbrek hastalıklarının kötü prognoz ve mortaliteyi artırmada etkili faktörler olduğu değerlendirilmiştir. Bu nedenle klinisyenlerin ileride gerçekleşebilecek COVID-19'a bağlı pandemi dönemlerinde yaşı ileri olan, erkek cinsiyeti olan, servis yatış süresi uzun olan ve

kronik böbrek hastalıkları olan vakalara dikkat etmesinin mortalite riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Hemogram, Prognoz.



ABSTRACT

Aim: A new coronavirus detected in China in the last days of 2019 caused the COVID-19 pandemic. Until the spring of 2022, when the epidemic began to lose its effect, millions of people were infected with SARS-CoV-2 and died. It is important to be able to predict the prognosis in order to plan treatment early in patients with COVID-19. In our study, it was aimed to predict the prognosis of patients with COVID-19 by evaluating hemogram parameters during ward hospitalization and some inflammatory markers derived from hemogram analysis.

Materials and Methods: The study was planned as a single-center, retrospective, observational, cross-sectional, descriptive study. In our study, the data of 442 patients who were found to be hospitalized in Health Sciences University (SBU) Istanbul Bağcılar Health Application and Research Center (SUAM) Pandemic Services between 01.03.2020-01.03.2021 and met the inclusion criteria were used. The raw data obtained by evaluating the hemogram parameters and some biochemical parameters from the blood samples taken during the admission of the patients to the pandemic services were examined with various statistical methods/methods. In recurrent hospitalizations, the first hospitalization was included in the study. Demographic characteristics and clinical information of the patients were collected from the hospital electronic information system. Among laboratory tests, complete blood count parameters and NLR, MLO, PLO, MPV/PLT, SII ratios calculated from these parameters; ferritin, d-dimer, procalcitonin and CRP results were recorded. Patients who meet the study acceptance conditions; Age, gender, existing comorbidities, length of stay in the service, outcome status (discharge-death) were recorded.

Results: The mean hospitalization time of the cases we evaluated in our study was 9.60 ± 6.78 days, the mean age was 63.39 ± 15.87 years, and 45.9% were female and 54.1% were male patients. When we look at the additional diseases of our patients, the most common comorbidity is HT (52.5%), while DM (40.3%), cardiovascular diseases (27.4%), chronic respiratory diseases (14.0%), chronic kidney diseases (10.9%) and a history of malignancy (7.7%) followed HT. When the outcome of the cases was examined, 80.3% were discharged after service follow-ups, 4.8% died

during service follow-ups, 2.9% were discharged from the ICU after transfer to the ICU, and 12% were discharged from the ICU. He died in the ICU after his transfer to . In the regression analysis we included in our study, possible factors associated with mortality due to COVID-19 were examined, and when all the data were evaluated together, it was found that advanced age, male gender, and prolonged hospitalization significantly increased the risk of mortality due to COVID-19; It was determined that the absence of chronic kidney diseases reduces the risk of mortality. In our study, ROC curves were created to determine the potential of new generation biomarkers together with hematological and biochemical parameters to predict mortality in COVID-19. As a result of our study, the cut-off value for the neutrophil percentage was found to be 80.25, the cut-off value for the RDW value was 14.05, the cut-off value for the NLR was 5.98, the cut-off value for the MPV/PLT ratio was 0.055, and the cut-off value for the MLO was found to be 0.407, and our results were statistically significant. For the MPV value, the cut-off value was found to be 10.75, but it was not statistically significant. When we examined the potential of d-dimer and acute phase proteins to predict mortality in our study, it was determined that the cut-off value for CRP value was 109.91, the cut-off value for procalcitonin was 0.155, for ferritin 330.05, and for d-dimer 0.59 cut-off value.

Conclusion: As a result of our research, it was found that the cut-off values that we determined in hemogram parameters, some new generation biomarkers obtained from hemogram analysis and some parameters indicating the inflammatory response were statistically significant predictors of poor prognosis and mortality in COVID-19 cases. It was evaluated whether these parameters could consistently predict the cases that could be mortal or survive, but when the ROC analysis results were examined, it was seen that the reliability of these parameters was not as high as expected. For this reason, new studies involving more cases will contribute to the literature in the evaluation of hemogram parameters to predict poor prognosis and mortality in COVID-19 patients. In addition, as a result of our research, it was evaluated that age, gender, length of stay in the service and chronic kidney diseases were effective factors in increasing poor prognosis and mortality in COVID-19 patients. For this reason, it may help clinicians to pay attention to cases of advanced age, male gender,

long service hospitalization, and chronic kidney diseases in the future pandemics due to COVID-19, which may help reduce the risk of mortality.

Keywords: COVID-19, Hemogram, Prognosis.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılının aralık ayında Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirilmiş, Ocak 2020'de ise pnömoni görülen vakaların alt solunum yollarından elde edilen numunelerin incelenmesi ile bir yeni koronavirüs saptanmıştır. Bu yeni virüs, "Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV)" nce Severity Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yeni virüsün sebep olduğu bu yeni hastalığa Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ismini vermiştir. Daha sonra hastalığın tüm dünyaya büyük bir hızla yayılması üzerine DSÖ, 2020 yılının mart ayında COVID-19 salgınını bir pandemi olarak ilan etmiştir (1). DSÖ'nün verilerine göre 10 Haziran 2022 tarihi itibarıyla, dünya genelinde 6.305.358' i ölümle sonuçlanan toplam 532.201.219 COVID-19 vakası olmuştur. 6 Haziran 2022 tarihi itibarıyla toplam 11.854.673.610 doz aşı uygulanmıştır (2).

SARS-CoV-2'nin doğal konağının yarasalar olduğu bilinmektedir (3). Kişiler arası direkt ya da endirekt temas ve damlacık yolu ile bulaş belirtilmiştir (4). Huang ve arkadaşları çalışmasında, vakalarda en sık görülen semptomun ateş yüksekliği olduğunu belirtmiş ardından öksürük, dispne, miyalji ve yorgunluk, balgam çıkarma, baş ağrısı gibi semptomların takip ettiğini gözlemlemişlerdir (5). Koronavirüslerin insanlarda sebep olduğu klinik tablo oldukça geniş bir yelpazede görülmekle birlikte basit bir soğuk algınlığından ibaret olabilir ya da akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyebilir ve hatta ölümle sonuçlanabilir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış ya da ek hastalıkları olan bireylerde, hastalığın şiddetli formu olan COVID-19 pnömonisi görülmektedir (6). Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında serumdaki proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) ve Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) enfeksiyonlarında olduğu gibi, geniş akciğer hasarı ile ilişkili olduğu saptanmıştır(7). SARS-CoV-2'nin hızlı yayılması ve potansiyel öldürücülüğü sebebiyle hastalıkla alakalı ciddiyeti ve riski tahmin etmek için kullanılabilecek belirteçlerin tespit edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Şiddetli ya da ölümcül hastalık gelişme riski yüksek olan vakaları tanımlayabilmek, pandemi

devam ederken sınırlı sayıdaki kaynakları verimli kullanmayı, gereksiz hastane yatışlarını önlemeyi ve buna benzer tüm etkilerin hafiflemesini sağlayabilir (8).

Serum biyokimyasal ve tam kan sayımı analizleri, sık kullanılan, hızlı sonuçlanan, kullanımı kolay ve COVID-19'da hem tanı hem de prognoz tayinini kolaylaştırabilecek düşük maliyetli kan testleridir (9). COVID-19'un şiddetinin tahmin edilmesinde bu rutin testlerden üretilmiş; nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit- lenfosit oranı (MLO), platelet- lenfosit oranı (PLO) gibi çeşitli inflamatuvar biyobelirteçler kullanılmaktadır (10). Çeşitli çalışmalarda NLO, PLO, MLO, Mean Platelet Volum/ Platelet (MPV/PLT) oranı ve sistemik immün iflamasyon indeksi (SII) gibi tam kan sayımı analizinden türetilen parametrelerin COVID-19 hastalığında prognozu tahmin etmek için kullanılabileceği tartışılmıştır (8,11-14).

Hastalığın etkeni 2020 yılının başından itibaren tanımlanmıştır. Önerilen güncel tedavi yöntemleri izolasyon tedbirleri, sıvı-oksijen replasmanları, sekonder bakteriyel enfeksiyonların yönetimi gibi destek tedavi yaklaşımlarıdır. Etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanan bir antiviral tedavi ise halen bulunamamıştır (15,16).

Çalışmamızda COVID-19 tanısıyla pandemi servislerine kabul edilen hastaların; servislere yatışları sırasındaki kan tetkikleri, mevcut ek hastalıkları, yaş ve cinsiyet dağılımları, servis yatış süreleri, sonlanım durumları (taburcu-vefat) incelenmiş ve bu hastaların hemogram parametrelerinin ve hemogram analizinden türetilen çeşitli parametrelerin oranlarının prognozu tayin etmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜSLER

Nidovirüs takımının Coronaviridae ailesinin alt ailesi olan koronavirüsler alfa, beta, delta ve gama olarak isimlendirilen dört türe gruplandırılmıştır. Çeşitli hayvanları ve insanları enfekte ettiği bilinen koronavirüslerden alfa ve beta koronavirüsler insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. İnsan koronavirüsleri (HCoV) tarihte ilk defa 1960'lı yıllarda solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda tespit edilmiştir. İnsanları yedi koronavirüs cinsinin enfekte ettiği bilinmektedir. Bunlardan HCoV-229E(alfa), HCoV-OC43(beta), HCoV-Nl63(alfa) ve HCoV-HKU1 grip benzeri tabloya sebep olurken; SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ise ciddi pnömoni ve ölümlere yol açmaktadır (17).

Koronavirüsler pozitif yüklü, zarflı, tek iplikli Ribonükleik Asit (RNA) virüsleridir (17). RNA virüslerinin bilinen en büyük genomlarından birine sahip olan koronavirüslerin uzunluğu, 26-32 kilo baz (kb) aralığındadır. Fosfolipid membran, viral genomik RNA ve yapısal proteinler koronavirüslerin yapısını oluşturmaktadır. (18).

Koronavirüsler genomlarındaki; Membran (M), Spike (S), Zarf (E) glikoproteinleri, Hemaglutinin Esteraz (HE) ve Nükleokapsid (N) proteini olarak bilinen beş yapısal proteini kodlar. Bunlardan HE proteinleri sadece bazı betakoronavirüslerde bulunur (19).

Koronavirüslerin yüzeyinde bulunan S proteinleri, konakçı hücreye giriş için kullanılmaktadır. S proteininin homotrimerleri taç benzeri (corona) spike yapıları oluşturur ve bu yapılar koronavirüslere adını vermiştir (20). M proteini virüsün zarf yapısında en fazla miktarda bulunan proteindir. Viral zarfın şekillendirilmesinde ve konakçı hücrede virionların replikasyonunda önemli bir rolü vardır (3). E proteini iyon kanalı aktivitesine sahiptir ve hücre içerisindeki virüs parçalarının birleştirilmesinde ve morfogenezinde rol almaktadır (21). N proteini viral RNA genomuna bağlanır ve virüsün birleşmesinde, replikasyonunda ve immün regülasyonda rol alır. N proteini enfeksiyondan sonra humoral ve hücresel düzeyde

başıklık yanıtı oluştıurabildiğinden teşhis ve aşı geliştirme çalışmaları için kilit bir hedef durumuna gelmiştir (22).

Sebepl olduğu hastalıklar açısından daha önce çok dikkat çekmeyen koronavirüsler ilk olarak 2003 yılında SARS ve 2012 yılında MERS salgınlarına sebepl olarak insanlarda oluşturdıkları hastalıklar ve ciddi ölüm oranları nedeniyle bilinir hale gelmiştir. Son olarak 2019 yılının sonundan itibaren yeni bir koronavirüs, dünya genelinde ekonomik ve sosyokültürel yapıyı sarsarak günlük hayata etki eden COVID-19 pandemisine sebepl olmuştur.

2.2. COVID-19

2019 yılının aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehri nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının merkezi haline gelmiştir. Hastalığın etkeni olan yeni koronavirüs (2019- nCoV) 7 Ocak 2020 tarihinde tanımlanmıştır (23). DSÖ 11 Şubat 2020 tarihinde bu yeni koronavirüsü SARS-CoV-2, etkenin sebepl olduğu hastalığı ise COVID-19 olarak isimlendirmiştir (1). DSÖ COVID-19 hastalığını, 30 Ocak 2020'de, "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak gruplamış, hastalığın ilk kez görüldüğü Çin harici 113 ülkede daha COVID-19 vakalarının ortaya çıkması, virüsün yayılması ve şiddeti sebebiyle de 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir. Ülkemizde 10 Ocak 2020 itibariyle COVID-19 hastalığıyla ilgili çalışmalar başlamış ve 22 Ocak 2020'de Bilimsel Danışma Kurulu'muz ilk toplantısını gerçekleştirerek gerekli önlemleri almıştır. 11 Mart 2020 tarihinde ise ülkemizde ilk kez COVID-19 hastalığı teşhisi konmuştur (23).

Yarasalar koronavirüsler için doğal konaktır (3). Virüsün köken analizlerinde SARS-CoV-2'nin yarasa kaynaklı olabileceğı gösterilse de başka çalışmalarda virüsün S proteinindeki önemli işlevsel bölgelerin, pangolinden izole edilmiş bir virüsle hemen hemen aynı olduğu görülmüştür. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin kökeninin pangolin kaynaklı olabileceğı de düşünülmüştür (24).

SARS-CoV-2'nin S proteininde bulunan reseptör bağlama alanı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerinin iyi bir şekilde bağlandığı tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun asıl mekanizmasının, membrana bağlı bulunan ACE2 reseptörüne virüsün tutunması ve kompleksin konakçı hücre içerisine alınması olduğu anlaşılmıştır (25). İnce bağırsak epitel hücrelerinde ve

akciğer alveolar epitel hücrelerinde bol miktarda bulunan ACE2'nin düz kas hücreleri ile vasküler endotelial hücreler üzerinde de bulunduğu saptanmıştır (26). COVID-19 reseptörünün böylesine geniş dağılması, doğrudan organ hasarına bağlı sistemik yetmezliğe sebep olabilmektedir (25).

COVID-19, tüm yaş gruplarında görülmektedir. Bununla birlikte "Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin, 44.672 COVID-19 tanılı vaka ile yapmış olduğu çalışmada; vakaların %87'sinin 30-79 yaş aralığında, %1'inin 10-19 yaş aralığında, %1'inin 9 yaşında ya da daha küçük yaşta, %3'ünün ise 80 yaşında ya da daha büyük yaşlarda olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada vakaların %81'i hafif (pnömoninin eşlik etmediği ya da hafif pnömoni), %14'ü şiddetli (dispne, solunum sayısı ≥ 30 /dk, kan oksijen saturasyonu (SPO2) ≤ 93 , Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncının (PaO2) İnspire Edilen Fraksiyone Oksijene (FiO2) oranı < 300 , 24-48 saat içerisinde görüntüleme bulgularında %50'den fazla ilerleme görülmesi) ve %5'i kritik (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ işlev bozukluğu veya yetmezliği) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada genel vaka –ölüm oranı %2,3 olarak bulunmuştur (27).

SARS-CoV-2'nin, enfekte olmuş kişilerin dışkı, idrar ve tükürük örneklerinde tespit edilmesiyle virüsün aerosol, hava yolu ya da nesne iletimi yoluyla yayıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca gebe olan COVID-19 vakalarının intrauterin vertikal geçiş yoluyla fetüsü enfekte etme ihtimalinin yüksek olduğu da tespit edilmiştir (4).

Virüsle temas ve belirtilerin başlangıcı arasındaki kuluçka süresi ortalama 5,1 gün kadar olmakla birlikte genellikle 1-14 gün aralığındadır, bu süre bazı durumlarda 24 güne uzayabilmektedir. Viral nükleik asitlerin eliminasyonu için gereken süre ise belirtilerin başladığı andan itibaren ortalama 20 gün olmakla birlikte 8-34 gün aralığındadır (28).

