

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**COVID-19 HASTALARINDA FERRİTİN, LDH,
LENFOPENİ VE D-DİMER DÜZEYLERİNİN
PROGNOZ VE MORTALİTEYE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MADINA FARAJOVA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**COVID-19 HASTALARINDA FERRİTİN, LDH,
LENFOPENİ VE D-DİMER DÜZEYLERİNİN
PROGNOZ VE MORTALİTEYE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MADINA FARAJOVA

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1 Tanım.....	7
2.2 Tarihçe	7
2.3 Epidemiyoloji	9
2.4 Etken.....	10
2.5 Mortalite Risk Faktörleri	15
2.6 Klinik bulgular.....	17
2.7 Laboratuvar Bulguları.....	19
2.7.1 COVID-19 izleminde kullanılan prediktif biyobelirteçler	20
2.7.1.1. C-reaktif protein (CRP)	20
2.7.1.2. Ferritin	21
2.7.1.3.D-Dimer.....	23
2.7.1.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH).....	25
2.7.1.5. Trombosit.....	26
2.7.1.6. Lenfosit.....	27
2.7.1.7. Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST).....	28
2.8 Tanı	29
2.9 Görüntüleme bulguları.....	30
2.10 Tedavi	33
2.11 Korunma	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 Çalışmanın tipi ve dizaynı	37
3.2 Etik Kurul Onayı	37
3.3 Çalışmaya dahil olma/dışlama kriterleri.....	38
3.4 Çalışmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri	38

3.4 İstatistiksel yöntem	38
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	51
6.SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR.....	60



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırması	11
Tablo 2. SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV ile enfekte olmuş hastaların özellikleri	18
Tablo 3. Hastaların demografik bulguları gruplara göre dağılımı	40
Tablo 4. Hastaların komorbid hastalıklarının gruplara göre dağılımı.....	41
Tablo 5. Hastaların klinik özellikleri ve yakınmalarının gruplar içindeki dağılımı	42
Tablo 6. Ölen ve iyileşen gruplar arasındaki hemotolojik parametrelerin karşılaştırılması	43
Tablo 7. Ölen ve iyileşen gruplar arasındaki biyokimya parametrelerin karşılaştırılması	44
Tablo 8. Lenfosit pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları	45
Tablo 9. Lenfosit post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları	46
Tablo 10. LDH pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları	46
Tablo 11. LDH post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları	47
Tablo 12. Ferritin pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları	48
Tablo 13. Ferritin post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları.....	48
Tablo 14. D-Dimer pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları.....	49
Tablo 15. D-Dimer post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları	50
Tablo 16. İyileşen ve ölen hasta grupların lenfosit, LDH, ferritin, D-Dimer testlerinin ilk ve son kestirim değerlerinin altında ve üstünde yer alan hasta dağılımlarının karşılaştırılması ..	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1918'den bu yana salgına neden olan virüsler, ortaya çıkış zamanları ve yaklaşık ölüm miktarları	9
Şekil 2. 2019n-CoV'nin tam boy genomlarının ve <i>Betacoronavirus</i> cinsinin temsili virüslerinin filogenetik analizi	12
Şekil 3. Koronavirüsün şematik yapısı.....	13
Şekil 4. SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü	15
Şekil 5. COVID 19 enfeksiyonunun demir metabolizmasına etkisi	22
Şekil 6. D-Dimer oluşum süreci	23
Şekil 7. COVID 19'da immunotromboz, enflamasyon ve pıhtılaşma sistemlerinin etkileşimleri	24
Şekil 8. D-Dimer, COVID-19 ve hastalığın gidişatına etkisi.....	25
Şekil 9. COVID-19 pnömonisinde aksiyel torakal BT bulguları	32
Şekil 10. Lenfosit pre ve post ROC eğrisi.....	45
Şekil 11. LDH pre ve post ROC eğrisi	46
Şekil 12. Ferritin pre ve post ROC eğrisi	47
Şekil 13. D-Dimer pre ve post ROC eğrisi.....	49

KISALTMALAR

1. **2019-nCoV**- 2019 yeni koronavirüs
2. **ABD**- Amerika Birleşik Devletleri
3. **ACE2**- Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
4. **ALT**- Alanino Aminotransferaz
5. **ARDS**- Akut Respiratuar Distres Sendromu
6. **AST**- Aspartat Aminotransferaz
7. **bat-SL-CoVZC45**- yarasa SARS benzeri koronavirüs
8. **BT**- Bilgisayarlı Tomografi
9. **CDC**- Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi
10. **COVID-19**- Corona Virus Disease-19
11. **CRP**- C-reaktif protein
12. **DEÜ**- Dokuz Eylül Üniversitesi
13. **DEÜTF**- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
14. **DSÖ**- Dünya Sağlık Örgütü
15. **ESH**- Eritrosit Sedimentasyon Hızı
16. **IFN beta**- Interferon-beta
17. **IFN-alfa**- Interferon-alfa
18. **IgG**- İmmünoglobulin-G
19. **IgM**- İmmünoglobulin-M
20. **IL-1 beta**- İnterlökin-1 beta
21. **IL-6**- İnterlökin-6
22. **KAH**- Koroner Arter Hastalığı
23. **KOAH**- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
24. **LDH**- Laktatdehidrogenaz
25. **MAS**- Makrofaj Aktivasyon Sendromu
26. **MERS**- Ortadoğu Solunum Sendromu
27. **MERS-CoV**- Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
28. **mRNA**- Mesajcı Ribonükleik Asid
29. **NF-kB**- Nükleer Faktörü Kappa B
30. **RNA**- Ribonükleik Asid

- 31. **ROC**- Receiver Operating Characteristic
- 32. **RT-PCR**- Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- 33. **SARS**- Şiddetli Akut Solunum Sendromu
- 34. **SARS-CoV**- Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
- 35. **SARS-CoV-2**- Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2
- 36. **SVO**- Serebrovasküler Olay
- 37. **Th1**- T helper 1
- 38. **Th17**- T helper 17
- 39. **Th2**- T helper 2
- 40. **TMPRSS2 proteazı**- Transmembran Proteaz Serin 2
- 41. **TNF-alfa**- Tümör Nekroz Faktörü alfa

TEŞEKKÜR

Tez çalışma ve yazım sürecindeki katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nur YAPAR, Prof. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ, Öğr. Gör. Dr. Sema ALP ÇAVUŞ, Uzm. Dr. Oya Özlem EREN KUTSOYLU, Uzm. Dr. Arzu Nazlı ZEKA'ya,

Tez çalışma sürecindeki desteklerinden dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özlem GÜRSOY DORUK'a ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Uzm. Dr. Ahmet Naci EMECEN'e

Asistanlığa ilk başladığım tarihten itibaren her sorunumda ulaşabildiğim sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Madina ABDULLAYEVA, Uzm. Dr. Muammer ÇELİK'e,

Asistanlık süresince güzel anıları ve yeri geldiğinde sıkıntılarımızı paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Hande HAZIR KONYA, Uzm. Dr. Selcen ÖZER, Dr. İlkey Nur CAN, Dr. Hacer CEYLAN ÇİMENDAĞ, Dr. Çağlar IRMAK, Dr. Gamze HELVACI, Dr. Ahmad Nejat GHAFARI, Feyzullah Yavuz ATABAY, Adnan KARABACAK'a

Tez çalışmamın konusunda desteklerinden dolayı kıymetli asistan arkadaşım ve kıdemlim Uzm. Dr. Birsen Asena ÇERÇİ'ye,

Birlikte severek çalıştığım bölüm hemşireleri Dilek KILCAN, Şule COŞKUN, Sema YILMAZ, Birgül ÇETİN, sekreterlerimiz ve Gökhan DEMİRGÖZ başta olmak üzere tüm personellerimize,

Emeklerini bugüne kadar üzerimden esirgemeyen, haklarını ödeyemeyeceğim canım annem ve canım babama, her zaman desteğini hissettiğim canım kardeşime,

Sonsuz teşekkürü bir borç bilirim...

Dr. Madina FARAJOVA

ÖZET

COVID-19 Hastalarında Ferritin, LDH, Lenfopeni ve D-Dimer Düzeylerinin Prognoz Ve Mortaliteye Etkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Madina FARAJOVA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir

m.farajova@yahoo.com

Amaç: COVID-19, klinik seyri önceden görülmezse ve zamanında müdahale edilmezse solunum sıkıntısı ile geden ölümle sonuçlanabilecek kötü prognoza sahip bir viral hastalıktır. Hastanede yatan COVID-19'lu hastalarda klinik bozulmanın bariz belirtilerinin ortaya çıkmasından önce erken risk değerlendirmesine izin veren laboratuvar biyobelirteçlere gerek vardır. Bu çalışma, ferritin, LDH, lenfopeni, D-Dimer düzeyleri ile COVID-19 olgularının prognoz ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladı.

Yöntem: Çalışmamıza 18 Mart 2020- 1 Kasım 2020 tarihleri arasında nazofaringeal sürüntü örneği alınıp RT-PCR testi pozitif sonuçlanan pandemi servisinde yatarak izlenen 351 COVID-19 tanılı hasta dahil edildi. Çalışmamıza olgu grubu olarak 65 ölen hasta ve kontrol grubu olarak 286 iyileşen hasta dahil edilmiştir. Hastaların laboratuvar verileri (ferritin, LDH, lenfopeni, D-Dimer), hastaneye kabul (pre) ve taburculuk veya exitus öncesi (post) kan tetkiklerinden geriye dönük olarak değerlendirildi. Araştırma dahilindeki verilerin derlenmesi, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden elde edilmiştir. Sonuçlar Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 351 hastanın 184'ü (%52,4) erkek ve 167'si (%47,6) kadın olarak; yaş ortalaması $61,9 \pm 17,1$ bulunmuştur. Ölen grupta hastaların yaş ve hastanede kalış süreleri anlamlı olarak yüksek saptandı. İstatistiksel analiz sonucunda D-Dimer pre (p:0,002) ve post (p:0,001), ferritin pre ve post (p:0,001), LDH pre ve post (p:0,001) değerlerinin ölen gruptaki kişilerde iyileşen gruptakılara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, iyileşen gruptaki kişilerin ise lenfosit pre ve post (p:0,001) ortancalarının ölen gruptaki kişilerin ortancalarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, ferritin, D-Dimer ve LDH değerlerinin hastalığın başlangıcından itibaren yüksek seyretmesi, lenfosit düzeylerinin ise yükselmemesi mortalite için uyarıcı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, ferritin, LDH, D-Dimer ykseklęi ile lenfopeni, COVID-19 hastalarında zamanında uygun tedaviyi planlamada, prognoz ve mortaliteyi belirlemede önemli ve güvenilir bir göstergedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, ferritin, LDH, lenfopeni, D-Dimer



ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Ferritin, LDH, Lymphopenia and D-Dimer Levels on Prognosis and Mortality in Patients with COVID-19

Madina FARAJOVA, MD

m.farajova@yahoo.com

Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İzmir, Turkey

Aim: COVID-19 is a viral disease with a poor prognosis that may result in respiratory distress and death if its clinical course is not foreseen and intervened in a timely manner. In hospitalized patients with COVID-19, laboratory biomarkers are needed that allow early risk assessment before obvious signs of clinical deterioration appear. This study aimed to evaluate the relationship between ferritin, LDH, lymphopenia, D-Dimer levels and the prognosis and mortality of COVID-19.

Material and Method: Our study included 351 patients with a diagnosis of COVID-19 who were hospitalized in the pandemic service between 18 March 2020 and 1 November 2020 whose nasopharyngeal swab samples were taken and the RT-PCR test was positive. Our study included 65 patients who were died as the case group and 286 patients who were recovered as the control group. The laboratory data (ferritin, LDH, lymphopenia, D-Dimer) of the patients were evaluated from the first blood tests (pre) taken from the first moment of admission to the hospital and the blood tests taken from before the patient's discharge or exitus (post) were evaluated retrospectively. The compilation of the data within the research was obtained through the Hospital Information Management System (HIMS). The results were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0.

Results: Of the 351 patients included in the study, 184 (%52,4) were male and 167 (%47,6) were female; mean age was $61,9 \pm 17,1$ years. Age and length of hospital stay of the patients were found to be significantly higher in the deceased group. As a result of the statistical analysis, D-Dimer pre ($p:0,002$) and post ($p:0,001$), ferritin pre and post ($p:0,001$), LDH pre and post ($p:0,001$) values were significantly higher in the deceased group than in the recovered group. On the other hand, the medians of lymphocyte pre and post ($p:0,001$) were found to be significantly higher than the medians of the people in deceased group.

Conclusions: According to the results of our study, high levels of ferritin, D-Dimer and LDH from the onset of the disease and the absence of an increase in lymphocyte levels indicate that it may be a stimulus for mortality.

