

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**COVID 19’LU HASTALARIN SERUMUNDA
FERRİTİN TRANSFERRİN VE HEMOGRAM
(NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ/TROMBOSİT SAYISI
(Mpv/Plt) ORANI) DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

İlham Sulaiman HAJİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç Dr. Nihayet Bayraktar

ŞANLIURFA

2022

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**COVID 19’LU HASTALARIN SERUMUNDA
FERRİTİN TRANSFERRİN VE HEMOGRAM
(NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ/TROMBOSİT SAYISI
(Mpv/Plt) ORANI) DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

İlham Sulaiman HAJİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Nihayet Bayraktar

Bu çalışma herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam esnasında bana her türlü bilimsel desteğini esirgemeyen Danışman Hocam, Sayın Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İlham Sulaiman HAJİ

2022



ÖZET

COVID 19’LU HASTALARIN SERUMUNDA FERRİTİN, TRANSFERRİN VE HEMOGRAM (NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ/TROMBOSİT SAYISI (Mpv/Plt) ORANI) DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

İlham Sulaiman HAJİ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) bazı hastalarda ciddi yaygın intravasküler pıhtılaşma ve tromboz ile ilişkili koagülopatiye yol açmakta ve bu hastalarda yüksek transferin seviyelerinin hücrel demir alımını kolaylaştırdığı ve koagülasyonu indükleyerek hemorajik inmelere ve beyin hasarına neden olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda, bu konuya açıklık getirmek için durumu kritik COVID 19 hastalarında transferin, ferritin seviyelerinin takibi ve bunların hematolojik parametrelere etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya kontrol grubu olarak hastalık öyküsü ve herhangi bir patolojisi olmayan COVID 19 PCR(-) 100 sağlıklı erkek birey ve hasta grubu olarak COVID 19 PRC(+) durumu kritik 100 erkek hasta dâhil edilmiştir. Sağlıklı kontrol ve hasta gruplarından, hastalarından hastaneye yatışı takiben 1., 10., 14. ve 30. günlerde kan örnekleri alınarak ferritin, transferin seviyeleri ile nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları belirlenmiştir. Elde edilen hematolojik verilerden nötrofil/lenfosit ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranları hesaplanmıştır. Sağlıklı bireylere oranla, COVID 19 hasta grubunda transferrin düzeyleri ileri düzeyde olmak üzere ferritin, nötrofil sayıları ve ortalama trombosit hacimleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuşken, lenfosit ve trombosit sayıları anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Nötrofil/lenfosit ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı COVID 19 hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Transferrin ile ferritin düzeyleri ve ortalama trombosit hacmi arasında pozitif, trombosit sayısı arasında negatif bağıntı gözlenmiştir. Ferritin düzeyi ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı arasında negatif bağıntı gözlenmiştir. Günümüzde bütün dünyanın en büyük sağlık problemi haline gelmiş olan COVID 19 enfeksiyonunun prognozu hakkında bilgi vermesi açısından biyokimyasal ve hematolojik test sonuçlarının iyi değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Yüksek transferin, ferritin, ortalama trombosit hacmi, nötrofili ve lenfopeni COVID 19 hastalığının şiddetiyle yakından ilişkili ve kötü prognoza bir işarettir.

Anahtar kelimeler:COVID 19, SARS-CoV-2, Transferrin, Ferritin, Nötrofil, Lenfosit, Trombosit.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF FERRITIN, TRANSFERRIN AND HEMOGRAM (NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND MEAN PLATELET VOLUME/PLATELET NUMBER (MPV/PLT) RATIO) IN THE SERUM OF PATIENTS WITH COVID 19

İlham Sulaiman HAJI

Department of Medical Biochemistry Master Thesis

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) causes severe disseminated intravascular coagulation and thrombosis-related coagulopathy in some patients and it has been suggested that high transferrin levels facilitate cellular iron uptake and induce coagulation in these patients causing hemorrhagic strokes and brain damage. In our study, it was aimed to monitor transferring and ferritin levels and to evaluate their effects on hematological parameters in critically ill COVID 19 patients to shed light on this issue. COVID 19 PCR(-) 100 healthy male individuals without disease history and any pathology as the control group and 100 male patients with critical PRC(+) status as the patient group were included in the study. Blood samples were taken from healthy control and patient groups on the 1st 10th 14th and 30th days after hospitalization and transferring ferritin levels neutrophil lymphocyte and platelet number were determined. The neutrophil/lymphocyte and mean platelet volume/platelet number ratios were calculated from the hematological data obtained. In the COVID 19 patient group, ferritin, neutrophil counts and mean platelet volumes were found to be statistically significant high level, with advanced significant levels of transferrin, while lymphocyte and thrombocyte counts were found to be significantly lower in the COVID 19 patient group compared to healthy individuals. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume/platelet number ratio were found to be significantly higher in the COVID 19 patient group. Positive correlations were observed between transferrin and ferritin levels and mean platelet volume, and negative correlations were observed with platelet count. A negative correlation was observed between ferritin level and mean platelet volume/platelet number ratio. There is a need for a good evaluation of biochemical and hematological test results in order to provide information about the prognosis of COVID 19 infection, which has become the biggest health problem in the world today. High transferrin, ferritin, mean platelet volume, neutrophilia and lymphopenia are closely related to the severity of COVID 19 disease and are signs of poor prognosis.

Keywords: COVID 19, SARS-CoV-2, Transferrin, Ferritin, Neutophil, Lymphocyte, Platelet.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	İi
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	İv
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID 19' un Ortaya Çıkış Süreci	3
2.2. SARS-CoV-2 Virolojisi	4
2.3. COVID 19'un Bulaşma Dinamikleri	6
2.4. COVID 19 Patogenezi	6
2.4.1. Üst Solunum Yolundaki Değişiklikler	8
2.4.2. Akciğerlerdeki Değişiklikler	9
2.4.3. Gastrointestinal Sistemdeki Değişiklikler	9
2.4.4. Kardiyovasküler Sistemde ve Böbrekteki Değişiklikler	10
2.5. COVID 19 Hastalarında Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişiklikler...	11
2.5.1. Transferrin Düzeylerinde Değişiklikler	11
2.5.2. COVID 19 Hastalarında Ferritin Düzeylerinde Değişiklikler	12
2.6. COVID 19 Hastalarında Hematolojik Verilerde Değişiklikler	13
2.6.1. Nötrofil Düzeylerinde Değişiklikler	13
2.6.2. Lenfosit Düzeylerinde Değişiklikler	15
2.6.3. Lenfosit/Nötrofil Düzeylerinde Değişiklikler	16
2.6.4. Trombositlerdeki Değişiklikler	18
2.6.5. Ortalama Trombosit Haciminde Değişiklikler	18
2.6.6. Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Sayısı Oranındanda Değişiklikler	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri ve Aydınlatılmış Onam Formu	20
3.2. PCR Testi Uygulaması	20
3.3. Kan Örneklerinin Alımı ve Saklanması.....	20
3.4. Transferrin ve Ferritin Analizleri	21
3.5. Hematolojik Analizler.....	22
3.6. İstatistiksel Analizler.....	22
4. BULGULAR	23
4.1. Kan Serumunda Transferrin ve Ferritin Analiz Sonuçları	23
4.2. Hematolojik Analiz Sonuçları	25
4.3. Korrelasyon Analiz Sonuçları	30
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR Ve ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	42
EKLER.....	57
EK-1 Etik Kurul Kararı	

EK-2 Orjinallik Raporu
EK-3 Turnitin Raporu



TABLOLER DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 4.1. Kan serumu transferrin ve ferritin analizleri	25
Tablo 4.2. Hematolojik paramterelerindeki değışimler	25
Tablo 4.3. Biyokimyasal ve hematolojik parametreleri arasındaki bağıntılar	31



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. SARS-CoV partikelinin negatif boyamalı elektron mikroskobu görüntüsü	5
Şekil 2.2. Coronavirüs partikelinin şematik diyagramı	5
Şekil 2.3. COVİD 19 enfeksiyonunda tropizm ve çoklu organ hasarı	7
Şekil 2.4. COVİD 19 enfeksiyonu sırasında akciğer dokusundaki nötrofillerin rolü	15
Şekil 2.5. COVİD 19 hastalarında nötrofiller ve lenfositler arasında denge	17



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 2.1.	COVID 19 hastalarında ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı bağıntısı	19
Grafik 4.1.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların transferin düzeyleri .	24
Grafik 4.2.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların ferritin düzeyleri	25
Grafik 4.3.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların nötrofil düzeyleri ...	26
Grafik 4.4.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların lenfosit düzeyleri ...	27
Grafik 4.5.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların nötrofil/lenfosit oranları	28
Grafik 4.6.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların trombosit sayıları ..	29
Grafik 4.7.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların ortalama trombosit hacmi düzeyleri	29
Grafik 4.8.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranları	30
Grafik 4.9.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların transferrin düzeyleri ile ferritin düzeyleri arasındaki bağıntı	32
Grafik 4.10.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların transferrin düzeyleri ile trombosit sayısı arasındaki bağıntı	32
Grafik 4.11.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların transferrin düzeyleri ile ortalama trombosit hacmi sayısı arasındaki bağıntı	33
Grafik 4.12.	COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) hastaların ferritin düzeyleri ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı arasındaki bağıntı	33

KISALTMALAR

ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ALT	: Alanin transaminaz
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	: Aspartat transaminaz
COVID 19	: Koronavirüs enfeksiyonu
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
fl	: Femtolitre
MERS	: Orta Doğu solunum sendromu
nmol/L	: Nanomol/litre
pmol/L	: Pikomol/litre
RLU	: Rölatif ışık birimi
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SARS	: Şiddetli akut solunum sendromu
SARS-CoV-2	: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2
SEM	: Standart hata

1. GİRİŞ

Koronavirus enfeksiyonu, ilk vakanın 1 Aralık 2019'da bildirildiği ve daha sonra dünya çapında bir solunum yolu hastalığına neden olan SARS-CoV-2 ya da COVID 19 olarak tanımlanan bir viral pandemi durumudur. Wuhan'daki ilk salgın sırasında hastalık "Wuhan koronavirüsü" olarak bazen de "Wuhan pnömonisi" olarak da adlandırılmıştır (1, 2). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ilk olarak Wuhan'da pnömoni belirtileri gösteren üç kişiden izole edilmiş ve virüs partikelinin tüm yapısal özelliklerinin koronavirüslerle ilişkili olduğu saptanmıştır (3). Virüsün çeşitli hücre ve sistemlerini istila edebildiği ve tercihen üst (sinüsler burun ile boğaz) ve alt (soluk borusu ile akciğerler) solunum yollarına yerleştiği bildirilmektedir (4). COVID 19 virusu akciğerlerin tip II alveolar hücrelerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)' yi kullanarak konakçı hücrelere girmekte bunun için "spike" olarak adlandırılan yüzey glikoproteini kullanmaktadır (5, 6).

SARSCoV-2 enfeksiyonları genellikle asemptomatik veya hafif seyrederken, bazı hastalarda yaşamı tehdit eden çoklu organ hasarlarına yol açmakta ve yaygın intravasküler pıhtılaşmaya ve tromboza neden olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, koagülopatiyeye dair bazı mekanizmaların COVID 19 ile ilişkili olduğu ve virusun bireyleri tromboza yatkın hale getirebileceği bildirilmektedir (7, 8).

COVID 19'un akut miyokardiyal hasar ile birlikte kalp damar sisteminde kronik hasar meydana getirebileceği öne sürülmektedir (9). Şiddetli vakalarda enfekte kişilerin bir kısmında akut kalp harabiyetine rastlandığı, hastalığın ilerlemesi esnasında genel inflamatuvar cevap ve bağışıklık sistemi kaynaklı sorunlar nedeniyle kardiyovasküler sorunların artmış olabileceğinin yanında, bu durumun kalpteki ACE2 reseptörlerinin yüksek oranda ifade edilmesiyle ilişkili olabileceği de savunulmaktadır (10, 11).

Yoğun bakım ünitelerine gelen COVID 19 hastalarında yüksek oranda tromboz ve venöz tromboembolizm gelişimine rastlanılmasının, mortalitede ciddi rol oynadığı ve kötü prognozla yakından ilişkili olabileceği belirtilmektedir (12, 13). Kan damarı disfonksiyonu ve pulmoner embolilere yol açan pıhtıların, beyindeki iskemik olayların yol açtığı komplikasyonların, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda ölüme yol açmaktığı bildirilmektedir (14).

Enfeksiyonun, vazokonstriksiyonla pulmoner damarların daralmasına, ayrıca koku

soğancıklarında, arteryoller ve kılcal damarlarda hasara yol açtığı bildirilmektedir (15, 16). COVID 19'un ayrıca kan hücrelerinde morfolojik ve mekanik de dahil olmak üzere önemli değişikliklere (örneğin boyut artışı gibi) neden olduğu ve bazen hastaneden taburcu olduktan sonra bu sorunları aylarca devam ettiği bildirilmektedir (17).

COVID 19 enfeksiyonlarında, kan damarlarında yaygın damar içi pıhtılaşma, lökoeritroblastik reaksiyon, endotelit, hemofagositoz sıklıkla rastlanan hematolojik bulgulardır (18-20). Uzamış protrombin zamanı ve C-reaktif proteinin yüksek seviyeleri enfeksiyonun seyri, şiddeti ve yoğun bakıma sevk gerektiren durumların en başta gelen nedenlerini oluşturmaktadır (21, 22).

COVID 19 ile transferin ve feritin değerlerindeki değişimler ile lenfopeniye neden olan hematolojik değişikliklere yol açan mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların kan serumlarında meydana gelen biyokimyasal değişiklikleri sağlıklı kontrol bireylerle karşılaştırmalı olarak ve aynı zamanda hastalık süreci ile paralel şekilde (hospitalizasyonu takiben 1., 10., 14. ve 30. günler) izlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID 19' un Ortaya Çıkış Süreci

COVID 19 bulaşıcı bir hastalık olarak, etiyolojisinde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) olduğu ilk vaka, Aralık 2019'da Çin' in Wuhan kentinde tespit edilmiş ve sonrasında dünya çapında bir pandemiye neden olarak insan sağlığını ciddi oranda tehdit etmiştir (23). Hastalık etkeni olan virus, pandeminin ilk günlerinde farklı isimlerle adlandırılmaya başlamış; 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) ve insan koronavirüsü 2019 (hCoV-19) isimlerini de almıştır (24-26).

SARS-CoV-2, zoonotik kökene sahip bir virus olarak yarası koronavirüslerine genetik olarak benzemekte ve buda virüsün yarası kaynaklı olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir (26, 27). SARS-CoV-2'nin bir ara konakçı aracılığıyla mı, yoksa dolaylı değil de doğrudan mı ortaya çıktığı tartışılmaktadır ve virüsün genetik çeşitlilik açısından zayıf bir profil göstermesi, yayılmanın 2019 yılının son çeyreğinde olabileceğini akla getirmektedir (28).

Epidemiyolojik araştırmalar, virüsün insanlar arasında yakın temasla ve konuşurken ve solunum esnasında çıkan aerosoller ile ve öksürük veya hapşıрма yoluyla yayıldığını göstermektedir (29, 30). Asemptomatik bulaşmanın, hastalığın yayılmasının ana nedeni olmadığı ve enfeksiyonların %17'sinin asemptomatik olduğunun göz önüne alınması gerektiği ve bu bireylerin virüsü bulaştırma ihtimallerinin % 42 oranında daha düşük olduğu gözlenmiştir (30).

Salgının başlangıcına dair bir epidemiyolojik modelde ise, pre-semptomatik bulaşmanın önemli olabileceği ve subklinik vakaların enfeksiyonların büyük bir kısmının kaynağı olabileceği bildirilmiştir (31). Hastaneye gelen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bu bireylerin virüsü en yoğun olarak, semptomların ortaya çıkışından iki - üç gün öncesinde yaydıkları ve ciddi oranda bulaşmaların, ilk semptomlardan önce olduğu öne sürülmektedir (32).

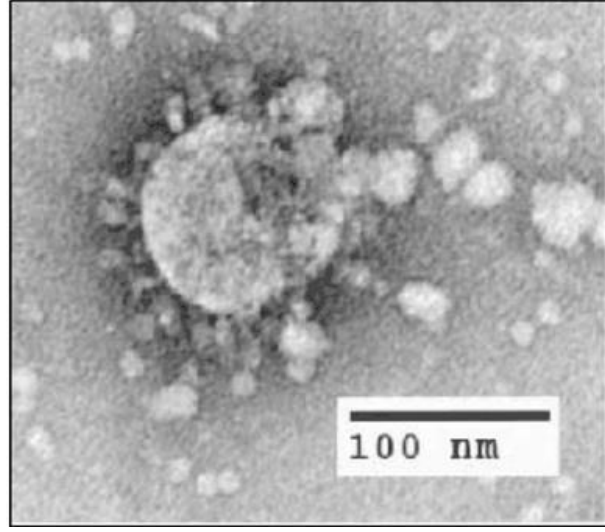
SARS-CoV-2, nedeni bilinmeyen pnömoni ile başvuran hasta gruplarından alınan bronkoalveolar lavaj sıvılarından izole edilmiş ve daha önce tanınmayan bir betakoronavirüstür olarak ortaya çıkmıştır (33).