2.2.1.Risk Faktörleri

COVID-19 için tüm toplum duyarlı olsa da sağlık çalışanı olanlar etkene maruziyet açısından en riskli gruptadır. Erkek bireyler, 50 yaşın üzerinde olanlar, ek hastalığı (Hipertansiyon (HT), Kalp Hastalığı, Diyabetes Mellitüs (DM), Kanser, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), Kronik Böbrek Hastalığı vb.) olan bireyler, bakım ve rehabilitasyon kurumlarında çalışanlar, mevsimlik tarım

Çalışanları, toplu yaşam alanlarında yaşayanlar ve alışanlar COVID-19 hastalığı için duyarlı gruplardır (23).

“Çin Hastalık Kontrol ve nleme Merkezi’nin COVID-19 tanısı koyulan 44.000 vakayı incelediğı raporunda; ileri yaşı, DM, kalp-damar sistemi hastalıkları, KOAH, kanser ve HT hastalıklarına sahip kişilerin ölüm riskinin artmış olduğı belirlenmiştir (29).

Erkek cinsiyetin COVID-19’a bağı ciddi hastalık ve ölümler için risk faktörü olduğına dair kanıtlar artmıştır. Küresel olarak, COVID-19’a bağı ölümlerin yaklaşık %60’ının erkek cinsiyette olduğı bildirilmiştir (30). İngiltere’de 17 milyon yetişkinin dahil edildiğı bir kohort çalışmasında erkek cinsiyet ve COVID-19’dan ölüm riski arasında güçlü bir ilişki olduğı bildirilmiştir (31).

2.2.2. Klinik Seyir

COVID-19, asemptomatik hastalıktan septik şok ve çoklu organ yetmezliğıne kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla kendini gösterebilmektedir. Sıklıkla görülen belirti ve bulgular arasında yorgunluk, tat ve koku duyusunda azalma ve kayıp, yüksek ateş, öksürük, baş ağırsı, kas ve eklem ağırları, solunum sıkıntısı, burun tıkanıklığı ya da akıntısı, boğaz ağırsı, ishal, mide bulantısı sayılabilmektedir.

DSÖ’nün verilerine göre 2019- nCoV ile ilişkili sendromlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (32):

- Komplike olmamış hastalık: st solunum yolu enfeksiyonuna ait yüksek ateş, kırgınlık, halsizlik, öksürük, burun tıkanıklığı, baş ağırsı, kas-eklem ağırları gibi spesifik olmayan belirti ve bulgularla sınırlıdır. Bu hastalıkta sıvı kaybı, sepsis, solunum sıkıntısı gibi ciddi pnömoni bulguları yoktur. Yaşlı ve immünsüprese hastalarda atipik semptomlar görülebilir.
- Hafif pnömoni: Klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı konmuş fakat oksijen desteğı ihtiyaı olmayan (oda havasında $SPO_2 > \%90$) ve ciddi pnömoni bulguları olmayan hastalar.
- Ciddi pnömoni: Yüksek ateş ya da solunum yolu enfeksiyonu şüphesine aşağıdaki bulgulardan en az birinin eşlik etmesi durumudur:
 - Dakika solunum sayısının 30’un üzerinde olması,
 - Solunum sıkıntısı,

- Oda havasında SPO2'nin %90' ın altında olması
- ARDS (“Acute Respiratory Distress Syndrome”):
 - Son bir hafta içerisinde oluşan, yeni ya da kötüleşen solunum sıkıntısı,
 - Akciğer görüntüme bulgularında efüzyon, kollaps ya da nodül olarak açıklanamayan iki taraflı opasite,
 - Oksijenlenme:
 - Hafif ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg} + \text{PEEP}$ ya da $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - Orta ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - Ağır ARDS: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
- Sepsis: Şüphe edilen ya da tanı konmuş enfeksiyonun derecesiyle uyumsuz, hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğu. Organ işlev bozukluğu şu durumları içerir: zihinsel durumda değişiklik, düşük SPO2, zor ya da hızlı nefes alma, taşikardi, zayıf nabız, hipotansiyon ya da soğuk ekstremiteler, azalmış idrar çıkışı, kanama bozuklukları, trombositopeni, asidoz, yüksek serum laktat seviyesi ya da hiperbilirubinemi.
- Septik şok: Sepsis tablosunda yeterli sıvı replasmanına karşın ortalama arter basıncının $\geq 65 \text{ mmHg}$ olması için vazopressör desteği gereken inatçı hipotansiyon ve kan gazı laktat seviyesinin $> 2 \text{ mmol/L}$ olması.

2.2.3. Laboratuvar Bulguları

Toplam 21 çalışma, 3377 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde; kliniği şiddetli ve ölümcül seyreden COVID-19 vakaları ile şiddetli hastalığı olmayan ve hayatta kalanlar karşılaştırıldığında, ölümcül ya da şiddetli hastalığa sahip olanların lökosit sayısının arttığı, lenfosit ve trombosit sayılarının azaldığı tespit edilmiştir. Şiddetli hastalığı olanlar ve ölümcül seyredenlerde inflamasyon, kalp ve kas hasarı biyobelirteçlerinin; karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin, koagülasyon parametrelerinin düzeylerinin önemli derecede yükseldiği görülmüştür. İnterlökin (IL)-6, IL-10 ve serum ferritin seviyesinin ise şiddetli hastalığı göstermede üstün olduğu gösterilmiştir (33).

16 farklı ülkeden seçilen 93 çalışmanın incelendiği sistematik bir meta-analizde ise, COVID-19 tanılı hastaların hastane başvurusu sırasındaki; artmış lökosit, mutlak nötrofil sayısı, C reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), prokalsitonin, fibrinojen, d-dimer, ferritin, kreatin kinaz (CK), IL-6 düzeyleri ve azalmış mutlak lenfosit sayısı, Cluster of Differentiation (CD) 3+ CD4+ CD8+ T lenfosit sayıları, mutlak eozinofil sayısı, mutlak monosit sayısı, trombosit sayısı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlılık ilişkisi olduğunu belirlenmiştir (34).

2.2.4. Görüntüleme Bulguları

COVID-19 teşhis ve takibinde sıklıkla kullanılan görüntüleme seçenekleri arasında akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve toraks ultrasonografisi (US) sayılabilmektedir. Hastalığın etkili bir tedavisi bulunmadığından enfekte vakaları ilk dönemlerinden itibaren izolasyona almak salgının yönetiminde en iyi seçenektir. Polymerase Chain Reaction (PCR) testi negatif olan COVID-19 hastalarının erken tanı almasında ve triyajının sağlanmasında toraks BT duyarlı bir görüntüleme seçeneğidir. Akciğer grafisi ise enfeksiyonun erken evrelerinde normal olarak yorumlanabilmekte ve buzlu cam opasitelerinin tespitinde yetersiz kalabilmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu rehberde toraks BT sonuçları dört sınıfa ayrılmıştır (Tablo 1) (23).

Tablo 1. COVID-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri

Sınıflandırma	Gerekçe	Görüntüleme Bulgusu	Önerilen raporlama biçimi
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	• Periferik, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Ters hale ya da organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon)	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta

	bulguları	• Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	izlenebilir
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yolu ve aşağıdakilerin varlığı: • BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon • Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) • Kavitasyon • İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon**	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	• Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

*BCO: Buzlu cam opasiteleri

**Buzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma atipik bir özelliktir. Bunun plevral efüzyonla birlikteliği kalp yetmezliği gibi başka patolojileri öne çıkarabilir. Plevral efüzyon Covid-19 pnömonisinde ağır vakalarda görülebilen nadir bir bulgudur.

2.2.5. Tanı

Yeni başlangıçlı solunum yolu semptomları ya da yüksek ateş, bulunması durumunda COVID- 19 tanısı akla gelmelidir. Sebebi belirlenemeyen alt solunum yolu enfeksiyonlarında da etkenin SARS-CoV-2 olabileceği düşünülmelidir. Son 2 hafta içerisinde şüpheli ya da kesin bir COVID-19 hastası ile yakın temasta bulunan, etken için yüksek risk sınıfındaki ülkeye seyahat etme öyküsü olan, etkene maruziyet riskinin yüksek olduğu kalabalık ortamlarda bulunma öyküsü olan kişilerde COVID-19 tanısı öncelikli olarak akla gelmelidir (23).

COVID-19 için kesin tanı mikrobiyolojik testler ile doğrulanmaktadır. Teşhis viral RNA'nın "revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)" ile gösterilmesiyle konulmaktadır (35). RT-PCR solunum yolu örneklerinin kullanılabilirdiği tanısal bir test olup tanıda ilk tercih edilen metot nazofaringeal ve orofaringeal mukozadan üst solunum yolu örneklerinin sürüntü yoluyla toplanmasıdır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı vb. alt solunum yolu numuneleri, üst solunum yolu numunelerinden daha duyarlıdır (36). Fakat bronkoskopi sırasında

oluşacak aerosol, hastalar ve sağlık çalışanları için yüksek risk oluşturabileceğinden bronkoskopinin hastalığın tanısında öncelikle kullanılması önerilmemektedir (37).

Özellikle asemptomatik vakalarda, sürüntü kontaminasyonu sebebiyle yanlış pozitif sonuçlar görülebilse de RT-PCR testinin özgüllüğü oldukça yüksektir. Duyarlılık oranının net olmamakla birlikte %66-80 aralığında olduğu düşünülmektedir (38). Numune toplama tekniği, numune alınan kaynak ve maruziyetten itibaren geçen süre yanlış negatif test sonucu alınmasına neden olabilmektedir (36).

Teşhis SARS-CoV-2' ye karşı konakçının bağışıklık yanıtı ölçülerek de konabilmektedir. COVID-19 tanısında İmmunglobulin (Ig) M ve IgG antikor testleri, %95'in üstünde özgüllüğe sahiptir. Serolojik tanı, hastalık sürecinin ilk 2 haftasını doldurmuş olan, hastalığı hafif ya da orta şiddette seyreden kişiler için özellikle önemlidir. En erken ve en duyarlı serolojik gösterge olan total antikorlar semptomların başlamasından sonra ikinci haftadan itibaren yükselmeye başlar. IgM ve IgG antikorları hastalığın 2-3. haftalarında daha yüksek seviyelerde seyretse de semptom başlangıcından itibaren 4. günde dahi pozitif olarak saptanabilmektedir (39).

2.2.6. Tedavi

Hastalığın etkeni 2020 yılının başından itibaren tanımlanmıştır. Önerilen güncel tedavi yöntemleri izolasyon tedbirleri, sıvı-oksijen replasmanları, sekonder bakteriyel enfeksiyonların yönetimi gibi destek tedavi yaklaşımlarıdır (15). Etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanan bir antiviral tedavi ise halen bulunamamıştır (16).

Hafif hastalık kliniği ile başvuran kişiler evde izlem önerileriyle takip edilebilir. Hastanın klinik seyri, destek tedavisi ihtiyacı, ağır hastalık tablosuna neden olabilecek risk faktörleri varlığı, evde izolasyon tedbirlerine uyup uymayacağı değerlendirilerek izlemin evde mi hastanede mi olması gerektiğine karar verilmelidir (16).

Ağır hastalık kliniğinin olma ihtimali 65 yaşın üzerindeki kişilerde, immünsupresyona sebep olabilecek durumları olanlarda, kronik hastalık sahiplerinde, Alzheimer ve demans hastalarında, Down sendromlu bireylerde, hematolojik hastalıkları olanlarda, obezlerde, sigara ve madde kullanan bireylerde ve gebelerde

daha yüksektir. Ağır hastalık gelişebilme ihtimali olan ev takibindeki hastalara solunum sıkıntısı, düşmeyen ateş gibi durumlarda hastaneye başvurmaları tembihlenmelidir. Bunun dışında hafif-orta pnömoni kliniğinde olup takipne, saturasyon düşüklüğü olan ve kan tetkiklerinde prognozun kötü olabileceğini öngören değerleri olanlar, ağır pnömoni kliniğinde seyredenler; sepsis, septik şok, myokardit, disritmi, akut koroner sendrom (AKS), akut böbrek hasarı (ABH), hipotansiyon ile takip edilen bireyler hastaneye yatırılarak takip edilmelidir (16).

COVID-19 ve influenza nadir olarak birlikte görülebilmektedir, bu nedenle oseltamivir yalnızca influenza tanısı kesinleşen COVID-19 vakalarında tedaviye eklenmelidir (16).

SARS-CoV-2 bir virüs olduğu için bakteriler üzerinde etkili olan antibiyotikleri COVID-19'da kullanmanın faydası yoktur. Ayaktan takip edilmesi planlanan hastalarda antibiyoterapi önerilmemektedir. Yatarak takip edilen hastalarda ise eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olması durumunda ya da COVID-19 tanısının kesinleşmemesi halinde antibiyoterapi planlanabilir. Balgam gram boyama, kültür, prokalsitonin tetkikleri her COVID-19 hastasına rutin antibiyotik başlamak yerine gerekli hastalara antibiyoterapi başlanması konusunda yardımcı olabilir. Antibiyoterapiye uygun hastalarda ise atipik pnömoni etkenlerini de kapsayacak şekilde (makrolid ve betalaktam grubu ya da solunum yolu kinolonları) tedavi düzenlenmelidir (16).

Viral enfeksiyonların çoğunluğunda uygulandığı gibi, influenza ve SARS'tan edinilen veriler doğrultusunda, antiviral tedavinin olabildiğince erken hastalık döneminde başlanması daha faydalı olacağı bildirilmiştir. Daha önceleri yapılan çalışmalar sonucunda hidroksiklorokin, remdesivir, favipiravir, ritonavir, lopinavir gibi ilaçların COVID-19 tedavisi için kullanılması önerilmiştir. Bununla birlikte salgının erken dönemlerinde yapılan çalışmalar neticesinde lopinavir-ritonavir ile hidroksiklorokin hastalığın tedavisinde yeteri kadar etkili olmadığı görülmüş ve tedavi protokollerinden çıkarılmıştır. Bir diğer antiviral ajan remdesivir ile ilgili yapılan çalışmalarda, ağır hastalık tablosundaki vakalarda remdesivirin belirgin faydasının olmadığı saptanmıştır. Yine favipiravirle ilgili yapılan çalışmalar favipiravirin, COVID-19'a bağlı hastaneye yatışları ya da ölüm riskini standart tedaviye göre belirgin şekilde azaltmadığı görülmüştür. Ancak semptom süresini

kısaltılabileceği bu nedenle hekimin inisiyatifi dahilinde kullanılabileceği düşünülmüştür (16).

Bazı hastalarda COVID-19'a bağlı makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilmektedir. MAS tablosunda antisitokin ilaçlar ve glukokortikoidler tedaviye katkı sağlayabilmektedir. Glukokortikoid kullanımında tedaviye etkili cevap alınamazsa anakinra ve tosilizumab tedavileri kullanılabilmektedir. Bu antisitokin tedavilerden de fayda görmeyen vakalarda Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri ve intravenöz immunoglobulin (IVIg) tedaviye eklenebilmektedir (40).

COVID-19 hastalığının seyrinde farklı mekanizmalara bağlı olarak venöz ve arteriyel tromboembolik olay geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle klinik gidişata göre aspirin, dipiridamol, heparin ya da enoksaparinin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir (40).

Molnupravir, RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eden esasen influenza tedavisi için üretilmiş bir preparattır (41,42). COVID-19 tanısından sonra semptomların ilk 5 günü içerisinde olan, hafif-orta şiddette olup özellikle ağır hastalığa ilerleme ihtimali bulunan risk grubundaki vakalarda, aşılama durumundan bağımsız olarak 5 gün boyunca 12 saatte bir 800 mg olarak kullanılması önerilmektedir. Gebe ve çocuk hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir. Emziren annelerin, son molnupravir dozundan sonraki 4 gün süresince emzirmeye ara vermeleri önerilmektedir (16).

2.3. COVID-19 İzleminde Kullanılabilen Biyobelirteçler

"Biyobelirteç" terimi, biyolojik bir sistem ile kimyasal, fiziksel ya da biyolojik olabilen çevresel bir ajan arasındaki etkileşimi yansıtan, hemen hemen her ölçümü içerecek şekilde geniş anlamda kullanılmaktadır (43). Klinik biyobelirteçler genellikle hastalığın varlığının, şiddetinin veya türünün ölçülebilir biyolojik göstergeleri olarak tanımlanabilmektedir (44). COVID-19'lu hastaların izlemi yapılırken faydalanan bazı biyobelirteçlerden Tablo 2'de bahsedilmektedir (25).