As a result, ferritin, LDH, D-Dimer elevation and lymphopenia are important and reliable indicators in planning the appropriate treatment in time and determining prognosis and mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, ferritin, LDH, lymphopenia, D-Dimer



1.GİRİŞ VE AMAC

Koronavirüs hastalığı (Corona Virus Disease-19; COVID-19) ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde 12 Aralık 2019 tarihinde tespit edilen ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla başlayıp sonrasında ciddi pnömoni kliniği ile seyreden ve daha önce rastlanmamış yeni bir tip koronavirüs olan şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2; SARS-CoV-2)'nin neden olduğu hastalıktır. Başlangıçta Çin ve çevresini etkileyen bölgesel bir “epidemi” olarak algılanan salgın sonraki günlerde Asya sınırlarını aşıp küresel çapta halk sağlığını tehdit etmeye başlamıştır. Çin'in Wuhan şehrindeki hayvan pazarını ziyareti sonrasında çok sayıda enfekte insanın başvurusu nedeniyle COVID-19'un zoonotik kökenli olduğu düşünülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Acil Durum Komitesi, 30 Ocak 2020'de Çin ve uluslararası lokasyonlarda artan vaka bildirim oranlarına dayalı küresel bir sağlık acil durumu ilan etmiştir (1). DSÖ'nün bugüne kadar yayımladığı son tabloda 181,930,736 insana COVID-19 enfeksiyonu tanısının konulduğunu ve bunlardan 3,945,832'nin ise öldüğü bildirilmiştir (2). Salgının kontrol altına alınması ve önlenmesine yönelik kapsamlı tedbirler uygulanmıştır (1). Alınan önlemlerle, Çin'deki salgın durumunun yükselişi bir ölçüde kontrol altına alınmış ve çoğu ilde salgın durumu hafifletilmiştir. Ancak, Çin dışındaki ülkelerde görülme sıklığı artmaya devam etmekte olup, halihazırda dünyada ve ülkemizde salgının üçüncü dalgası yaşanmaktadır.

SARS-CoV-2'nin de içinde bulunduğu koronavirüsler 21.yüzyıl tarihinde yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olarak, insanlık tarihi açısından çok önemli bir yer kaplamaktadır. Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)'na neden olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) 2003 yılında, Ortadoğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS)'na neden olan Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) 2012 yılında ve son olarak Aralık 2019'da COVID-19'a neden olan SARS CoV-2 ortaya çıkmıştır (3).

Virüs yaygın olarak kişiden kişiye yakın temas ve temel olarak damlacık yoluyla yayılmaktadır. Ayrıca, kişilerin kontamine yüzeylere ya da nesnelere temasını takiben ağız, burun, gözlere dokunulması durumunda da bulaş olabilmektedir (4). Hastalığın inkubasyon süresi ortalama 5,8 gün olarak bildirilmiştir (5). Hastalığın başlıca semptomları ateş, öksürük, nefes darlığı olmakla birlikte, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, miyalji ve ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık ciddi klinik tabloyla seyreden olgularda akut solunum sıkıntısı sendromuna, refrakter metabolik asidoza, koagülopatiye, çoklu organ

yetmezliğine ve son olarak ölüme ilerleyebilmektedir (6). Sitokin fırtınası ağır kliniği bulunan COVID-19 hastalarında ani ve çok yüksek miktarlarda proinflatuar sitokinlerin salınımı ile seyreden bir durum olarak bilinmektedir. Diğer hastalıklarda görülen sitokin fırtınasında esasen makrofaj aktivasyonunun ve perforin geni mutasyonlarının neden olduğu düşünülürken, COVID-19'da makrofajlarla birlikte, dendritik hücreler ve Th1, Th2 ve Th17 lenfositler de rol almaktadır. Bunun sonucunda, yüksek miktarlarda hızlı bir şekilde ortama salınan çeşitli sitokinler ile kemokinler morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (7).

COVID-19'lu hastaların lökosit değerlerinde bozulma, enflamasyon ve kardiyak belirteçler ile karaciğer enzimlerinde artış olabilmektedir. Olguların bir kısmında lökosit sayısı normalken, bir kısmında azalmış olarak bulunmaktadır. Ancak ciddi hastalıkta, özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositoz görülme sıklığı artmaktadır. Lökositoz, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, kortikosteroid kullanımı gibi durumlar ile ileri yaşla ilişkili olabilmektedir. Bunun yanı sıra, yapılan birçok çalışmada, lenfopeninin de klinik tabloda kötüye gidiş ve mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle hastalığın takibinde lenfosit düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir (8). Ciddi COVID-19 vakalarında C-reaktif protein (CRP)'le birlikte ferritin değerlerinde de artış gözlemlenmektedir (9). İsrail'den doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan 39 hastada yüksek ferritin seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Toplam 10,614 COVID-19 hastasını içeren bir meta-analizde ferritin seviyesinin ciddi klinik tabloya sahip olan hastalarda ciddi olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir (11). Yüksek laktatdehidrogenaz (LDH) düzeyi SARS'lı hastalarda olduğu gibi COVID-19 hastalarında da kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Yüksek LDH seviyeleri, COVID-19 hastalarında ciddi hastalık geliştirme olasılığında yaklaşık altı kat ve ölüm olasılığında ise 16 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (12). COVID-19'da pıhtılaşma sistemi de belirgin oranda etkilenmektedir, D-Dimer ve protrombin zamanı bu hastalarda artış gösterirken, trombosit değerleri ise düşmektedir. D-Dimer >2 mcg/ml olmasının kötü prognostik faktör olabileceğine yönelik bildirimler vardır (13). Ancak yapılan çalışmalara rağmen halen eksiklikler mevcut olup, ileri araştırmalara gerek bulunduğu bildirilmiştir (14).

COVID-19'un klinik gidişatının kimi hastalarda ölümle sonuçlanabilecek kadar ağır olması nedeniyle bunu erken dönemde öngörebilecek biyobelirteçlere gereksinim bulunmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada, COVID-19 tanısı ile yatarak izlenen hastalarda ön planda klinik bulgular olmak üzere serum lenfosit, ferritin, LDH, D-Dimer düzeylerinin mortaliteye ve prognoza etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

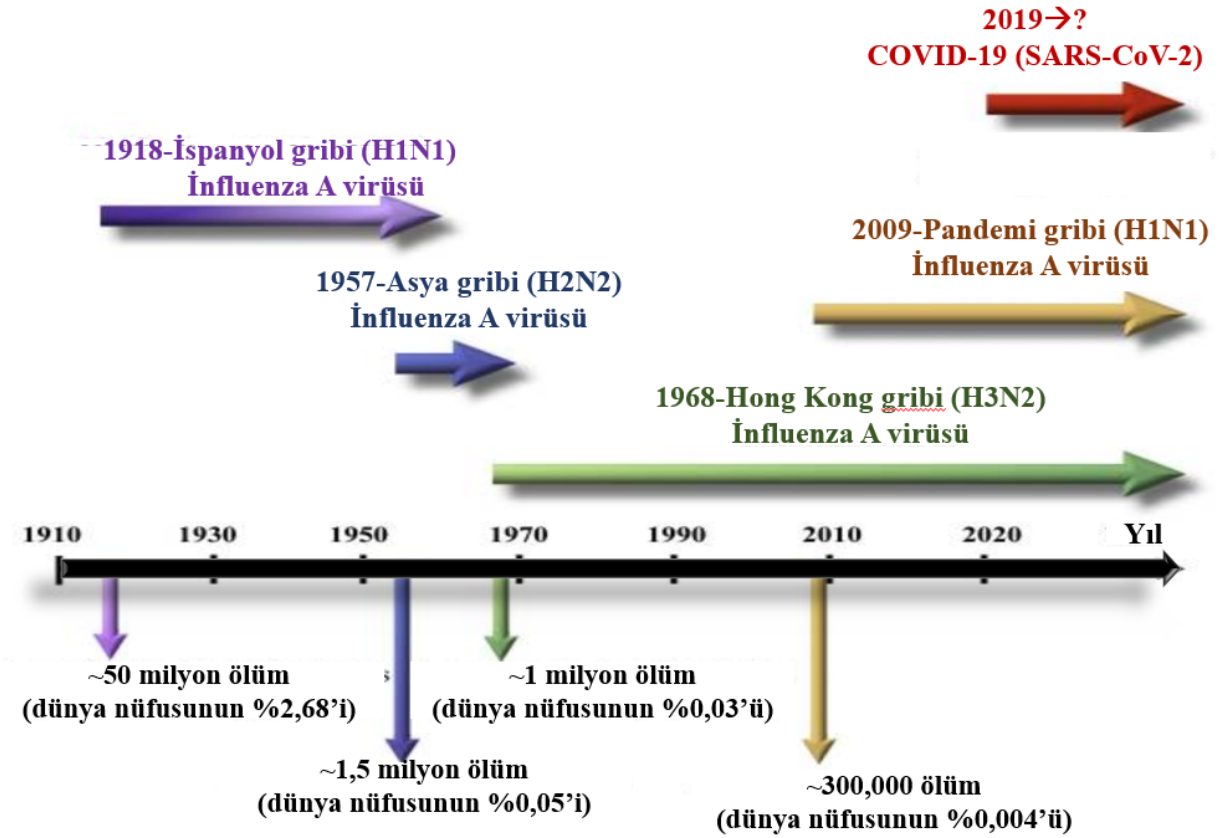
COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün etken olduğu solunum yolu semptomları ile kendini gösteren yeni bir Koronavirüs hastalığıdır. 11 Mart 2020'de DSÖ COVID-19'u resmi olarak pandemi ilan etmiştir (15).

2.2 Tarihçe

Çin'in Wuhan kentinde 12 Aralık 2019'da kaynağı bilinmeyen pnömoni vakaları tespit edilmiş olup, sonrasında bu olguların görülme sıklığının artması üzerine bunun olağanüstü bir durum olduğu düşünülerek 31 Aralık'da DSÖ'ye bildirilmeye başlanmıştır. Sonrasında Çin'de birçok şehirde bu vakalar görülmeye başlanmış ve yaygın bir salgına neden olmuştur (16). Bu gelişmeler üzerine DSÖ 7 Ocak 2020'de, hastalığın SARS olmadığını ancak yeni bir tip koronavirüsten kaynaklandığını açıklamış, 12 Ocak 2020'de ise bu virüsü 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlamış ve ardından 12 Şubat 2020'de bu bulaşıcı hastalığı COVID-19 olarak adlandırmıştır. Tayland Halk Sağlığı bakanlığı tarafından 13 Ocak 2020'de Wuhan bölgesinden gelen bir kişide COVID-19 olgusu rapor edilmiştir (17). Japonya ise 16 Ocak'ta virüs ile ilgili ilk vakanın tespit edildiğini dünyaya duyurmuştur. Güney Kore'de ilk vaka ise 20 Ocak 2020'de izlenmiştir. 21 Ocak'ta virüsten etkilenenlerin sayısı Çin'de 300'ü aşmış ve altı kişi hayatını kaybetmiştir. Aynı gün DSÖ, virüsün insandan insana bulaştığını duyurmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Seattle kentinde ise 21 Ocak'ta ilk vaka tespit edilmiştir. Çin, 23 Ocak'ta Wuhan'ı karantinaya almış, 11 milyon nüfuslu kente girişler ve çıkışlar durdurulmuştur. Avrupa'da ilk kez COVID-19 vakası 25 Ocak'ta Fransa'da duyurulmasının ardından aynı gün Avustralya, Malezya ve Kanada'da da ilk olgunun görüldüğü bilgisi paylaşılmıştır. Virüs Latin Amerika'da ilk olarak 26 Ocak'ta Brezilya'da izlenmiştir. Orta Doğu'da ilk vaka Birleşik Arap Emirliklerin'de 29 Ocak'ta görülürken, iki Asya ülkesi Filipinler ve Hindistan, ilk vakayı 30 Ocak'ta gördüklerini açıklamıştır. İngiltere, Rusya, İsveç ve İspanya'da 31 Ocak'ta ilk COVID-19 vakalarının görüldüğü duyurulmuştur (18).

2019-nCoV nedeniyle ölenlerin sayısı 9 Şubat'ta 800'ü aşmıştır. Kayıp sayısı, 2002-2003'te yaşanan ve 773 kişinin öldüğü SARS salgınını geride bırakmıştır. Virüs, filogenetik analize dayalı Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından 11 Şubat'ta resmi olarak

SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (19). Afrika kıtasındaki ilk vaka 14 Şubat'ta Mısır'da görülmüştür. DSÖ 11 Mart'ta COVID-19'u resmi olarak pandemi ilan etmiş olup ve aynı tarihte Türkiye'de ilk olgunun görüldüğü açıklanmıştır (20). COVID-19'un ilk çıkış noktası ve merkezi üssü Çin iken, alınan çok sert tedbirlerle salgın kontrol altına alınmıştır. DSÖ, 13 Mart 2020'de Avrupa'nın artık COVID-19 salgınının “merkez üssü” haline geldiğini açıklamıştır (2). ABD ve Avrupa'da yeni vaka ve ölüm sayılarının artması nedeniyle Mart ayı itibariyle bu bölgeler salgının merkezi haline gelmiştir. Çin'de ilk kez 7 Nisan'da yeni ölüme rastlanmadığı bildirilmiş olup, aynı gün salgının ortaya çıktığı Wuhan kentinde karantina kaldırılmıştır. Haziran 2020 itibariyle en az 25 ülkede COVID-19 vakası doğrulanmıştır (16). Virüsün yüksek virulansı nedeniyle insan popülasyonunda hızla yayılması ve genetik yapısının da mutasyonlarla sürekli değişikliğe uğraması gözlenmiştir. Uzmanlar Avrupa'da artan COVID-19 vakalarıyla Aralık 2020 itibariyle üçüncü dalganın başladığını duyurmuşlardır. Artan olgu sayıları Türkiye Nisan 2021 itibariyle üçüncü dalganın merkezi bölgelerinden biri haline gelmiştir. COVID-19, 1918 grip salgınından bu yana belgelenen beşinci salgın durumundadır. 11 Mart 2020'de DSÖ'nün pandemi olarak nitelendirdiği COVID-19, ölüm sayısına göre 50 milyon insan ölümüne neden olan 1918 İspanyol gribi (H1N1) dışındaki diğer üç salgını geçmiş durumdadır (Şekil 1) (19).