Koronavirüsler, insanlarda SARS (şiddetli akut solunum sendromu) ve MERS (Orta Doğu solunum sendromu) gibi soğuk algınlığına neden olan viral etkenler olmakla birlikte, genelde diğer memeliler ve kuşlarda çeşitli hastalıklara neden olan büyük bir zarflı RNA virüsü ailesidir. SARS-CoV-2, insanları enfekte eden koronavirus ailesinin yedinci bireyi olarak, *Sarbecovirus* alt cinsinin bir bireyi konumundadır. Virüs, SARS benzeri yarasa koronavirüslerine benzemekle birlikte, SARS-CoV ve MERS-CoV'dan farklıdır (34 35).

Zoonotik kökeni henüz net olarak konfirme edilmiş olmakla birlikte, bu salgının ilk aşamalarındaki hastaların deniz ürünleri pazarında çıkması ile, bilim insanları virüsün zoonotik bir kökeninin olduğunu düşünmekten kendilerini alıkoyamamaktadır (36 37). İlk vakaların yarıya yakınının pazarla ilişkili kişiler olmasına karşın, daha pazarla bağlantılı kişilerin sonraki vakalarda ancak % 10' un altında oluşu, yayılmanın yakın temaslılar arasında olduğunu göstermektedir (38). Bazı araştırmalar ise, virüsün daha önceden ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir (39). SARS-CoV-2'nin, rekombinat olarak kökeni bilinmeyen bir koronavirus ile bir yarasa koronavirusu arasında ortaya çıkmış olabileceğini ve bu yeni virus için pangolinlerin ve vizonların ara konak olabilecekleri öne sürülmektedir (40).

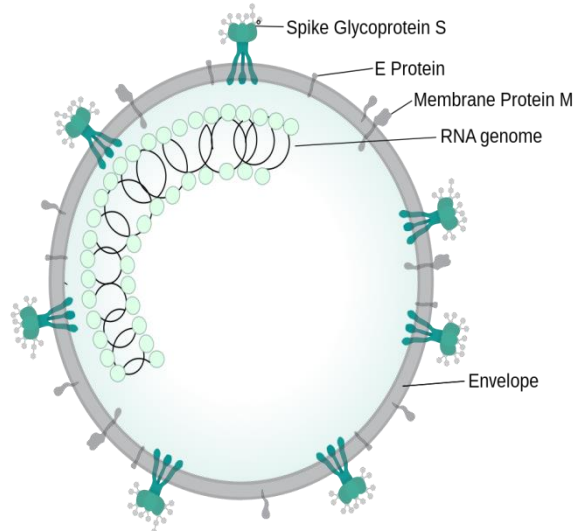
2.2. SARS-CoV-2 Virolojisi

SARS-CoV-2, diğer koronaviruslara benzer bir yapısal organizasyona sahip zarflı bir β -koronavirus genomuna sahiptir. Virion 60-140 nanometre çaplarındadır (Figür 1). Diğer koronaviruslar gibi S (spike), E (zarf), M (membran) ve N (nükleokapsid) proteinleri olarak bilinen dört yapısal proteine sahiptir ve viral zarf spike glikoproteini ile kaplıdır (Figür 2). S1 alt birimi anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE 2) reseptör bağlama alanını içermektedir (41-43).



Şekil 2.1. SARS-CoV partikelinin negatif boyamalı elektron mikroskobu görüntüsü.

Koronavirüs S proteinleri, hücre dışı tarafa yönlendirilmiş tek bir transmembran alanı içermektedir (44). S proteini, virüsün bir konak hücrenin zarına bağlanmasından ve onunla kaynaşmasından sorumlu bir proteindir. Özellikle spike proteininin sahip olduğu 2 alt birimden; S1 bağlanmayı ve S2 virüsün füzyonunu katalize etmektedir (45, 46).



Şekil 2.2. Coronavirüs partikelinin şematik diyagramı. S başak proteini; M zar proteini E zarf proteini; N nükleokapsid proteini.

Virüs radial formda ve takriben 30.000 baz boyutunda pozitif ifadelı tek sarmallı bir

RNA taşımaktadır (47). Enfeksiyonlar, hücresel yüzey reseptörlerine viral partiküllerin bağlanmasıyla başlamakta ve insan hücreleri yüzeyinde bulunan ACE2 virusları hücre içine taşımak için yeterli afiniteyi göstermektedir (48, 49). Orijinal SARS virüsüne kıyasla SARS-CoV-2'nin affinitesinin insan ACE2'sine daha yüksek olduğunu göstermiştir (50).

Virüs hedef hücreye tutunduktan sonra, virüsün spike proteini yarılmakta, S2 alt biriminde bulunan füzyon proteini virusun hücreye girişini sağlamak ve virionun etrafında bir endozom meydana gelmektedir. Virion, endozomun parçalanmasıyla özgürleşmekte ve RNA'sını hücreye bırakarak, enfekte hücreyi kendi kopyalarını üretmeye zorlamaktadır (51, 52).

2.3. COVID 19'un Bulaşma Dinamikleri

SARS-CoV-2'nin viral yükü en yüksek düzeye semptomların başlangıcında ulaşmakta ve hastalığın ilk haftasında solunum yollarında gözlenmektedir. Bulaşmanın ardından ilk beş günü içinde ya da semptomların başlangıcından sonraki ilk 5 gün, hastalığın bulaşıcılık potansiyelinin en yüksek olduğu zamanlardır (53).

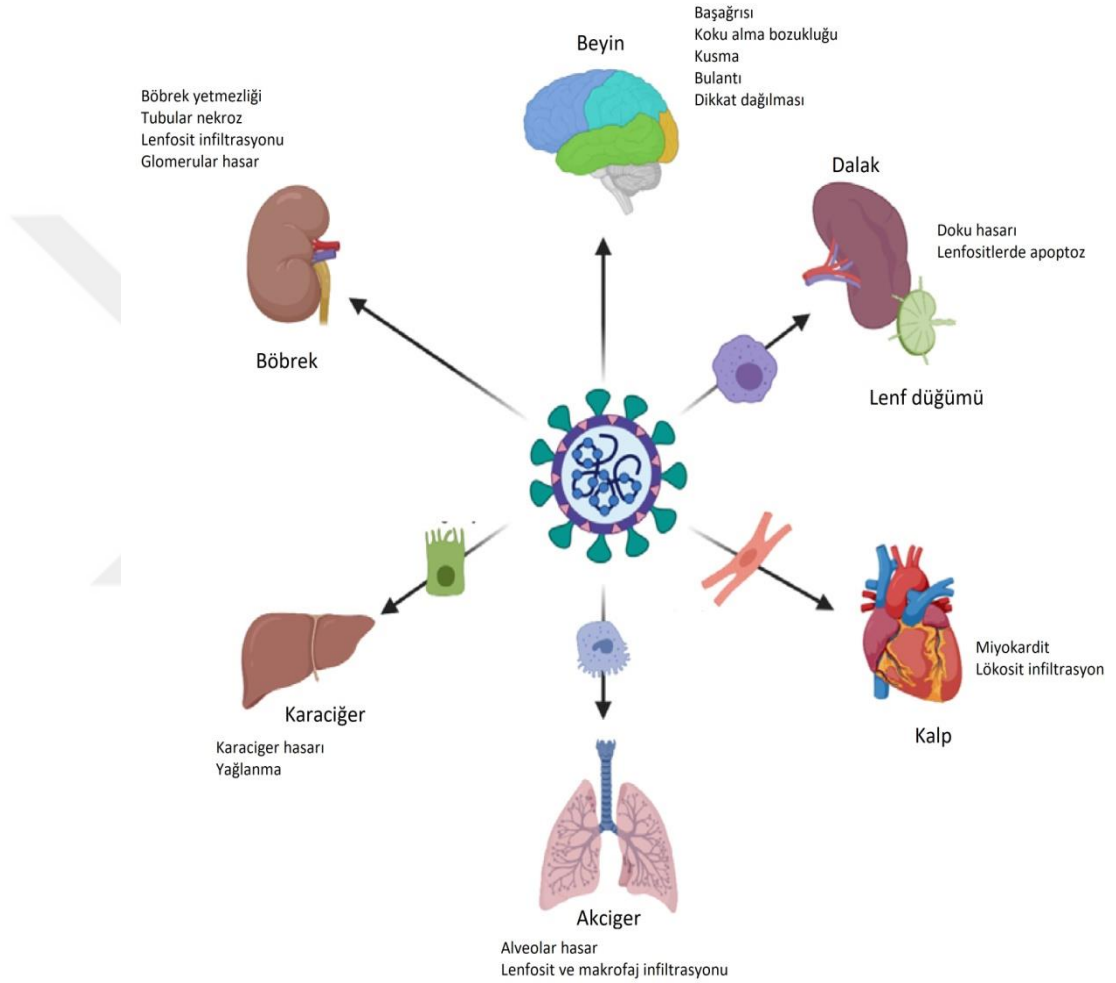
İnsandan insana geçişin, yaklaşık 2 metrelik bir uzaklığa kadar öksürük ve hapsiriktlerden meydana gelen viral partikelleri taşıyan damlacıklar yoluyla meydana geldiği varsayılmaktadır (54, 55). Konuşmanın ek bir iletim yolu olduğu ve iç mekanlarda zayıf hava akımının bulaşmada etkili olabileceği gösterilmektedir (56-58). 200 ila 800 arasında bulaşıcı virionun, insandan insana yeni bir enfeksiyon başlattığı düşünülmektedir (59-61).

Kontamine yüzeyler yoluyla dolaylı temas, enfeksiyonun diğer önemli bir bulaşma yoludur ve plastik ve paslanmaz çelik üzerinde virüsün üç güne kadar, karton üzerinde bir gün civarında, bakır üzerinde ise sadece yaklaşık dört saat canlı kalabildiğini ve sabun tarafından etkisiz hale getirilebildiği gösterilmiştir (62, 63).

2.4. COVID 19 Patogenezi

SARS-CoV-2 virüsü, genellikle üst solunum yolları olmak üzere, vücudun birçok

hücrelerini ve sistemlerini istila edebilmektedir (Figür 2.3). Sinüsler, burun, boğaz soluk borusu ve özellikle akciğerler en çok etkilenen organlardır. Akciğer tip II alveolar hücrelerinin yüzeyindeki ACE2 reseptörlerine tutunmasından dolayı, virüsün bu hücrelere erişimi daha kolay ve yaygındır (64, 65).



Şekil 2.3. COVID 19 enfeksiyonunda tropizm ve çoklu organ hasarı.

2.4.1. Üst Solunum Yolundaki Değişiklikler

Virüs, özellikle nazofarenks ve üst solunum yollarının siliyer epitelini enfekte etmektedir. Virüsün akciğer hücrelerinde aktif replikasyonu ve salınımı; ateş, miyalji, baş ağrısı ve solunum şikayetleri gibi spesifik olmayan semptomlara yol açar (66, 67).

Hamster modeliyle gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, meydana gelen koku alma disfonksiyonun, virüsün koku alma epitelindeki hücrelerde geçici hasara neden olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir (68). Bu durum, COVID 19' da sıkça sözü edilen geçici tat ve koku kaybının meydana gelişi hakkında ipuçları vermektedir.

ACE2 reseptörlerinin farklı dokulardaki dağılım düzeyleri, enfeksiyon bölgeleri hakkında bilgi vermekte ve enfeksiyona bağlı hastalık semptomlarının ortaya çıkmasında etkili olmaktadır. ACE2 reseptörlerinin kan damarları, böbrek ve bağırsak gibi organların epitelinde bulunması, gastrointestinal sistem semptomlarını ve kardiyovasküler komplikasyonlarını açıklamaya yardımcı olmaktadır (69). COVID 19'dan ölen hastalarda akciğerler ve böbreğin yanı sıra, karaciğerde hücre nekrozu ve miyokard enfarktüsün sıkça gözlenmesi, SARS-CoV-1 ve influenzada olduğu gibi, virüsün birçok organı doğrudan etkilediğini göstermektedir (70).

Virüsün damlacıklar yoluyla bulaşması, ilk giriş yolu olarak nazal kavitede bulunan solunum epitelini seçmesi ve buradaki hücrelerinin bir kısmının ACE2 reseptörü eksprese ettiği göz önüne alındığında, virüsün üst solunum yolunda aktif olarak çoğaldığı düşünülmektedir (71, 72).

COVID 19'un nazal enfeksiyonlarında, özellikle koku epitelinin ACE2 eksprese etmesi nedeniyle, hastaların yarısından fazlasında gözlenen koku ve tat alma bozukluklarının enfeksiyon tipik semptomları olarak kabul edilmesine zemin olmuştur (73-75). Anosmi ve tat alma bozukluğu, patofizyolojik olarak henüz tam manada aydınlatılamamakla birlikte, en olası üç mekanizmadan şüphelenilmektedir. Enfeksiyon neticesinde, olfaktör ampullanın damar ve destek doku hücrelerinin bölgesel inflamasyonunun koku iletimini bloke etmiş olma ihtimali, ya da su ve iyon dengesinden sorumlu destek hücrelerinde hasarın koku alma duyu nöronlarından gelen sinyalleri etkilemesinden kaynaklı bir durum olarak görülmektedir. Sustentaküler ve Bowman bezi hücrelerindeki bir hasarın koku alma duyu nöronlarının ölümüne ve koku alma epitelinin harabiyetine yol açmış olma ihtimallerinden şüphelenilmektedir (76).

2.4.2. Akcigerlerde Değişiklikler

Akcığer tutulumu COVID 19 açısından en riskli durumdur. Akcığer ve solunum yolunun ölüm ile sonuçlanan ciddi enfeksiyonlarında meydana gelen belirtiler genellikle solunum yetmezliği ile karakterizedir (79). Bu durum akciğer vasküler hasarı ve akciğer hipoperfüzyonuna yol açan tromboz gelişimi ile açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır (80). Histopatolojik olarak pulmoner bulgular çok spesifik olmamasına rağmen, enfeksiyonu bağlamında önemlidir ve akut akciğer hasarının farklı histopatolojik modelleri tanımlanmıştır. Tip II pnömositler SARS-CoV-2'nin akciğerdeki başlıca hedefi olup, atipik olarak çok çekirdekli sinsityal hücrelerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (82).

2.4.3. Gastrointestinal Sistemde Değişiklikler

Gastrointestinal sistem tutulumu; diyare, bulantı kusma ve nadiren karın ağrısı gibi bulgularla kendini göstermektedir (83). SARS-CoV-2'nin moleküler ilgisi olduğu bilinen ACE2 reseptörleri gastrik, duodenal ve rektal epiteldeki glandüler hücrelerde bulunduğundan, virusun bu hücreleri enfekte ettiği bildirilmektedir (84).

Histopatolojik olarak lamina propria interstisyel ödem ve plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonuna ilaveten, kısmi nekroz mide ve bağırsak mukozasının dökülmesi ile karakterize epitel dejenerasyonu gözlenirken, mukus epitelinde hiçbir hasar tespit edilememiştir (84, 85). Solunum semptomlarının düzelmesinden sonra taburcu olan hastalarda, 35 gün sonrasına kadar bazı hastaların dışkılarında viral RNA saptanması, tekrar hospitalizasyon gerektiren gastroenterit formunda uzun bir hastalık tablosunun ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (86).

COVID 19 sırasında bilirubin düzeyleriyle birlikte, aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminazın (ALT) yüksek düzeylerde ölçüldüğü bildirilmekte ve karaciğer hasarına tanıklık etmektedir. Prokalsitonin ve C-reaktif protein gibi akut faz inflamasyon belirteçlerinin artışının da eşlik ettiği karaciğer hasarı, genellikle hafif ve

geçicidir (87-89).

SARS-CoV-2 içinde geçerli olan, hafif mikroveziküler steatoz hafif lobüler ve portal aktivite ve sentrilobüler sinüzoidal dilatasyon, MERS-CoV’ da gözlenen portal ve hepatik lobüle sınırlı karaciğer hasarına benzerlik göstermektedir (90, 91). SARS-CoV-2'nin sitopatojenik etkileri, kısmen safra asidi birikimi nedeniyle karaciğer hasarlarına neden olabilmekte fakat bu hasarın kaynağının, doğrudan viral etkiler dışında ilaç toksisitesi gibi diğer faktörlerden kaynaklanabileceği hatırlatılmaktadır (92).