Tablo 2. Şiddetli sistemik hastalığı olan COVID-19 hastalarında biyobelirteç anormallikleri

Hematolojik Biyobelirteçler		Biyokimyasal Biyobelirteçler		Pıhtılaşma Biyobelirteçleri	Enflamatuvar Biyobelirteçler	Potansiyel Yeni Biyobelirteçler	
↑	↓	↑	↓	↑	↑	↑	↓
WBC sayısı	Lenfosit sayısı	ALT	Albümin	PT	ESR	Hcy	AT (1-7)
Nötrofil sayısı	Trombosit sayısı	AST		D-dimer	CRP	AT II	AT (1-9)
	Eozinofil sayısı	Total bilirubin			Ferritin	NLO	Alamandin
	T hücre sayısı	BUN			Prokalsitonin	MLO	
	B hücre sayısı	CK			IL-2		
	NK hücre sayısı	LDH			IL-6		
		Miyogloblin			IL-8		
		CK-MB			IL-10		
		Troponin I					
		Kreatinin					

“WBC: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi); NK: Natural Killer (doğal Öldürücü); BUN: Blood urea nitrogen (Kan Üre Nitrojeni); ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; CK: Kreatin Kinaz; LDH: Laktat Dehidrojenaz; PT: Protrombin Zamanı; ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C-reaktif Protein; IL: İnterlökin; Hcy: Homosistein; AT: Anjiyotensin; NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı; MLO: Monosit-Lenfosit Oranı”

2.3.1. C Reaktif Protein

İsmi Streptococcus Pnömonia’nın somatik C-polisakkaritini çökeltme kapasitesiyle alan CRP, tanımlanan ilk akut faz proteinidir ve inflamasyon ve doku hasarının son derece hassas sistemik bir göstergesi olarak bilinmektedir. CRP sentezi inflamasyonun, enfeksiyonun ve doku hasarının çoğu formuna özgü olmayan akut faz yanıtının bir parçasıdır ve ağırlıklı olarak IL-6’nın etkisi ile hepatositler tarafından üretilmektedir (45).

Plazma seviyeleri inflamasyon başlamasının ardından 6-8 saat içerisinde yükselmekte, 48 saat içerisinde en yüksek seviyesine ulaşmakta, yarılanma ömrü ise 4-9 saat aralığında değişmektedir (46). Kompleman sisteminin aktivasyonu, antiinflamatuvar-proinflamatuvar etki, nitrik oksit (NO) yolağı, koagülasyon ve fibrinolizis gibi çeşitli fizyolojik hadiselerde görevli olduğu bilinmektedir (47).

CRP’nin sağlıklı erişkinlerde plazma düzeyi genelde 5 mg/L’nin altında olmakla birlikte referans aralığı 0-5 mg/L olarak belirlenmiştir. Plazma CRP değerlerinin genellikle, hafif inflamatuvar durumlarda ve virüslere bağlı

enfeksiyonlarda 10-40 mg/L aralığında, bakteriyel enfeksiyonlar ve aktif inflamatuvar durumlarda ise 40-200 mg/L aralığında yükseldiği kabul edilmektedir. Şiddetli bakteriyel enfeksiyon ve yanık gibi durumlarda ise düzeyi 200 mg/L üzerinde seyredebilmektedir (46).

2.3.2. Prokalsitonin

Prokalsitoninin, kalsitoninin propeptidi olduğu bilinmektedir. Kalsitonin özellikle tiroid bezinin C hücreleri tarafından üretilmekte ve üretimi kalsitonin-1 geni (CALC-1) tarafından düzenlenmektedir. Bakteri hücre duvarlarından salınan sitokinlerin ve endotoksinlerin kalsitoninin sentezlenmesindeki son adımı körelttiği ve bol miktarda öncü hormon olan prokalsitonini yarattığı öne sürülmüştür (48).

Fizyolojik koşullarda serum prokalsitonin seviyeleri oldukça düşük konsantrasyonlarda (0,05 ng/mL'den az) bulunmakla birlikte endotoksin ya da sitokinlerin (örn. IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, IL-1b) uyarısı sonrasında sentezinin arttığı bilinmektedir. Prokalsitoninin üretimi, karaciğer, akciğer, pankreas, böbrek, bağırsak ve lökositlerde de meydana gelebilmekle birlikte bakteriyel enfeksiyonların yokluğunda bu dokulardaki üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (49). Virüslerden salınan interferon- α 'nın makrofajlar üzerinden TNF- α üretimini baskıladığı, bundan dolayı CRP gibi akut faz proteinlerinden farklı olarak viral enfeksiyon tablosunda prokalsitonin seviyelerinde önemli artışların olmadığı düşünülmektedir (50). Prokalsitonin seviyesi, uyarı ardından 6-12 saat içerisinde hızlıca yükselmekte, enfeksiyonun konakçı bağışıklık sistemi ya da antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınmasıyla 24 saat içinde yarılanmaktadır (51).

Nöroendokrin tümörlerde, enfeksiyöz olmayan sistemik inflamasyon durumlarında, ciddi enfeksiyonlarda, sepsis ve travma durumlarında da prokalsitonin seviyeleri yükselebilmektedir (50).

2.3.3. Ferritin

Ferritin, metabolizmadaki demir seviyesinin göstergesi olarak ölçülebilen bir demir depo proteinidir fakat aynı zamanda iyi tanınan bir inflamasyon belirtecidir. Ferritinin, özellikle aşırı hiperferritinemi durumunda, doğrudan immün supresif ve

proinflatuar etki yoluyla, sitokin fırtınasına katkıda bulunan bozulmuş bağışıklık yanıtının önemli bir aracısı olduğu düşünülmektedir (52).

COVID-19 vakalarında hiperferritineminin hastalık şiddetiyle ilişkisinden sorumlu mekanizmalar belirsizdir. Ancak bu durum için birkaç olasılık söz konusudur; IL-1 β , TNF- α , gibi proinflatuar sitokinlerin ve IL-6'nın ferritin sentezini artırması, enflatuar süreçlerde hücresele düzeyde oluşan hasarın hücre dışına ferritin geçişine sebep olarak serum ferritin düzeyini artırması, asidozda artan serbest oksijen radikallerinin, ferritine bağlı demiri serbestleştirmesi ve bu serbest demirin hücresele metabolizmada kullanılmasıyla hidroksil radikallerinin oluşması sonucu daha fazla doku hasarına neden olarak inflamasyonda kısır bir döngüye girilmesi COVID-19'daki hiperferritinemi için fikir vermektedir (53).

2.3.4. D-dimer

Çapraz bağlı fibrinin bir yıkım ürünü olan d-dimer, tromboz ya da hiperkoagülabilitenin duyarlı bir göstergesi olarak bilinmekte ve venöz tromboembolizm (VTE), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve diğer hastalıkların tanısında değerli rol oynamaktadır. Plazma seviyeleri çapraz bağlı fibrin oluşumundan yaklaşık iki saat sonra yükselmekteyken yarı ömrü yaklaşık olarak 8 saattir. Sağlıklı erişkinlerde plazma seviyeleri oldukça düşük seyretmekle birlikte normal kabul edilen referans aralığı 200- 500 ng/ml kadardır (54). Yaşın ilerlemesiyle d-dimer düzeyinin arttığı bilinmektedir. Kadınlarda d-dimer düzeyleri erkeklere oranla biraz daha yüksek seyretmektedir. Gebelik süresince d-dimer seviyeleri önemli ölçüde artmaktadır (55).

COVID-19 hastalığının şiddeti ile d-dimer seviyesi arasındaki ilişkiyi araştıran toplam beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; hastalığı şiddetli geçirenlerin plazma d-dimer seviyelerinin, şiddetli geçirmeyenlere oranla anlamlı olarak daha yüksek seyrettiği sonucuna varılmıştır (56). 343 COVID-19 vakasının incelendiği başka bir çalışmada ise mortalitenin, başvuru anındaki d-dimer düzeyi $\geq$ 2.0 μ g/ml olan hastalarda, d-dimer düzeyi $<$ 2.0 μ g/ml olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (57).

2.3.5. Yeni Nesil Biyobelirteçler

2.3.5.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı

Tam kan parametrelerinden mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile hesaplanan NLO, çeşitli koşullarda inflamasyon ve prognoz ile ilişkilendirilen, kolay ulaşılabilir bir değerdir. Yapılan araştırmalar sonucunda NLO'nun, majör kardiyak olaylarda mortalitenin sınıflandırılmasında, bazı malignitelerde prognostik faktör olarak, inflamatuvar ya da enfeksiyöz patolojilerin ve postoperatif komplikasyonların bir belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (58).

Çin'de COVID-19 tanılı 1004 vakanın dahil edildiği bir araştırmada, yüksek NLO'nun ağır hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (59). Toplam 19 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise NLO'nun, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda hastalık şiddeti ve mortalite konusunda iyi tahmin değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir (8).

2.3.5.2. Trombosit- Lenfosit Oranı (Platelet-Lenfosit Oranı (PLO))

Mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile hesaplanan PLO, asıl olarak sistemik inflamasyon düzeyini yansıtmaktadır. Daha önce yapılan araştırmalarda, PLO'nun, bazı kronik hastalıklar ve malignitelerle yakinen ilişkili olduğu ve PLO'daki artışın tümörün boyutu, lenf nodu invazyonu, uzak metastaz ve prognoz ile ilişkili olduğu ve toplum kökenli pnömoninin klinik tanısı için potansiyel inflamatuvar gösterge olarak kullanılabileceği saptanmıştır. Agregasyon ve inflamatuvar yolları birlikte yansıtması ve inflamatuvar süreci öngörmede tek başına trombosit ve lenfosit sayımından daha değerli olabilmesi sebebiyle biyolojik gösterge olarak PLO'yu kullanmanın daha avantajlı olacağı düşünülmektedir (60).

Yapılan bir meta-analizde COVID-19'u şiddetli geçiren vakaların PLO'sunun şiddetli geçirmeyen vakaların PLO'suna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (61). Toplam 998 hastanın dahil edildiği bir başka meta-analizde ise yüksek PLO değerinin şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

2.3.5.3. Monosit – Lenfosit Oranı (MLO)

Salgılamış olduğu sitokinler vasıtasıyla bağışıklık sisteminde aktif çalışan monositlerin, enfeksiyonlar ve inflamasyon süreçlerinde sayılarında artış olmaktadır. Nötrofillere benzer şekilde fagositoz yoluyla inflamatuvar yanıtta yer almaktadırlar. Monosit sayısının lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilen MLO yeni nesil biyobelirteçlerden biridir ve sistemik inflamasyonun tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (62).

45 tanesi yoğun bakım ünitesi (YBÜ) desteğine ihtiyaç duyan, toplam 191 COVID-19 tanılı hastanın dahil edildiği bir araştırmada, YBÜ’de takip edilen hastaların MLO’larının YBÜ dışında takip edilen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (12).

2.3.5.4. Ortalama Trombosit Hacmi – Trombosit Sayısı Oranı (MPV/PLT)

Ortalama trombosit hacmi (MPV)-trombosit sayısı oranı, yakın zamanda SARS-CoV-2’de prognostik bir belirteç olarak önerilmiştir. İnflamatuvar süreçlerde sitokinlerin aracılık ettiği trombopoietin sentezinin artması trombosit üretiminde artışa neden olmaktadır. MPV, kemik iliğinde megakaryositlerin çoğalmasını ve trombosit üretimini yansıtmaktadır. Dolaşımdaki genç trombositlerin ekspresyonundaki artış MPV’nin artışına sebep olmaktadır. Düşük trombosit sayısı varlığında megakaryositler bağışıklık sistemi tarafından, trombosit üretimi için uyarılmakta bunun sonucunda MPV artmaktadır (63).

2.3.5.5. Sistemik İmmün-Inflamatuvar İndeks (SII)

SII, periferik kandaki nötrofil sayısının trombosit sayısı ile çarpılıp lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilir. Konakçının, immün ve inflamatuvar durum dengesini kapsamlı biçimde özetlemektedir (64). SII, sepsis hastalarında prognostik bir gösterge olarak önerilmiştir (65). Ayrıca SII ‘nın, küçük hücreli akciğer kanseri ve hepatoselüler karsinomun prognozunu öngörmede yararı olduğu tespit edilmiştir (66,67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER

Mevcut araştırma, Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda ve İyi Klinik Uygulamalarında açıklanan ilkelere tam anlamıyla bağlı kalınarak yürütülmüştür. Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Tarih: 06/01/2022 ve Karar No: 19) (Bkz. EK 1).

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ

Çalışma tek merkezli, retrospektif, gözlemsel, kesitsel, tanımlayıcı bir araştırma şeklinde planlanmıştır. Çalışmamızın evrenini Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Pandemi Servislerinde 01.03.2020-01.03.2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gördüğü tespit edilen 8379 erişkin hasta oluşturmuştur. Mevcut evrenden %95 güvenle basit rastgele örneklem çekme metodu ile yapılan çalışmada ulaşmamız gereken örneklem sayısının en az 370 olduğu hesaplanmıştır. Bu doğrultuda çalışmamızın dahil edilme kriterlerini karşılayan 442 hastaya ulaşılmıştır. Hastaların pandemi servislerine kabulü sırasında alınan kan numunelerinden hemogram parametreleri ve bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirilerek elde edilen ham veriler aşağıda belirtilen istatistiksel metot/metotlar ile incelenmiştir.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18 yaşından büyük olan hastalar,
- SARS CoV-2 PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Polimerase Chain Reaction) (+) olan ya da SARS CoV-2 PCR (-) olup toraks tomografisi COVID 19 ile uyumlu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- 18 yaşından küçük olan hastalar,
- COVID-19 tanısı almamış hastalar,
- Dosyasına ulaşamayan veya eksik veri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI

Tekrarlayan yatışlarda ilk yatış çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bilgileri hastane elektronik bilgi sisteminden toplanmıştır. Laboratuvar tetkikleri arasından tam kan sayımı parametreleri ve bu parametrelerden hesaplanan NLO, MLO, PLO, MPV/PLT, SII oranları; ferritin, d-dimer, prokalsitonin ve CRP sonuçları kaydedilmiştir.

Çalışma kabul şartlarına uyan hastaların; yaş, cinsiyet, mevcut ek hastalıkları, servis yatış süreleri, sonlanım durumları (taburcu olma- vefat etme) kaydedilmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelenmiştir. Araştırmada değerlendirilen vakaların mevcut ek hastalıklarına göre CRP, prokalsitonin, ferritin ve d-dimer ortalamalarının, hastaların çıkış şekli ve hemogram parametrelerinin, vakaların sonlanım durumuna göre servis yatış sürelerinin, vakaların cinsiyete göre demografik özelliklerinin, vakaların mevcut ek hastalıklarına göre servis yatış sürelerinin ve yaş ortalamalarının karşılaştırılmaları Bağımsız Gruplar t testi ve Mann Whitney U testine göre yapılmıştır. Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süreleri ile CRP, prokalsitonin, ferritin ve d-dimer değerleri arasındaki, servis yatış süresi ile hemogram parametreleri arasındaki, vakaların yaşları ile servis yatış süreleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak incelenmiştir. Araştırmada değerlendirilen vakaların mevcut ek hastalıklarına göre sonlanım durumları oranlarının ve cinsiyete göre mevcut ek hastalıklarının oranlarının istatistiksel karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapılmıştır. Araştırmada değerlendiren kişilerin mortalite ile olası ilişkili değişkenlerin etkileri Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmiştir. Mortaliteye göre laboratuvar değerlerinin kesme puanları Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi ile incelenmiştir. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edilmiştir. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

01.03.2020-01.03.2021 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran, 18 yaşından büyük ve SARS CoV-2 PCR (+) olan ya da SARS CoV-2 PCR (-) olup toraks tomografisi COVID 19 ile uyumlu olan, hastaneye yatışı yapılmış, 442 hastaya ait tıbbi veriler incelenmiştir.

Tablo 3. Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş ortalamaları

	Ort.	SS.	Minimum	Maximum
Yaş	63,39	15,87	22,00	95,00

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma

Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş ortalamalarının $63,39 \pm 15,87$ (Min.=22,00-Maks. =95,00) olduğu bulunmuştur.

Tablo 4. Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyet özellikleri

	n	%
Erkek	239	54,1
Kadın	203	45,9

Araştırmada değerlendirilen vakaların 203'ünün (%45,9) kadın, 239'unun (54,1) erkek olduğu bulunmuştur.