Şekil 1. 1918'den bu yana salgına neden olan virüsler, ortaya çıkış zamanları ve yaklaşık ölüm miktarları (19)

2.3 Epidemiyoloji

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19, ilk kez Çin'in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri satılan hayvan pazarında çalışan ve burdan alışveriş yapan kişilerde görülmüştür. Wuhan Jinyintan Hastanesi'ne 1-20 Ocak 2020 tarihleri arasında kabul edilen 2019-nCoV pnömonisi olan 99 hastadan 49'unun (%49) Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarı'na başvurma öyküsü olduğu bildirilmiştir (21). COVID-19 pozitif bireylerin öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında damlacık yoluyla salınan virüs, mukoza zarlarıyla doğrudan temasla başka bir kişiye bulaşabilmekte ya da virüsün bulunduğu enfekte yüzeylere dokunulması sonrası ellerin ağız, burun veya ağız mukozasına teması sonucu da ortaya çıkabilmektedir (15). Damlacıkların yaklaşık iki metreden uzağa gitmediği ve havada asılı kalmadığı bilinmektedir. Virüs dış ortama, alkol ve dezenfektanlara çok dayanıklı olmayıp, ancak plastik ve çelik

yüzeylerde 72, kartonlarda ise 24 saate kadar canlı kalabilmektedir. Nazofarengeal sürüntüde ve dışkıda bir aydan uzun kalabildiği tespit edilmiştir. (22). İnsandan insana damlacık ve temas yollarıyla bulaşmakta, ancak fekal veya intrauterin bulaş konusundaki bazı şüpheler de halen ortadan kaldırılamamıştır (4). DSÖ-Çin ortak raporuna göre, kan ve dışkıda etkenin saptanmasına rağmen enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görülmemiştir (22). COVID-19 olan bir bireyin bulaşıcı olduğu zaman aralığı semptomların gelişmesinden önce ve hastalık boyunca olabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, bu konu ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen birçok veri, solunum yolu ve diğer örneklerde etkenin saptanmasının mutlaka bulaşıcı virüsün varlığına işaret etmeyeceğini göstermiştir.

Hastalığın ortalama enkübasyon süresinin 5-6 (2-14) gün olduğu, bazı vakalarda ise bu sürenin 14 güne kadar uzayabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir meta-analizde, enkübasyon süresi ortalama 5,8 gün, ortanca enkübasyon süresi ise 4,8 gündür (5). Çin'de yapılan bir çalışmada enfekte olan hastaların % 97,5'inde semptomlar 11,5. günde ve %2,5'inde ise 2,2. günlerde geliştiği bildirilmektedir (23).

Durumun aciliyetine ilişkin yetersiz risk değerlendirmesi ve Çin'deki virüs hakkında sınırlı raporlama, kısmen COVID-19'un Çin'e yakın ve uzak ülkelere hızla yayılmasına yol açmıştır. SARS ve MERS ile karşılaştırıldığında, COVID-19 artan küreselleşme ve salgının odak noktası nedeniyle daha hızlı yayılmıştır. Salgının Çin (Ay) Yeni Yılı sırasındaki kutlamalara denk gelmesi ve büyük bir nüfusun kitlesel şekilde Çin içerisinde yer değiştirmesi sonucu, virüsün kontrol edilemeyecek düzeyde yayılmasına neden olmuştur (24).

2.4 Etken

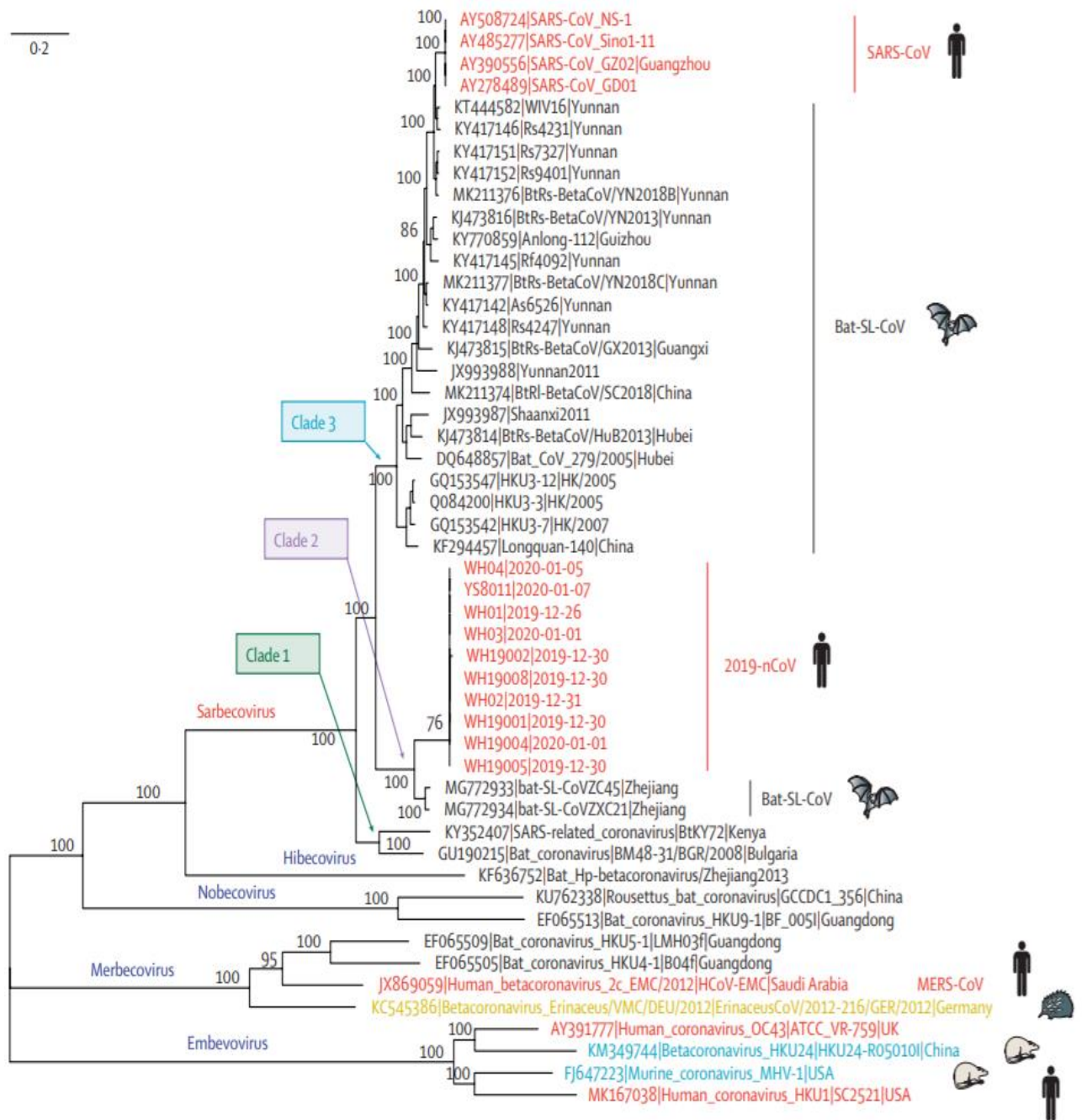
Koronavirüsler, insanları ve aynı zamanda çok çeşitli hayvanları enfekte eden zarflı, pozitif tek sarmallı büyük RNA virüsleridir (1). Bu virüsler ilk olarak 1966'da, soğuk algınlığı olan hastalardan virüsleri izole eden Tyrell ve Bynoe tarafından tanımlanmıştır (25). Bir güneş koronasına benzeyen çekirdek kabuğa ve yüzey çıkıntılarına sahip küresel virionlar morfolojilerine bakılarak, koronavirüsler (korona = taç) olarak adlandırılmıştır. Alfa, beta, gama ve delta koronavirüs olmak üzere dört alt aile bulunmaktadır. Alfa ve beta koronavirüsler görünüşe göre memelilerden, özellikle yarasalardan kaynaklanırken, gama ve delta virüsleri

domuzlardan ve kuşlardan kaynaklanmaktadır. Genom boyutu 26 kb ile 32 kb arasında değişmektedir. İnsanları enfekte edebilen yedi koronavirüs alt tipi arasında, beta-koronavirüsler ciddi hastalıklara ve ölümlere neden olabilirken, alfa-koronavirüsler asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırması (19)

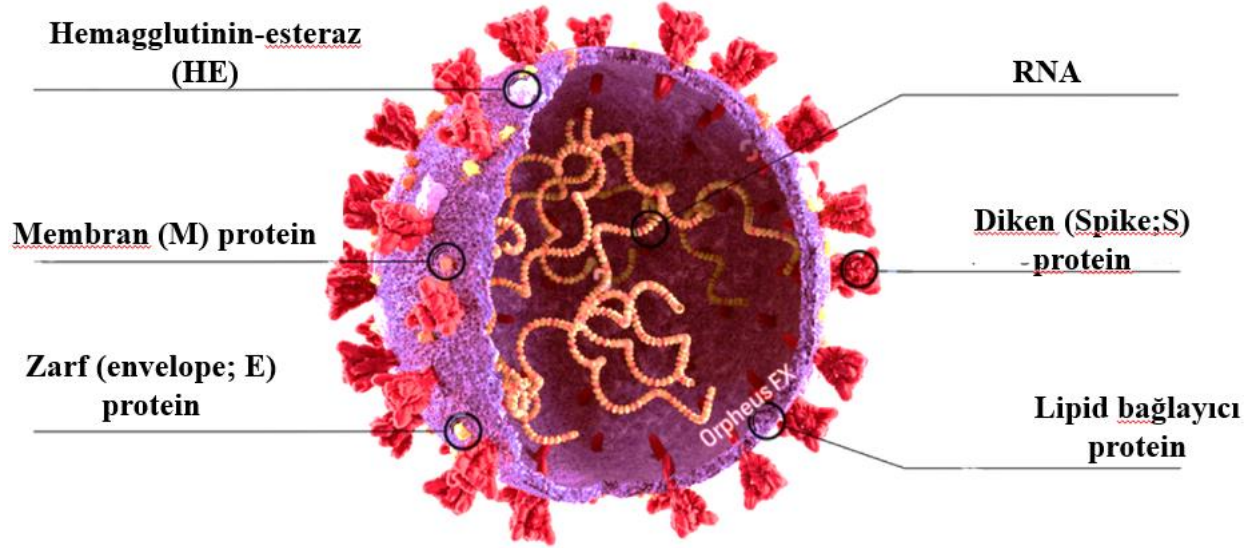
İsim	Keşif tarihi	Grup	Hücrel reseptör	Doğal konak	Ara konak	Solunum semptomu
HCoV-229E	1966	α	Aminopeptidase-N (CD-13)	<u>Yarasa</u>	<u>Devegiller</u>	<u>Hafif</u>
HCoV-OC43	1967	β -A	9-O-Asetil sialic asit (SA)	<u>Kemirgenler</u>	<u>Sığırlar</u>	<u>Hafif</u>
<u>SARS-CoV</u>	2003	β -B	ACE-2	<u>Yarasa</u>	Maskeli palmye misk kedileri	Şiddetli akut
HCoV-NL63	2004	α	ACE-2	<u>Yarasa</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Hafif</u>
HCoV-HKU1	2005	β -A	9-O-Asetil sialic asit (SA)	<u>Kemirgenler</u>	<u>Bilinmiyor</u>	<u>Hafif</u>
<u>MERS-CoV</u>	2012	β -C	DPP-4	<u>Yarasa</u>	Tek hörgüçlü deve	Şiddetli akut
<u>SARS-CoV-2</u>	2019	β -B	ACE-2	<u>Yarasa</u>	Pangolin?	Şiddetli akut

SARS-CoV-2 koronavirüslerin β grubunda yer almaktadır. Zarfları genellikle polimorfiktir ve çapı 60 ila 140 nm boyutundadır. Genetik özellikleri SARS-CoV ve MERS-CoV'dan önemli ölçüde farklıdır. Mevcut araştırmalar, yarasa SARS benzeri koronavirüslerle (bat-SL-CoVZC45) %85'ten fazla homolojiye sahip olduğunu göstermektedir (6). Çin'de dokuz hastadan elde edilen SARS-CoV-2'nin 10 genom dizisi üzerinde yapılan bir çalışmada, %99'dan fazla dizi özdeşliği sergileyerek son derece benzer olduğu belirtilmiştir. Özellikle SARS-CoV-2, 2018'de doğu Çin'de toplanan iki yarasa kaynaklı SARS benzeri koronavirüsler, yarasa-SL-CoVZC45 ve yarasa-SL-CoVZXC21 ile yakından ilişkili (%88 uyumluluk), ancak SARS-CoV (yaklaşık %79) ve MERS-CoV (yaklaşık %50) ile daha az benzerlik göstermiştir. Filogenetik analiz, SARS-CoV-2'nin, en yakın akrabaları bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21'e göre nispeten uzun bir dal uzunluğu ile *Betacoronavirus* cinsinin *Sarbecovirus* alt cinsi içinde yer aldığını ve genetik olarak SARS-CoV'dan farklı olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 2) (26).