2.4.4. Kardiyovasküler Sistemde ve Böbrekte Patolojik Değişiklikler

Önceden kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, COVID 19'dan hayatlarını kaybetme açısından daha yüksek risk taşımakta ve sıklıkla kardiyovasküler komplikasyonlara sahip olmaktadır (93-95).

SARS-CoV-2'nin *in vitro* olarak insan kardiyomiyositlerini enfekte edebildiği, sitotoksiteyi indükleyebildiği ve ACE2'nin miyokarda yüksek oranda eksprese edilmesi nedeniyle doğrudan miyokardiyal doku enfeksiyonunu meydana getirebildiği bildirilmektedir (96, 97).

Histopatolojik analizlerde; kardiyomiyosit hipertrofisi, bazı kardiyomiyositlerde dejenerasyon ve nekroz, hafif interstisyel hiperemi ödem, az sayıda lenfosit monosit ve nötrofil infiltrasyonu bulguları bildirilmekte, ayrıca endotelial hücrelerin patogeneizde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (98, 99).

SARS-CoV-2'nin hem doğrudan endotelial hücrelerinin hem de aşırı tepki veren inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak, akciğer de dahil olmak üzere çeşitli organlarda endotelial hasarı indükleyebileceği gösterilmektedir (100).

Artmış trombotik ve mikrovasküler hasarlarla karakterize endotelioyopati enfeksiyonun en önemli komplikasyonlarıdır ve hastalık ölümcül seyretmesiyle ilişkili olması muhtemeldir (101).

Akut böbrek yetmezliği ile birlikte, hematüri, serum kreatinin yükselmesi, proteinüri böbrekle ilgili patolojik bulgular arasındadır. Bu bulgular, virüsün böbreği hedef alabildiğini gösterirken, böbrekte virüs benzeri parçacıklar elektron mikroskobu ile görüntülenmiştir (102-104). Böbrek tübüllerinde virüs antijeni immünohistokimyasal analizlerle gösterilmiş ve patolojik bulgular arasında, fırça kenarı kaybı vakuolar

dejenerasyon ve tübüler nekroz gibi yaygın proksimal tübül hasarları ile lenfosit infiltrasyonu eşliğinde glomerüler hasarlar bildirilmiştir (98, 105).

2.5. Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişiklikler

2.5.1 COVID 19 Hastalarında Transferrin Düzeylerinde Değişiklikler

Transferrin, moleküler ağırlığı 79.6 kDa olan iki demir iyonunu bağlayabilen, demir taşıma için görevli bir plazma proteindir. Plazmada ile gastrointestinal sistem, karaciğer gibi demir depo organları ve demir tüketen hemopoietik dokular organlar arasında demir taşınmasına aracılık eder. Transferrin, kanda en iyi demir taşıyıcı bir glikoprotein olarak hücrel transferrin reseptörlerine bağlanmakta ve reseptör aracılı endositoz yoluyla demir vermektedir. Plazma seviyeleri, vücudun demir ihtiyacına ve vücudün demir kapasitesine bağlıdır. Yüksek konsantrasyonları demir eksikliğini gösterebilirken, inflamasyon, malignite, yetersiz beslenme veya kronik karaciğer hastalığı nedeniyle düşük konsantrasyonlar oluşabilir (106).

Transferrin sadece bir demir taşıyıcı protein olarak işlev görmemekte aynı zamanda antitrombini inhibe etmekte ve trombin ile pıhtılaşma faktörü FXIIa'nın etkilerini demirden bağımsız mekanizmalarla güçlendirmektedir (107). Transferrinin, trombin ve faktör XIIa dahil olmak üzere pıhtılaşma proteazlarının inhibisyonuna müdahale ederek demir taşıyıcı rolünden bağımsız olarak pıhtılaşmayı arttırdığı da gösterilmiştir (108).

Birçok ciddi COVID 19 vakasında artan kan pıhtılaşması ve tromboz ön plana çıkmaktadır. Prokoagülan bir glikoprotein olan transferrinin yaşla birlikte artması, kadınlara oranlar erkeklerde daha yüksek seviyelerde bulunması, bu molekülün COVID 19 patofizyolojisinde önem taşıyabileceğine dair ipuçları taşımaktadır (109).

Transferrin esas olarak karaciğerde üretilmekle birlikte SARS-CoV-2 tarafından indüklenme ile yerel olarak üretilen transferrin, dolaşımdaki transferrin seviyelerinden bağımsız olarak bile COVID 19 patolojisine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Beyinde üretilen ransferrinin hiper pıhtılaşmaya yol açarak iskemik inme riskini arttırdığı bildirilmektedir (110).

İnme, COVID 19'da önemli bir komplikasyon olarak ortaya çıkmakta ve bu hastalarda hem iskemik hem de hemorajik inmeler görülmekte ve isnidansının influenzada

görülenden çok daha fazla yaygın olduğu gözlenmektedir COVID 19 hastalarında transferrin pıhtılaşmayı indükleyerek iskemik inmelere katkıda bulunmakla kalmamakta aynı zamanda hücrel demir alımını kolaylaştırarak hemorajik inmelerle ilişkili beyin hasarını artırabilmektedir (111).

Serbest demir, reaktif oksijen türlerinin oluşumu nedeniyle oldukça reaktif ve potansiyel olarak oldukça toksiktir. Normalde akciğerlerin demirin toksik etkilerinden korunması, transferrin, laktoferrin, ferritin gibi ferroportin içeren çok seviyeli bir sistem tarafından sağlanır. Demir metabolizması bozukluklarının COVID 19 şiddeti ve çeşitli olumsuz sonuç riski ile önemli bir ilişkisi olduğu ve bu durumun akciğerlerde ciddi inflamatuvar hasara neden olabileceği bildirilmektedir (112).

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarından elde edilen bronkoalveolar lavaj sıvısının normal sağlıklı kontrollere kıyasla artmış moleküler demir içerdiği gösterilmiştir, serbest radikal süreçlerin yüksek aktivitesi nedeniyle akciğer hasarında ve akut organ hasarı riskinin artmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (113).

2.5.2. COVID 19 Hastalarında Ferritin Düzeylerinde Değişiklikler

Ferritin, hücre içi demir depolama ve kontrollü bir şekilde serbest bırakma ile görevli proteindir. Hücre içi demir depolayarak çözünür ve toksik olmayan bir formda tutar. İnsanlarda demir eksikliği ve aşırı demir yüklenmesine karşı tampon görevi görmektedir. Ferritin çoğu dokuda sitozolik bir protein olarak bulunur, ancak demir taşıyıcı olarak işlev gördüğünde seruma az miktarda salgılanmaktadır (114).

Ferritin, doku depolarından salındığında iç demir içeriğini kaybetmekte ve fazla serbest demir oluşumuna yol açmaktadır. Fazla demir birçok virüsün büyümesini desteklemekte aynı zamanda reaktif oksijen türlerinden serbest radikallerin oluşumunda bir katalizör görevi gördüğünde dolayı hücreler için toksiktir. Bu nedenle çeşitli doku bölmelerinde demiri bağlamak için ayrıntılı bir dizi koruyucu mekanizmaya bulunmaktadır. Bu nedenle hücreler içinde demir, ferritin veya hemosiderin olarak bir protein kompleksi halinde depolanmaktadır. Apoferritin, serbest demirli demire bağlanmakta ve onu demirli halde saklamaktadır. Kan serumundaki ferritin düzeyi, toplam vücut demir depoları ile ilişkilidir ve plazma ferritin düzeyi vücutta depolanan toplam demir miktarının dolaylı bir göstergesidir (115, 116).

Akut faz reaktanı olarak serum ferritini, vücutta hem kronik hem de akut inflamatuvar reaksiyonun derecesini yansıtmakta fakat hiperferritineminin inflamasyonun bir sonucu mu yoksa mediatör mü olduğu konusunda bir netlik bulunmamaktadır (117).

Yüksek serum ferritin konsantrasyonunun COVID 19 hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu ve akut solunum sıkıntısı sendromlu koagülopatisi olanlarda serum ferritininin yüksek olduğu, D-dimer konsantrasyonu, ALT ve AST aktiviteleri ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmektedir (113). Akut solunum sıkıntısı sendromu geliştiren veya ölen COVID-19 pnömonisi olan hastalarda yüksek serum ferritin bu hastalığın gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmektedir (118).

Böbrek tutulumu olan COVID-19 hastalarında da daha yüksek ferritin seviyesi ile birlikte karaciğer hasarı ile veriler heterojen olarak bulunmuştur. COVID-19 ile ilişkili trombotik komplikasyon gösteren hastalarda trombotik komplikasyonları olmayan hastalara oranla serum ferritin seviyeleri daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, COVID-19'da hastalığın ciddiyetini belirlemede serum ferritin düzeylerinin önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle serum ferritin seviyesi, COVID-19 yönetiminde ve triyajda önemli bir öngörücü biyobelirteç olduğu belirtilmektedir (119). Ferritin düzeylerinin hastaneye yatan COVID 19 hastalarında yoğun bakım ünitesine transfer veya ölüme yol açan klinik bozulma riski taşıyan hastaların erken tanımlanmasına ve yönetimine yardımcı olabileceği bildirilmektedir (120).

2.6. Hematolojik Parametrelerdeki Değişiklikler

COVID 19 hastaları üzerinde gerçekleştirilen hematolojik analizlerden elde edilen verilerden bazılarının özgün niteliklere sahip olduğu ve hastalığın patogenezi, prognozu ve morbiditesi hakkında önemli ipuçları verecek nitelikte olduğu bildirilmektedir.

2.6.1. COVID 19 Hastalarında Nötrofil Düzeylerinde Değişiklikler

Nötrofiller, insan kanında en bol bulunan bağışıklık hücreleri olarak, lökositlerin yaklaşık %50-70'ini temsil etmektedirler. Birçok enfeksiyonda, ilk müdahalede bulunmanın yanı sıra, kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynayan kritik homeostatik fonksiyonlara sahiptirler (121). Bu polimorfonükleer hücreler, bakteri veya mantar

enfeksiyonları esnasında koruyucu bir rol oynamakla birlikte, viral enfeksiyonlardaki rolleri henüz tam olarak anlayamamıştır (122, 123).

Nötrofillerin hücre aracılı savunmanın ilk hattında mikroplara karşı savunmada çok önemli görevleri vardır. Bakterileri fagositoz, birçok antimikrobiyal peptit veya reaktif oksijen türleri içeren sitoplazmik granüllere sahip olmanın yanı sıra hücre dışı tuzaklar oluşturabilmektedirler (124).

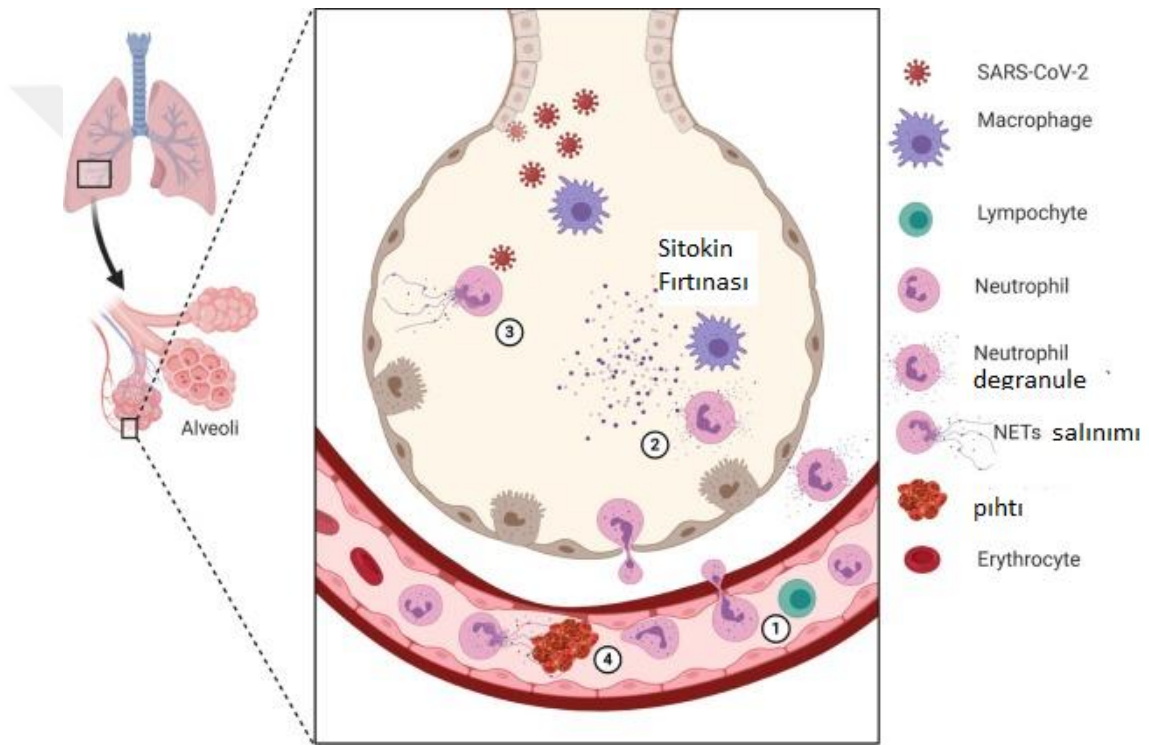
Nötrofiller, dolaşıma girdikten sonra ya damar sisteminde devriye gezmekte ya da farklı organlara göç etmektedirler. Nötrofiller efektör aktivitelerini periferik dokulara göç ettikten sonra gerçekleştirmektedirler. Kompleman bileşeni olan C5a gibi inflamatuvar araçlar, nötrofillerin enfeksiyon bölgelerine alınmasına ve enfeksiyon bölgelerinde antimikrobiyal aktivitelerini göstermelerine katkı sağlamaktadırlar (125). Kanıtlar sınırlı olsa da nötrofillerin diğer immün hücre popülasyonları virüs içselleştirme ve öldürme mekanizması sitokin salınımı degranülasyon oksidatif patlama ve nötrofil hücre dışı tuzakları ile etkileşim yoluyla antiviral savunmayı güçlendirdiği öne sürülmüştür (126). SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen bağışıklık yanıtında, nötrofili ve nötrofil aktivasyonu ve degranülasyonu oldukça aktif süreçler olmakla birlikte, COVID 19 hastalarında şiddetli solunum semptomlarının ve kötü prognoz sonucunun bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır (127, 128).

Nötrofillerin artışı, sadece kan dolaşımında değil, akciğerlerde de bildirilmektedir. COVID 19'dan ölen hastalardan alınan akciğer otopsilerinde, pulmoner kapillerlerde polimorf nükleer lökositlerin infiltrasyonunun gözlemlendiği şiddetli COVID 19 hastalarında, olgunlaşmamış fenotipte ya da işlevsiz olgun nötrofillerin bulunduğu, bunun da ciddi vakalarda akciğerlerin bağışıklık tepkisindeki dengesizliğe katkıda bulunduğu belirtilmektedir (129, 130).

Nötrofillerin, influenza enfeksiyonunda olduğu gibi COVID 19'da, akut solunum sıkıntısı sendromunun fizyopatolojisine katkıda bulunabilecek toksik moleküller ürettiği ve bunların sitokin fırtınasına ve kan pıhtılarının oluşumuna katkıda bulunan bir oksidatif strese yol açtığı bildirilmektedir (131, 132). COVID 19'lu yaşlı hastaların akciğer dokusunda antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz 3'ün ekspresyonunun azaldığı, bu nedenle polimorfnükleer hücre infiltrasyonunun neden olduğu yüksek düzeyde oksidatif stresin, alveolar hasar, tromboz ve hastalığın ciddi seyretmesiyle

ilişkili olduğu bildirilmektedir (133).

COVID 19 ile ilgili olarak, polimorfonükleer hücrelerin hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı, bağışıklığın baskılanmasından kaçınmak için, sistemin modülasyonunun sıkı bir şekilde kontrolü gerekirken, farklı nötrofil efektör mekanizmaları ile (örneğin nötrofil enzimleri ve sitokinler NET'ler) enfeksiyonu şiddetlendirdikleri vurgulanmaktadır (Şekil 2.4). Bu nedenle ağır seyreden kötü prognozlu COVID 19'lu hastaların tedavisinde nötrofillerin önemli hedefler oldukları belirtilmektedir (134).



Şekil 2.4. COVID 19 enfeksiyonu sırasında akciğer dokusundaki nötrofillerin rolü.