Tablo 5. Araştırmada değerlendirilen vakaların mevcut ek hastalıkları

		n	%
DİİYABETES MELLİTUS	VAR	178	40,3
	YOK	264	59,7
HİPERTANSİYON	VAR	232	52,5
	YOK	210	47,5
KARDİYOYASKÜLER HASTALIK	VAR	121	27,4
	YOK	321	72,6
KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI	VAR	48	10,9
	YOK	394	89,1
KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI	VAR	62	14,0
	YOK	380	86,0

MALİGNİTE	VAR	34	7,7
	YOK	408	92,3
EK HASTALIK	VAR	315	71,3
	YOK	127	28,7

Araştırmadaki vakalar ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; 178’inde (%40,3) diyabetes mellitus, 232’sinde (%52,5) hipertansiyon, 121’inde (%27,4) kardiyovasküler hastalık, 48’inde (%10,9) kronik böbrek hastalıkları, 62’sinde (%14,0) kronik solunum yolu hastalıkları, 34’ünde (%7,7) malignite olduğu tespit edilmiştir. Araştırmada değerlendirilen vakaların 315’inin (%71,3) mevcut ek hastalıklardan en az birine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6. Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış sürelerinin ortalamaları

	Ort.	SS.	Minimum	Maximum
Servis Yatış Süresi	9,60	6,78	1,00	45,00

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma

Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süresi ortalamalarının $9,60 \pm 6,78$ (Min.=1,00-Maks. =45,00) gün olduğu bulunmuştur.

Tablo 7. Araştırmada değerlendirilen vakaların sonlanım durumları

	n	%
Taburcu	355	80,3
Vefat	21	4,8
Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) çıkışı taburculuk	13	2,9
YBÜ’ye alındıktan sonra vefat	53	12,0

Araştırmada değerlendirilen vakaların 355’inin (%80,3) pandemi servislerinde takip ve tedavisi bittikten sonra taburcu olduğu, 21’inin (%4,8) pandemi servislerinde takip ve tedavisi sürerken vefat ettiği tespit edilirken; toplam 66 hastanın YBÜ desteğine ihtiyaç duyduğu ve bu 66 hastanın 13’ünün (%2,9) YBÜ’deki takip ve tedavisi bittikten sonra taburcu olduğu, 53’ünün (%12,0) ise YBÜ’deki takibi sırasında vefat ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 8. Araştırmada değerlendirilen vakaların CRP, Prokalsitonin, Ferritin ve D-Dimer değerlerinin ortalamaları

	Ort.	SS.	Minimum	Maximum
CRP (0-5 mg/L)	105,96	82,16	,22	404,45
PROKALSİTONİN (0,02-0,5 ng/ml)	1,48	8,15	,01	100,00
FERRİTİN (23,9-336,2 ng/ml)	476,35	567,18	7,30	5174,00
D-DİMER (0,0-0,5 ug FEU/mL)	1,01	1,54	,01	12,12

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma

Araştırmada değerlendirilen vakaların CRP ($105,96 \pm 82,16$), prokalsitonin ($1,48 \pm 8,15$), ferritin ($476,35 \pm 567,18$) ve d-dimer ($1,01 \pm 1,54$) değerleri ortalamalarının bu parametrelerin referans aralıklarına göre belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 9. Araştırmada değerlendirilen vakaların hemogram parametrelerinin ve yeni nesil biyobelirteçlerin ortalamaları

	Ort.	SS.	Minimum	Maximum
WBC ($4-10 * 10^3/uL$)	8,44	5,19	,73	59,99
NEU% (50-70 %)	76,97	13,06	4,50	97,30
MO# ($0,12- 1,2 * 10^3/uL$)	,46	,30	,01	2,20
LY% (20-40 %)	16,26	11,01	1,60	93,50
EOS% (0,5-5 %)	,46	,90	,00	6,20
BASO# ($0- 0,1 * 10^3/uL$)	,09	,14	,00	1,00
NEU# ($2-7 * 10^3/uL$)	6,62	4,16	,03	22,87
MO% (3-12 %)	6,15	3,73	,10	30,40
LY# ($0,8-4 * 10^3/uL$)	1,32	2,91	,10	56,10
EOS# ($0,02- 0,5 * 10^3/uL$)	,03	,07	,00	,47
BASO% (0-1 %)	,10	,27	,00	4,70
RBC ($4-5,5 * 10^6/uL$)	4,29	,71	2,21	6,85
HGB (12-16 g/dL)	12,31	2,09	6,40	21,30
HCT (40-54 %)	37,24	5,99	19,90	67,60
MCV (80-100 fl)	87,17	6,35	66,10	110,90
MCH (27-34 pg)	28,78	2,45	19,40	42,10
MCHC (32-36 g/dL)	33,00	1,09	28,40	38,00
RDW (11-16 %)	14,32	2,15	11,70	37,00
PLT ($100- 400 * 10^3/uL$)	234,50	102,99	30,00	745,00
MPV (6,5-12 fl)	10,58	1,22	4,90	14,10
PCT (0,108- 0,282 %)	,24	,10	,04	,72

PDW (15-17 %)	15,39	2,04	8,00	20,40
NLO (0,5- 8,75)	8,13	7,70	,05	59,24
PLO (25- 500)	286,31	230,95	2,82	1691,30
MPV/PLT (0,016- 0,12)	,06	,04	,01	,41
MLO (0,03- 1,5)	,48	,37	,00	4,00
SII (50- 3500 * 10 ³)	2098,50	2622,73	2,06	16645,12

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma, NEU%: Nötrofil Yüzdesi, MO#: Mutlak Monosit Sayısı, LY%: Lenfosit Yüzdesi, EOS%: Eozinofil Yüzdesi, BASO#: Mutlak Bazofil Sayısı, NEU#: Mutlak Nötrofil Sayısı, MO%: Monosit Yüzdesi, LY#: Mutlak Lenfosit Sayısı, EOS#: Mutlak Eozinofil Sayısı, BASO%: Bazofil Yüzdesi, RBC: Eritrosit, HGB: Hemogloblin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemogloblin, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemogloblin Konsantrasyonu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PLT: Platelet (Trombosit), MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Plateletkrik, PDW: Platelet Dağılım Genişliği

Araştırmada değerlendirilen vakaların hemogram parametreleri ve yeni nesil biyobelirteçlerin ortalamaları değerlendirilip laboratuvar referans aralıkları ile kıyaslandığında nötrofil yüzdesi ortalamalarının (76,97±13,06) arttığı; lenfosit yüzdesi (16,26±11,01), eozinofil yüzdesi (0,46±0,90) ve hematokrit değerleri (37,24±5,99) ortalamalarının ise azaldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte araştırmadaki vakaların RDW değerleri ortalamalarının 14,32±2,15, MPV değerleri ortalamalarının 10,58±1,22, NLO ortalamalarının 8,13±7,70, MPV/PLT oranı ortalamalarının 0,06±0,04 ve MLO ortalamalarının 0,48±0,37 olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 10. Vakaların sonlanım durumlarının hemogram parametreleri, biyobelirteçler ve biyokimyasal parametrelerle karşılaştırılması

	Sonlanım Durumu							
	Taburcu			Vefat				
	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75		
CRP	82,74	34,33	150,00	132,22	68,50	173,81	,002a	
PROKALSİTONİN	,09	,05	,26	,34	,11	1,55	<,001b	
FERRİTİN	266,55	124,90	479,50	478,20	231,80	1246,40	<,001b	
D-DİMER	,50	,22	,98	,69	,41	1,64	,001b	
WBC	7,00	5,28	10,13	7,06	5,04	10,24	,942b	
NEU%	78,45	68,45	86,60	81,40	74,30	88,00	,024b	
MO#	,43	,25	,58	,39	,27	,59	,882b	

LY%	14,65	8,75	22,80	10,65	6,40	19,30	,006b
EOS%	,10	,00	,45	,00	,00	,20	,028b
BASO#	,04	,00	,10	,01	,00	,10	,009b
NEU#	5,31	3,74	8,57	5,85	3,78	8,64	,438b
MO%	5,70	3,60	7,90	5,80	3,70	7,40	,896b
LY#	1,02	,68	1,48	,72	,54	1,14	,002b
EOS#	,01	,00	,04	,00	,00	,02	,063b
BASO%	,01	,00	,10	,00	,00	,10	,006b
RBC	4,28	3,87	4,78	4,39	3,75	4,89	,676a
HGB	12,30	10,95	13,60	12,45	10,80	14,20	,643a
HCT	37,40	33,50	41,25	37,60	32,80	42,20	,575a
MCV	86,90	83,55	91,00	88,40	83,50	91,30	,488b
MCH	28,90	27,50	30,20	29,10	27,50	30,30	,620b
MCHC	33,15	32,45	33,70	32,90	32,40	33,90	,872b
RDW	13,60	13,00	14,70	14,30	13,70	16,20	<,001b
PLT	218,00	174,00	281,00	185,50	127,00	269,00	,004b
MPV	10,50	9,70	11,30	10,80	9,90	11,60	,035a
PCT	,23	,19	,29	,20	,14	,28	,016b
PDW	16,20	15,55	16,50	16,30	15,30	16,70	,147b
NLO	5,28	3,07	9,81	7,94	3,80	13,80	,008b
PLO	209,53	146,46	337,90	211,98	154,72	402,22	,437b
MPV/PLT	,05	,04	,06	,06	,04	,09	,001b
MLO	,38	,26	,55	,45	,31	,80	,006b
SII	1165,75	623,46	2373,31	1377,35	599,41	3255,28	,431b

a=Bağımsız Gruplar t testi, b=Mann Whitney U testi.

Mann Whitney U testine göre sonlanımı vefat olan hastaların prokalsitonin, ferritin, d-dimer, NEU%, BASO%, RDW, NLO, MPV/PLT, MLO medyan değerlerinin sonlanımı taburcu olan hastaların prokalsitonin, ferritin, d-dimer, NEU%, BASO%, RDW, NLO, MPV/PLT, MLO medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,005$) bulunmuştur.

Mann Whitney U testine göre sonlanımı taburcu olan hastaların LY%, EOS%, BASO#, PCT, PLT, LY# medyan değerlerinin, sonlanımı vefat olan

hastaların LY%, EOS%, BASO#, PCT, PLT, LY#, medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,005$) bulunmuştur.

Bağımsız Gruplar t testine göre sonlanımı vefat olan hastaların CRP, MPV medyan değerlerinin, sonlanımı taburcu olan hastaların CRP, MPV medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,005$) bulunmuştur.

Tablo 11. Araştırmada değerlendirilen vakaların mevcut ek hastalıklarına göre CRP, Prokalsitonin, Ferritin ve D-Dimer ortalamaların karşılaştırılması

		CRP (0-5 mg/L)		PROCALSİTONİN (0,02-0,5 ng/ml)			FERRİTİN (23,9-336,2 ng/ml)			D-DİMER (0,0-0,5 ug FEU/mL)		
		Ort.	SS.	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75
DİYABETES MELLİTUS	VAR	120,42	85,79	,12	,06	,53	301,70	133,80	539,60	,57	,27	1,00
	YOK	96,20	78,28	,11	,05	,28	279,55	132,80	540,65	,53	,24	1,01
		0,002a		0,026b			0,633b			0,673b		
HİPERTANSİYON	VAR	105,91	83,11	,11	,06	,51	275,35	132,20	495,45	,57	,30	1,01
	YOK	106,00	81,29	,10	,05	,27	306,45	137,70	611,90	,50	,20	1,00
		0,991a		0,027b			0,260b			0,206b		
KARDİOVASKÜLER HASTALIK	VAR	112,83	86,36	,11	,05	,53	278,80	116,10	483,30	,67	,33	1,22
	YOK	103,36	80,50	,11	,05	,31	299,80	139,30	558,80	,49	,22	,97
		0,281a		0,375b			0,338b			0,015b		
KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI	VAR	115,14	85,17	,83	,17	2,15	764,70	186,40	1643,50	,79	,36	1,17
	YOK	104,84	81,82	,10	,05	,27	277,50	127,60	482,00	,52	,24	,98
		0,413a		<0,001b			<0,001b			0,057b		
KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI	VAR	88,16	81,73	,08	,04	,18	153,55	68,30	400,70	,57	,32	1,00
	YOK	108,86	81,97	,11	,05	,39	309,50	148,60	600,65	,53	,24	1,01
		0,066a		0,083b			<0,001b			0,461b		
MALİGNİTE	VAR	116,48	90,58	,15	,06	,84	323,15	191,80	1107,40	,79	,53	1,35
	YOK	105,08	81,48	,11	,05	,35	288,60	132,20	511,80	,52	,24	,98
		0,437a		0,180b			0,050b			0,003b		

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma, Med.=Medyan, a=Bağımsız Gruplar t testi, b=Mann Whitney U testi

Bağımsız Gruplar t testine göre DM hastalığı olan vakaların CRP değerinin ortalamalarının, DM hastalığı olmayan vakaların CRP değeri ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,002$) bulunmuştur.

Mann Whitney U testine göre DM, HT, kronik böbrek hastalıkları olan vakaların prokalsitonin medyan değerlerinin; DM, HT, kronik böbrek hastalıkları olmayan vakaların prokalsitonin medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,005$) bulunmuştur.

Mann Whitney U testine göre kronik böbrek hastalıkları veya malignitesi olan vakaların ferritin medyan değerlerinin, kronik böbrek hastalıkları veya malignitesi

olmayan vakaların ferritin medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,005$) bulunmuştur.

Mann Whitney U testine göre kronik solunum yolu hastalıkları olan vakaların ferritin medyan değerlerinin, kronik solunum yolu hastalıkları olmayan vakaların ferritin medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu ($p<0,001$) bulunmuştur.

Mann Whitney U testine göre kardiyovasküler hastalık veya malignitesi olan vakaların d-dimer medyan değerlerinin, kardiyovasküler hastalık veya malignitesi olmayan vakaların d-dimer medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,005$) bulunmuştur.

Tablo 12. Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süreleri ile CRP, Prokalsitonin, Ferritin ve D-Dimer değerleri arasındaki ilişki

		Servis Yatış Süresi (Gün)
CRP	rho	0,210
	p	<0,001
PROKALSİTONİN	rho	0,300
	p	<0,001
FERRİTİN	rho	0,230
	p	<0,001
D-DİMER	rho	0,145
	p	<0,002

r=Spearman Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizine göre araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süreleri ile CRP ($r=0,210$, $p<0,001$), prokalsitonin ($r=0,300$, $p<0,001$) ferritin ($r=0,230$, $p<0,001$), d-dimer ($r=0,145$, $p<0,002$) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur.

Tablo 13. Araştırmada değerlendirilen vakaların sonlanım durumuna göre servis yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Servis Yatış Süresi (Gün)			p
	Med	%25	%75	
Taburcu	7,00	5,00	11,00	<0,001
Vefat	14,00	9,00	18,00	

Med. =Medyan, Mann Whitney U testi,

Mann Whitney U testine göre vefat eden vakaların servis yatış süresi medyan değerlerinin, taburcu olan vakaların servis yatış süresi medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p<0,001$) bulunmuştur.

Tablo 14. Araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süresi ile hemogram parametreleri ve biyobelirteçler arasındaki ilişki

		Servis Yatış Süresi
WBC	rho	,018
	p	,700
NEU%	rho	,171
	p	<,001
MO#	rho	-,010
	p	,827
LY%	rho	-,195
	p	<,001
EOS%	rho	-,188
	p	<,001
BASO#	rho	-,083
	p	,082
NEU#	rho	,062
	p	,192
MO%	rho	-,043
	p	,366
LY#	rho	-,207
	p	<,001
EOS#	rho	-,174
	p	<,001
BASO%	rho	-,063
	p	,189
RBC	rho	-,059
	p	,215
HGB	rho	-,069
	p	,150
HCT	rho	-,064
	p	,180
MCV	rho	,038
	p	,426
MCH	rho	,034
	p	,482
MCHC	rho	-,032
	p	,498
RDW	rho	,168
	p	<,001
PLT	rho	-,116
	p	,015
MPV	rho	,078
	p	,102
PCT	rho	-,101

	p	,034
PDW	rho	,003
	p	,956
NLO	rho	,189
	p	<,001
PLO	rho	,106
	p	,027
MPV/PLT	rho	,126
	p	,008
MLO	rho	,193
	p	<,001
SII	rho	,113
	p	,017

r=Spearman Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizine göre araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süreleri ile NEU% ($r=0,171$, $p<0,001$), RDW ($r=0,168$, $p<0,001$), NLO ($r=0,189$, $p<0,001$), PLO ($r=0,106$, $p=0,027$), MPV/PLT ($r=0,126$, $p=0,008$), MLO ($r=0,193$, $p<0,001$), SII ($r=0,113$, $p=0,017$) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur.