Şekil 2. 2019n-CoV'nin tam boy genomlarının ve *Betacoronavirus* cinsinin temsili virüslerinin filogenetik analizi (26)

Koronavirüs yapısal olarak beş proteinden oluşmaktadır. Nükleokapsid (N), Transmembran (M), Hemagglutinin Esteraz (HE), Zarf (E) ve Diken (S) proteinleri (Şekil 3) (27).

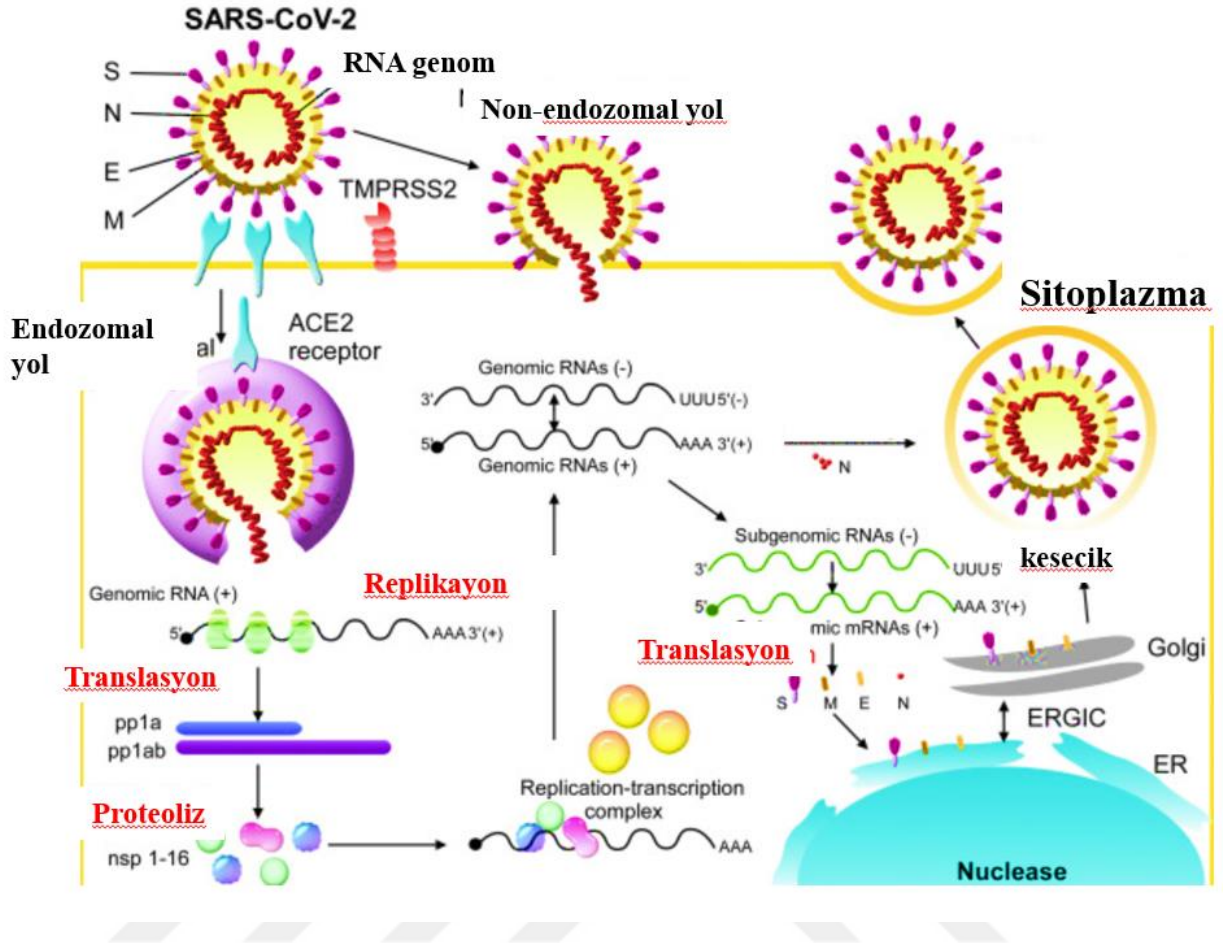


Şekil 3. Koronavirüsün şematik yapısı (27)

Zarf glikoproteinleri ve N proteini tüm virionlarda olmakla birlikte HE proteinleri yalnızca betakoronavirüslerde bulunmaktadır (28). Diken (S) glikoproteinler virionun dışında bulunur ve viriona tipik şeklini vermektedir. S proteini reseptör tanıma ve hücre zarı füzyon sürecinde önemli rol oynamaktadır (29). M proteinleri Golgi aygıtında glikozillenir ve bu modifikasyon onun antijenik hale getirilmesi için gerekmektedir. Virüs zarfının en bol bileşeni olan M proteini, virionun dış yüzeyinde dağınık, hidrofilik bir örtü oluşturmakla birlikte virionların yenilenmesinde de görev almaktadır (30). E proteini, küçük bir zarf proteini olup virionların birleşmesinde önemli bir rol oynamakla birlikte iyon kanalı aktivitesine sahiptir, konakçı proteinlerle etkileşime girer ve birden fazla membran topolojisine sahip olabilir (31). N proteinleri, helikse bağlanabilen ve viral genomik RNA'nın esnek yapısına sahip olan fosfoproteinler olup virion yapısı, replikasyonu ve transkripsiyonunda önemli bir etkiye sahiptir (32).

Filogenetik ilişkileri ve genomik yapılarına bağlı olarak COVID-19 *Betacoronavirus* cinsine aittir ve virüs giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmaktadır (27). SARS hastalığına neden olan ve 2002 yılında ortaya çıkan SARS-CoV'un

da aynı giriş kapısını kullandığı bilinmekle birlikte yapılan araştırmalar SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörlerine 10 kat daha güçlü tutunabildiğini göstermiştir (33). Dolayısıyla ACE2 reseptörünü yüzeyinde bulunduran hücreler ve bu hücre gruplarının ait oldukları organlar- akciğerler, kalp, böbrekler, damarlar ve bağırsaklar tutulum açısından riskli grupta yer almaktadır (34). SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerdeki yaşam döngüsü, S protein ve ACE2 reseptör bağlanmasından başlar. Virüsün hücreye girişini tamamlaması için viral S proteinini parçalayarak virüs ve konak hücre zarının birleşmesine izin veren TMPRSS2 proteazı kullanılır. Reseptör bağlanmasından sonra S proteinindeki konformasyonel değişiklik, endozomal yol boyunca hücre membranı ile viral zarf füzyonunu kolaylaştırır. Viral RNA genomu daha sonra sitoplazmaya salınır ve virüs kodlanmış proteinazlar tarafından küçük ürünlere bölünebilen viral replikaz poliproteinleri pp1a ve 1 ab'ye çevrilir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyon yoluyla bir dizi subgenomik mRNA'yı kopyalar ve bu subgenomik mRNA'lar nihayet viral yapısal proteinlere çevrilir. S, E ve M proteinleri endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi aparatına girer ve N proteini, bir nükleoprotein kompleksi oluşturmak için pozitif sarmallı genomik RNA ile birleştirilir. Yapısal proteinler ve nükleoprotein kompleksi, ER-Golgi ara bölmesinde viral zarf ile birleştirilir. Yeni toplanan viral partiküller daha sonra enfekte hücreden salınır (Şekil 4) (19).



Şekil 4. SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü (19)

2.5 Mortalite Risk Faktörleri

COVID-19 salgını başladıktan sonra hastalığın tedavisiyle uğraşan klinisyenler, bilim insanları kritik hastalık ve ölüm riskini azaltmaya yönelik olarak hastalığın ilerlemesine yol açan risk faktörlerini bulmak ve ortadan kaldırmak amacıyla çalışmaya başlamışlardır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sahip toplam 3027 hastayı kapsayan 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, kritik/ölümlü olgularda hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler ve solunum yolları hastalıkları gibi altta yatan hastalıkların bulunma oranı kritik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet, 65 yaş üstü sigara içen hastalarda hastalığın kritik ya da ölümcül duruma dönüşme riskinin daha yüksek olduğu ve hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler, solunum yolları hastalıkları gibi komorbiditelerin de COVID-19'un prognozunu büyük ölçüde etkileyebildiği sonucuna varılmıştır (35). Hastalık her yaş grubunda görülebilmekte olup, ağır klinik gidişatın ileri yaş

ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek hastalığı gibi komorbid faktörlere sahip olan bireylerde sıklığı artmakta olup, Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) bu kriterlere ek olarak ciddi obezite ve karaciğer hastalıklarını da eklemektedir (36).

Çin’de, 548 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, ileri yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hiperglisemi, yüksek LDH seviyesi ve kortikosteroid kullanımı olan erkek hastalarda ölüm riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37). Komorbiditelerin varlığının COVID-19 hastalarının riskini artırıp artırmadığını araştırmak amaçlı 1558 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde ise hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık COVID-19 hastaları için başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (38).

Çin’de, 575 hastaneden COVID-19 tanısı almış hasta verileri analiz edilmiş ve 2007 hastadan önceki hastalık öyküsü kayıtlarının yetersiz olması nedeniyle 417 vaka dışlanmıştır. Kalan 1590 COVID-19 vakasının 18’inin kanser öyküsüne sahip olduğu belirtilmiştir. Akciğer kanseri en sık görülen tip (18 hastanın beşi [%28]) olarak vurgulanmıştır. COVID-19 ile kanserli 16 hastadan dördü (18 hastadan ikisi bilinmeyen tedavi durumuna sahip) bir önceki ay içinde kemoterapi almış olup, diğer 12 hasta (%75) rutin takipte kanserden iyileşmiş olarak gösterilmiştir. Kanserli hastalarla karşılaştırıldığında, kanserli hastalar daha yaşlı, sigara içme öyküsü olma olasılığı daha yüksek ve daha ağır başlangıç bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına sahip oldukları gösterilmiştir. Cinsiyet, başlangıç semptomları diğer komorbiditeler arasında önemli bir fark olmadığı, ancak kanserli hastalarda hastalığın klinik gidişatının daha ağır seyrettiği belirtilmiştir. Kanserli hastaların, kansersiz bireylere göre COVID-19’un ciddi klinik tablosuna sahip olabileceği belirlenmiştir. Ek olarak, kanserli hastaların COVID-19’dan daha kötü sonuçlara sahip olduğu ve doktorlara, hızlı kötüleşme durumunda kanserli hastalara daha yoğun dikkat gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır (39).

COVID-19’un risk ve sonuçlarındaki eşitsizliklerle ilgili sürveyans verilerinin tanımlandığı bir incelemede COVID-19 tanısı konmuş kişiler arasında, 80 yaş ve üstü kişilerin ölme olasılığının, 40 yaşın altındakilere göre 70 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. COVID-19 teşhisi konanların ölme riski erkeklerde kadınlardan daha yüksek ve siyah, Asya gruplarında olanların beyaz etnik gruplara göre daha yüksek olarak gösterilmiştir (40). Çin Hastalıkları

Kontrol ve Önleme Merkezi verilerine göre 44500 doğrulanmış olguda 70-79 yaş aralığında mortalite %8 iken, bu oran 80 yaş üzerinde %15'e yükselmektedir. Bu verilerde tüm kohortun mortalite oranı ise %2,3 olarak bildirilmektedir (41). İtalya verilerinde de benzer şekilde 70-79 yaş ve 80 yaş ve üzeri gruplarda sırasıyla mortalite oranları %12 ve %20 olarak verilmektedir (42).

COVID-19'un asemptomatik veya hafif klinik bulguları olan 211 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada tedavi edilmiş (eve taburcu edilmiş) ve transfer edilmiş (kritik aşamada olanlar) gruplar arasındaki demografik ve klinik verilerdeki farklılıklar değerlendirilmiştir. Ateş yüksekliği, titreme, ilk göğüs röntgeni bulguları ve diyabet varlığının, COVID-19'un kritik evresine ilerlemesini tahmin etme ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Hastalar asemptomatik olsalar veya hafif semptomları bulunsalar bile, üşüme-titretilme, vücut ısı $> 37.5^{\circ}\text{C}$, akciğer grafisinde pnömoni bulguları veya diyabet ile gelen COVID-19 hastalarının yakından izlenmesinin gerekli olduğu belirtilmiştir (43).