2.6.2. COVID 19 Hastalarında Lenfosit Düzeylerinde Değişiklikler

Kazanılmış bağışıklığa dahil olan lenfositler, bir antijen temasına maruziyeti takiben efektör hem hafıza lenfositleri oluşturarak hem de efektör hücreler olarak (humoral cevabı oluşturan B hücreleri, hücresel cevabı oluşturan sitotoksik T hücreleri) bağışıklık sisteminin diğer hücreleriyle işbirliği içinde yabancı antijeni ortadan kaldırma işlevi görmektedirler (135).

Bellek lenfositler, gelecekte maruz kalınması durumunda, aynı antijene yanıt vermeye hazır olarak uzun bir süre periferik dokularda ve dolaşımda kalarak, çok uzun (haftalar ila birkaç yıl) bir süre dolaşımda kalırlar (135).

Genel olarak bir viral enfeksiyonun kontrolü için, sitotoksik T lenfositlerinin ve doğal öldürücü hücrelerin gerekli olduğu (136), fakat COVID 19 hastalarında fonksiyonel bir antiviral lenfosit tükenmesinin olduğu, bunun da COVID 19'un ciddiyetini tahmin etmede lenfosit sayısının öngörücü rolüne işaret ettiği bildirilmektedir. Bu duruma açıklık getirmek için Zhao ve ark. (2020) şiddetli ve şiddetli olmayan COVID 19 hastalarını ayırt etmede lenfosit sayılarının olası rolünü araştırmayı planlamış, şiddetli hastalığı olan veya olmayan COVID 19 hastalarında ortalama lenfosit sayılarının farkını ve ciddi COVID 19 formu için lenfopeni olasılık oranını bir meta-analiz ile değerlendirmişlerdir. Toplam 2282 vakanın dahil edildiği analizlerde, ağır COVID 19 hastalarında lenfosit sayısının önemli düzeyde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Lenfopeni varlığı, şiddetli COVID 19 riskinin yaklaşık üç kat artmasıyla ilişkilendirilmiş ve düşük lenfosit düzeylerinin şiddetli COVID 19'un belirgin bir tanımlayıcısı olduğu ve düşük lenfosit sayısının klinik sonuçların ciddiyetini tahmin etmede faydalı olabileceği bildirilmektedir (136).

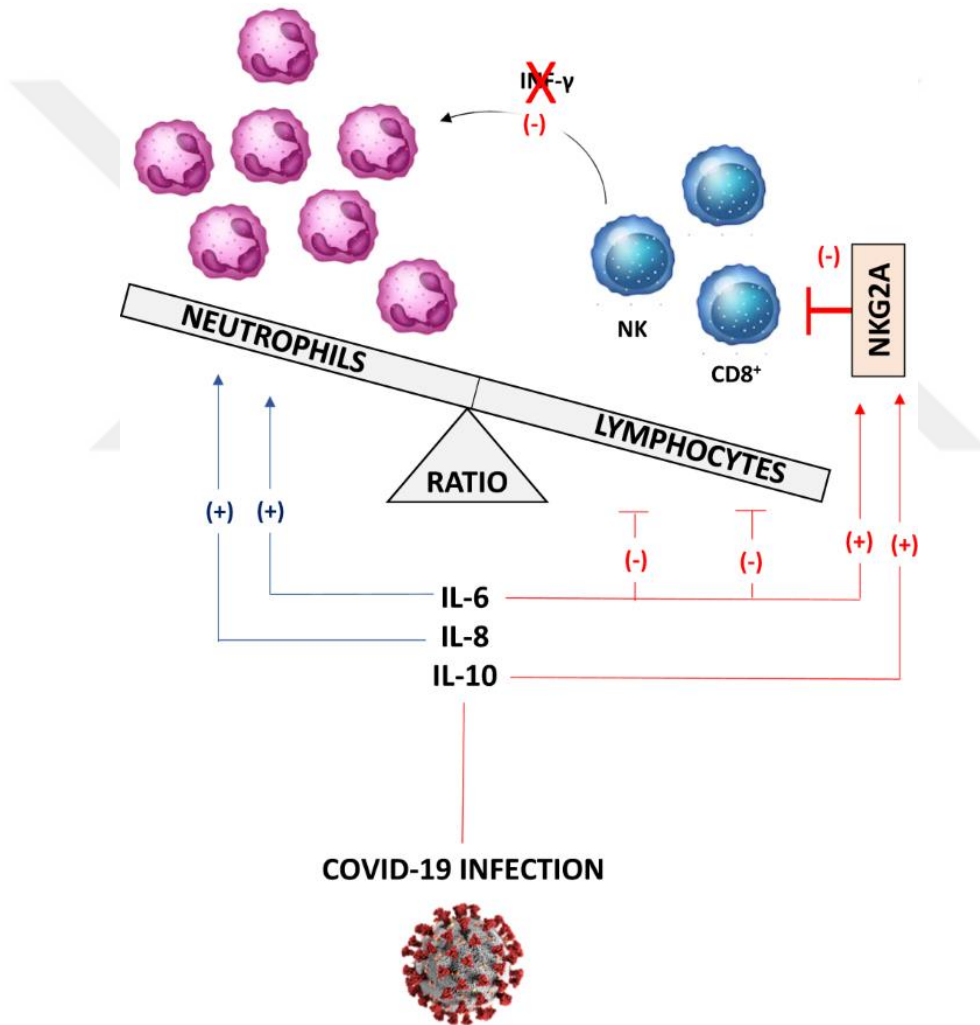
Lenfosit sayısı ve lenfopeninin şiddetli klinik belirtilerle seyreden COVID 19 hastalarını hızlı bir şekilde tanımlayabilen bir araç olarak hizmet edebileceği, lenfopeninin SARS virüsünün neden olduğu şiddetli akut solunum sendromu olan hastalarda da yaygın bir gözlem olduğu ve prevalansının % 70 civarında olduğu bildirilmektedir (137).

SARS enfeksiyonunun ya doğrudan kemik iliğini baskılayabileceği ya da lenfopeni ile sonuçlanan bağışıklık aracılı bir lenfosit yıkımını indükleyebileceği ve sitokinler aracılı lenfosit yıkımı meydana gelebileceği üzerine varsayımlar sunulmakta ve COVID 19 enfeksiyonlarında önemli bir belirteç olarak lenfosit sayısındaki düşüşün ana nedeni ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır (138).

2.6.3. COVID 19 Hastalarında Lenfosit/Nötrofil Oranında Değişiklikler

Klinik bir inflamasyon biyobelirteci olarak nötrofil/lenfosit oranının arttığı ve SARS-

CoV-2 enfeksiyonunun erken evresinde, ciddi hastalığa işaret ettiği bildirilmektedir. Feng ve ark., (2020) tarafından COVID 19 enfeksiyonundaki immün-inflamatuvar parametrelerle ilgili olarak yapılan bir metaanalizde, nötrofil/lenfosit oranının enfeksiyonun ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve doktorlar tarafından yüksek risk düzeyini belirlemek için kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Nötrofil/lenfosit oranının şiddetli COVID 19 enfeksiyonunun erken uyarı sinyali olarak kullanılabileceği ve COVID 19 enfeksiyonunda kötü klinik sonuçlar ve mortalite için bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilebileceği bildirmektedir (139, 140).



Şekil 2.5. COVID 19 hastalarında nötrofiller ve lenfositler arasında denge.

Nötrofil/lenfosit oranının, COVID 19 enfeksiyonunun kötüleştiğinin erken uyarı sinyali olarak kullanılabileceği ve şiddetli COVID 19 pnömonisinin erken teşhisi ve yönetimi için nesnel bir temel sağlayabileceği öngörülmüştür. Bu belirtece dayanılarak,

pandeminin meydana getirdiği kaynak eksikliğinin gölgesindeki bir ortamda, maliyetli testlerin gerekliliğini azaltabileceği göz önüne alındığında, nötrofil/lenfosit oranının özel bir öneme sahip olduğu bildirilmektedir (141).

2.6.4. COVID 19 Hastalarında Trombositlerde Değişiklikler

COVID 19 hastaları genellikle hafif trombositopeniye sahiptir ve enfeksiyon sürecinde trombosit tüketiminin arttığı gözlenmektedir. Trombosit üretiminde buna karşılık gelen bir artış sonucu, COVID 19 hastalarında yaygın intravasküler koagülopati ile birlikte ciddi kanama olaylarının nadir olarak görüldüğü bildirilmektedir. COVID 19 hastalarında tanımlanan trombositopeninin, hastalığın progresyonu ve prognozu ile ciddi derecede ilişkili olduğu ve enfeksiyonun trombosit eksikliğini indükleyebildiği ve hematopoietik inhibisyon oluşturduğu bildirilmektedir (142). Hastalıkta görülen akciğer hasarının, trombositlerin akciğerde aktivasyonu, agregasyonu ve tutulması nedeniyle trombositlerin tükenmesine neden olduğu, trombosit üretiminin azalmasına ve tüketimin artmasına neden olabileceği bildirilmektedir (143).

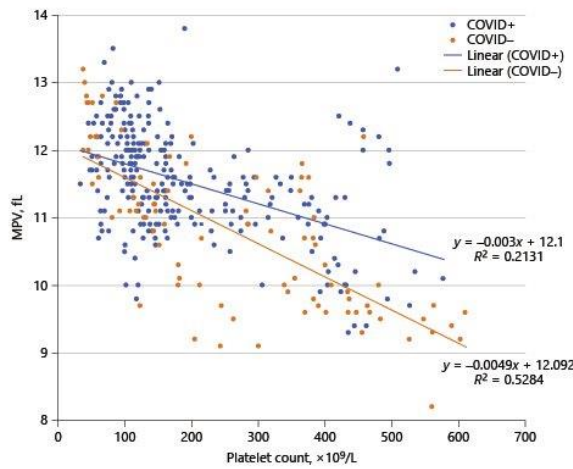
COVID 19 oldukça geniş bir yelpazede hastalık tablosu oluşturmakta, bazı hastalarda özgün bir koagülopati ve prokoagülan endotelyal fenotip ile ilişkili olabilen ciddi bir proinflatuar durum gelişbilmektedir. Bu sistemik hiper pıhtılaşma ve sık görülen venöz tromboembolik olaylar COVID 19 hastalarında mortalite ile pozitif ilişkilidir. COVID 19 enfeksiyonu ayrıca arteriyel trombotik olaylara ve mikrovasküler trombotik bozukluklara yol açmaktadır (144).

2.6.5. COVID 19 Hastalarında Ortalama Trombosit Hacminde Değişiklikler

Trombosit büyüklüğünün artması, kan damarları ile ilgili hastalıkların meydana gelmesine zemin hazırlayabilir. Beyne kan akışının kesilmesi (iskemi) sonucu meydana gelen inme vakalarında, olayın gerçekleşmesini takiben yakın zaman içerisinde yapılan laboratuvar testlerinde ortalama trombosit hacminin yükseldiğini tespit etmek mümkündür (145).

2.6.6. COVID 19 Hastalarında Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Sayısı Oranındaki Değişiklikler

COVID 19'dan etkilenen ve etkilenmeyen hastaların bulunduğu bir yoğun bakım ünitesinin kan örneklerinde trombosit sayısı ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki incelendiğinde, bu hasta gruplarından elde edilen analiz verilerinde; ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu (Grafik 2.1) gözlenmiştir (144).



Grafik 2.1. COVID 19 hastalarında ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı arasındaki bağıntılar
(Kaynak: <https://doi.org/10.1159/000512007>)

COVID 19 hastalarında trombositopeni gelişimiyle ilişkili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Özellikle akciğerde endotel hasarı ve trombosit agregat oluşumu ile ilgili olarak trombositlerin tüketime dayalı olabileceği fikrinin yanında kemik iliği baskılanması ve immün klirens de katkısının olabileceği ifade edilmektedir (146). Trombositlerin, kan dolaşımı yoluyla viremik yayılmayı önlemek için olası bir anti-enfektif etki göstermeye giriştiği ve pulmoner trombüs oluşturmak üzere tüketildiği de öne sürülmektedir (147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri ve Aydınlatılmış Onam Formu

Çalışmaya katılım için gönüllülük esas alınmış ve sağlıklı ve hasta bireylere çalışmaya katılım ile ilgili olarak Yerel Etik Kurul Onayında (EK 1) belirtildiği şekilde (Harran Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar tarihi 12.04.2021, Karar No:28) “Aydınlatılmış Onam Formu” okunarak ön bilgilendirme yapılmıştır.

Çalışmaya kontrol grubu olarak; herhangi bir hastalık öyküsü ve patolojik durumu olmayan toplam 100 kişi katıldı, hasta grubu olarak; Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesine başvuran COVID 19 tanısı konulmuş PCR testi pozitif durumu kritik olan 100 hasta alınmıştır. Çalışmamızdaki Covid-19 (+)hasta grubunun yaş ortalaması $57,00 \pm 13,39$ (min:46, max:75), Çalışmamızdaki Covid-19 (-) kontrol grubunun yaş ortalaması $59,67 \pm 15,67$ (min:45, max:74), Çalışmamızda Cinsiyet olarak hepsi erkektir.

3.2. PCR Testi Uygulaması

Çalışmaya alınan kontrol ve COVID 19 hasta grubu bireylerde PCR testi ve hızlı tanı testleri uygulanmıştır. PCR testleri için bireylerin boğazlarından ve burun mukozalarından sürüntü örnekleri hızlı tanı testleri için de kan serumu örnekleri kullanılmıştır.

3.3. Kan Örneklerinin Alımı ve Saklanması

Kan örnekleri sağlıklı gönüllülerin ve hastaların 12 saatlik açlık sonrasında alınmıştır. Hematolojik analizler için kan örnekleri mor kapaklı EDTA’ lı tüplere, biyokimyasal analizler için de sarı kapaklı tüplere alınmıştır. Kan örnekleri tamamen pıhtılaştıktan sonra serumun ayrıştırılması için tüpler 2000 rpm de 10 dak. santrifüj edilmiştir. Sonrasında kan serumu örnekleri ependorph tüplerine transfer edilerek etiketlendikten

sonra analizler gerçekleştirilinceye kadar -80 °C’de saklanmıştır.

3.4. Transferrin ve Ferritin Analizleri

Transferrin analizleri *in vitro* diagnoz amaçlı ve Atellica CH Transferrin (Trf, 11097613, Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY USA) test kiti ile (Hellsing tarafından değiştirilmiş haliyle Heidelberger ve Kendall’ın çalışmasına dayalı), kantitatif olarak Atellica® CH Analyzer kullanarak gerçekleştirilmiştir.

Atellica CH cihazında transferrin testinin çalışma prensibi immünotürbidimetriye dayanmaktadır. Testte kan örneği, uygun şekilde seyreltildikten sonra spesifik anti-serumla reaksiyona sokulduktan sonra türbidimetrik olarak 340/596 nm dalga boyunda ölçümler gerçekleştirilmiştir. Test standartlarının okutulmasından elde edilen absorbens değerleri kullanılarak standart eğrisi hazırlanmış, kan serumu örneklerinin absorbens değerleri, standart eğrisi baz alınarak yapılan hesaplamalarla, örneklerdeki transferin konsantrasyonları belirlenmiştir.

Transferrin için referans değer aralığı 1-440 mg/dL (0.01–4.40 g/L) olmakla birlikte; erkekler için serum/plazma 215-365 mg/dL (2.15–3.65 g/L), kadınlar serum/plazma 250-380 mg/dL (2.50–3.80 g/L) değer aralıkları normal değerler olarak kabul edilmektedir.

Ferritin analizleri *in vitro* diagnoz amaçlı Atellica IM Ferritin (Fer, 10995569, Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY USA) test kiti kullanılarak, kantitatif olarak Atellica® IM Analyzer ile gerçekleştirilmiştir.

Atellica IM ferritin testinin çalışma prensibi kemilüminometriye dayanmaktadır. Testte kan örneği, uygun şekilde seyreltildikten sonra, iki anti-ferritin antikorunun kullanıldığı bir sandviç immünoassay yöntemi uygulanmıştır. Kullanılan primer anti-ferritin antikoru, poliklonal olarak keçi kökenli ve akridinyum ester ile etiketlidir. Katı faz içindeki sekonder anti-ferritin antikoru, monoklonal olarak fare kökenli olup paramanyetik partiküllere kovalent bağlı yapıdadır. Hasta örneğindeki mevcut ferritin miktarı ve sistem tarafından saptanan bağlı ışık birimlerinin (RLU) miktarı arasındaki ilişkidten yararlanılarak, örneklerdeki ferritin konsantrasyonları belirlenmiştir.

Ferritin için referans değer aralığı 0.5-1650 ng/mL (1.6–3630 pmol/L) olmakla birlikte; erkekler için serum/plazma 22-322 ng/mL (48–708 pmol/L), kadınlar serum/plazma 10-

291 ng/mL (22–640 pmol/L) değ er aralıkları normal değ erler olarak kabul edilmektedir.