Spearman Korelasyon Analizine göre araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süreleri ile LY% ($r=-0,195$, $p<0,001$), EOS% ($r=-0,188$, $p<0,001$), LY# ($r=-0,207$, $p<0,001$), EOS# ($r=-0,175$, $p<0,001$), Plt ($r=-0,116$, $p=0,015$), PCT ($r=0,101$, $p=0,034$) değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulunmuştur.

Tablo 15. Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyete göre mevcut ek hastalık, servis yatış süresi ve sonlanım durumlarının karşılaştırılması

		Erkek		Kadın		Analiz
Yaş (Ort./SS.)		61,26	16,00	65,89	15,38	0,002a
Servis Yatış Süresi (Med. /(%25-%75)		8,00	(5,00-13,00)	8,00	(5,00-11,00)	0,378b
SONLANIM DURUMU, (n/%)	Taburcu	192	80,3	176	86,7	0,074c
	Vefat	47	19,7	27	13,3	
DİYABETES MELLİTÜS, (n/%)	Yok	158	66,1	106	52,2	0,003c
	Var	81	33,9	97	47,8	
HİPERTANSİYON, (n/%)	Yok	134	56,1	76	37,4	<0,001c
	Var	105	43,9	127	62,6	
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK, (n/%)	Yok	179	74,9	142	70,0	0,245c
	Var	60	25,1	61	30,0	
KRONİK BÖBREK	Yok	212	88,7	182	89,7	0,748c

HASTALIKLARI, (n/%)	Var	27	11,3	21	10,3	
KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI, (n/%)	Yok	209	87,4	171	84,2	0,333c
	Var	30	12,6	32	15,8	
MALİGNİTE, (n/%)	Yok	219	91,6	189	93,1	0,563c
	Var	20	8,4	14	6,9	

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma, a=Bağımsız Gruplar t testi, b=Mann Whitney U test, c=Ki-Kare Analizi

Bağımsız Gruplar t testine göre kadın hastaların yaş ortalamalarının ($65,89 \pm 15,38$), erkek hastaların yaş ortalamalarından ($61,26 \pm 16,00$) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,002$) bulunmuştur.

Ki-Kare analizine göre, kadın hastaların DM'li olma oranlarının, erkek hastaların DM'li olma oranlarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,003$) bulunmuştur.

Ki-Kare analizine göre, kadın hastaların HT'li olma oranlarının, erkek hastaların HT'li olma oranlarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p<0,001$) bulunmuştur.

Tablo 16. Araştırmada değerlendirilen vakaların yaşları ile servis yatış süreleri arasındaki ilişki

		Servis Yatış Süresi
Yaş	rho	0,243
	p	<0,001

rho=Spearman Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizine göre araştırmada değerlendirilen vakaların servis yatış süreleri ile yaşları arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu ($r=0,243$, $p<0,001$) bulunmuştur.

Tablo 17. Vakaların mevcut ek hastalıklarına göre sonlanım durumlarının karşılaştırılması

		Taburcu		Vefat		p
		n	%	n	%	
DİYABETES MELLİTÜS	Yok	225	61,1	39	52,7	0,177
	Var	143	38,9	35	47,3	
HİPERTANSİYON	Yok	184	50,0	26	35,1	0,019
	Var	184	50,0	48	64,9	
KARDİYO VASKÜLER HASTALIK	Yok	272	73,9	49	66,2	0,175
	Var	96	26,1	25	33,8	
KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI	Yok	335	91,0	59	79,7	0,004
	Var	33	9,0	15	20,3	
KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI	Yok	317	86,1	63	85,1	0,820
	Var	51	13,9	11	14,9	
MALİGNİTE	Yok	345	93,8	63	85,1	0,011
	Var	23	6,3	11	14,9	

Ki-Kare Analizi Sonucu

Ki-Kare analizine göre vefat eden vakalardaki HT, kronik böbrek hastalıkları veya maligniteye sahip olma oranlarının, taburcu olan vakalardaki HT, kronik böbrek hastalıkları veya maligniteye sahip olma oranlarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p < 0,005$) bulunmuştur.

Tablo 18. Vakaların mevcut ek hastalıklarına göre servis yatış sürelerinin karşılaştırılması

		SERVİS YATIŞ SÜRESİ			p
		Med.	%25	%75	
DİYABETES MELLİTUS	Yok	7,00	5,00	11,00	0,024
	Var	9,00	5,00	13,00	
HİPERTANSİYON	Yok	7,00	5,00	10,00	<0,001
	Var	9,00	5,50	13,00	
KARDİYO VASKÜLER HASTALIK	Yok	8,00	5,00	11,00	0,343
	Var	9,00	5,00	12,00	
KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI	Yok	8,00	5,00	11,00	0,074
	Var	9,50	5,50	15,00	
KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI	Yok	8,00	5,00	11,00	0,080
	Var	10,00	6,00	13,00	
MALİGNİTE	Yok	8,00	5,00	11,00	0,109
	Var	9,00	6,00	14,00	

Mann Whitney U testi

Mann Whitney U testine göre DM'si olan vakaların servis yatış süresi medyan değerlerinin, DM'si olmayan vakaların servis yatış süresi medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,024$) bulunmuştur.

Mann Whitney U testine göre HT'si olan vakaların servis yatış süresi medyan değerlerinin, HT'si olmayan vakaların servis yatış süresi medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p<0,001$) bulunmuştur.

Tablo 19. Vakaların mevcut ek hastalıklarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması

		YAŞ		p
		Ort.	SS.	
DİYABETES MELLİTUS	Yok	60,57	17,64	<0,001
	Var	67,56	11,65	
HİPERTANSİYON	Yok	56,57	17,49	<0,001
	Var	69,56	11,12	
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK	Yok	60,57	16,61	<0,001
	Var	70,85	10,62	
KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI	Yok	63,06	16,17	0,209
	Var	66,10	12,98	
KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI	Yok	62,66	16,15	0,017
	Var	67,84	13,29	
MALİGNİTE	Yok	63,03	16,18	0,101
	Var	67,68	10,82	

Ort.=Ortalama, SS. =Standart Sapma, Bağımsız Gruplar t testi.

Bağımsız gruplar t testine göre DM, HT, kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalıkları olan vakaların yaş ortalamalarının, DM, HT, kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalıkları olmayan vakaların yaş ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p<0,001$) bulunmuştur.

Tablo 20. Vakalarda mortalite ile olası ilişkili değişkenler

	B	SH	Wald	df	p	OR	95% GA	
							AL	ÜL
YAŞ	,043	,012	13,631	1	<,001	1,044	1,020	1,068
CİNSİYET(Erkek)	,672	,297	5,121	1	,024	1,958	1,094	3,503
SERVİS YATIŞ SÜRESİ	,095	,018	26,671	1	<,001	1,100	1,061	1,140
DİYABETESMELLİTUS (YOK)	-,168	,305	,303	1	,582	,845	,464	1,538
HİPERTANSİYON (YOK)	-,070	,331	,044	1	,833	,933	,488	1,784
KARDİYOYASKÜLER HASTALIK (YOK)	-,090	,315	,082	1	,775	,914	,493	1,693
KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI (YOK)	-,849	,380	4,999	1	,025	,428	,203	,901
KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI (YOK)	,078	,388	,040	1	,841	1,081	,505	2,314
MALİGNİTE (YOK)	-,780	,445	3,071	1	,080	,458	,192	1,097

Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizi

SH=Standart Hata, GA=Güven Aralığı, AL=Alt Limit, ÜL=Üst Limit, Nagelkerke R²=0,15, X²=41,74, p<0,001

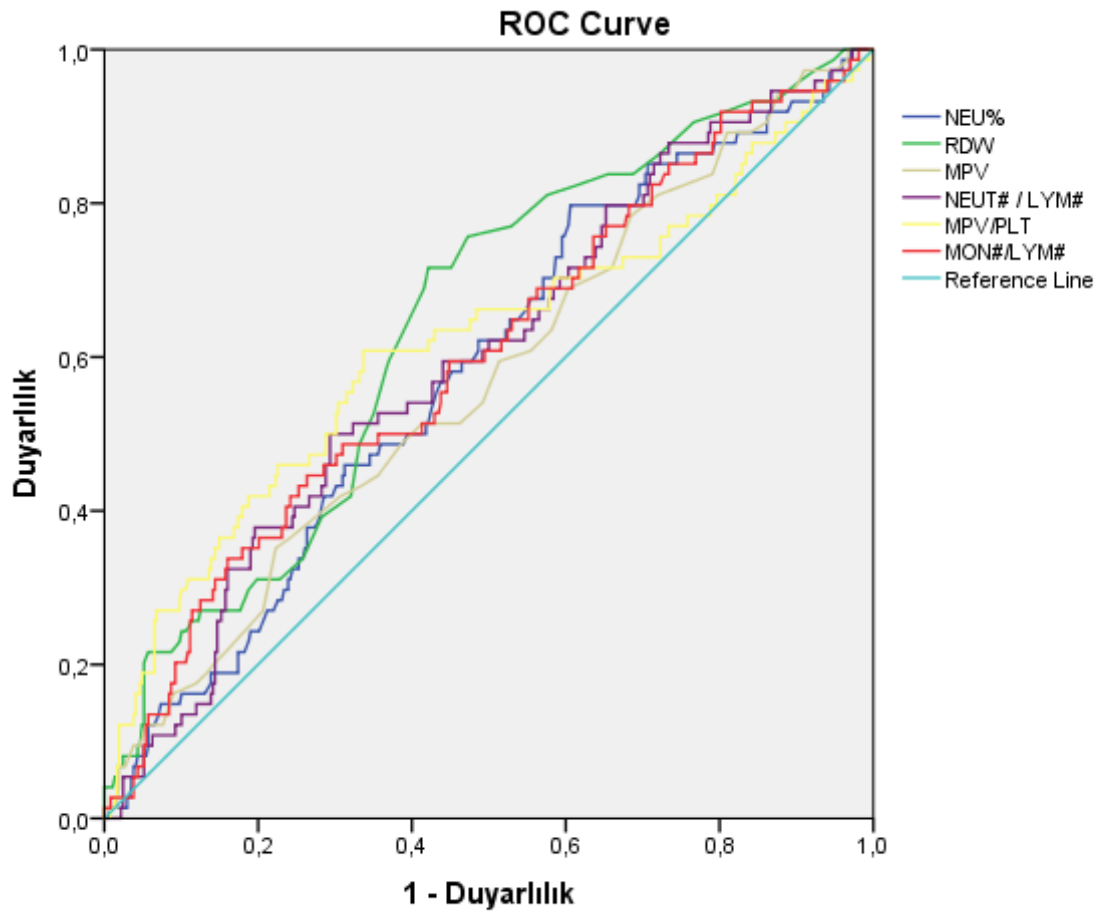
Araştırmada değerlendirilen vakalarda yaş artışının mortalite riskini 1,044 kat artırdığı (p<0,001, GA;1,020-1,068) bulunmuştur. Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizine göre erkek cinsiyetin, istatistiksel açıdan anlamlı seviyede, mortalite riskini 1,958 kat (p=0,024, GA;1,094-3,503) artırdığı bulunmuştur. Araştırmada değerlendirilen vakalarda servis yatış süresinin, istatistiksel açıdan anlamlı seviyede, 1,1 kat mortalite riskini artırdığı (p<0,001, GA;1,061-1,140) bulunmuştur. Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizine göre kronik böbrek hastalığı olmamasının vakalarda mortalite riskini istatistiksel açıdan anlamlı seviyede (OR=0,428, p=0,025, GA;0,203-0,901) azalttığı bulunmuştur.

Tablo 21. Mortalite durumuna göre kesme puanları

	EAA (AUC)	p	AL-ÜL	Kesme Puanı	Duyarlılık	Özgüllük
CRP	0,62	0,001	0,56-0,69	109,91	59,5	62,00
PROCALSİTONİN	0,71	<0,001	0,65-0,78	0,155	67,6	64,9
FERRİTİN	0,66	<0,001	0,59-0,73	330,05	59,5	59,0
D-DİMER	0,62	0,001	0,56-0,69	0,59	54,1	54,1
NEU%	0,58	0,024	0,51-0,65	80,25	56,8	56,3
LY%	0,40	0,006	0,33-0,47	13,55	43,2	43,5

EOS%	0,42	0,035	0,35-0,49	0,055	48,6	40,0
BASO#	0,41	0,011	0,33-0,48	0,005	59,5	73,6
LY#	0,38	0,002	0,31-0,46	0,865	39,2	37,8
BASO%	0,40	0,008	0,33-0,47	0,005	48,6	31,5
RDW	0,64	<0,001	0,58-0,71	14,05	62,2	61,7
Plt	0,40	0,004	0,32-0,47	209,5	40,5	45,4
MPV	0,57	0,060	0,50-0,64	10,75	51,4	58,7
PCT	0,41	0,016	0,33-0,49	0,225	43,2	47,6
NEUT# / LYM#	0,60	0,008	0,53-0,67	5,98	56,8	57,3
MPV/PLT	0,62	0,001	0,54-0,70	0,055	60,8	66,3
MON#/LYM#	0,60	0,006	0,53-67	0,407	58,1	55,4

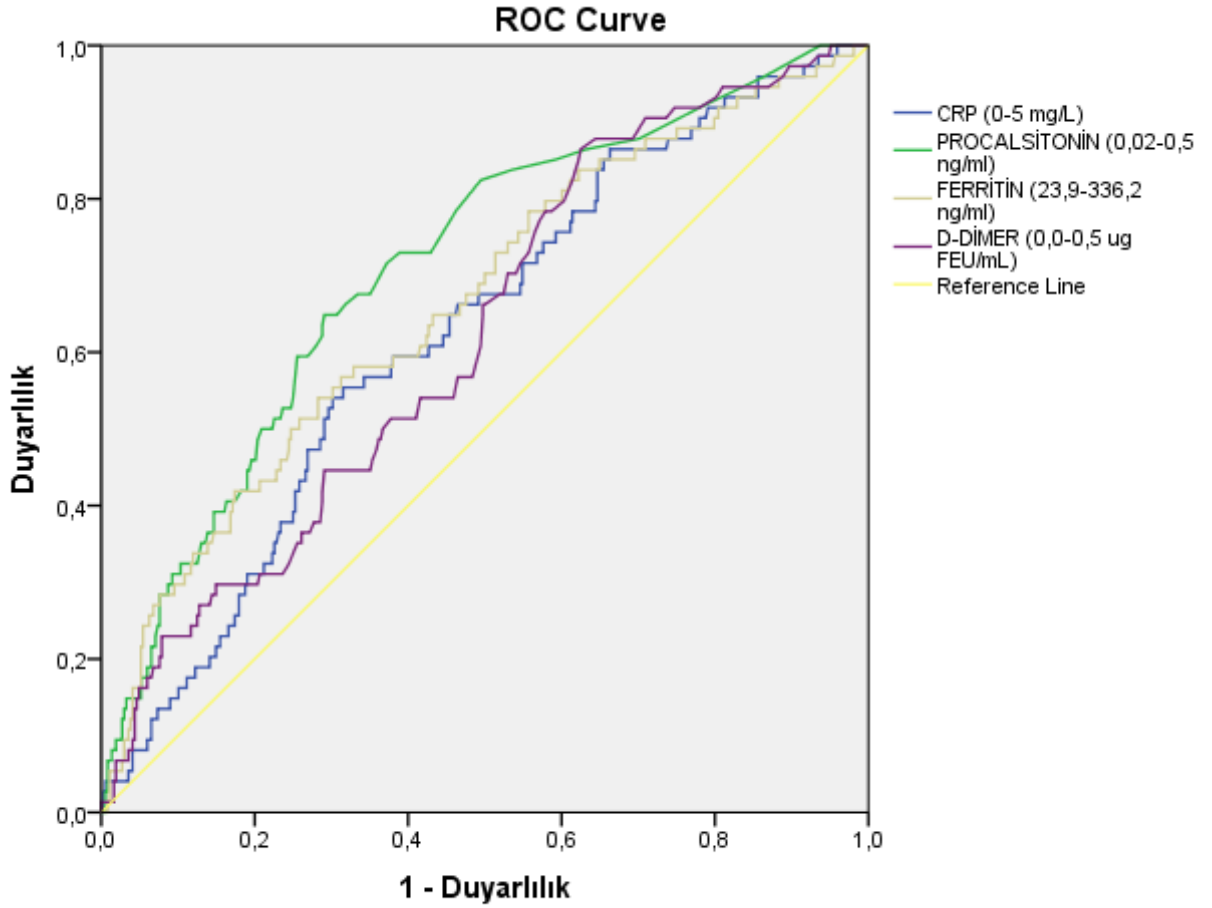
AL=Alt Limit, ÜL=Üst Limit, AUC=Eğri Altındaki Alan



Grafik 1. Mortalite durumuna göre hemogram parametreleri ile bağlantılı ROC Analizi sonuçları

ROC analizinde servis yatışı sırasındaki tetkik sonuçlarının mortaliteyi ön görmedeki rolü incelendiğinde NEU% (AUC=0,58, p=0,024, GA=0,51-0,65), RDW (AUC=0,64, p<0,001, GA=0,58-0,71), NLO (AUC=0,60, p=0,008, GA=0,53-0,67),

MPV/PLT (AUC=0,62, $p=0,001$, GA=0,54-0,70), MLO (AUC=0,60, $p=0,006$, GA=0,53-0,67) parametrelerinin mortaliteyi tahmin etmede anlamlı öngördürücü değeri olduğu fakat bu değerin zayıf düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 21) (Grafik 1).