2.6 Klinik bulgular

COVID-19 hastalığının klinik bulguları değişkenlik göstermekle birlikte karşılaşılan en sık semptomlar ateş, kuru öksürük ve nefes darlığıdır. Bunlara boğaz ağrısı, miyalji, baş ağrısı ve halsizlik eşlik edebilmektedir. Daha nadir olarak anozmi, tat kaybının yanısıra bulantı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar da saptanabilmekte ve ileri yaş, eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı klinik tablonun ağırlaşmasında rol oynamaktadır (6). COVID-19 hastalığının asemptomatik formunun yanısıra, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezlik, sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliğine giden tablolar da görülebilmektedir. Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkez'inin hazırladığı raporda, doğrulanmış 44500 olgunun ağırlık dereceleri incelenmiş ve pnömoni saptanmamış ya da hafif pnömoni saptanmış vakaların oranı %81 iken, %14 oranında ağır hastalık (dispne, hipoksi, 24-48 saat içinde %50'den fazla akciğer tutulumu, solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$, oksijen saturasyonu $\leq 93\%$ gibi bulgular), %5 olguda ise kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya multiorgan yetmezliği) bildirilmiştir (41).

Hafif olgularda hastalar, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvurmakta olup bunlar arasında hafif ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, halsizlik, baş ağrısı, miyaljinin yanısıra hafif pnömoni varlığında öksürük ve nefes darlığı da

görülebilmektedir. Ağır hastalık varlığında ishal tabloya eklenebilmektedir. Rinore, hapşıırma ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomlarının daha nadir olması, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları ile karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonunda hedef hücrelerin alt solunum yollarında olduğunu desteklemektedir. SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında diyare gibi gastrointestinal semptomlar %20-25 oranında görülmekteyken, COVID-19 hastalarında ise daha az sıklıkta karşılaşılmaktadır (33). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun demografik özellikleri ve semptomları, Chaolin Huang ve meslektaşları tarafından bildirilen ilk 41 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır (Tablo 2) (44).

Tablo 2. SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV ile enfekte olmuş hastaların özellikleri (45)

	SARS-CoV-2	MERS-CoV	SARS-CoV
Demografik istatistikler			
Tarih	Aralık 2019	Haziran 2012	Kasım 2002
İlk tespit yeri	Wuhan, Çin	Cidde, S.Arabistan	Guangdong, Çin
Yaş	49 (21-76)	56 (14-94)	39,9 (1-91)
Cinsiyet (erkek:kadın)	2,7:1	3,3:1	1:1,25
Sağlık çalışanları	%16	%9,8	%23,1
Semptomlar			
Ateş	40 (%98)	%98	%99-100
Kuru öksürük	31 (%76)	% 47	% 29-75
Dispne	22 (%55)	%72	%40-42
İshal	1 (%3)	%26	%20-25
Boğaz ağrısı	0	%21	%13-25
Ventilatör destek	%9,8	%80	%14-20

Ağır olgularda ateş, dispne, solunum sıkıntısı, takipne ve hipoksi gelişmektedir. Ateş bazen değişkenlik göstermekte, ciddi formda dahil görülmeyebilmektedir. Bu aşamada tanıda klinik bulgular önemlidir, radyolojik değerlendirme tanıyı destekler ve komplikasyonları dışlamak için kullanılır (46).

Klinik sınıflandırma

1. Hafif klinik seyir: Ateş, boğaz ağrısı, öksürük, miyalji gibi semptomların olduğu, akciğer tutulumunun olmadığı tablo

2. Hafif/orta pnömoni: Öksürük ve nefes darlığının eşlik ettiği ancak ağır pnömoni bulgularının bulunmadığı durumlardır. Akciğer tutulumu $< \%50$ ve oda havasında ve oksijen saturasyonu $> \%94$ olan olgular

3. Ağır pnömoni: Ateş, solunum sıkıntısı, takipne ($>30/ dk$) ve hipoksi ($SpO_2 < \%94$) olan olgular (47). Ağır olgularda ateş hafif olabilir veya hiç saptanmayabilir. Tanı klinik olarak konulur, radyoloji komplikasyonları dışlamada kullanılır.

Asemptomatik hastalar özellikle hastalığın yayılmasında rol oynarlar.

Çin'in Wuhan kentinde SARS-CoV-2 pnömonisi olan 99 hastayı kapsayan bir çalışmada en sık bulgular ateş $\%83$, öksürük $\%82$, nefes darlığı $\%31$, kas ağrıları $\%11$, baş ağrısı $\%8$, konfüzyon $\%7$, göğüs ağrısı $\%2$ ve ishal $\%2$ oranında bildirilmiştir (21). Toplam 3600 hastayı içeren 43 çalışma dahil edilen bir meta-analizde COVID-19 hastaları arasında ateş $\%83,3$, öksürük $\%60,3$ ve yorgunluk $\%38$ en yaygın klinik semptomlar olarak gösterilmiştir (46). Solunum yolu semptomlarının yanında bulantı, ishal gibi gastrointestinal semptomların da ilk başvuru semptomu olarak karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Başlangıç semptomları hafif seyreden bazı olgular bir hafta süre içinde progresyon gösterebilmektedir. Wuhan'da pnömonisi olan 138 hastada semptomların başlangıcından ortalama beş gün sonra dispne geliştiği ve semptomların yedinci gününde hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir. Dispnenen kısa bir süre sonra gelişen Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ağır hastalığı olan olgularda görülen major komplikasyondur. Yukarıda anlatılan çalışmada ARDS semptomların başlangıcından ortalama sekizinci günde $\%20$ oranında saptanmıştır ve mekanik ventilasyon ihtiyacı $\%12,3$ olarak bildirilmiştir. ARDS 65 yaş üzerinde, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalığı olan olgularda daha sık görülmektedir. Ağır klinik tablo ile seyreden olgularda akciğer tutulumunun hızla ilerlediği ve sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği, ARDS gibi klinik tablolar görülebilmektedir (48).

2.7 Laboratuvar Bulguları

Her geçen gün COVID-19'la ilişkili hastalığın hematolojik ve laboratuvar bulguları hakkında bilgi birikimi artmaktadır (49). Kimi laboratuvar parametrelerindeki değişiklik, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi daha sonuçlanmadan testin pozitif gelebileceği hakkında olası bir fikir verebilmektedir. Klinik olarak kritik hasta gruplarında özellikle akut faz reaktanlarında artış, troponin, miyogloblin, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmektedir (50). Prokalsitonin seviyeleri tipik olarak düşüktür ve yüksek

seviyelerin varlığı, mevcut tabloya eklenmiş bir bakteriyel enfeksiyon şüphesini desteklemektedir (20). Moleküler yöntemlerin sınırlı olduğu bazı bölgelerde sertifikalı laboratuvarlara, pahalı ekipmanlara ve eğitilmiş personele olan ihtiyaç bazı ülkelerde RT-PCR testlerini yalnızca belirgin solunum sendromu semptomları olan kişilerle sınırlandırmasına yol açmıştır. Bu nedenle, alternatif, daha ucuz ve daha erişilebilir testlere ihtiyaç vardır (51). Hasta sayısı 3600 olan ve 43 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde en yaygın laboratuvar anormallikleri, artmış CRP %68,6, azalmış lenfosit sayısı %57,4, artmış LDH %51,6 düzeyi olarak belirtilmiştir (52). Çin'in Wuhan kentinde COVID-19 tanılı hospitalize edilmiş 138 hastanın epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin tanımlandığı bir çalışmada ise lenfopeni (lenfosit sayısı, $0,8 \times 10^9/L$ [medyan, 0,6-1,1]) 97 hastada (%70,3), uzamış protrombin zamanı (13,0 saniye [medyan, 12,7]) 80 hastada (%58), 55 hastada (%39,9) ise LDH (261 U/L [medyan, 182-403]) düzeyinin yüksek olarak saptandığı belirtilmiştir (48). Çin'de 552 hastaneden 29 Ocak 2020'ye kadar alınan COVID-19 pozitif 1099 hastaya ilişkin verilerin araştırılmasında, başvuru anında hastaların %83,2'sinde lenfopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni mevcuttur (46). Lenfositlerin ve eozinofillerin kan sayımları ile plazma D-Dimer, LDH, CRP ve ferritin düzeyleri, COVID-19'u olan ve olmayan hastaları ayırt etmek ve yetişkinlerde şüpheli COVID-19 tanısı için bir araç olarak kullanılabilmektedir (53).

2.7.1 COVID-19 izleminde kullanılan prediktif biyobelirteçler

Biyobelirteçler nonspesifik olarak kabul edilmelerine rağmen, CRP, ferritin ve prokalsitonin dahil olmak üzere akut faz reaktanları, COVID-19 hastalığının hassas belirteçleri olarak rapor edilmiştir (54).

2.7.1.1. C-reaktif protein (CRP)

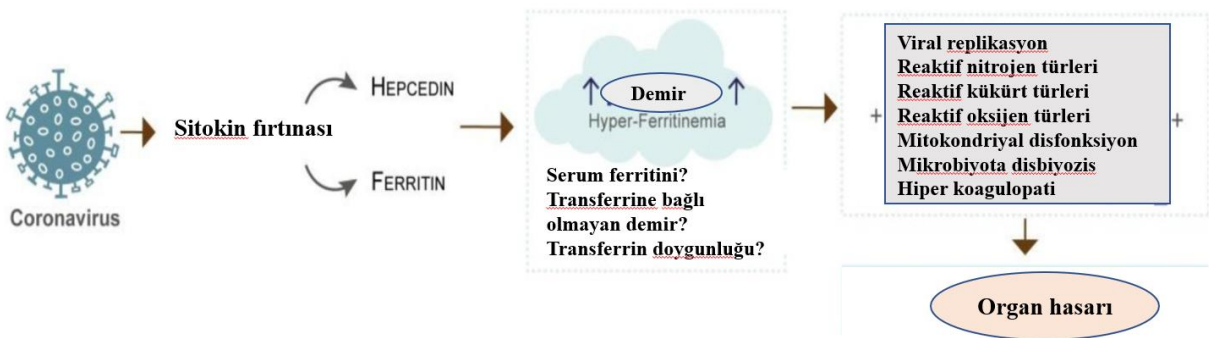
Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında *S. pneumoniae* pnömonisi olan hastaların serumunda keşfedilmiş ve "C fraksiyon proteini" olarak isimlendirilmiş bir akut faz proteini olan CRP ilerlemiş enfeksiyon dönemlerinde daha yüksek olduğu için ilk zamanlarda enfeksiyon biyobelirteci olarak tanımlanmıştır (55). CRP, her biri 206 aminoasit içeren beş özdeş polipeptid alt birimden oluşan kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraksin ailesine aittir. Bu alt birimler siklik pentamerik anüler nonkovalent bağlarla bağlıdır (56). Pentamerik simetri kaybına uğramış protrombotik özelliklere sahip monomerik CRP de

tanımlanmıştır (57). CRP, sağlıklı bireylerde oldukça düşük düzeylerde bulunmaktadır (58). Sentezi enflamasyonu takiben IL-6 stimülasyonu ile karaciğerden yapılmakta, metabolize olduktan sonra 1000 kata kadar artan düzeyleri görülebilmektedir. Karaciğer dışında nöronlar, aterosklerotik plaklar, lenfositler ve yağ hücrelerinde sentezi yapılsa da, buralardan sentezlenen CRP'nin serum düzeylerine etkisi oldukça sınırlı olduğu bilinmektedir. CRP değerleri diurnal ritm göstermez ve yeme-içmeden etkilenmez. Karaciğer yetmezlik durumlarında CRP üretimi etkilenebilse de, diğer patolojiler ve ilaç kullanımından kaynaklanan akut faz protein üretimini etkilemediği sürece CRP düzeylerinde değişiklikler olmaz. Dolayısıyla enflamasyon izleminde önemli bir biyobelirteç olarak CRP düzeylerinin takibi önerilmektedir. Organik bir hastalığın taranmasında, enfeksiyon ve enflamasyonun tedaviye yanıtının değerlendirmesinde, immün yetmezliklerde araya giren enfeksiyonların saptanmasında CRP düzeylerinden yararlanılabilmektedir (56).