3.5. Hematolojik Analizler

Hematolojik analizler, sysmex XN 1000 kan sayım cihazında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada gerçekleştirilen hematolojik analizlerde nötrofiller için 1.63-6.96 10e3/uL, lenfositler için 1.63-6.96 10e3/uL trombositler için 142-424 10e3/uL ve ortalama trombosit hacmi için 6.8-10.8 fl referans değ er aralıkları normal değ erler olarak kabul edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analizler

Elde elden veriler Ortalama ve Standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. Elde edilen verilerin dağılım düzeni Homogeneity of Varriance testiyle belirlendikten sonra Grup değ erlendirmeleri için ANOVA testine geçilmiştir. Grup karşılaştırmalarında ANOVA testi “P” değ eri sonuçları 0.05’ ten küçük olması durumunda Post-Hoc analizlere devam edilmiştir. Grup için karışlaştırmalar için post-Hoc testlerden Bonferroni testi uygulanmıştır. Ge ekleřtirilen analizlerin aralarındaki negatif ve pozitif bağıntılarının belirlenmesinde Pearson Korrelasyonu kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerden elde edilen “P” değ erlerinin 0.05’ ten küçük olması durumunda veriler anlamlı olarak kabul edilmiştir. Test edilen kan serum analizlerinin gruplara göre ortalama ve standart hata değ erleri stun grafikleriyle, korrelasyon analizleri standart dağılım grafikleriyle görselleştirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS17 analiz programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

COVID 19 hastalarında hematolojik değişimleri değerlendirmek ve sağlıklı kontrol bireylerinden elde edilen normal değerlerle karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilen çalışmada, analizler sonucu elde edilen veriler ortalama ve standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmada verilerin kendi aralarındaki varyans homojenliği (Homogeneity of variance) edildikten sonra, her bir parametreye ait grup içi farklılıkların belirlenmesi için ANOVA testi ve gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi için Post-Hoc analizlerden, eşit örneklem sayısına ihtiyaç duyulmayan ve Student-t testi istatistiği temeli üzerine kurulu Bonferroni testi uygulanmış ve her bir parametre için istatistiksel düzeyde anlamlılıklar belirlenmiştir.

4.1. Kan Serum Transferin ve Ferritin Analiz Sonuçları

Sağlıklı kontrol bireyleri ve durumu kritik COVID 19 hastalarının hastaneye yatış süreçlerine göre 1. 10. 14. ve 30. günlerde alınan örneklerle gerçekleştirilen biyokimyasal analizlerle elde edilen kan serum transferin ve ferritin değerleri istatistiki olarak değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.1 de sunulmuştur.

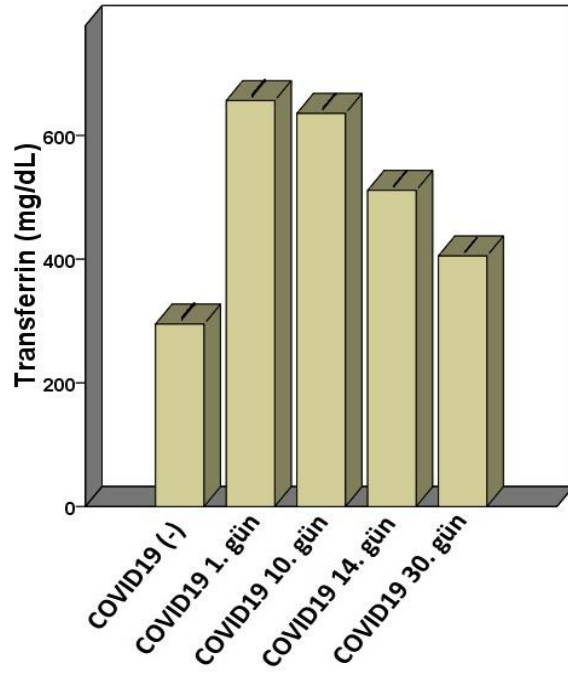
Tablo 4.1. Kan serum transferrin ve ferritin analizleri.

Analiz	COVID 19 (-)	COVID 19 (+)				ANOVA
	Kontrol	1. gün	10. gün	14. gün	30. gün	
Transferrin (mg/dL)	294±6	656±5**	635±4**	511±3**	405±1**	P<0001
Ferritin (ng/mL)	98±212	193±32	103±21	112±18	97±22	P<0.05

COVID 19 (-) kontrol bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki kan serum transferrin ve ferritin düzeyindeki değişimler. Veriler ortalama ve standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. Grup karşılaştırmalarında “***” kontrole oranla test gruplarının P<0.001 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğunu ifade etmektedir.

Transferrin, kan plazmasında demirin taşınmasından sorumlu önemli bir kanprotein olarak görev yapmakta ve kanın demir bağlama kapasitesi hakkında bilgi vermektedir.

Transferrin düzeyi COVID 19 hasta grubunda, sağlıklı bireylere göre hastaneye yatış süreci başında yüksek düzeylerde ölçülmüş ve hastane kalış sürecinde düşme eğilimi göstermiş fakat ölçülen bütün değerler sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1, Grafik 4.1). Transferrin değerlerinin, hasta grubunda hastaneye geliş sürecinde kontrole göre yaklaşık 2 kat yüksek düzeylerde ölçülmesi ve 10 günlük hospitalizasyon sürecinde yine oldukça yüksek düzeylerde ölçülmesi dikkat çekicidir.

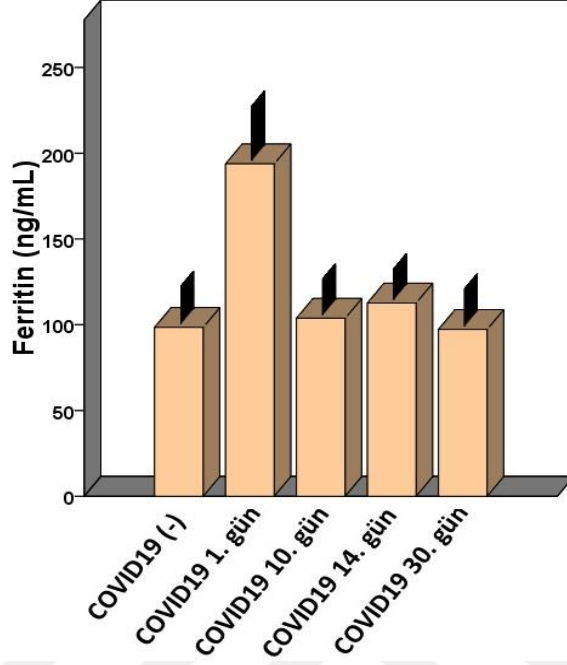


Grafik 4.1. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki transferin düzeylerindeki değişimler.

Ferritin, besinlerle alınan demirin vücudun ihtiyacına göre depolanıp kullanılmasından sorumlu protein kompleksi halinde, vücudun demir deposu olarak dikkate alınmaktadır. Grafik 4.1 incelendiğinde kan serum ferritin değerleri COVID 19 hasta örneklerinde normal sağlıklı bireylere göre yüksek düzeylerde ölçüldüğü görülmektedir.

Normal sağlıklı bireylere göre ferritin değerleri, hastaların hastaneye geliş sürecinde (1. gün) ve hastanede yatış sürecinin 10. ve 14. günlerinde alınan kan örneklerinde kontrole göre yüksek bulunmuş, 30. günde alınan örneklerde ise kontrol grubuna yakın düzeyde ölçülmüş, fakat ilgili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklara

rastlanmamıştır (Tablo 4.1, Grafik 4.2).



Grafik 4.2. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki transferin düzeylerindeki değişimler.

4.2. Hematolojik Analiz Sonuçları

Sağlıklı kontrol bireyler ve durumu kritik COVID 19 hastalarının hastaneye yatış süreçlerine göre 1. 10. 14. ve 30. günlerde alınan örneklerle gerçekleştirilen hematolojik analizlerle elde edilen kan serum nötrofil lenfosit ve trombosit ortalama trombosit hacmi değerleri, bu değerlerden hesaplanan nötrofil/Lenfosit oranları ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranları istatistiki olarak değerlendirilmiş, elde edilen sonuçlar Tablo 4.2’ de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hematolojik paramterelerindeki değişimler.

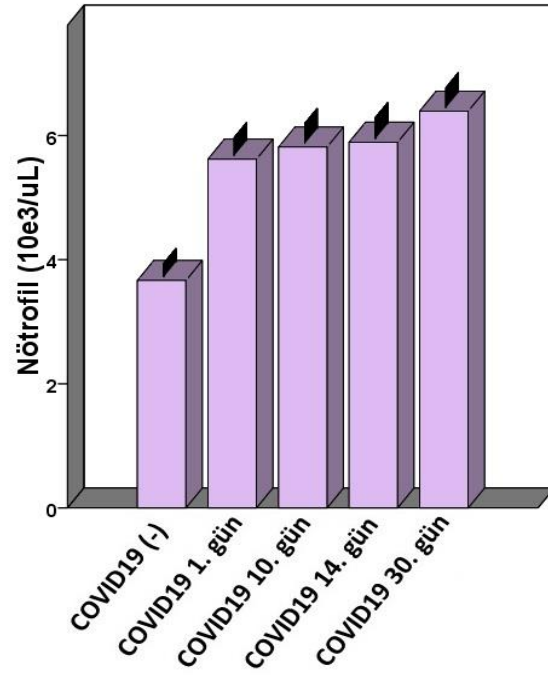
Analiz	COVID 19 (-)	COVID 19 (+)				ANOVA
	Kontrol	1. gün	10. gün	14. gün	30. gün	
Nötrofil (10e3/uL)	3.65±0.23	5.61±0.30	5.81±0.33*	5.89±0.35*	6.39±0.33*	P<0001

Lenfosit (10e3/uL)	2.64±1.55	2.11±0.09*	2.08±0.09*	2.04±0.07*	1.94±0.04*	P<0.05
Nötrofil/Lenfosit	1.5±1.1	3.1±0.2*	3.2±0.2*	3.3±0.2*	3.5±0.2*	P<0.05
Trombosit (10e3/UL)	300±29	247±7*	231±8*	249±7	247±7*	P<0.05
Ortalama trombosit hacmi (fl)	6.57±0.22	7.87±0.11**	8.20±0.11**	8.02±0.11**	8.05±0.12**	P<0.001
Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı	0.29±0.03	0.34±0.01	0.38±0.01*	0.35±0.01	0.35±0.01	P<0.05

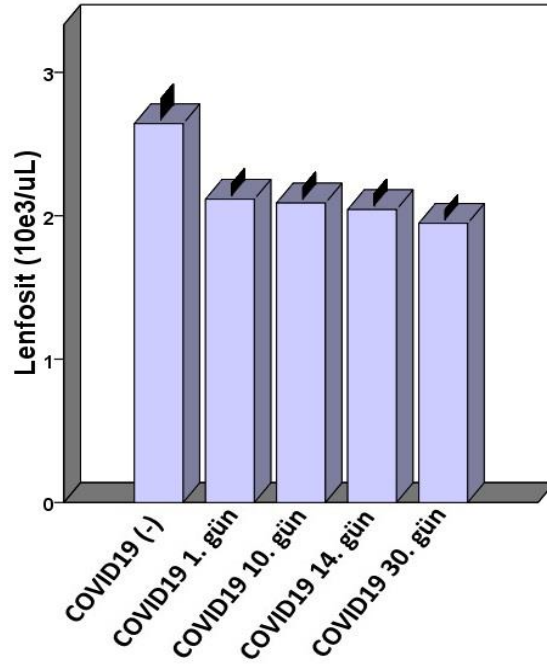
COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki kan serum nötrofil, lenfosit ve trombosit ile ortalama trombosit hacmi düzeyindeki değişimler. Veriler ortalama ve standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. Grup karşılaştırmalarında “*” ile “**” kontrole oranla test gruplarının P<0.05 ve P<0.001 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarını ifade etmektedir.

Bağışıklık sisteminin non-spesifik elemanlarından olan nötrofiller, bakteri ve mantar gibi enfeksiyon etkenleriyle savaşta önemli görevler görmektedirler. Kemik iliğinde üretilen nötrofillerin kan dolaşımındaki ömürleri kısa olup, iltihap bölgesine ilk olarak gitmektedirler. Hematolojik analizlerde COVID 19 (+) hasta grubunda, hastaların 30 günlük takibi esnasında, sağlıklı kontrol bireylerine göre nötrofil sayısında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yükselme gözlenmiştir (Tablo 4.2, Grafik 4.3). Her ne kadar hastaneye yatış süreci başında nötrofil sayısındaki yükseklik sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, daha sonraki ölçümlerde nötrofil sayısının yüksekliği, sağlıklı kontrol bireylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak belirlenmiştir.

Lenfositler, nötrofillerin aksine, bağışıklık sisteminde spesifik görevler gören alt gruplara sahip kan hücreleridir. Kemik iliğinde üretilen lenfositlerin özellikle virüslara karşı savunmada aktif rol oynadıkları ve viral enfeksiyonlarda lenfositoz meydana geldiği bilinmektedir. Koronavirüs enfeksiyonlarının viral kökene dayanmasının, hastalarda lenfositoz meydana getirmesi beklenen bir durum iken, enfeksiyon sürecinde hematolojik analizlerde lenfosit sayısında sağlıklı kontrol grubuna göre COVID 19 (+) durumu kritik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüşler gözlenmiştir (Tablo 4.2, Grafik 4.4).

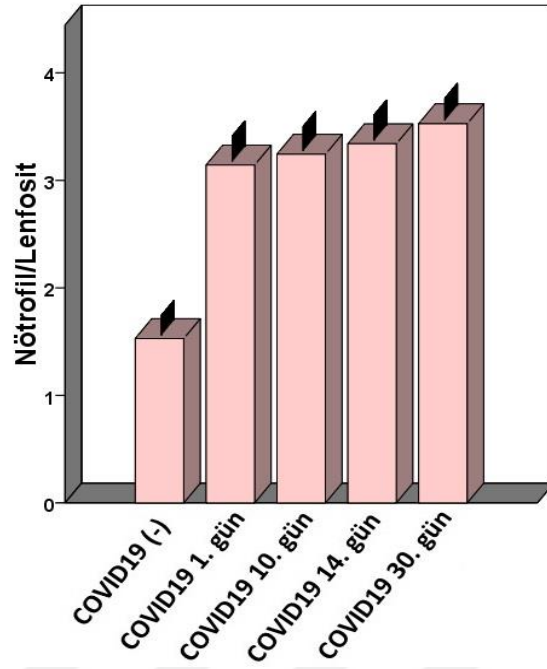


Grafik 4.3. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki nötrofil sayılarındaki değişimler.



Grafik 4.4. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki lenfosit sayılarındaki değişimler.

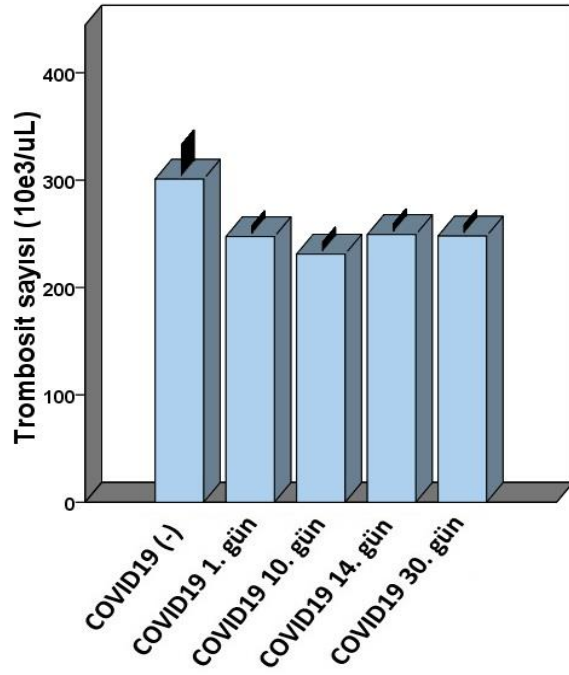
COVID 19 kritik hasta grubunun nötrofil/lenfosit oranlarının sağlıklı kontrol grubuna göre 30 günlük süreçte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2, Grafik 4.5).