Grafik 2. Mortalite durumuna göre biyokimyasal parametrelerle bağlantılı ROC Analizi sonuçları

ROC analizinde servis yatışı sırasındaki tetkik sonuçlarının mortaliteyi ön görmedeki rolü incelendiğinde CRP (AUC=0,62, $p=0,001$, GA=0,56-0,69), prokalsitonin (AUC=0,71, $p<0,001$, GA=0,65-0,78), ferritin (AUC=0,66, $p<0,001$, GA=0,59-0,73), d-dimer (AUC=0,62, $p=0,001$, GA=0,56-0,69) parametrelerinin mortaliteyi tahmin etmede anlamlı öngördürücü değeri olduğu fakat bu değerin CRP,

ferritin, d-dimer parametreleri için zayıf; prokalsitonin parametresi için orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 21) (Grafik 2).



5. TARTIŞMA

Bulaşıcı bir hastalık salgınının başlangıç dönemlerinde, uygun triyaj, uygun izolasyonun sağlanması ve kullanımı sınırlı olabilecek test kaynaklarını etkin kullanabilmek önemlidir. Periferik kan örneği ile çalışılan hemogram analizi, hızlı sonuçlanan, basit ve maliyet etkin bir test yöntemidir. Erkenden müdahale edebilmek için şiddetli ya da ölümcül COVID-19 riski altındaki hastaların hızlı tespit edilmesi gerektiğini, bunun için de hemogram analizi ve hemogram parametrelerinden türetilen oranları kullanmanın yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada, hastaların COVID-19 tanısıyla pandemi servislerine yatırıldıkları sırada yapılmış bazı tetkikleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen veriler bize MPV/PLT, RDW, NLO ve MLO değerlerinin, diğer hemogram parametreleriyle kıyaslandığında COVID-19'da kötü prognoz ve mortaliteyi öngörmeye daha yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda hemogram parametreleri dışında incelenen diğer değişkenlerden ferritin, d-dimer, CRP ve prokalsitonin değerlerinin de kötü prognoz ve mortalite üzerinde öngördürücü rolü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ileri yaş, erkek cinsiyet, uzun servis yatış süresi ve kronik böbrek hastalıklarının COVID-19'da kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir.

Araştırmamızda değerlendirdiğimiz 442 vakanın yaşları 22 ile 95 aralığında değişmekle birlikte yaş ortalamaları $63,39 \pm 15,87$ yıldır. Vakaların %45,9'u kadın, %54,1'i erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastalarımız HT, DM, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, kronik solunum yolu hastalıkları ve malignite öyküsü açısından incelendiğinde %71,3'ü belirtilen ek hastalıklardan en az birine sahiptir. Bu hastalıkların görülme yüzdeleri HT %52,5, DM %40,3, kardiyovasküler hastalıklar %27,4, kronik solunum yolu hastalıkları %14,0, kronik böbrek hastalıkları %10,9 ve malignite öyküsü %7,7 şeklindedir. Ortalama servis yatış süresi (SYS) $9,60 \pm 6,78$ gündür. Vakaların sonlanım şekli incelendiğinde %80,3'ü servis takipleri sonrasında taburcu edilmiş, %4,8'i servis takipleri sırasında vefat etmiş, %2,9'u YBÜ'ye sevki sonrasında YBÜ'den taburcu edilmiş ve %12'si YBÜ'ye sevki sonrası YBÜ'de vefat etmiştir.

Bazı çalışmalar, artan prokalsitonin düzeylerinin COVID-19 hastalığının şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir (5,68–70). Dört çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde ise yükselen prokalsitonin seviyelerinin yaklaşık beş kat daha yüksek şiddetli COVID-19 hastalığı riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (71). Çalışmamızda vefat eden hastaların prokalsitonin düzeylerinin taburcu olan hastaların prokalsitonin düzeylerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum prokalsitoninin hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini ve COVID-19'lu hastaların ciddiyetinin belirlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Çin’ de yapılan, 147 COVID-19 vakasını içeren bir çalışmada, şiddetli hastalığı olan vakaların serum ferritin düzeylerinin şiddetli hastalığı olmayan vakaların serum ferritin düzeylerine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (53). 10.614 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir meta analizde, yine şiddetli hastalığı olan hastaların ferritin seviyeleri şiddetli olmayan hastaların ferritin seviyeleri ile karşılaştırıldığında, şiddetli hastalığı olanlarda ferritin düzeylerinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (72). Çalışmamızda vefat eden hastaların ferritin düzeylerinin taburcu olan hastaların ferritin düzeylerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum ferritin seviyelerinin, prognozu değerlendirmek için öngördürücü olduğunu ve klinikte hastalığın kötüleşmesinin takibinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Güncel çalışmamızda vefat eden hastaların d-dimer düzeylerinin taburcu olan hastaların d-dimer düzeylerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yüksek d-dimer seviyeleri ile hastalık şiddetinin ilişkisinin incelendiği bir meta analizde, şiddetli COVID-19 hastalarında d-dimer düzeylerinin şiddetli olmayan hastalara göre daha yüksek seyrettiği bulunmuştur (56). Bir başka çalışmada COVID-19 hastalarında d-dimer seviyesinin 2.0 µg/mL’ den yüksek olmasının mortaliteyi öngörebilir olduğu saptanmış ve COVID-19’un yönetiminde d-dimer seviyelerinin yararlı bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (57).

3.basamak bir merkezin YBÜ’sünde COVID-19 hastalarında mortalite için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, vefat eden hastaların nötrofil yüzdeleri, sağ kalan hastalara göre daha yüksek; lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdelерinin ise sağ kalan hastalarla kıyaslandığında vefat eden hastalarda daha düşük olduğu

bulunmuştur (73). Roma’da gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında, COVID-19 nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastaların tam kan sayımı parametreleri incelenmiş ve hayatını kaybeden hastaların sağ kalan hastalara göre daha düşük lenfosit sayısı, daha yüksek RDW değerleri olduğu; trombositopeni ve artan MPV değerlerinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (74). Bizim çalışmamızda vefat eden hastaların nötrofil yüzdelерinin, RDW ve MPV değerlerinin taburcu olan hastaların değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ayrıca taburcu olan hastaların trombosit sayısı, lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdelерinin vefat eden hastaların değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Literatürde COVID-19 vakalarında NLO değeri nin mortalite üzerindeki etkisinin incelendiği birçok çalışma olmakla birlikte çalışmaların farklı NLO değeri leri ortaya çıkardığı görülmüştür. Örneğin; Liu ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarında NLO’nun mortalite ile ilişkisini incelediği çalışmasında, NLO’daki artışın mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (75). Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise hayatta kalan hastalarla vefat edenler kıyaslandığında hayatta kalan hastaların daha yüksek NLO’ya sahip olduğu görülmüştür (63). Çalışmamızın sonucunun Liu ve arkadaşlarının çalışmasını desteklediği ve vefat eden hastaların NLO değeri leri nin, taburcu olan hastaların NLO değeri leri nden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bazı çalışmalarda, kritik hastalarda MPV ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon ilişkisi olduğu gösterilmiştir (76,77). Trombosit sayısı ve MPV kombinasyonunun, tek başına trombosit sayısı ya da MPV’den klinik olarak daha anlamlı olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (77,78). Çin’de gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek MPV/PLT düzeylerinin şiddetli COVID-19 pnömonisi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (13). COVID-19 hastalarında MPV/PLT düzeylerinin incelendiği bir başka araştırmada ise vefat edenler ile sağ kalan hastaların MPV/PLT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (63). Çalışmamızda vefat eden hastaların MPV/PLT düzeylerinin, taburcu olan hastaların değeri leri nden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumda çalışmamız yüksek

MPV/PLT düzeylerinin kötü prognozla ilişkilendirildiği çalışmaları desteklemektedir. Ancak literatürde bu konu ile ilgili az sayıda araştırma bulunmakta olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu da düşünülmektedir.

Serum biyokimyasal analizi ve tam kan sayımı analizi, klinikte yaygın olarak kullanılan; kullanımı kolay ve hızlı sonuçlanan, düşük maliyetli kan testleridir. COVID-19'un şiddetinin tahmin edilmesinde bu rutin testlerden üretilmiş; NLO, MLO, PLO gibi çeşitli inflamatuvar biyobelirteçler kullanılmaktadır (9,10). Citu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle yatırılan hastalardan vefat edenlerde sağ kalan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek MLO değerleri olduğu bulunmuş ve MLO'nun mortalite için ön gördürücü olduğu tespit edilmiştir (79). Ekvador'da COVID-19 tanısı alan 3280 hastanın incelendiği çalışmada, şiddetli hastalığı olan ve vefat eden hastaların MLO değerlerinin şiddetli olmayan ve sağ kalan hastaların MLO değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (80). Çalışmamızda vefat eden hastaların MLO değerlerinin, taburcu olan hastaların değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Literatürde CRP yüksekliğinin, COVID-19'un şiddetli hastalık ve ölüm gibi olumsuz sonuçlarıyla ilişkilendirildiği çok fazla sayıda çalışma bulunmaktadır (81–84). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, plazma CRP seviyeleri ile COVID-19 pnömonisinin şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (82). Toplam 16 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden hastaların sağ kalan hastalara kıyasla, önemli ölçüde daha yüksek CRP konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (84). Araştırmamızda, vefat eden hastaların CRP değerlerinin, taburcu olan hastaların CRP değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum çalışmamızın sonucunun literatürdeki diğer çalışmalar ile örtüştüğünü sergilemektedir.

Yardımcı T hücre (Th) yanıtlarının indükleyicileri arasında olan bazofiller ve mast hücreleri, alerji ve parazitlere karşı koruyucu yanıtta önemli bir role sahip olmasının yanında bazofillerin, SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık yanıtı üzerinde aktif bir rolü düşünülmektedir. Hastalığın akut dönemindeki bazofil sayısının, iyileşme dönemine göre daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün derecesinin virüse karşı antikor

yanıt oluşmasında önemli olduğu saptanmıştır (85). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda bazofil sayısındaki ilerleyici artış, COVID-19'un ölümcül sonuçları için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (86). Çalışmamızda taburcu olan hastaların bazofil sayısının vefat eden hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşın vefat eden hastaların bazofil yüzdelerinin taburcu olan hastaların bazofil yüzdelerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatür incelendiğinde COVID-19 hastalarında bazofil sayısı ve yüzdesinin prognoz üzerine etkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma olduğunu görmekle birlikte daha büyük popülasyonlarda farklı araştırmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Zhou ve arkadaşları DM'yi, COVID-19'un kötü prognozu ile bağlantılı komorbiditelerden biri olarak tanımlamıştır (87). İnflamatuvar biyobelirteçlerin diyabetik olan ve olmayan COVID-19 hastaları üzerindeki etkisinin incelendiği bir meta analizde; diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek serum CRP değerlerine sahip olduğu bulunmuştur (88). Araştırmamızda DM hastalığı olan vakaların CRP değerlerinin, DM hastalığı olmayan vakaların CRP değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Elamari ve arkadaşlarının diyabetli COVID-19 hastalarının özelliklerini incelediği çalışmasında, DM hastalığı olan vakaların prokalsitonin düzeylerinin DM hastalığı olmayan vakalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (89). Tek merkezli retrospektif bir çalışmada, HT tanılı COVID-19 hastaları ile HT tanısı olmayan COVID-19 hastalarının inflamatuvar parametreleri incelenmiş ve hipertansif hasta grubunun prokalsitonin seviyeleri, hipertansif olmayan hasta grubuna göre anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (90). Cheng ve arkadaşlarının COVID-19 tanısıyla hastaneye kabul edilen vakalarda yaptıkları çalışmada, böbrek hastalığı olan vakaların prokalsitonin düzeylerinin böbrek fonksiyonları doğal olan vakaların prokalsitonin değerlerine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (91). Çalışmamızda DM, HT, kronik böbrek hastalıkları olan vakaların prokalsitonin değerlerinin; DM, HT, kronik böbrek hastalıkları olmayan vakaların prokalsitonin değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Fizyolojik koşullarda serum prokalsitonin seviyeleri oldukça

düşük konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte endotoksin ya da sitokinlerin uyarısı sonrasında sentezinin arttığı bilinmektedir (49). HT, DM gibi birçok dokuyu etkileyen hastalıkların ya da sistemik regülasyonda oldukça önemli rolü olan böbreklerin herhangi bir nedenle hasarlanmasının sistemik inflamasyona sebep olabileceğini; bu nedenle bahsedilen komorbiditeleri olan COVID-19 hastalarının serum prokalsitonin seviyelerinin daha yüksek seyrettiğini düşünmekteyiz.

Serum ferritin, akut ve kronik inflamasyon sürecinin bir göstergesi olarak tanımlanmıştır ve COVID-19, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit gibi çok sayıda inflamatuvar süreçte ferritin seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir (72,92–95). Aynı zamanda birçok kanser türünde de demir ve ferritin düzeylerinin anormal seyrettiği bilinmektedir (96). Serum ferritin ve mortalite arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada, böbrek hastalıklarında, farklı medyan seviyelerine rağmen incelenen 3 bölgede (Japonya, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)), yükselen ferritin seviyelerinin yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (97). Branko ve arkadaşları COVID-19 tanılı kronik böbrek hastalarında yüksek ferritin seviyelerinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kanıtlamışlardır (98). Başka bir çalışmada böbrek nakli alıcısı olup COVID-19 nedeniyle hastanede tedavi edilen vakaların ferritin değerlerinin, böbrek nakli olmayan COVID-19 hastalarının ferritin değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır (99). 2665 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada malignitesi olan hastaların ferritin değerlerinin malignitesi olmayan hastaların değerlerine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (100). Araştırmamızda kronik böbrek hastalıkları veya malignitesi olan vakaların ferritin değerlerinin, kronik böbrek hastalıkları veya malignitesi olmayan vakaların ferritin değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Marron ve arkadaşları çalışmalarında, KOAH ya da amfizem tanılı COVID-19 hastaları ile KOAH ya da amfizem tanısı olmayan COVID-19 hastalarının ferritin değerlerini kıyaslamış ve her iki grubun ferritin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamamıştır (101). Çalışmamızda kronik solunum yolu hastalığı olan vakaların ferritin değerlerinin, kronik solunum yolu hastalığı olmayan vakaların ferritin değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Serum ferritin düzeyleri ile akciğer fonksiyonları arasındaki

nedenselliği ve bunların COVID-19 mortalitesindeki rolünü netleştirmek için ileriye dönük daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Çapraz bağlı fibrinin bir yıkım ürünü olan d-dimer, tromboz ya da hiperkoagülabilitenin duyarlı bir göstergesi olarak bilinmekte ve venöz tromboembolizm, yaygın damar içi pıhtılaşma ve diğer hastalıkların tanısında değerli rol oynamaktadır (54). Meng ve arkadaşlarının çalışmasında; malignitesi olan COVID-19 hastalarının d-dimer düzeyleri ile malignitesi olmayan COVID-19 hastalarının d-dimer düzeyleri kıyaslanmış ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilememiştir (100). Bir başka çalışmada COVID-19 hastalarında koroner kalp hastalığı, hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarına sahip olmanın d-dimer düzeylerini etkileyerek hastaların prognozunu etkilediği sonucuna varılmıştır (102). Yapmış olduğumuz çalışmanın sonucunda kardiyovasküler hastalık veya malignitesi olan vakaların d-dimer seviyelerinin, kardiyovasküler hastalık veya malignitesi olmayan vakaların d-dimer seviyelerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. D-dimer düzeylerinin kardiyovasküler sistem hastalıkları ve maligniteler de dahil birçok hastalıkta yükseldiği bilinmektedir (103). Çalışmamız COVID-19 hastalarında bahsi geçen hastalıklarda d-dimer seviyelerini inceleyerek literatüre katkıda bulunmuştur.