2.7.1.2. Ferritin

Ferritin bir demir depolama proteini olup, lipitleri, DNA'yı ve proteinleri demirin potansiyel toksik etkilerinden korumakta ve demiri kritik hücreler için kullanılabilir hale getirmektedir. Ağır ve hafif olmak üzere iki alt birimden oluşan ferritin, 24 subünit içermektedir (59). Bir çok hastalığın klinik seyri sırasında seviyelerinde değişiklikler gözlenmekte olup, sıklıkla demir homeostazı veya metabolizmasındaki bozulmaları yansıtmaktadır. Serum ferritin konsantrasyonlarının, demir eksikliğine işaret eden düşük düzeylerinin sağlıklı bireylerde demir depolarının durumunu yansıttığı gösterilmiştir, yüksek düzeyler ise aşırı demir yüküne işaret etmekte olup, dolayısıyla demir depolarının tükenmesini veya aşırı yüklenmesini değerlendirmek için klinik bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hem enfeksiyöz, hem de nonenfeksiyöz enflamasyonda serumda yüksek düzeyde saptanabilen yukarı regüle edilmiş bir akut faz proteinini temsil etmektedir (60). Serumda sentezlenmediği ve düzeyleri normalde az miktarlarda olmasından dolayı "serum ferritini" ifadesi çelişkili bir tanım ortaya koymaktadır. Hasarlı hücrelerden kaynaklandığı ve bu nedenle hücrelerel hasarın bir göstergesi olduğu bildirilen serum ferritin enflamasyon sırasında hem makrofajlardan, hem de hasarlı hücrelerden salınmakta olup, hem hastalıkla, hem de vücuttaki demir depolarıyla ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin basit kimyasal kinetik temele dayandığı düşünülmektedir (61). Aynı zamanda enflamatuvar, nörodejeneratif ve onkolojik hastalıklar dahil çok sayıda başka durumda da rol oynadığı kabul edilmektedir (62). Enfeksiyon

sırasında, artan ferritin seviyeleri, bakteri üremesini demirden yoksun bırakan ve bağışıklık hücresi fonksiyonlarını koruyan önemli bir konak savunma mekanizmasını temsil etmektedir. Ayrıca, serbest radikallerin sentezini kısıtlamakta ve immunmodülasyona katkıda bulunmaktadır (60). Özellikle akut bakteriyel enfeksiyon sırasında, patojen ve konakçı hücre demir için rekabete girmekte, dolayısıyla demirin patojenlere ulaşması sınırlı kalmaktadır. Enfeksiyonla ilişkili enflamatuvar yanıt, demiri dolaşımdan depoya kaydırarak hipoferremi ve demir eksikliği olan eritropoez ile sonuçlanmakta, enflamasyonun anemi oluşturmaya katkıda bulunmaktadır (63). Ferritinin yükselmesi ile karakterize olan hastalıklar “hiperferritinemik sendrom” adı altında toplanmış olup, bunlar arasında Still hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), sistemik juvenil septik artrit ve katastrofik anti-fosfolipid sendromu sayılabilmektedir (59). Sitokin fırtınasına katkıda bulunmakla, doğrudan immün baskılayıcı ve proinflamatuvar etkileri yoluyla, özellikle aşırı hiperferritinemi altında, immün düzensizliğin oluşmasında önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (64). Şiddetli COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası gelişimi sonucunda IL-6 düzeyleri artmakta olup, artan bu düzeyler ise ferritin ve hepsidin sentezini uyarmaktadır. Enterositlerde ve makrofajlarda demir, hepsidin tarafından sekestre edilerek hücre içi ferritin artışına yol açmaktadır. Demirin enterositler ile makrofajlardan çıkışı engellenmekte ve artan hücre içi demir, moleküler oksijenle etkileşime girerek Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları sonucunda reaktif nitrojen, kükürt türleri ile reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmaktadır. Fazla demir yüklenmesi programlanmış hücre ölümü süreci olan ferroptozu neden olmakta, ayrıca mitokondri fonksiyonu, mikrobiyota çeşitliliğini (akciğerler ve bağırsaklar) ve kan pıhtılaşmasını da etkilemektedir (Şekil 5) (65).



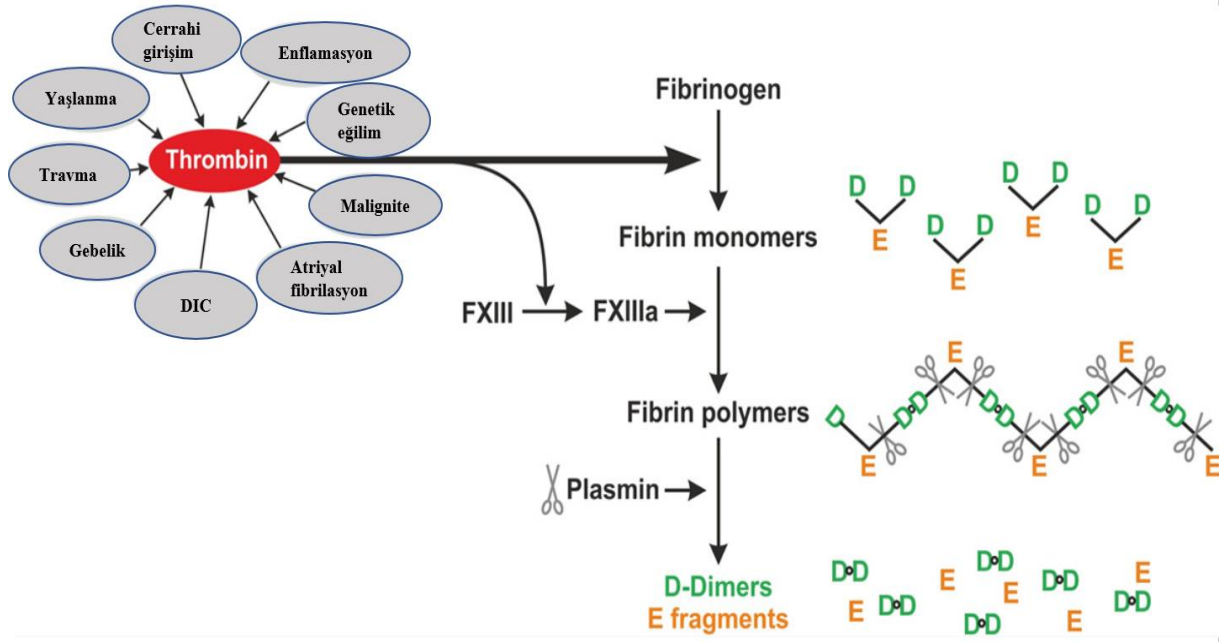
Şekil 5. COVID-19 enfeksiyonunun demir metabolizmasına etkisi (65)

Ferritin ve IL-1 β , IL-6, IFN- γ dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler tarafından bir kısır döngü indüklenmekte olup, NF- κ B’yi aktive etmekte ve bir sitokin fırtınası sendromunun

gelişimine katkıda bulunmaktadır (59). Kanıtlar, ciddi klinik tabloya sahip COVID-19 olgularının hiperferritinemi dahil sistemik enflamatuvar reaksiyon özellikleri sergilediğini göstermektedir.

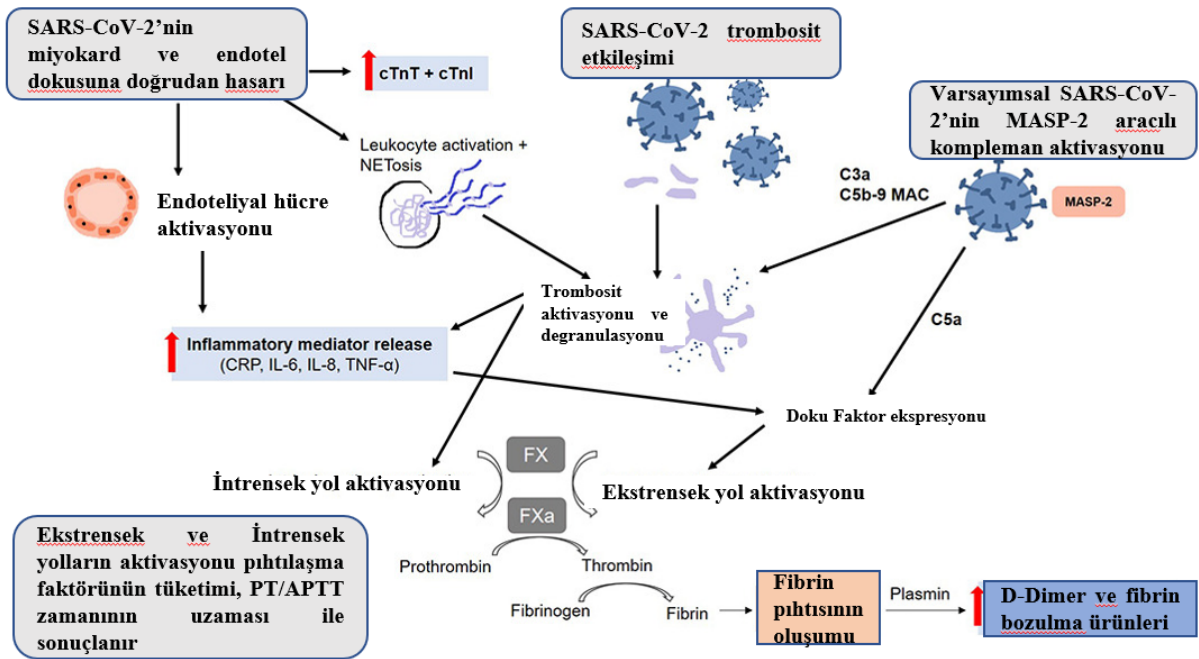
2.7.1.3.D-Dimer

D-Dimer, fibrinolitik sistem tarafından trombusün düzenli olarak parçalanması sonucu ortaya çıkan çözünür bir fibrin bozunma ürünüdür. Trombin, plazmin ve faktör XIIIa enzimleri tarafından lizis sonrası fibrin proteininin iki D-fragmanının çapraz bağlanmasını takiben ortaya çıkmaktadır (66). Çok sayıda çalışma, D-Dimerin pıhtılaşma ve fibrinoliz aktivasyonunun değerli bir belirteci olarak hizmet ettiğini göstermiştir. Çeşitli nedenlerden dolayı pıhtılaşma sistemi tarafından trombin üretiminde artış görülebilmektedir. Trombin ise fibrinogeni, bir merkezi E ve iki periferik D-fragmanlarından oluşan fibrin monomerlerine dönüştürmekteyken, sonuç olarak monomerler de polimerleşerek fibrin ağını oluşturmaktadır. Aktive edilmiş faktör XIII aracılığıyla fibrin ağını güçlendiren D alanları çapraz bağlanmaktadır. Fibrine bağlı plazmin ise fibrin ağını D-Dimer ve E fragmanları olmak üzere çözünür parçalara ayırmaktadır (Şekil 6) (67).



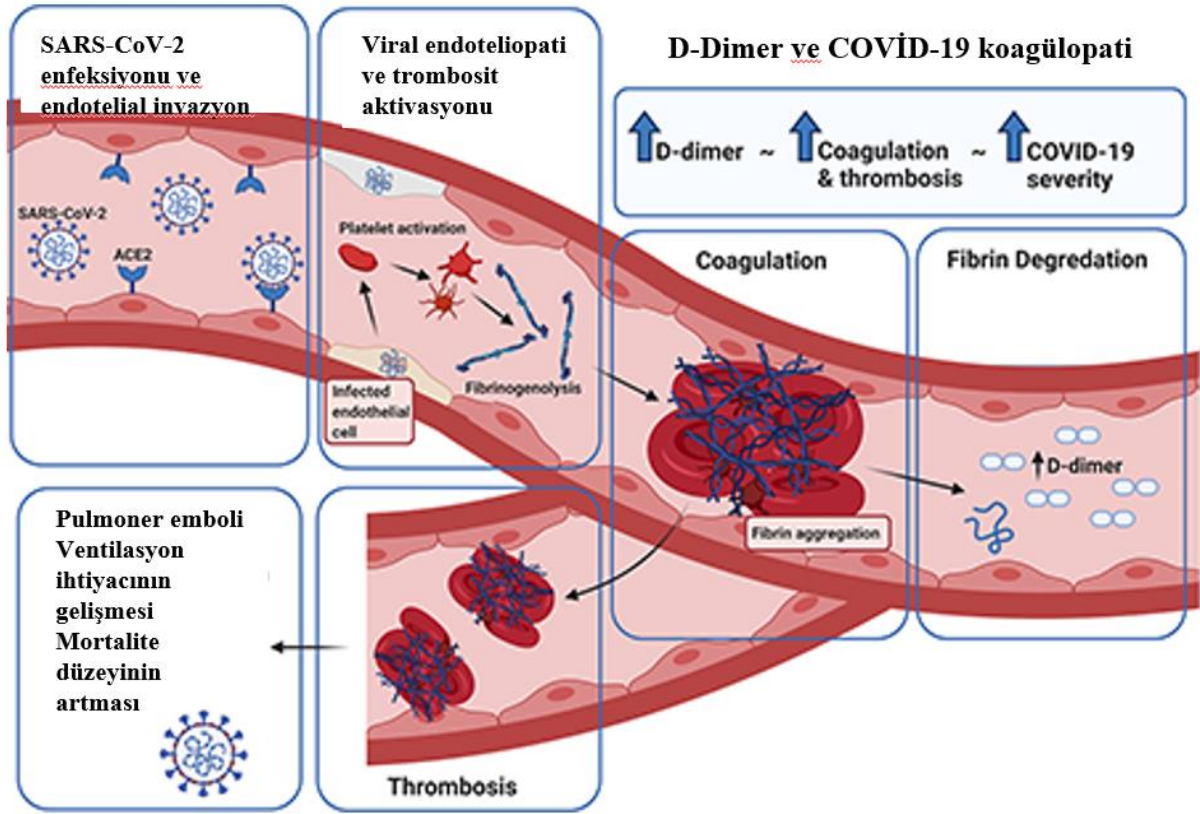
Şekil 6. D-Dimer oluşum süreci (67)

Doğrudan SARS-CoV-2/ trombosit etkileşimi, yüksek düzeyde trombosit aktivasyonu ve yıkılması ile sonuçlanmaktayken, miyokardiyal ve endotelial dokunun direkt viral hasara maruz kalması sonucunda oluşan enflamasyon, IL-6, lökosit aktivasyonu, nötrofilin patojenle savaşta kullandığı alternatif savunma yöntemi (NETosis), endotel hücre aktivasyonu ve enflamatuvar mediyatör salınımı yoluyla fibrinojen artışlarına neden olmaktadır. Hastalarda hem ekstrensek, hem de intrensek yolların aktivasyonu pıhtılaşma ve fibrinoliz kademeleri ile sonuçlanmaktadır (Şekil 7) (68).