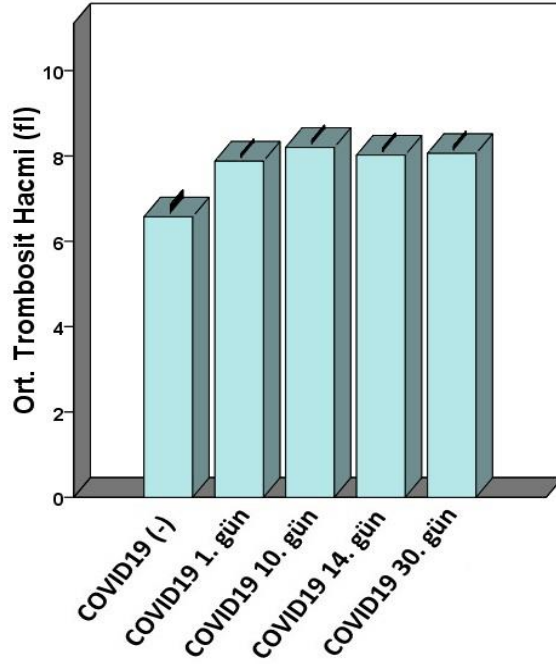
Grafik 4.5. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki nötrofil/lenfosit oranlarındaki değişimler.

Trombositler kan pıhtılarının oluşumunda görev alan ve megakaryositlerden köken alan kanın şekilli elemanları arasındadır. İnsanlarda eritrositler gibi anükleer ve disk şeklinde bir yapıya sahiptirler. Trombosit sayısı açısından sağlıklı kontrol bireyler ile COVID 19 kritik hastalar arasında, hastaneye geliş süresinden itibaren 30. güne kadar yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.2, Grafik 4.6).

Ortalama trombosit hacmi, trombositlerin boyutlarının incelenmesinde göz önüne alınan parametrelerden biri olarak, vücutta trombosit üretimi ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Trombosit büyüklüğünde bir artış saptanması, dolaşım sistemi ile ilgili oluşabilecek sorunlara zemin hazırlandığının habercisi olarak değerlendirilmektedir. Ortalama trombosit hacmi sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, COVID 19 kritik hastalarda 30 günlük izlem sürecinin tamamında ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir (Tablo 4.2, Grafik 4.7).



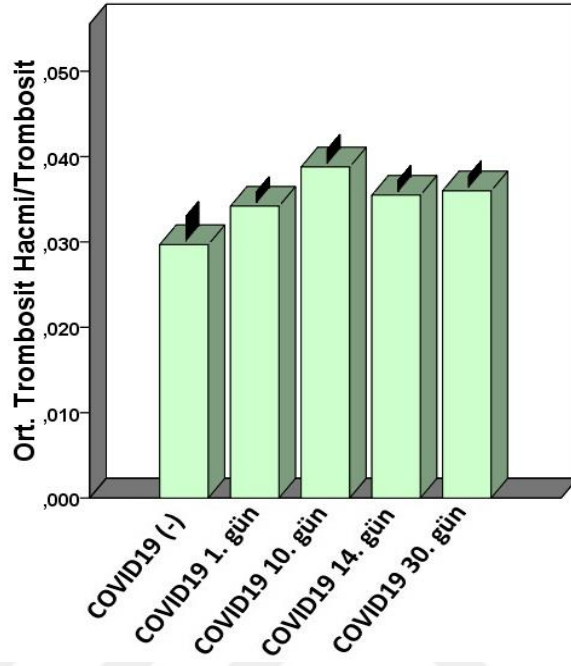
Grafik 4.6. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki trombosit sayılarındaki değişimler.



Grafik 4.7. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki ortalama trombosit hacmi düzeylerindeki değişimler.

Sağlıklı kontrol grubu ile COVID 19 kritik hasta grubunun ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranları hastaneye başvuru esnasında sağlıklı kontrollerle benzer düzeyde bulunmuşken, hastane süzercinin 10. gününde sağlıklı kontrol değerlerine

oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu fark 14. ve 30. günlerde gerçekleştirilen analizlerde, sağlıklı kontrole göre yüksek ölçülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.2, Grafik 4.8).



Grafik 4.8. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasındaki oransal değişimler.

4.3. Korrelasyon Analiz Sonuçları

COVID 19 hastalarında patolojik olayların gerçekleşmesi ile ilgili olarak patogenezi aydınlatmaya yönelik olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, biyokimyasal ve hematolojik analiz sonuçları arasındaki negatif ve pozitif bağıntı analizleri gerçekleştirilmiş ve daikkat çekici sonuçlara ulaşılmıştır.

Transferrin ve ferritin değerleri ile nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranlarına ilişkin 30 günlük COVID 19 hastalarının izlemi ve sağlıklı kontrollere ait verilerde herhangi bir negatif ve pozitif bağıntıya rastlanmamıştır (Tablo 4.3).

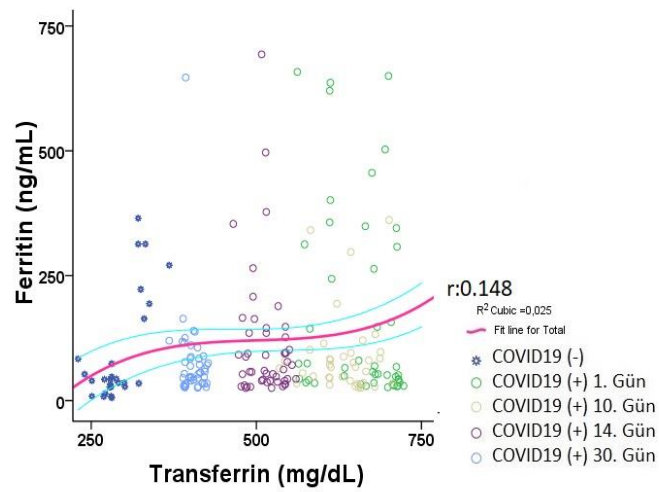
Tablo 4.3. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler arasındaki bağıntılar.

Parametreler		Transferrin	Ferritin
Transferrin	Pearson Correlation Sig. (1-tailed)	Uygulanamaz Uygulanamaz	0148* P=0017
Nötrofil	Pearson Correlation Sig. (1-tailed)	013 P=0.395	-0080 P=0136
Lenfosit	Pearson Correlation Sig. (1-tailed)	-011 P=0422	0074 P=0165
Nötrofil/Lenfosit	Pearson Correlation Sig. (1-tailed)	074 P=0092	-028 P=0361
Trombosit	Pearson Correlation Sig. (1-tailed)	-0086* P=0042	-0032 P=0325
Ortalama Trombosit Hacmi	Pearson Correlation Sig. (1-tailed)	0230** P=0000	-0063 P=0218
Ort. Trombosit Hacmi/trombosit sayısı	Pearson Correlation Sig. (1-tailed)	0059 P=0344	-0138* P=0049

COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki transferrin ve ferritin ile nötrofil lenfosit ve trombositlere ait veriler arasındaki negatif ve pozitif bağıntılar. “*” P<0.05 düzeyinde ve “**” P<0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğunu ifade etmektedir.

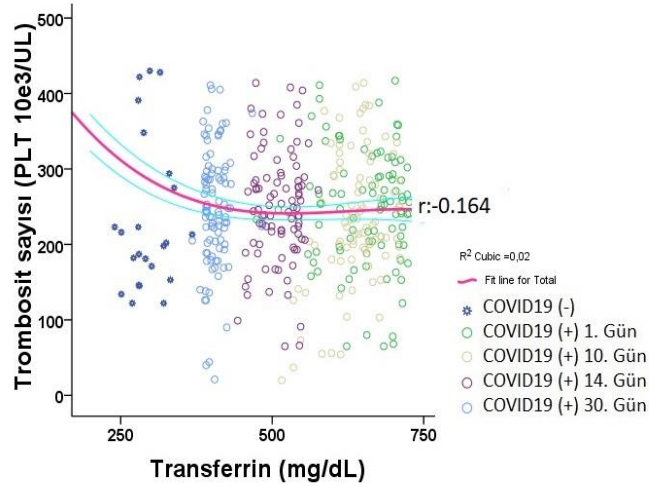
Sağlıklı kontrol ve 30 günlük izlemin süzerisinde COVID 19 hastalarının kan transferrin ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir bağıntının olduğu ve kontrol grubuna ile birlikte hasta grubunun test edilen her iki biyokimyasal parametreye ait değişimin yönünün aynı olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.3, Grafik 4.9).

Transferrin düzeyleri ile trombosit sayısı arasında negatif bir korrelasyon gözlenmiş ve bu bağıntının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3 Grafik 4.10). Bu negatif bağıntının COVID 19 kritik hastalarının prognozuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.



Grafik 4.9. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki transferrin düzeyleri ile ferritin düzeyleri arasındaki bağıntı.

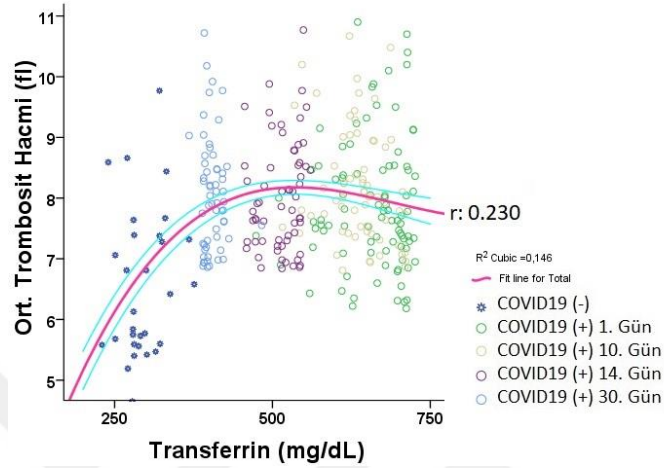
Transferrin düzeyleri ile ferritin düzeylerinin aksine transferrin düzeyleri ile ortalama trombosit sayısı arasında zıt yönlü bir değişim gözlenmiştir ve bu negatif bağıntının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve özellikle COVID 19 patogeneğinde bu ilişkinin büyük öneme sahip olabileceği düşünülmektedir (Tablo 4.3, Grafik 4.10).



Grafik 4.10. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki transferrin düzeyleri ile trombosit sayısı arasındaki bağıntı.

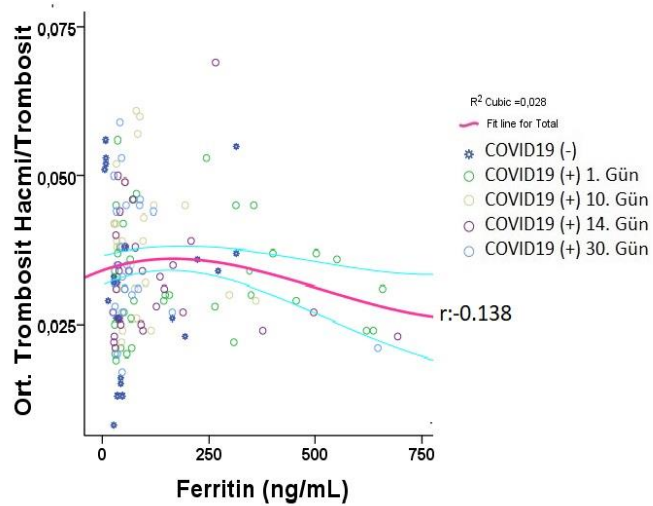
COVID 19 patogeneğinde koagülopatiden sorumlu olarak en çok suçlanan bir biyokimyasal belirteç olan transferrin düzeyleriyle yine bu trombozu arttırdığı ve hastalığın şiddetlenmesinde katkısı olduğu bildirilen ortalama trombosit hacminde artış arasında pozitif güçlü bir bağıntının olduğu ve bu paralellğin istatistiksel olarak ileri

düzeyde anlamlı olduğu, dikkate alınması gereken en önemli bulgu olarak dikkat çekmektedir (Tablo 4.3, Grafik 4.11). Bu iki parametrede ortak hareket yönünün hastalarda prognozunun ağırlaşmasında ve mortalitede en önemli belirteçler olduğu birçok araştırmada vurgulanmaktadır.



Grafik 4.11. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki transferrin düzeyleri ile ortalama trombosit hacmi arasındaki bağıntı.

Feritin düzeyleri ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı arasında zıt yönde negatif bir bağıntı gözlenmiştir ve bu bağıntının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3, Grafik 4.12).



Grafik 4.12. COVID 19 (-) bireylerin ve COVID 19 (+) kritik hastaların hastane yatış sürecindeki ferritin düzeyleri ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranları arasındaki bağıntı.

5. TARTIŞMA

Hücre fizyolojisi açısından, viral replikasyonun güçlü bir şekilde gerçekleşebilmesinde ve çeşitli enzim aktivitelerinde temel bir element olan demirin hayati rolü, onu virüsler ile konakçı arasındaki rekabetteki en önemli mikro besin maddesi haline getirmektedir (148).

Transferrin kanda dolaşan ve en iyi demir taşıyıcısı olarak bilinen bir glikoproteindir. Hücresel transferrin reseptörlerine bağlanarak, reseptör aracılı endositoz yoluyla hücreye demir iletmektedir (149). COVID 19 ile ilişkili koagülopati ile transferrin arasında bir ilişkinin olabileceğine dair bir kanıt olarak, enfekte olmayan hücrelere göre SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hücrelerde transferrinin yukarı regülasyonu dikkatleri çekmektedir (150). Bazı virüsler, hücre girişi sırasında transferrin reseptörü ile bağlanarak demir alan hücreleri seçici olarak enfekte edebilmektedirler. Tüm bunlarla birlikte, transferrinin demir taşıyıcı rolünden bağımsız olarak pıhtılaşmayı arttırdığı da gösterilmiştir (151).

Transferrin, SARS-CoV-2 ile enfekte hücrelerde güçlü bir prokoagülan glikoprotein olarak tanımlanmakta ve ciddi hastalık riski yüksek COVID 19 hastalarının erken teşhisi için, biyobelirteç potansiyele sahip olabileceği belirtilmektedir (152).

Çalışmamızda transferin düzeylerinin COVID 19 hastalarda artmış bulunması (Tablo 4.1, Grafik 4.1) transferinin hastalarda ölüme götüren koagülopati olaylarından sorumlu olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda gözlemlenen transferin düzeylerinin ileri düzeyde anlamlı yükseliş göstermesi, bu yükselişin hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceğini ve transferin analizlerinin, COVID 19 hastalarına yaklaşımda yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Plazma ferritin düzeylerinin viral enfeksiyonlardan etkilenmesi, bu etkenlerin enfekte ettikleri konağın sahip olduğu demir rezervinden yararlanmak amacıyla konakla mücadeleye girmesinden kaynaklanmaktadır (153).

COVID 19 hastalarında serum ferritin düzeyleri ve mortalite arasında güçlü ilişki nedeniyle, yüksek ferritin düzeylerinin hastalarda bir doku hasarı sonrası, demir kaçağının hastada demir toksisitesi durumu meydana getirebileceğini akla getirdiği bildirilmektedir (154, 155). Bu konuyla ilgili olarak, çoklu organ yetmezliği ile aşırı hücresel demir birikimi ve hücre içi mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının

ilişkilendirilebileceği vurgulanmaktadır (156). Oysa bir başka açıdan bakıldığında, yüksek ferritin düzeylerinin, serbest demiri bağlayarak antioksidan savunma sağladığı düşüncesi dikkate değer bir yaklaşım olabilecektir. Hücredeki fazla serbest demirin azaltılması için ferritin üretiminin artışı, fazla demiri tamponlayacağı göz önüne alındığında, hücre bütünlüğünün korunması açısından ferritin düzeylerinin önem taşıdığı vurgulanmaktadır (157-159).

Ferritin, konakçının viral enfeksiyonlardan korunması adına görev yapan bir hücresel savunma molekülü olmakla birlikte, yüksek ferritin düzeylerinin viral kaynaklı hiper enflamasyona ve dolayısıyla COVID 19 enfeksiyonunun şiddetlenmesine ve bu yüzden kötü prognoz ve yüksek mortaliteye işaret edebileceği de savunulmaktadır (160).

Çalışmamızda, normal sağlıklı bireylere oranla hastaneye başvuru esnasında durumu kritik COVID 19 hastalarının kan ferritin seviyelerinin yüksek olduğunu ve hastanede yatış sürecinde, ferritin düzeylerinin kontrol seviyelerine doğru 10., 14. ve 30. günlerde düşüş gösterdiğini gözlemledik (Tablo 4.1, Grafik 4.2). Araştırmalarda yüksek ferritin seviyelerinin kötü prognozla ilişkilendirilmesinin yanında, tam tersine olumlu fonksiyonlarından bahsedilmesi, daha ileri araştırmaları gerektiren bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Şeyhanlı ve ark. (2021), 80 COVID 19 (+) hasta ve 80 sağlıklı kontrol bireyi üzerinde, COVID 19 hastalarında ortalama trombosit hacmi/trombosit sayı oranının arttığını ve bunun hastaların prognozuna izlenmesine yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (161).