COVID-19 nedeniyle hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların SYS; hastalığın şiddeti ve klinik seyri etkileyebilecek komorbiditelerin varlığı, hastanın bakım veren sağlık çalışanları ile iş birliği içinde olması, hasta yakınlarının tutum ve davranışları gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Wang ve arkadaşları çalışmalarında, COVID-19 nedeni ile hastanede tedavi edilen vakaların ortalama SYS'lerinin 10 gün olduğunu tespit etmişlerdir (69). Wuhan' da gerçekleştirilen 114 COVID-19 hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada şiddetli hastalık grubundaki vakaların hastanede kalış süresinin, hafif- orta hastalık grubundaki vakalardan daha uzun olduğu tespit edilmiştir (104). Liu ve arkadaşları, COVID-19 vakalarında hastalık şiddeti ve hastanede kalış süresi ile ilişkili risk faktörlerini inceledikleri araştırmalarında, hafif ya da orta dereceli hastalığı olan vakaların şiddetli vakalara göre daha kısa sürede taburcu edildiğini, aynı çalışmada hastanede kalış süresi ile CRP ve d-dimer değerleri arasında korelasyon ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir (105). Güncel çalışmamızda değerlendirdiğimiz vakaların SYS'lerinin 1 ile 45 gün

aralığında olmakla beraber ortalama $9,60 \pm 6,78$ gün olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda vefat eden vakaların SYS'lerinin, taburcu olan vakaların SYS'lerinden daha uzun olduğu ve vakaların SYS'leri ile CRP, prokalsitonin, ferritin, d-dimer seviyeleri arasında anlamlı seviyede pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Fizyolojik ya da patolojik birçok durumda serum seviyeleri artan ve aynı zamanda vücudumuzun inflamasyona karşı yanıtını gösteren CRP, ferritin, prokalsitonin gibi akut faz reaktanları ve tromboza yatkınlığı gösteren d-dimerin, COVID-19 vakalarında hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır (5,53,56,57,68–72,81–84). SYS'nin uzamasını da kötü prognoz ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (104,105). Literatürdeki çalışmaların bazılarına benzer şekilde araştırmamız, uzun SYS'nin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiş olsa dahi, hastanede kalış süresinin hastalık şiddeti dışında çevresel faktörlerden de etkilenebileceğini akılda tutmanın faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Xue ve arkadaşlarının çalışmasında, hastanede kalış süresi ile NLO ve lenfosit – monosit oranı (LMO) arasında pozitif korelasyon ilişkisi olduğu; hastanede kalış süresi ile PLO ve SII arasında ise korelasyon ilişkisi bulunmadığı tespit edilmiştir (104). Liu ve arkadaşları, COVID-19 vakalarında hastalık şiddeti ve hastanede kalış süresi ile ilişkili risk faktörlerini inceledikleri araştırmalarında, lenfopenisi olan vakaların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğunu, aynı zamanda hastanede kalış süresi ile WBC ve nötrofil sayıları arasında korelasyon ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir (105). Araştırmamız sonucunda COVID-19 vakalarının SYS'leri ile nötrofil yüzdesi, RDW, NLO, PLO, MPV/PLT, MLO, SII değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon ilişkisi olduğu; lenfosit sayısı ve yüzdesi, eozinofil sayısı ve yüzdesi, trombosit sayısı, plateletkrik değerleri arasında ise negatif korelasyon ilişkisi olduğu bulunmuştur. Daha önce bahsedildiği üzere nötrofil yüzdesi, lenfosit ve trombosit sayıları; RDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MPV/PLT değerlerinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilendirildiği araştırmalar mevcuttur (13,73–75,79,80). Ülkemizde gerçekleştirilen bir araştırmanın sonucu NLO, SII ve PLO değerlerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14). Bulduğumuz bu veriler ile literatürdeki diğer çalışmaları birlikte yorumladığımızda, daha önce bahsettiğimiz hastanede kalış süresinin hastalık şiddeti ve kötü prognozla ilişkili olduğunu bir kez daha gözler önüne sermekteyiz.

Liu ve arkadaşları, COVID-19 vakalarında hastanede kalış süresi ve hastalara ait birtakım özellikleri birlikte değerlendirdiğinde; hastanede kalış süresi ile yaş, cinsiyet, DM ve HT gibi komorbiditelerin varlığının ilişkili olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda ise SYS ile yaşın korele olduğu; DM veya HT hastalığı olan bireylerin SYS'lerinin DM veya HT hastalığı olmayan bireylerden daha uzun olduğu bulunmuştur. Bulgularımızın yorumlanması örneklem büyüklüğü ile sınırlandırılabilir de bildiğimiz kadarıyla hastanede kalış süresinin birden fazla değişken ile (cinsiyet, mevcut ek hastalıklar, sonlanım durumu, kan tetkikleri) birlikte incelendiği en kapsamlı çalışma bize aittir. İleriye dönük yapılacak çalışmalarla birlikte çalışmamızın da literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Toplam 778.692 COVID-19 hastasının dahil edildiği Meksika'da yürütülen bir araştırmada, hastaların yaş ortalamalarının $44,5 \pm 16,7$ olduğu ve erkek hastaların yaş ortalamalarının $(45,2 \pm 16,8)$ kadın hastaların yaş ortalamalarından $(43,8 \pm 16,5)$ anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (106). Güncel çalışmamızda vakaların yaş ortalamalarının $63,39 \pm 15,87$ olduğu ve kadın hastaların yaş ortalamalarının erkek hastaların yaş ortalamalarından anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Birleşmiş Milletler 2020 verilerine göre, Türkiye nüfusunun ortalanca yaş değerinin 31,5 ve Meksika nüfusunun ortalanca yaş değerinin 29,2 olduğu tahmin edilmektedir (107,108). Bu bilgiler doğrultusunda Türkiye nüfusunun Meksika nüfusuna oranla daha yaşlı olabileceği veya Türkiye'de sağlık hizmetlerine erişimin her yaşta kolaylıkla mümkün olduğu buna bağlı olarak da çalışmamızdaki yaş ortalamasının daha yüksek tespit edildiği düşünülebilmektedir.

Jin ve arkadaşlarının COVID-19 vakalarında cinsiyet farklılıklarını inceledikleri çalışmalarında, kadın hastaların %0,5'inin, erkek hastaların %18,2'sinin DM tanısı ve kadın hastaların %19'unun, erkek hastaların ise %27,3'ünün HT tanısı olduğu tespit edilmiş fakat cinsiyetler arasında DM ve HT hastalıkları açısından önemli bir fark saptanmamıştır (109). COVID-19 hastalığına bağlı ölümlerin cinsiyet üzerindeki etkilerinin incelendiği bir araştırmada, vefat eden COVID-19 hastalarında cinsiyetler arasında DM hastalığı için anlamlı bir fark görülmezken, HT hastalığı kadınlar için anlamlı olarak daha yaygın olarak gözlenmiştir (110). Çalışmamızdaki vakalarda mevcut ek hastalıkların cinsiyet dağılımına baktığımızda, kadın hastalarda DM veya HT hastalıklarının erkek hastalara göre önemli ölçüde daha fazla görüldüğü

tespit edilmiştir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II' na (TURDEP-II Çalışması) göre; ülkemizde DM hastalığı prevalansının kadınlarda erkeklere göre bir miktar daha fazla olduğu görülse de cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine TURDEP-II Çalışmasında ülkemizde HT hastalığı prevalansının %30 civarında olduğu ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (111). Çalışmamız tek merkezli geriye dönük verilerin incelendiği bir çalışma olup sonuçlarımızın yorumlanmasını kısıtlasa da ileriye dönük çok merkezli çalışmalarla literatürün zenginleştirileceği kanaatindeyiz.

Enfeksiyonların genelinde olduğu gibi COVID-19 hastalığında da mevcut ek hastalıklar klinik seyri kötü yönde etkilemekte ve mortaliteyi artırmaktadır. Ersöz ve arkadaşları DM, HT, koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite öyküsü olan COVID-19 hastalarının YBÜ'ye sevk edilme oranlarını yüksek olarak bulurken; HT, kronik solunum yolu hastalığı ve malignite öyküsünün ölümle daha ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (112). On altı çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde HT, DM, kardiyovasküler sistem hastalıkları, KOAH ve KBY'nin COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (113). Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, araştırmamızdaki vefat eden vakalarda taburcu edilen vakalara göre malignite öyküsü, kronik böbrek hastalıkları ya da HT hastalığı görülme oranlarının önemli ölçüde daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Engellenemez biçimde insan vücudundaki fizyolojik rezervler ilerleyen yaş ile azalmakta ve kronik hastalıklar daha yaygın hale gelmektedir (114). Yaş ve doğal bağışıklık arasında bir korelasyon olduğu ve doğal bağışıklığın ilerleyen yaş ile azalmasına bağlı olarak yaşlı insanların enfeksiyöz hastalıklara daha yatkın olduğu bilinmektedir (115). Sönmez ve arkadaşları COVID-19 tanılı tip 2 DM'si olan ve olmayan vakaları inceledikleri araştırmalarında, her iki grup arasında anlamlı bir yaş farkı olmadığını tespit etmişlerdir (116). Zhou ve arkadaşları COVID-19 hastalarını yaş gruplarına ayırarak ek hastalıkları açısından değerlendirmiş ve DM, HT, kardiyovasküler sistem hastalıkları, KOAH, astım, kronik böbrek hastalıklarının yaş grupları arasında istatistiksel açıdan farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir (106). Çin'de yürütülen bir araştırmada, COVID-19 tanısıyla takip edilen hastalardan iki ya

da daha fazla sayıda komorbiditeye sahip olan hastaların bir komorbiditeye sahip olanlardan daha yaşlı olduğu görülmüştür (117). Araştırmamızda değerlendirdiğimiz vakaların DM, HT, kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı olanların yaş ortalamalarının, belirtilen ek hastalıklara sahip olmayan vakaların yaş ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Araştırmamızda yer verilen regresyon analizinde COVID-19'a bağlı mortalite ile olası ilişkili faktörler incelenmiş ve tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde ileri yaşın, erkek cinsiyetin ve SYS'nin uzamasının COVID-19'a bağlı mortalite riskini önemli ölçüde artırdığı; kronik böbrek hastalıklarının olmayışının ise mortalite riskini azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucunda vefat eden hastaların SYS'lerinin daha uzun olduğu, COVID-19 hastalığında kötü prognozla ilişkilendirilen hematolojik, biyokimyasal parametreler ve inflamatuvar belirteçler ile hastalarımızın SYS'lerinin pozitif yönde korele olduğu, yine SYS ile yaşın pozitif yönde korele olduğu daha önceden belirtilmiştir. Bununla birlikte vefat eden hastalarımızda taburcu olanlara göre daha yaygın olarak HT, kronik böbrek hastalıkları ve malignite öyküsü bulunmasına rağmen yalnızca kronik böbrek hastalığının olmayışının mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda literatür taraması yapıldığında çalışmamızın sonuçlarının diğer çalışmalar ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Örneğin Zhang ve arkadaşları ileri yaşın COVID-19 hastalarının mortalitesinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (118). Toplam 28 çalışmanın dahil edildiği bir araştırmada, ileri yaş, obezite, DM ve HT gibi komorbiditelerin varlığı şiddetli ve ölümcül hastalık için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (119). Bir başka meta analizde; DM, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler, 50 yaşın üzerinde olmak ve erkek cinsiyet önemli ölçüde artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (120). Köktürk ve arkadaşları da ileri yaş, erkek cinsiyet ve eşlik eden birtakım komorbiditeleri COVID-19'a bağlı mortalitenin bağımsız göstergeleri olarak tespit etmişlerdir (121).

Sitokin fırtınasını tespit etme ve COVID-19 hastalığının klinik gidişatını öngörme yetenekleri için birçok hematolojik ve biyokimyasal testin çalışıldığı bilinmektedir (122). Bununla birlikte çeşitli hastalıkların takip ve tedavisinde gün

geçtikçe artan kullanımıyla bazı inflamatuvar indekslerin COVID-19'un gidişatını öngörebilmek için kullanılabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur (123). Turan ve arkadaşlarının COVID-19'a bağlı mortaliteyi araştırdıkları çalışmanın analizinde CRP için kesme değer >177.2 (AUC: 0,749, Duyarlılık: 54.55 ve Özgüllük: 91.78), lenfosit sayısı için kesme değer 1,17 (AUC: 0,779, Duyarlılık: 90.91 ve Özgüllük: 60.27), NLO için kesme değer $>2,56$ (AUC: 0,755, Duyarlılık: 100 ve Özgüllük: 43.84), MPV/PLT için kesme değer $>0,07$ (AUC: 0,750, Duyarlılık: 45.45 ve Özgüllük: 95.89) olarak bulunmuş ve sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirtilmiştir (14). Başka bir çalışmada COVID-19 pnömonisinin şiddetini tahmin edebilmek amacıyla biyobelirteçler incelenmiş ve yapılan analizde NLO için kesme değer 2,28 (AUC: 0,57, Duyarlılık: 0.66 ve Özgüllük: 0.48), MLO için kesme değer 0,33 (AUC: 0,57, Duyarlılık: 0.48 ve Özgüllük: 0.63), PLO için kesme değer 196,7 (AUC: 0,54, Duyarlılık: 0.58 ve Özgüllük: 0.49) MPV/PLT için ise kesme değer 0.03 (AUC: 0,55, Duyarlılık: 0.43 ve Özgüllük: 0.64) olduğu anlamlı sonuçlar ortaya çıkmıştır (80). Çalışmamızda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte yeni nesil biyobelirteçlerin COVID-19'da mortaliteyi tahmin etme potansiyelini belirlemek için ROC eğrileri oluşturulmuştur. Çalışmamızın sonucunda nötrofil yüzdesi için kesme değer 80,25, RDW parametresi için kesme değer 14,05, NLO için kesme değer 5,98, MPV/PLT oranı için kesme değer 0,055, MLO için kesme değer 0,407 olduğu ve sonuçlarımızın istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. MPV parametresi içinse kesme değer 10,75 olduğu fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda d-dimer ve akut faz proteinlerinin mortaliteyi tahmin etme potansiyellerini incelediğimizde CRP parametresi için kesme değer 109,91, prokalsitonin için kesme değer 0,155, ferritin için kesme değer 330,05, d-dimer için kesme değer 0,59 olduğu bulunmuştur. Tüm bu veriler doğrultusunda nötrofil yüzdesi, RDW, NLO, MPV/PLT, MLO, CRP, prokalsitonin, ferritin ve d-dimer için bulunan kesme değerlerine COVID-19 hastalığında mortaliteyi tahmin etmesi yönünden dikkat edilmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızda anlamlı sonuçlar ortaya çıkarsak da duyarlılık ve özgüllük değerlerinin düşük olduğunu belirtmek isteriz. Dolayısıyla bu verilerle ilişkili daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri de mevcuttur. Araştırmamız nispeten az sayıda vaka içeren, tek merkezi kapsayan, geriye dönük hasta verileri içerisinde temin edilebilen verilerin işlendiği bir çalışma olup bulgularımızın yorumlanmasını sınırlamaktadır. Ne yazık ki hasta yoğunluğundan dolayı eksik alınabilen hasta anamnezleri doğrultusunda; semptom ve bulgular, semptomların kaçınıcı gününde başvurulduğu, sigara kullanımı, düzenli kullanılan ilaçlar gibi hasta dosyalarındaki eksik olan bilgileri çalışmamızda kullanamadık. Değerlendirdiğimiz kan tetkikleri hastaların servis kabulü sırasında alınan kan numunelerinden çalışılmış olup yatış süresince verilen tedaviler, servisten kaynaklanan faktörler, hastaların genetik yatkınlıkları gibi sebepler sonucu etkilemiş olabilir (124). Ek olarak sağlık hizmetleri ve takip sistemindeki aksaklıklar sebebiyle daha kritik hastaların yatırılarak tedavi edilmiş olabileceği unutulmamalıdır.