Şekil 7. COVID 19'da immunotromboz, enflamasyon ve pıhtılaşma sistemlerinin etkileşimleri (68)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu klinik hastalık durumu olan COVID-19'lu hastalarda sistemik pıhtılaşma, fibrinoliz ve kardiyopulmoner hasar tanımlanmıştır. Başlangıçta birincil alt solunum yolu enfeksiyonu olduğuna inanılırken, daha fazla vaka tanımlandıkça, tedavi edildikçe ve incelendikçe, hematolojik komplikasyonlar hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir faktörü olarak bildirilmektedir (69). COVID-19 hastalarında trombotik olay riski daha yüksektir, risk %31'e kadar yükselmekte olup ve bununla orantılı olarak pulmoner emboli riski de artmaktadır (70).



Şekil 8. D-Dimer, COVID-19 ve hastalığın gidişatına etkisi (69)

Hastalarda yüksek D-Dimer seviyelerinin ($> 1 \mu\text{g/ml}$) artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (71). Hastaneye başvuruda COVID-19 hastalarında $2 \mu\text{g/ml}$ 'den yüksek seviyelerin ise ölümcül sonuçları öngördüğü düşünülmektedir (72). COVID-19'u olan 483 hastanın bilgilerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %80,1'inde D-Dimer yüksekliği ($\geq 0,50 \mu\text{g/mL}$) görülmüştür (73).

Şiddetli COVID-19 hasta olgularında yüksek D-Dimer seviyesinin erken dönemde prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (74).

2.7.1.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Tarihte LDH, kreatin kinaz (CK) ve aspartat aminotransferaz (AST) ile birlikte miyokard enfarktüsünün tanısı için kullanılan klasik enzim üçlüsünün bir bileşeni olarak tıp alemine tanıtılmıştır. Sınırlı da olsa, uzun yıllar boyunca, anemilerin değerlendirilmesi ve belirli tümörler için kaba bir prognostik araç olarak da kullanılmıştır. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tarafından, 2015 yılında miyelom aşamalarını ayırt etmede hastalık biyolojisinin

belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (75). LDH, piruvatın laktata oksidasyonunu katalize eden anaerobik glikolizde yer alan hücreiçi bir enzimdir (76). Moleküler ağırlığı 134 kDa olup, iki tipte dört peptid zincirinden oluşmaktadır (77). Karaciğer, kalp, pankreas, böbrekler, kaslar, lenf dokusu ve kan hücreleri dahil olmak üzere vücuttaki birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. Enzimin çeşitli doku konsantrasyonlarının, serumdaki fizyolojik düzeylerinden yaklaşık 1500 ila 5000 kat daha fazla olması nedeniyle küçük bir hasarlı doku kütesinden sızması bile, LDH'nın gözlenen serum aktivitesini önemli ölçüde arttırmaktadır (75). Hastalık veya yaralanma ile hücreler zarar gördüğünde, LDH kan dolaşımına salınmakta ve kan seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Yüksek seviyeleri akut veya kronik hücre hasarına işaret etmekte, nedenini bulmak için ek testler gerekmektedir. Anormal derecede düşük LDH seviyeleri ise nadiren görülmekte ve genellikle patolojik olarak kabul edilmemektedir. Viral enfeksiyonlu hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. SARS virüsü ile enfekte hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (78). Anti-İnfluenza A virüs ajanlarının etkinliğinin incelenmesi için LDH enziminin kullanılabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, virüs bulaşmış köpek böbrek hücre kültürlerindeki LDH seviyelerinin, kontrollerdekinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve viral enfeksiyonunun derecesi ile orantılı olduğu bulunmuştur (79). LDH düzeyinin yükselmesi ile MERS-CoV, H7N9, H5N1 ile enfekte hastalarda da yaygın karşılaşılmaktadır. COVID-19 hastalığında ise yükselmiş LDH düzeyleri, hem akciğer hasarı hem de yaygın doku hasarı ile ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Hastaneye yatışta en erken zaman noktasında ölçülen yüksek LDH seviyeleri ile COVID-19 hastalarında hastalık sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yüksek LDH seviyeleri olan COVID-19 hastalarında ağır klinik gidişatın ve ölüm olasılığında artış bildirilmiştir (12). Yirmi sekiz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde klinik olarak kritik ve kritik olmayan hasta gruplarında LDH seviyeleri değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta grubunda LDH seviyeleri yoğun bakımı ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksek bildirilmiştir (80).

2.7.1.5. Trombosit

Trombositopeni de COVID-19 prognozu ile ilişkili olabilen belirteçlerden biri olarak görülmektedir. Trombosit sayısı $< 50\ 000\ \text{mm}^3$ ise mortalitenin arttığına dair sınırlı sayıda bildirimler belirtilmektedir.

Trombositopeni gelişme mekanizmaları:

1. Trombositler kemik iliğinde olgunlaştıkları gibi, akciğere göç eden megakaryositler de trombosit olgulaşmasında rol almaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda akciğer tutulumu sonucu, bu olgunlaşma sekteye uğramaktadır.

2. SARS-CoV-2, endoteldeki ACE-2 reseptörlerine bağlanarak endotel hasarı meydana getirmektedir. Trombosit aggregasyonu sonucu, trombositopeni, yaygın damar içi koagülasyon (DIC) ve trombozlar ile sonuçlanmaktadır (81).

Çin'den alınan verilere göre özellikle tedavi sırasındaki trombosit sayısı ve dinamik değişikliklerinin hastalığın ciddiyeti ve prognozu hakkında fikir sahibi olabileceği varsayılmıştır. Trombosit-lenfosit oranı COVID-19'lu hasta izleminde yeni bir gösterge sağlayabileceği ve sitokin fırtınası derecesini gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır (82).

2.7.1.6. Lenfosit

Lenfopeni, özellikle lenfosit oranı $< \%20$ ise, COVID-19 prognozu ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmüştür (83). Mortalite oranı düşük olan enfekte çocuklarda lenfopeni nadiren saptanırken, daha yüksek olduğu yaşlılarda, özellikle ağır olgularda lenfopeni daha sıklıkla görülmektedir (84). Hastalık patogenezinin daha iyi aydınlatılması için lenfosit oranında düşüşe neden olan mekanizmaların bilinmesi gerekmektedir. Ağız mukozası, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi lenfoid dokuca zengindir. SARS-CoV-2, lenfositler ve lenfoid dokulardaki ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücrelere girer. Virüsün tip 2 pnömositlerde surfaktan kaybı ile öksürük ve ARDS, gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ishal, sitokinlerin salınımı ile ateş ve sitokin fırtınası gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

Lenfopeni gelişim mekanizmaları:

1. Virüsün lenfositler üzerindeki ACE2 reseptörleri ile doğrudan bağlanması sonucunda lenfositlerin parçalanması

2. Sitokin salınımı ile lenfositlerde apoptozis hızlanması

TNF- alfa ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin serum seviyesi ile lenfopeni yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab ile tedavi sonrasında dolaşımdaki lenfositlerin sayısının artmasından dolayı IL-6 artışının, lenfopeni gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (84).

3. Virüsün dalak ve timusa doğrudan invazyonu

4. Laktik asidozun lenfosit proliferasyonunu baskılaması (85)

Sitokin fırtınası için ilk ana kriter olarak lenfopeni seçilmiş olup, COVID-19'daki düzensiz immün yanıt, periferik CD4+T ve CD8+T hücrelerinin azalması yoluyla gözlenen bir immün baskılayıcı etki yaratmaktadır (86). Özellikle HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile enfekte hastalarda düşük CD4+T hücre sayılarına sahip hastalarda daha yüksek yoğun bakım yatışı ve ölüm oranı görülmektedir (87). Bununla birlikte, B hücrelerinde T hücrelerindeki kadar düşüş gözlenmemektedir (88). Bazı çalışmalar, SARS-CoV-2'nin T hücrelerini doğrudan enfekte edebileceğini öne sürmektedir (89). SARS'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, hastalık seyri sırasında olguların %98'inde lenfopeninin ($<1,0 \times 10^9$ /L) kaydedildiğini ve hastalığın ilk haftasında hastaların %64'ünde geçici lökopeni tespit edildiğini göstermiştir (90). ABD'de ilk SARS-CoV-2 enfeksiyonu olgusunda, hastalığın başlangıcından itibaren ilk hafta içinde beyaz hücre sayısında hafif bir düşüş geliştiği bildirilmiştir (90). Lenfopeninin özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ve kritik COVID-19 hastalarında görülmesi lenfosit sayısının hastalığın klinik gidişatında ciddi prognostik faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir.

2.7.1.7. Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST)

Yüksek transaminaz değerleri karaciğeri etkileyen hastalıkların tanısında ve tedavinin takibinde önemli bir göstergedir. Transaminaz seviyeleri kronik hepatit, yağlı karaciğer, obezite, ilaçlar, alkol kullanımı, kolelitiazis, hiperglisemi ve hipotiroidizm gibi birçok hastalıktan etkilenmektedir. COVID-19 hastalığında esas hedef akciğer olsa da, kardiyovasküler sistem, böbrekler ve karaciğer de etkilenmektedir. Karaciğer hasarının bir göstergesi olarak, AST ve ALT düzeylerinde yükselme görülmektedir. ACE2 reseptörleri, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve santral sinir sistemi olmak üzere birçok organda bulunmaktadır (91). Virüs karaciğer ve safra kanalının epitel hücrelerinde olan ACE2 enzim-reseptör erişim noktaları aracılığıyla doğrudan etkileşime geçmekte ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (92). Bunun dışında kullanılan antibiyotikler, antiviraller, antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidlerin de karaciğerde mikrovasküler steatoz ile hafif hepatik enflamasyona neden olduğu düşünülmektedir. Enflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz ve aşırı üretimi sonrasında karaciğer dokusunda oluşan immunopatolojik hasar da transaminazların yükselmesine neden olan faktörlerdendir (93). COVID-19 pnömonili hastalarda oluşan ARDS, hiperenflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle ikincil hipoksik karaciğer hasarının gelişebildiği öne sürülmektedir (94). COVID-19'lu 417 hastanın

%76,3'ünde anormal karaciğer testleri ve %21,5'inde hastanede yatarken karaciğer hasarı olduğu bildirilmiştir (95).

2.8 Tanı

COVID-19 tanısı için temel olarak epidemiyolojik geçmişe, klinik belirtilere ve nükleik asit tespiti, immün tanımlama gibi laboratuvar ve radyolojik tetkiklere gerek vardır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların klinik semptomları ve bulguları (öksürük, ateş, nefes darlığı) ve viral pnömoni dahil olmak üzere oldukça atipiktir (96). Nedeni belirlenemeyen ateş yüksekliği ve solunum semptomları olan hastalarda da COVID-19 düşünülmektedir. Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat/koku alma kaybı, ishal gibi belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış bir COVID-19 vakası ile yakın temasta bulunulması yüksek risk olarak kabul edilmektedir (97). Viral RNA'nın gerçek zamanlı reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile amplifikasyonu enfeksiyonun doğrulanması için altın standarttır. Ancak sonuç oluşturmak için üç-dört saat gibi uzun bir süreye gerek olması, %15-%20 kadar yanlış negatif sonuç oranlarının bulunması ve yüksek maliyeti testin olumsuz özellikleridir (51). SARS-CoV-2 nükleik asidi, RT-PCR yöntemi kullanılarak nazofaringeal sürüntülerde, balgamda, alt solunum yolu sekresyonlarında, kanda, dışkıda ve diğer örneklerde tespit edilebilmekle birlikte, örneklerin alt solunum yolundan alınmasının daha doğru olduğu düşünülmektedir. Balgam indüksiyonu önerilmemektedir. Örnekler, toplandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede teste gönderilmelidir (6).

CDC, SARS-CoV-2 ilk tanı testi için üst solunum yollarından örnekler (nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler) toplanmasını ve test edilmesini önermektedir ve aşağıdaki üç grubun test edilmesine öncelik verilmektedir (15).

- a) COVID-19 ile uyumlu bulgularla hastaneye yatırılan hastalar
- b) Risk grubunda olan diğer semptomatik hastalar
- c) Hastalık başlangıcından itibaren 14 gün içerisinde COVID-19 olduğundan şüphelenilen veya tanısı konan birisiyle yakın temasta bulunan kişiler ya da pandemiden etkilenen bir bölgede seyahat geçmişi olan kişilerdir.

CDC, asemptomatik kişilerin test edilmesini önermemektedir.