Nötrofil savunma mekanizmalarının aşırılışması, bazen beklenmeyen hasarlara yol açabilmektedir. Patojenleri temizlemek için granüllerin ve üretilen oksijen radikalleri gibi efektör moleküllerin salınması sonucu çevre dokular hasara uğrayabilmektedir (162). Bazen de ekstrasellüler nötrofil tuzakları, sadece temizlik amacıyla, örneğin alveolar makrofajları aktive etmekle kalmamakta aynı zamanda inflamatuvar cevabı şiddetlendiren endotel hücrelerinin aktivasyonuna yol açabilmekte veya endotel dokusuna aktif olarak zarar verebilmektedir (163, 164).

Dolaşımdaki nötrofil sayısının yükselmesi COVID 19'da tipik olarak görülmekte ve dolaşımdaki düşük sayıda lenfositlerle kombinasyon halinde yüksek nötrofil sayısının kötü prognozu ve mortaliteyi gösterdiği ifade edilmektedir (165, 166).

COVID 19 pandemisinin başlangıcından bu yana, özellikle şiddetli hastalık seyri

olanlarda, nötrofillerin patofizyolojide önemli rol oynadığına çok sayıda bulguya rastlanmaktadır (167). COVID 19 enfeksiyonunun şiddetiyle nötrofil sayısında, fenotip, işlevsellik ve lokalizasyonu arasında anlamlı bağıntılar tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin nazofaringeal epitel dokusunda ve akciğerin distal kısımlarında yüksek sayıda nötrofil gözlemlenmiştir (168, 169).

Çalışmamızda, nötrofil sayısında hastalık sürecinde progresif bir artış ve bu süreçte nötrofil sayısının sağlıklı kontrol bireylerine oranla yaklaşık iki katına yaklaşıyor olması (Tablo 4.2, Grafik 4.3), nötrofil sayısının COVID 19 prognozunun kötüleşmesinin alarm sinyali olarak kabul edilebileceğini ortaya koymakta ve bulgularımız diğer çalışmalarla da paralellik göstermektedir.

COVID 19 enfeksiyonunda düşük lenfosit sayısı ile hastalık şiddeti arasında bir korelasyonun olduğu, ölüm oranı sıfıra yakın olan enfekte çocuklarda lenfopeninin nadiren görüldüğü bildirilmektedir. Ölüm oranının daha yüksek olduğu yaşlılar arasında ise özellikle ağır vakalarda lenfopeni görülme sıklığının daha artmış düzeyde olduğu bildirilmektedir (170). Lenfopenili COVID 19 hastalarının çoğununda, bunun nedeninin hemen daima lenfosit alt gruplarından olan T hücre sayılarındaki düşüşe bağlı olduğu bildirilmektedir (171).

Zhang ve ark., laboratuvar onaylı COVID 19'lu 2923 hastadan veri topladıktan sonra, 145 ciddi ve 60 kritik vakaya odaklanmış, hastanede yatış sırasında hastalarda lökosit, nötrofil ve lenfosit seviyelerinde farklılıklar olduğunu gözlemlemişlerdir. COVID 19 vakalarının % 70.2'sinin lenfopeniye sahip olduğunu bunların % 641'inin ciddi vakalar olduğunu ve bunların da % 85'inin kritik vakalar olduğunu gözlemlemişlerdir (172).

Çalışmamızda, sağlıklı kontrole göre hastaneye başvuran drumu kritik COVID 19 vakalarında lenfosit sayılarının düşük olduğu ve hastalık süzrecinin 30. gününde de bu düşüşün devam ettiği (Tablo 4.2, Grafik 4.4), bu durumun Zang ve ark., analiz sonuçlarıyla paralel olduğunu gözlemledik. Bizde bulgularımızın ışığında, düşük lenfosit sayısının COVID 19 vakalarının ağırlığına katkısına ve hastalık sürecinde düşüş göstermesinin prognostik önemine yapılan vurgulara katılmaktayız.

Alkhatip ve ark. (2021) tarafından gerçekleştirilen çalışmada; nötrofil/lenfosit oranının, COVID 19 hastalarında yeni bir biyobelirteç olarak, tanısal ve prognostik önemi ortaya konulmuştur. Çalışmada, veri tabanlarından alınan 7.482 COVID 19 hastasının ve 683 sağlıklı bireyin karşılaştırılmasında; negatif bireylere kıyasla COVID 19'lu hastaların

önemli ölçüde daha yüksek nötrofil/lenfosit seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda enfeksiyon aşamalarının ileri olduğu vakalarda, önceki aşamalara göre önemli ölçüde daha yüksek nötrofil/lenfosit seviyeleri tespit edilmiştir. Bu bulgular, nötrofil/lenfosit oranının mortalite tahmini için güvenilir hassasiyette olduğunu ve kritik SARS-CoV-2 hastalarının değerlendirilmesi için yol gösterici olduğunu göstermektedir (173).

Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı kontrole göre COVID 19 hastalarında yüksek bulunmakla kalmayıp, hastaneye geliş süreciyle de bağıntılı bulunmuş ve 1. Gün ile 30. günler arasında progresif olarak artma eğilimi göstermiştir (Tablo 4.2, Grafik 4.5). Alkhatip ve ark. bildirdiği gibi, nötrofil/lenfosit oranı COVID 19 hastalarında kötü prognoz hakkında önemli bir ipucu olarak değerlendirip, alınacak önlemlerle mortalitelerin önüne geçilebilecektir.

Bazı COVID 19 hastalarında, özgün bir koagülopati ile ilişkili olabilen ciddi bir proinflatuar aktivite gelişmekte, buna fibrinojen bozunma ürünlerinde belirgin bir yükselmeye neden olmaktadır. Bu olaylar, hiper pıhtılaşma ve sık görülen venöz tromboembolik patolojilere, ayrıca arteriyel trombotik olaylara (inmeler ve iskemik uzuvlar dahil) ve mikrovasküler trombotik bozukluklara (pulmoner) yol açmaktan dolayı olmaktadır (144).

COVID 19 hastaları genellikle hafif trombositopeniye sahiptir. Önceki yıllarda görülen SARS salgınında, hastalarda trombositopeni gözlemlendiği ve ardından tepkisel trombositoz gözlemlendiği bildirilmektedir (174-176). Salgında trombositopenik hastalarda morbidite ve mortalitenin daha fazla gözlemlendiği, SARS gibi MERS enfeksiyonlarında trombositopenik durumlarla sıkça karşılaşıldığı belirtilmektedir (177).

Hastalığın şiddetine göre değişmekle birlikte, COVID 19 hastalarının yarısına yakınında trombositopeni tipik olarak hafif düzeyde görülebilmekte, ağır COVID 19 hastalarında ise bu düzey % 95 düzeyine kadar çıkabilmektedir (178-180).

Lui ve ark., (2020) 383 hastanın klinik ve laboratuvar verilerini gözden geçirdiklerinde, trombosit parametreleri ile ölüm riski arasındaki ilişkinin, hastaneye başvuru sırasında trombositopenisi olan hastalarda mortalitenin, trombositopenisi olmayanlara göre yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu bulgusuna erişmişlerdir. Trombosit sayısının doza bağlı bir şekilde mortalite ile ilişkili bir risk faktörü olduğu, trombositlerde her $50 \times 10^9/L$ 'lik bir artışın mortalitede yaklaşık % 40'lık bir azalma sağladığını

gözlemlemiştir. Aynı zamanda trombositlerde dinamik değişikliklerinin mortalite ile yakından ilişkili olduğu ve hastaneye yatış trombosit seviyeleri ile sonraki günlerdeki değişikliklerin yine mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (181).

Çalışmamızda, ciddi COVID 19 vakalardaki trombosit sayısındaki anlamlı düşüşlerin (Tablo 4.2, Grafik 4.6) hem Liu ve ark. (2020) yaptıkları çalışma sonuçlarıyla hem de daha önceki diğer çalışmalarla paralellik gösterdiğini, aynı zamanda hastane sürecinde trombosit sayısındaki düşüş trendinin hastalığın ciddi seyriyle paralellik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Trombosit hacmi, trombosit ATP içeriği ile pozitif ilişkili olarak, büyük trombositlerde ribozom sayısının ve amino asit içerdiğinin daha fazla olduğunu, bunun da büyük hacimli trombositlerin protein sentezi için daha yüksek bir potansiyele sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle büyük trombositlerin daha yüksek hemostatik potansiyele sahip olmasından dolayı, daha fazla fibrinojen bağlama ve daha fazla trombin stimülasyonuna sahip olduğu bildirilmektedir (182).

Megakaryositlerin artan trombosit tüketimine yanıt vermesi nedeniyle, COVID 19'un büyük olgunlaşmamış trombositlerin artan üretimi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. COVID 19 hastalarında daha yüksek ortalama trombosit hacmine yönelik bu eğilim, normal trombosit sayısı olan COVID 19 hastalarında bile devam etmektedir. COVID 19'da normal trombosit sayılarında bile artan sayıda olgunlaşmamış trombositlerin daha işlevsel olduğu bilindiğinden, bunun COVID 19'da artan pıhtılaşma olayları için önemli bir mekanizma olabileceği belirtilmektedir (183, 184).

Çalışmamızda trombositopeni ile birlikte ortalama trombosit hacimlerinde artış (Tablo 4.2, Grafik 4.7), hematolojik değerlendirmelerde bulunduğumuz COVID 19 hastalarında durumun ciddiyetine açıklama getirebilecek özgünlükte ve literatür bilgileri örtüşmektedir.

Ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının normal bireylerde tipik olarak ters orantılı olduğu üzerinde gösterilmiştir (185). Bu nedenle, her zaman artan bir ortalama trombosit hacminin, düşük trombosit sayısına işaret ettiği ve düşük trombosit sayısının pıhtılaşma sisteminin aktivasyonun göstergesi olabileceği belirtilmekte, sepsisli çocuklarda yüksek ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının önemli bir mortalite göstergesi olduğu bildirilmektedir (186).

Şeyhanlı ve ark. (2021) COVID 19 (+) 80 hasta ve 80 sağlıklı kontrol birey üzerindeki gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada, COVID 19 hastalarında ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının arttığını ve bunun da hastaların prognozunun izlenmesinde yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (161).

Turan ve ark., (2021) ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının tek başına dahi COVID 19 hastalarında mortaliteyi öngörmeye önemli değere sahip olduğunu bildirmişlerdir (187).

Çalışmamızda kritik durumdaki COVID 19 hastalarında ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının artışının izlenmiş olması (Tablo 4.2, Grafik 4.8), Şeyhanlı ve ark., ile Turan ve ark., çalışmalarına paralel bulgular olmasının yanı sıra, bu konudaki diğer literatür kaynaklarıyla da paralellik göstermektedir. Artmış ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranının mortalite hakkında fikir yürütmeye yardımcı olması, hekimlere tedavi planlamada öngörü sağlayacak özgünlüğe birimsel bir veri değeri taşımaktadır.

COVID 19 salgını, şiddetlenerek bütün dünyayı etkisine almış ve tıp otoriteleri tarihte ilk kez karşılaşılan devasa boyuttaki pandemi durumuyla başa çıkmakta oldukça zorlanmıştır. Öncelikle, hastalığa sebep olan etkenin daha önce bilinen etkenlerden farklı olması ve aynı zamanda insanların bağışıklık sisteminin bu yeni virusa tepkide acemilik çekmesi, olayın global bir felaket haline gelmesine yol açmıştır.

Bilim insanları çok yüksek morbiditenin yanında, çok değişik yelpazede semptomlar ve prognostik karakteristikler gösteren bu hastalıkla mücadelede en etkin yolun bilgi paylaşımına dayalı olduğunun farkına kısa sürede varmış ve tedavi girişimlerinden elde edilen deneyimler, araştırma sonuçları büyük bir özen ve ilgi ile paylaşılmış, etkin stratejiler geliştirilmeye çalışılmıştır. Özellikle laboratuvar verilerinin, hastalığın gidişatını tahmin etmede oldukça önem arzettiği bir gerçekliktir.

Laboratuvar verileri, COVID 19 hastalarda prognoz belirlenmesi, beklide öncelik belirlemede hastalar arasında seçim için önemli bir parametre olabilecektir ve örneğini bu pandemide sıklıkla yaşadığımız, solunum cihazı ihticacına karşılık vermede yetersiz kalınabilecek durumlar için teçhizat paylaşılması gibi durumlara hazırlıklı olunabilecektir. İçine düşülecek bir pandemi durumunda, sağlık personeli ve sağlık altyapısının planlı kullanımının optimizasyonu bu sayede kolayca gerçekleştirilebilecektir.

Tez çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların tamamının literatür bilgileriyle paralellik göstermesi ve korrelasyon içinde olması, bu verilerden yararlanma açısından konuyla ilgili tüm sağlık camiasının ve bilim dünyasının gönül rahatlığı içinde olmasını bekleriz. Tez çalışmamızda, durumu kritik COVID 19 hastalarının biyokimyasal analiz verilerinin sonucu; transferin ve ferritin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselişler ile beraber; lökositlere yönelik olarak, hastalarda nötröfili ile birlikte bir lenfopeni durumu gözlemlenmiş bulunmaktayız. Bu iki lökosit türü arasındaki oranın nötrofiller lehinde arttığı diğer önemli bir bulgumuzdur. Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminde ters orantılı bir değişimle; trombopeniye karşı ortalama trombosit hacminde yükseliş ve aynı zamanda ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranında da, durumu kritik COVID 19 hastalarında yükselme izlenmiştir. Çalışmamızda, transferin ile transferin ve ortalama trombosit hacmi arasında pozitif, trombosit sayısı ile negatif korrelasyon, bunun yanında ferritin düzeyleri ile ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Elde ettiğimiz verilerin, COVID 19 hastalarında prognozu ve mortalite riskini belirlemede yüksek derecede öneme sahip olduğu, literatürdeki bilimsel verilerle karşılaştırmalardaki paralellikten anlaşılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamız hem sağlık çalışanlarına hem de bu konuda araştırmalar planlayacak bilim insanlarına öncülük edecek özgünlüktedir.

Çalışmamız, preliminier bir çalışma olarak, genel anlamda bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin durumu kritik COVID 19 hastalarındaki anlam ve önemini belirlemeye yönelik nitelik taşımaktadır. Bu açıdan bakıldığında yeni çalışmaların planlanmasında yol gösterici niteliğe sahiptir. Bu bağlamda önerilerimiz özellikle planlanacak yeni çalışmalarda, daha spesifik biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin, sistemik bulgularla (örneğin solunum sistemi semptomlarıyla ya da üriner sistem semptomlarıyla) ilişkili olarak incelenmesi, bu sayede daha spesifik ve ilginç verilerle, COVID 19 hastalarının tedavileri için önemli yeni ip uçlarına ulaşma gayretlerinin ön planda olmasıdır.

COVID 19 hastalarının prognozunu etkileyen özellikle diyabet ya da daha önceden sahip olunan solunum sistemi rahatsızlıklarının dikkate alınarak, yeni hasta gruplarının oluşturulması ve daha fazla parametre ile hastaların izlenmesinin, yeni planlanacak çalışmalarda dikkate alınması gerektiğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, dünyanın en büyük sağlık problemi olan COVID 19 hastalığında, tedavilerinin yönlendirilmesi ve hastalarda prognoz tahminleri için biyokimyasal ve hematolojik test sonuçlarının büyük önem taşıdığına ve çalışmamızda sunulan verilerin retrospektif literatür bilgileriyle birlikte değerlendirilmesi sonucu, hekimlerin; daha hassas bakış açıları oluşturmalarına katkı sağlanabileceğine inanmaktayız.