6. SONUÇ

Araştırmamızın sonucunda hemogram parametrelerinde, hemogram analizinden elde edilen bazı yeni nesil biyobelirteçlerde ve inflamatuvar yanıtı gösteren bazı parametrelerde belirlenen kesme değerlerin COVID-19 vakalarında kötü prognoz ve mortalite için istatistiksel açıdan anlamlı seviyede öngörücü olduğu bulunmuştur. Bu parametrelerin mortaliteyi seyredebilecek veya sağ kalımı devam edebilecek vakaları tutarlı bir şekilde tahmin edip edemeyeceği değerlendirilmiş fakat ROC analizi sonuçları incelendiğinde bu parametrelerin güvenilirliğinin beklendiği kadar yüksek olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla hemogram parametrelerinin COVID-19 hastalarında kötü prognoz ve mortaliteyi tahmininin değerlendirilmesinde daha çok vaka içeren yeni araştırmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

Buna ek olarak bu araştırma sonucunda COVID-19 tanılı vakalarda yaş, cinsiyet, servis yatış süresi ve kronik böbrek hastalıklarının kötü prognoz ve mortaliteyi artırmada etkili faktörler olduğu değerlendirilmiştir. Bu nedenle klinisyenlerin ileride gerçekleşebilecek COVID-19'a bağlı pandemi dönemlerinde yaşı ileri olan, erkek cinsiyeti olan, servis yatış süresi uzun olan ve kronik böbrek hastalıkları olan vakalara dikkat etmesinin mortalite riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Li H, Burm SW, Hong SH, Ghayda RA, Kronbichler A, Smith L, et al. A Comprehensive Review of Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Transmission, Risk Factors, and International Responses. *Yonsei Medical Journal* 2021;62(1):1.
2. DSÖ Coronavirüsü (COVID-19) Panosu | WHO Coronavirüs (COVID-19) Aşılama Verileri ile Pano. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed June 11, 2022.
3. de Haan Cam, de Wit M, Kuo L, Montalto-Morrison C, Haagmans BL, Weiss SR, et al. The glycosylation status of the murine hepatitis coronavirus M protein affects the interferogenic capacity of the virus in vitro and its ability to replicate in the liver but not the brain. *Virology* 2003;312(2):395.
4. Khan AH, Tirth V, Fawzy M, Mahmoud AED, Khan NA, Ahmed S, et al. COVID-19 transmission, vulnerability, persistence and nanotherapy: a review. *Environmental Chemistry Letters* 2021;19(4):1.
5. 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. *The Lancet* 2020;395(10223):497–506.
6. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020;142:4–6.
7. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71(15):762–768.
8. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. 2020. doi:10.1186/s13054-020-03374-8.
9. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology* 2020;84:106504.
10. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Frontiers in Immunology* 2021;12:4308.
11. Simadibrata DM, Pandhita AW, Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. 2022;23(1):20–26.
12. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *International Immunopharmacology* 2020;88:106950.
13. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021;35(1):e23607.
14. Turan D. The relationship between SII, PLR, LCR, MPV / PLT indexes and prognosis in COVID-19. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia* 2021;32(2):109–115.

15. Suharja ES, Pugarwati S, Robbihi HI, Article O. Analysis of Factors of Utilizing Dental Patient Services During the Covid-19 Pandemic to Kertawinangun Health Center , Indramayu Regency. 2022;4(1):82–89.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişkin Hasta Tedavisi. In: *COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu)*. Ankara; 2022.
17. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):221–236.
18. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* 2020;181(4):914.
19. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis. *Advances in Virus Research* 2011;81:85.
20. Tanriverdi E, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 etkeninin özellikleri. In: Çiçek C, ed. *Mikrobiyoloji ve COVID-19*. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020:7–14.
21. Ruch TR, Machamer CE. The Coronavirus E Protein: Assembly and Beyond. *Viruses* 2012;4(3):363.
22. Peng Y, Du N, Lei Y, Dorje S, Qi J, Luo T, et al. Structures of the SARS-CoV-2 nucleocapsid and their perspectives for drug design. *The EMBO Journal* 2020;39(20). doi:10.15252/EMBJ.2020105938.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. In: *COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu)*. Ankara; 2020. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>. Accessed April 19, 2022.
24. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology* 2020;92(6):602–611.
25. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2020;57(6):389–399.
26. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology* 2020;251(3):228–248.
27. 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):1239–1242.
28. Landete P, Andrés Quezada Loaiza C, Aldave-Orzaiz B, Hernández Muñoz S, Maldonado A, Zamora E, et al. World Journal of Radiology Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease Conflict-of-interest statement: Open-Access. doi:10.4329/wjr.v12.i11.247.
29. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. doi:10.1136/bmj.m1091.

30. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences* 2020;11(1):29.
31. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430–436.
32. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020:1–10.
33. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2020;58(7):1021–1028.
34. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovszky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medical Microbiology and Immunology* 2021;210(1):33.
35. Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020;69(5):140–146.
36. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020;324(8):782–793.
37. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine* 2020;288(2):192–206.
38. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;296(2):E32–E40.
39. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323(22):2249–2251.
40. T.C. Sağlık Bakanlığı. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. In: *COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)*. Vol 19.; 2020.
41. Fischer W, Eron Jr JJ, Holman W, Biotherapeutics RL, Myron Cohen US, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. doi:10.1101/2021.06.17.21258639.
42. Hashemian SMR, Pourhanifeh MH, Hamblin MR, Shahrzad MK, Mirzaei H. RdRp inhibitors and COVID-19: Is molnupiravir a good option? *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2022;146. doi:10.1016/J.BIOPHA.2021.112517.
43. WHO Task Group on Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles., Robinson A, United Nations Environment Programme., International Labour Organisation., World

- Health Organization., International Program on Chemical Safety. *Biomarkers and risk assessment : concepts and principles*. World Health Organization; 1993.
44. Zhang L, Guo H. Biomarkers of COVID-19 and technologies to combat SARS-CoV-2. *Advances in Biomarker Sciences and Technology* 2020;2:1–23.
 45. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation* 2003;111(12):1805–1812.
 46. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *Journal of Emergency Medicine* 1999;17(6):1019–1025.
 47. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of c-reactive protein concentrations in critically ill patients. *BioMed Research International* 2013;2013. doi:10.1155/2013/124021.
 48. Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012;67(11):2560–2569.
 49. Cleland DA, Eranki AP. *Procalcitonin*. StatPearls Publishing; 2021.
 50. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2013;28(3):285.
 51. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: Past, present and future. *BMC Medicine* 2011;9(1):1–9.
 52. Vargas MV, Rojo CC. Ferritin levels and COVID-19. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2020;44(4):e72.
 53. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *Journal of Infection* 2020;81:647–679.
 54. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Seminars in Vascular Medicine* 2005;5(4):315–320.
 55. Zhang L, Long Y, Xiao H, Yang J, Toulon P, Zhang Z. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *International Journal of Laboratory Hematology* 2018;40(5):503–507.
 56. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2020;120(5):876–877.
 57. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;18(6):1324–1329.
 58. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes* 2017;10(1):1–4.
 59. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *Journal of Medical Virology* 2020;92(11):2573–2581.

60. Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, Wei L ya, Chen X, Li X mian, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology* 2020;92(9):1533–1541.
61. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research* 2020;12(7):448.
62. Çetinkaya G. Maternal tam kan parametreleri ve sistemik inflamatuvar indeksin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmede önemi. 2021.
63. BG S, Gosavi S, Rao AA, Shastry S, Raj SC, Sharma A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, and Platelet-to-Lymphocyte Ratios: Prognostic Significance in COVID-19. *Cureus* 2021;13(1). doi:10.7759/CUREUS.12622.
64. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules* 2020, Vol. 25, Page 5725 2020;25(23):5725.
65. López LL, Pilar R-DR. Medicina Interna de México 304 2017 mayo. 2017;33(3):303–309.
66. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2015;236(4):297–304.
67. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2014;20(23):6212–6222.
68. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020;382(18):1708–1720.
69. 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):1061–1069.
70. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730–1741.
71. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2020;505:190.
72. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2020;34(10):e23618.
73. Erol AT, Aşar S, Sabaz MS, Ören Bilgin B, Çukurova Z. Risk Factors for 28-Day Mortality Among COVID-19 Patients in an Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center in Istanbul. *Medical Journal of Bakırkoy* 2021;17(1). doi:10.5222/bmj.2021.77200.

74. Lanini S, Montaldo C, Nicastrì E, Vairo F, Agrati C, Petrosillo N, et al. COVID-19 disease—Temporal analyses of complete blood count parameters over course of illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors: A longitudinal descriptive cohort study. *PLoS ONE* 2020;15(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0244129.
75. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection* 2020;81(1):e6–e12.
76. Martin-Garcia AC, Arachchilage DRJ, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Martin-Garcia A, Uebing A, et al. Platelet count and mean platelet volume predict outcome in adults with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2018;104(1):45–50.
77. Li J, Li Y, Sheng X, Wang F, Cheng D, Jian G, et al. Combination of Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio and the APACHE II Score Better Predicts the Short-Term Outcome in Patients with Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney and Blood Pressure Research* 2018;43(2):479–489.
78. Zhang F, Chen Z, Wang P, Hu X, Gao Y, He J. Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. *Tumor Biology* 2016;37(7):9323–9331.
79. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(1). doi:10.3390/DIAGNOSTICS12010122.
80. Fors M, Ballaz S, Ramírez H, Mora FX, Pulgar-Sánchez M, Chamorro K, et al. Sex-Dependent Performance of the Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Mean Platelet Volume-to-Platelet Ratios in Discriminating COVID-19 Severity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022;9. doi:10.3389/FCVM.2022.822556.
81. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146(1):128-136.e4.
82. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2020;19(1):1–7.
83. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International Journal of Epidemiology* 2021;50(2):420–429.
84. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica Chimica Acta* 2020;509:91–94.

85. Murdaca G, Di Gioacchino M, Greco M, Borro M, Paladin F, Petrarca C, et al. Basophils and Mast Cells in COVID-19 Pathogenesis. *Cells* 2021, Vol. 10, Page 2754 2021;10(10):2754.
86. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146(1):89–100.
87. 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(10229):1054.
88. Debi H, Itu ZT, Amin MT, Hussain F, Hossain MS. Association of serum C-reactive protein (CRP) and D-dimer concentration on the severity of COVID-19 cases with or without diabetes: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2002146> 2021;17(1):83–93.
89. Elamari S, Motaib I, Zbiri S, Elaidaoui K, Chadli A, Elkettani C. Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. *The Pan African Medical Journal* 2020;37(32):1–10.
90. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension* 2020;76(1):51–58.
91. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 2020;97(5):829–838.
92. Seyhan S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Çakır N. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *European Journal of Rheumatology* 2014;1(3):92.
93. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2018, Vol. 10, Page 1173 2018;10(9):1173.
94. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ* 2020;22(8):494–500.
95. Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, Panzera N, Grazia N, Lizzi AR, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Scientific Reports* 2020 10:1 2020;10(1):1–11.
96. Torti FM, Torti S V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99(10):3505–3516.
97. Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni RL, Zee J, Vanholder R, Jacobson SH, et al. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33(12):2234–2244.

98. Branco C, Duarte I, Gameiro J, Costa C, Marques F, Oliveira J, et al. POS-892 Presentation and Outcomes of Chronic Kidney Disease patients with COVID-19. *Kidney International Reports* 2022;7(2):S386–S387.
99. Mansour SG, Malhotra D, Simonov M, Yamamoto Y, Arora T, Subair L, et al. A Comparison Study of Coronavirus Disease 2019 Outcomes in Hospitalized Kidney Transplant Recipients. *Kidney360* 2021;2(3):494.
100. Meng Y, Meng Y, Lu W, Lu W, Guo E, Guo E, et al. Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score-matched analysis. *Journal of Hematology and Oncology* 2020;13(1):1–11.
101. Marron RM, Zheng M, Romero GF, Zhao H, Patel R, Leopold I, et al. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema on Outcomes of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation* 2021;8(2):255.
102. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Scientific Reports* 2021 11:1 2021;11(1):1–7.
103. Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chemistry* 2011;57(9):1256–1262.
104. Xue G, Gan X, Wu Z, Xie D, Xiong Y, Hua L, et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *International Immunopharmacology* 2020;89:107065.
105. Liu X, Zhou H, Zhou Y, Wu X, Zhao Y, Lu Y, et al. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *Journal of Infection* 2020;81(1):e95–e97.
106. Zhou L, Romero-Garcia N, Martinez-Miranda J, Alberto Conejero J, Garcia-Gomez JM, Saez C. Subphenotyping of Mexican Patients With COVID-19 at Preadmission To Anticipate Severity Stratification: Age-Sex Unbiased Meta-Clustering Technique. *JMIR Public Health Surveill* 2022;8(3):e30032 <https://publichealth.jmir.org/2022/3/e30032> 2022;8(3):e30032.
107. Türkiye Nüfusu (2022) - Worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/world-population/turkey-population/>. Accessed June 7, 2022.
108. Meksika Nüfusu (2022) - Worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/world-population/mexico-population/>. Accessed June 7, 2022.
109. 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. *Frontiers in Public Health* 2020;8:152.
110. Klang E, Soffer S, Nadkarni G, Glicksberg B, Freeman R, Horowitz C, et al. Sex Differences in Age and Comorbidities for COVID-19 Mortality in Urban New York City. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2020 2:9 2020;2(9):1319–1322.
111. TURDEP-II Sonuçlarının Özeti.

112. Ersöz A, Yılmaz TE. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: A single-center experience from Turkey. *International Journal of Clinical Practice* 2021;75(6):e14078.
113. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes & Metabolic Syndrome* 2020;14(5):1017.
114. World Report on Ageing and Health - World Health Organization - Google Kitaplar. Available at: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=n180DgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Health+Organization.+World+Report+on+Ageing+and+Health+%5BInternet%5D.+Geneva%3B+2015.+Available+from:+http://+www.who.int/life-course/publications/2015-ageing-report/+en/.+Accessed+May+19,+2017.&ots=uT14pjPVk-&sig=CVf9m6A-IbexRLBDB5gVdOVvCp0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Accessed June 8, 2022.
115. Leng J, Goldstein DR. Impact of aging on viral infections. *Microbes and Infection* 2010;12(14–15):1120–1124.
116. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, Tasci I, Dagdelen S, Salman S, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 diabetes in Turkey: A nationwide study (TurCoviDia). *Journal of Diabetes* 2021;13(7):585–595.
117. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal* 2020;55(5):640.
118. Zhang J jin, Cao Y yuan, Tan G, Dong X, Wang B chen, Lin J, et al. Clinical, radiological and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 2021;76(2):533–550.
119. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection* 2021;49(1):15.
120. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2021;64(1):36–47.
121. Kokturk N, Babayigit C, Kul S, Duru Cetinkaya P, Atis Nayci S, Argun Baris S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respiratory Medicine* 2021;183:106433.
122. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2020;81(2):e16–e25.
123. Rokni M, Ahmadikia K, Asghari S, Mashaei S, Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infectious Diseases* 2020;20(1):1–11.

124. Darbeheshti F, Rezaei N. Genetic predisposition models to COVID-19 infection. *Medical Hypotheses* 2020;142:109818.