7. KAYNAKLAR

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J. et al., A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395:514–523.
2. Jiang S, Xia S, Ying T, Lu L. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020; 17:554.
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020; 26(4):450–452.
4. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*. 2020; 41(12):1100–1115.
5. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*. 2020; 76:14–20.
6. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*. 2020; 5(4):562–569.
7. Konukoglu D. COVID-19: Clinical and pathophysiological features and laboratory diagnosis *International Journal of Medical Biochemistry*. Int J Med Biochem 2020; 3(2):47-51.
8. Zhanga YZ, Xiaoyuan Jiaoa Y, Lia Z, Liua Q, Yea J, Yangb M. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020; 193:110–115.
9. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews. Cardiology*. 2020; 17(5): 259–260.
10. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2020; 25(6):291–4.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497–506.
12. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence pathophysiology and management. *Thrombosis Research*. Elsevier BV. 2020; 194:101–115.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al., Clinical features of patients

- infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497–506.
14. Wadman M. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body from brain to toes. *Science*. 2020; doi:10.1126/science.abc3208.
 15. Celine T. COVID-19's Severe Damage to Brain Tissues Found Through Studying Autopsies. *Science Times*. 2021; Retrieved 17 January 2021.
 16. Lee MH, Perl DP, Nair G, Li W, Maric D, Murray H. et al., Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2021; 384(5):481–483.
 17. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, Fürst J, Herrmann M, Guck J. Et al., Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophysical Journal*. 2021; 120(14):2838–2847.
 18. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(4):786–787.
 19. Mitra A, Dwyre DM, Schivo M, Thompson GR, Cohen SH, Ku N. et al., . Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*. 2020; 95(8):999–1000.
 20. Satturwar S, Fowkes M, Farver C, Wilson AM, Eccher A, Girolami I. et al., Postmortem Findings Associated With SARS-CoV-2: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2021; 45(5):587–603.
 21. Baranovskii DS, Klabukov ID, Krasilnikova OA, Nikogosov DA, Polekhina NV, Baranovskaia DR. et al., Letter: Acid secretion by gastric mucous membrane. *The American Journal of Physiology*. 1975; 229(6):21–25.
 22. Christensen B, Favaloro EJ, Lippi G, Van Cott EM. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020; 46(7):845–849.
 23. Page J, Hinshaw D, McKay B. In Hunt for Covid-19 Origin Patient Zero Points to Second Wuhan Market – The man with the first confirmed infection of the new coronavirus told the WHO team that his parents had shopped there. *The Wall Street Journal*. Retrieved 27 February 2021.
 24. Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV): interim guidance v1 January 2020 (Report). World Health Organization. January 2020. hdl:10665/330376. WHO/2019-nCoV/Surveillance/v2020.1.
 25. Wong G, Bi YH, Wang QH, Chen XW, Zhang ZG, Yao YG. Zoonotic origins of

- human coronavirus 2019 (HCoV-19 / SARS-CoV-2): why is this work important?. *Zoological Research*. 2020; 41(3):213–219.
26. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020; 26(4):450–452.
 27. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270–273.
 28. Cohen J. Wuhan seafood market may not be source of novel virus spreading globally. 2020. *Science*. doi:10.1126/science.abb0611.
 29. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? Archived 15 October 2020 at the Wayback Machine World Health Organization.
 30. Nogrady B. What the data say about asymptomatic COVID infections. *Nature*. 2020; 587(7835):534–535.
 31. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W. et al., Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020; 368(6490):489–493.
 32. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X. et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 26(5):672–675.
 33. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T. et al., Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J*. 2020; 133(9):1015–24.
 34. Zhu N, Zhang D, Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–33.
 35. Lu R, Zhao X, Li J. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565–74.
 36. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497–506.
 37. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507–13.
 38. Li Q, Guan X, Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan China of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382(13):1199–207.
 39. Roberts DL, Rossman JS, Jarić I. Dating first cases of COVID-19. *PLoS Pathog*.

- 2021; 17(6):e1009620.
40. World Health Organization. WHO-convened global study of the origins of SARS-CoV-2. 2020 [internet publication].
 41. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA* 2020; 323:707–708.
 42. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. et al., A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(8):727–733.
 43. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y. et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507–513.
 44. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2022; 23(1):3–20.
 45. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y. et al., Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020; 10(5):766–788.
 46. Aronson JK. Coronaviruses – a general introduction. Centre for Evidence-Based Medicine Nuffield Department of Primary Care Health Sciences University of Oxford. Archived from the original on 22 May 2020.
 47. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews. Microbiology*. 2021; 19(3):155–170.
 48. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z. et al., Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020; 181(4):894–904.
 49. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X. et al., Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*. 2020; 63(3):457–460.
 50. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*. 2020; 5(4):562–569.
 51. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271–280.
 52. Zamorano Cuervo N Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for

- SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *eLife*. 2020; 9.
53. Cevik MT, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2 SARS-CoV and MERS-CoV viral load dynamics duration of viral shedding and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The lancet microbe* 2021; 2(1) e13-e22.
 54. Edwards E. How does coronavirus spread?. NBC News. Archived from the original on 28 January 2020.
 55. How COVID-19 Spreads. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 27 January 2020. Archived from the original on 28 January 2020.
 56. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(21):2061–2063.
 57. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020; 117(22):11875–11877.
 58. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles?. *Aerosol Science and Technology*. 2020; 54(6):635–638.
 59. Popa A, Genger JW, Nicholson MD, Penz T, Schmid D, Aberle SW. et al., Genomic epidemiology of superspreading events in Austria reveals mutational dynamics and transmission properties of SARS-CoV-2. *Science Translational Medicine*. 2020; 12(573): eabe2555.
 60. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X. et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 26(5):672–675.
 61. Watanabe T, Bartrand TA, Weir MH, Omura T, Haas CN. Development of a dose-response model for SARS coronavirus. *Risk Analysis*. 2020; 30(7):1129–38.
 62. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN. et al., Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(16):1564–1567.
 63. Gibbens S. Why soap is preferable to bleach in the fight against coronavirus. *National Geographic*. Archived from the original on 2 April 2020.
 64. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*. 2020; 41(12):1100–1115.
 65. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2

- deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*. 2020; 76:14–20.
66. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021; 35:20587384211048026.
 67. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:842-7.
 68. Sia SF, Yan LM, Chin AWH. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020; 583:834-8.
 69. Monteil V, Kwon H, Prado P. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020; 181:905-913.
 70. Elsoukkary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A. Autopsy findings in 32 patients with COVID-19: a single-institution experience. *Pathobiology*, 2021; 88(1):56-68.
 71. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature communications* 2020; 11(1) 1-12.
 72. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell* 2020; 181(2):271-280.
 73. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277(8):2251-2261.
 74. Di Carlo DT, Montemurro N, Petrella G, Siciliano G, Ceravolo R, Perrini P. (2021). Exploring the clinical association between neurological symptoms and COVID-19 pandemic outbreak: a systematic review of current literature. *Journal of neurology* 2021; 268(5):1561-1569.
 75. Rocke J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology* 2020; 45(6) 914-922.
 76. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovse M, Van den Berge K, Gong B. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances* 2020; 6(31):5801.
 77. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak

- associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature* 2020; 579(7798):270-273.
78. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L. et al., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708-1720.
 79. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020; 201:1299-1300.
 80. Ackermann M. Verleden S. E. Kuehnel M. Haverich A. Welte T. Laenger F. Pulmonary vascular endothelialitis thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(2):120-128.
 81. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology* 2020; 33(6):1007-1014.
 82. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6):1124-1126.
 83. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(5):744-748.
 83. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine* 2020; 8(4):420-422.
 84. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1831-1833.
 85. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology* 2020; 49 E009-E009.
 86. Wang X, Zhou Y, Jiang N, Zhou Q, Ma WL. Persistence of intestinal SARS-CoV-2 infection in patients with COVID-19 leads to re-admission after pneumonia resolved. *Int J Infect Dis*. 2020; 95:433-435.
 92. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein & cell* 2020; 11(10) 771-775.

93. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology* 2020; 17(9):543-558.
94. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020; 5(7):819-824.
95. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1265-1273.
96. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA cardiology* 2020; 5(11) 1281-1285.
97. Bojkova D, Wagner JU, Shumliakivska M, Aslan GS, Saleem U, Hansen A. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovascular research* 2020; 116(14):2207-2215.
98. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology* 2020; 49:E009-E009.
99. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020; 395(10234):1417-1418.
100. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology* 2020; 20(7):389-391.
101. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre cross-sectional study. *The Lancet Haematology* 2020; 7(8):575-582.
102. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, Castellano G. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care.* 2020; 24(1):155.
103. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL. Northwell COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international* 2020; 98(1): 209-218.
104. Qian JY, Wang B, Liu BC. Acute Kidney Injury in the 2019 Novel Coronavirus Disease. *Kidney Dis (Basel).* 2020; 323:1-6.

105. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. 2020; MedRxiv.
106. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Tietz NW, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics: with 12 color plates. 4. ed. St. Louis, Mo: Elsevier, Saunders; 2006.
107. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res.* 2020; 30:119–32.
108. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al., Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res.* 2020; 30:119–132.
109. Gammella E, Buratti P, Cairo g, Recalcatti S. The transferrin receptor: the cellular iron gate. *Metallomics.* 2017; 9(10):1367-75.
110. Zakin M. M, Baron B, Guillou F. Regulation of the tissue-specific expression of transferrin gene. *Developmental neuroscience*, 2002; 24(2-3), 222-226.
111. Tang X, Fang M, Cheng R, Zhang Z, Wang Y, Shen C. Et al., Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability. *Circulation research*, 2020; 127(5), 651-663.
112. Kim J, Wessling-Resnick M. The Role of Iron Metabolism in Lung Inflammation and Injury. *J Allergy Ther.* 2012; 3:004.
113. Lv Y, Chen L, Liang X, Liu X, Gao M, Wang Q. et al., Association between iron status and the risk of adverse outcomes in COVID-19. *Clinical Nutrition*, 2021; 40(5), 3462-3469.
114. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV (August 2010). "Serum ferritin: Past, present and future". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.* 2010; 1800 (8): 760–9.
115. Orino K, Lehman L, Tsuji Y, Ayaki H, Torti SV, Torti FM. Ferritin and the response to oxidative stress. *The Biochemical Journal.* 2001; 357 (Pt 1): 241–7.
116. Seckback J. Ferreting out the secrets of plant ferritin - A review. *Journal of Plant Nutrition.* 1982; 5: 369–394.
117. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020; 97:303-305.
118. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, X, S, Huang H. et al., Risk factors associated with

- acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 2020; 180(7): 934-943.
119. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M. et al., Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. 2022; 67:172-181.
 120. Furong Zeng, Yuzhao Huang, Ying Guo, Mingzhu Yin, Xiang Chen, Liang Xiao, Guangtong Deng, Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases*, 2020; 96:467-474.
 121. Soehnlein O, Steffens S, Hidalgo A, Weber C. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2017; 17(4):248-261.
 122. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells* 2020; 9(6):1383.
 123. Galani I. E, Andreakos E. (2015). Neutrophils in viral infections: current concepts and caveats. *Journal of leukocyte biology*. 2015; 98(4):557-564.
 124. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS. et al., Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303:1532–5.
 125. Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y, Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect*. 2015; 4:1–7.
 126. Naumenko V, Turk M, Jenne CN, Kim SJ. (2018). Neutrophils in viral infection. *Cell and tissue research* 2018; 371(3):505-516.
 127. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of leukocyte biology* 2020; 108(1):17-41.
 128. Hemmat N, Derakhshani A, Bannazadeh Baghi H, Silvestris N, Baradaran B, De Summa S. Neutrophils crucial or harmful immune cells involved in coronavirus infection: a bioinformatics study. *Frontiers in genetics* 2020; 11:641.
 129. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chinese journal of pathology* 2020; 49(5) 411-417.
 130. Parackova Z, Zentsova I, Bloomfield M, Vrabцова P, Smetanova J, Klocperk A. Disharmonic inflammatory signatures in COVID-19: augmented neutrophils' but impaired monocytes' and dendritic cells' responsiveness. *Cells* 2020; 9(10):2206.

131. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical hypotheses* 2020; 143: 110102.
132. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunol* 2020; 20(9):515-516.
133. Abouhashem AS, Singh K, Azzazy HM, Sen CK. Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxidants Redox Signal.* 2020; 33:59-65
134. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, de Almeida Lima É, Galvão JG, da Silva JSDF, de Sales-Neto JM, Rodrigues-Mascarenhas S. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *International immunopharmacology* 2021; 90:107233.
135. Abbas AK, Lichtman AH. *Hücre sel ve Moleküler İmmünoloji*(5. baskı). Saunders Philadelphia. 2003; ISBN: 0-7216-0008-5.
136. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, Yang L. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases* 2020; 96:131-135.
137. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(20):1986-1994.
138. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun DZ. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology* 2020; 17(5):533-535.
139. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7:301.
140. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. 2020; 40(3):333-336.
141. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(4):e13698.
142. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology* 2020; 99(6):1205-1208.
143. Pilaczyńska-Cemel M, Gołda R, Dąbrowska A, Przybylski G. Analysis of the level

of selected parameters of inflammation circulating immune complexes and related indicators (neutrophil/lymphocyte platelet/lymphocyte CRP/CIC) in patients with obstructive diseases. *Cent Eur J Immunol* 2019; 44:292–8.

144. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C. et al., Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11):1317–29.
145. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021; 88(1):15-27.
146. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J. et al., Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 193:110–5.
147. Thachil J. What does monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8):2071–2.
148. Wang MP, Joshua B, Jin NY, Du SW, Li C. Ferroptosis in viral infection: the unexplored possibility. *Acta Pharmacol Sin*. 202; 6:1–11.
149. Luck AN, Mason AB. Transferrin-mediated cellular iron delivery. *Curr Top Membr*. 2012; 69:3-35.
150. Bojkova D, Klann K, Koch B, Widera M, Krause D, Ciesek S. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature* 2020; 583(7816):469-472.
151. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6(7):541-52.
152. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell research* 2020; 30(2):119-132.
153. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. *Open forum Infect Dis*. 2020; 7(7):250.
154. Altschul DJ, Esenwa C, Haranhalli N, unda SR de La garza Ramos R, Dardick J. et al., Predictors of mortality for patients with COVID-19 and large vessel occlusion. *Interv Neuroradiol*. 2020; 26(5):623-8.
155. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin Pf Rojas LZ, Roa-Díaz ZM. et al., Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35(8):763-73.
156. Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in

pathogenesis aging inflammation and mortality. *Inflamm Res*. 2020; 69:1077-85.

157. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1800(8):783-92.
158. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y. et al., COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020; 68(4):213-24.
159. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin iron and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract*. 2020; 10(2):1271.
160. 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. *J Infect*. 2020; 81(4):647-79.
161. Şeyhanlı ES, Yasak İH. (2021). Diagnostic Value of Platelet Mass Index Plt/Mpv Ratio and Other Hemogram Parameters in Covid-19 Patients Who Presented to Emergency Department. *Konuralp Medical Journal* 2021; 13(1):101-107.
162. Pechous RD. With friends like these: the complex role of neutrophils in the progression of severe pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7:160.
163. Grégoire M, Uhel F, Lesouhaitier M, Gacouin A, Guirriec M, Mourcin F. et al., Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS. *Eur Respir J* 2018; 52:1702590.
164. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, Ng HH, Poh WP, Liew AA. et al., Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol* 2011; 179:199–210.
165. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, de Almeida Lima É, Galvão JG, da Silva JSDF, de Sales-Neto JM, Rodrigues-Mascarenhas S. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *International immunopharmacology*, 2021; 90, 107233.
166. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020; 18(1):206.
167. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL. Neutrophils in COVID-19. *Frontiers in Immunology* 2021; 12:952.
168. Chua RL, Lukassen S, Trump S, Hennig BP, Wendisch D, Pott F. et al., COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol* 2020; 38:970–9.

169. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J. et al., Single-cell landscape of bronchoalveol immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:842–4.
170. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020; 225:31-32.
171. Härter G, Spinner CD, Roider J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection.* 2020; 48(5):681-686.
172. Zhang HJ, Qi GQ, Gu X, Zhang XY, Fang YF, Jiang H, Zhao YJ. Lymphocyte blood levels that remain low can predict the death of patients with COVID-19. *Medicine*, 2021; 100(28):e26503
173. Alkhatip A, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of molecular diagnostics* 2021; 21(5):505–514.
174. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19 SARS-CoV-1 MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127:104362.
175. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology.* 2005; 10(2):101–5.
176. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK. et al., Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ.* 2003; 326(7403):1358–62.
177. Zou Z, Yang Y, Chen J, Xin S, Zhang W, Zhou X. et al., Prognostic factors for severe acute respiratory syndrome: a clinical analysis of 165 cases. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(4):483–9.
178. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7(6):e438–40.
179. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J. et al., Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 193:110–5.
180. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y. et al., Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1469–72.
181. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L. Association

- between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020; 31(4):490-496.
182. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets-(When) do they differ? *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6):1256–67.
183. Hille L, Lenz M, Vlachos A, Grüning B, Hein L, Neumann FJ. et al., Ultrastructural transcriptional and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8):2034–46.
184. Lador A, Leshem-Lev D, Spectre G, Abelow A, Kornowski R, Lev EI. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 44(3):291–7.
185. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR Jr. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981; 76:289–93.
186. Sayed SZ, Mahmoud MM, Moness HM, Mousa SO. Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe Sepsis: a prospective hospital-based study. *BMC Pediatr* 2020; 20:387.
187. Turan D, Çınarka H, Çörtük M, Tanrıverdi E, Chousein EGU, Yıldırım BZ. The Relationship Between SII PLR LCR MPV/PLT Values and COVID-19 Prognosis. *South Clin Ist Euras*. 2021; 32(2):109-115.