COVID-19 olgularının rutin doğrulaması RT-PCR gibi nükleik asid amplifikasyon testi ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi

yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır (97). Bu testte SARS-CoV-2'ye ait RdRp, N, S veya ORF-1a proteinlerinin gen bölgelerinin varlığı araştırılmaktadır (96). DSÖ, enfeksiyonun RT-PCR tabanlı tanısında RdRP ve envelope (E) gen bölgelerini hedefleyen problemlerin kullanılmasını önerirken, ABD'de virüse ait viral nükleokapsid genlerinin (N1 ve N2) hedeflendiği kitler kullanılmaktadır. Her iki uygulamanın da SARS-CoV-2 için duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir, diğer koronavirüs suşları ile çapraz reaksiyon olasılığının minimum düzeyde olduğu bildirilmektedir. Doğru anatomik bölgeden, doğru zamanda, doğru solunum yolu örneğini toplamak, COVID-19'un hızlı ve hatasız moleküler tanısı için çok önemlidir. Solunum yolu virüsleri ile ilgili önceki çalışmalar, nazofarengeal sürüntü ile örnekleme orofarengeal sürüntü örneklemesinden daha hassas olabileceğini ve nazofarengeal ile orofarengeal örneklem kombinasyonunun, virüse göre varyasyon gözlenmesine rağmen duyarlılığı arttırabileceğini bildirilmiştir (98). RT-PCR testi negatif sonuçlanan ancak COVID-19 şüphesi devam eden hastalarda test belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Çin'de COVID-19 salgını sırasında orofarengeal sürüntünün nazofarengeal sürüntüden daha sık kullanıldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 RNA orofarengeal sürüntü örneklerinin sadece % 32'sinde tespit edilmiş ve bu, nazofarengeal sürüntü örneklerinde tespit edilen seviyeden (% 63) önemli ölçüde daha düşük olarak belirtilmiştir (99). Çin'de ortalama yaşı 44 olan (aralık, 5-67 yıl) ve %68'i erkek olan 205 COVID-19 hastasından solunum dışı bulaşmanın olası yollarını belirlemek amaçlı bronkoalveolar lavaj, balgam, dışkı, kan ve idrar olarak toplanan 1070 örnekte, SARS-CoV-2 PCR ve viral RNA testinin sonuçları değerlendirilmiştir. Bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde en yüksek pozitif oranlarına ulaşılmış (15'in 14'ü; % 93), ardından balgam (104'ün 72; %72), nazal sürüntüler (5/8; %63), fibrobronkoskop fırça biyopsisi (13'ün 6'sı; %46), orofarengeal sürüntüler (126/398; %32), dışkı (44/153; %29), kan (3/307; %1) ve 72 idrar örneğinin hiçbirinden pozitif sonuç gösterilememiştir (100).

2.9 Görüntüleme bulguları

Radyolojik torasik görüntüleme, COVID-19 tanısında akciğer tutulumunu saptamak için kullanılmakta olup, RT-PCR testi yapılamadığında veya yanlış negatif sonuçların olması halinde hastaların hızlı teşhisine katkı sağlamaktadır. Erken araştırmalar, torasik görüntülemenin duyarlı olduğunu ancak COVID-19 tanısında bir tarama testi olmadığından dolayı hastaların tanı ve takibinde yardımcı yöntem olarak kullanılması gerektiğini göstermiştir

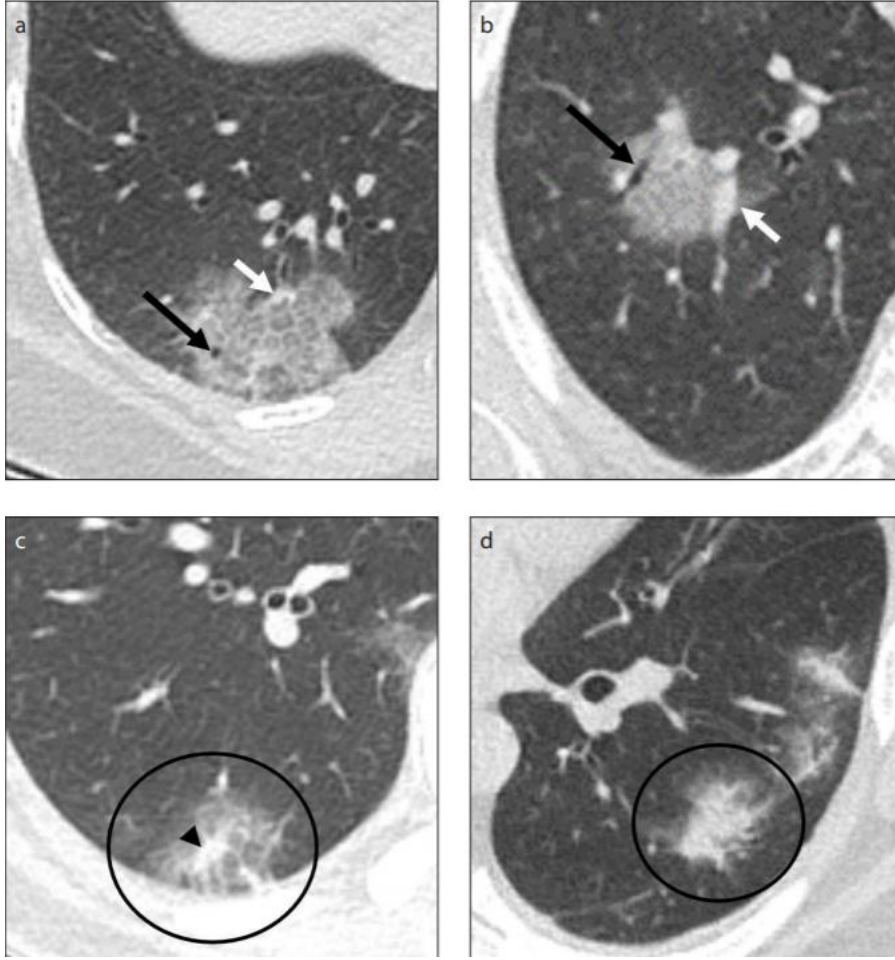
(101). Erken aşamada, görüntüleme, akciğerlerin periferik bölgesinde daha belirgin olan, çok sayıda küçük düzensiz gölgeler ve interstisyel değişiklikleri gösterir. Hastalık ilerledikçe, görüntüleme her iki akciğerde birden fazla buzlu cam opasitesi ve infiltrasyon göstermiştir. Ağır vakalarda pulmoner konsolidasyon meydana gelebilmekte, ancak plevral efüzyon nadir görülebilmektedir (6). Hastalık başlangıcından iki hafta sonra akciğerdeki bulgular konsolidasyona kadar ilerlemektedir (102). Radyolojik görüntüleme tetkikleri içerisinde akciğer radyografisi, BT ve nadiren akciğer ultrasonografisi kullanılmaktadır.

Göğüs röntgeni, COVID-19 pnömonisinin tanımlamasında ilkin basamak görüntüleme yöntemi olup, BT'ye göre daha az radyasyona maruz kalındığı için pediatrik yaş grubunda kullanılmaktadır. Ancak normal akciğer bulgularının hastalığı dışlamadığı ve klinik bulgular olması halinde toraks BT ile değerlendirilmesi önerilmektedir (102).

Toraks BT, COVID-19 tanısında, hastalığın takip ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli katkı sağlamaktadır. Hastalığın erken döneminde toraks BT'nin normal olabileceği unutulmamalıdır. COVID-19 pnömonisinde, BT'de bilateral buzlu cam görüntüsü, periferik ve dorsal tutulumlu konsolidasyon, kaldırım taşı görüntüsü, hava bronkogramı, vasküler genişleme ve bronş değişiklikleri gibi tipik akciğer bulguları görülmektedir (102).

COVID-19 şüphesi olan kişilerde torasik görüntülemenin (BT, röntgen ve ultrason) tanısallığını göstermek amaçlı yayımlanan bir meta-analizde şüpheli COVID-19 katılımcılarında (31 çalışma, 8014 katılımcı, 4224 (% 53) vaka) göğüs BT'si için duyarlılık %57,4- %100 ve özgüllük %0- %96,0 aralığında, göğüs röntgeni (3 çalışma, 1243 katılımcı, 784 (%63) vaka) için duyarlılık %56,9- %89,0 ve özgüllük %11,1- %88,9 arasında, akciğer ultrasonunun (1 çalışma, 100 katılımcı, 31 (% 31) vaka) duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %96,8 ve %62,3 olarak belirtilmiştir (101).

Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesinde yapılan bir çalışmada COVID-19 açısından uyumlu ve belirsiz göğüs BT'lerinin birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığı %99, özgüllüğü %87,1, pozitif prediktif değer %85,8 belirtilirken negatif prediktif değer ise %99,1 olarak saptandığı vurgulanmıştır (103).



Şekil 9. COVID-19 pnömonisinde aksiyel torakal BT bulguları: a) Lobüle konturlu sağ alt lob segmenti arka bazalde bulunan periferik buzlu cam opasitesi, iç retikülasyonlar, bronşiyal dilatasyon (siyah ok) ve vasküler genişleme (beyaz ok) kaldırım taşı görünümünü göstermekte; b) yuvarlatılmış konturlu bronkosenrik buzlu cam opasitesi, hava bronkogramı (siyah ok) ve vasküler genişleme (beyaz ok); c) iç retikülasyonları olan periferik buzlu cam opasitesi ve merkezi konsolidasyon; d) periferik konsolidasyon ve buzlu cam alanları halo bulgusunu göstermekte (103).

Torasik ultrasonografi, bazı merkezlerde ve yoğun bakımlarda pnömonik bulguların ve olası bir plevra sıvı gelişiminin izlemi için kullanılmakta olup, yatakbaşında yapılabilme kolaylığına sahiptir (102).

Çin'in Hunan Eyaletindeki yedi Çin hastanesinden RT-PCR ve anormal göğüs BT bulguları ile belirlenen 219 COVID-19 pozitif hasta ile ABD'den COVID-19 dışı pnömoni nedenleri olan 205 hastanın göğüs BT'si karşılaştırılmıştır. COVID-19 dışı pnömoni ile karşılaştırıldığında, COVID-19 pnömonisinin periferik bir dağılıma (%80'e karşı %57), buzlu cam opasitesine (%91'e karşı %68), ince retiküler opasiteye (% 56'ya karşı %22), vasküler

kalınlaşmaya (%59'a karşı %22) sahip olma olasılığı daha yüksek, ancak merkezi ve periferik bir dağılıma sahip olma (%14'e karşı %35), plevral efüzyon (%4'e karşı %39) veya lenfadenopati (%3'e karşı %10) olasılığı daha düşük olarak değerlendirilmiştir (104). Klinik semptomlardan, hatta üst solunum yollarından virus saptanmasından önce toraks BT'de anormallikler saptanabilmektedir. Hafif vakalar yaygın üst solunum yolu viral enfeksiyonlarını taklit etse de, solunum disfonksiyonu hastalık ilerledikçe morbidite ve mortalitenin ana kaynağı haline gelmiştir. Göğüs radyografisi ve BT ile torasik görüntüleme, akciğer hastalığı tanısı ve yönetimi için anahtar araçlardır (105).

2.10 Tedavi

COVID-19 enfeksiyonu için etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi olmamasına rağmen, durumun aciliyeti göz önüne alınarak ve yapılan araştırmalara dayanarak acil kullanım onayı verilmiş antiviral ilaç bildirimi olup, bu yönde klinik araştırmalar devam etmektedir. Enfekte kişiler için semptomatik ve destekleyici tedavi antiviral tedavi ile birlikte tavsiye edilmektedir (15). Daha önce diğer endikasyonlar için onaylanmış çok çeşitli ilaçlar ve ayrıca birkaç araştırma ilacı, COVID-19'da fayda sağlamak için klinik araştırmalar aracılığıyla incelenmektedir (106). COVID-19 salgını yayıldıkça, çeşitli yönetim ve tedavi seçeneklerini destekleyen daha fazla bilimsel veri gün geçtikçe artmaktadır. Bununla birlikte, tedavi eden hekimin çeşitli farmasötik maddeleri klinik uygulamaya dahil etmeden önce dikkatli davranması ve mevcut verileri kritik bir şekilde değerlendirmesi son derece önemlidir (20). COVID-19 tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan ilaçlardan biri olan hidroksiklorokin (HCQ) bir antimalaryal ve antienflamatuvar ajan olarak kullanılan 4-aminokinolon ilaç ailesi içinde sınıflandırılmakta olup, geniş antiviral aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, antiviral etkilerini, fagolizozomun alkalileştirilmesinin yanı sıra reseptör bağlanmasını ve membran füzyonunu bloke etmel suretile viral girişi inhibe ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. HCQ, klorokin ile karşılaştırıldığında benzer bir etki mekanizması ile SARS-CoV-2 virüsünün in vitro daha güçlü inhibisyonunu sağlamaktadır (107). Daha az yan etkisi, hamilelikte güvenliği ve ucuz olması, klorokin yerine daha çok tercih edilmesini temin etmektedir (108). Küçük randomize kontrollü bir çalışmada, hidroksiklorokin herhangi bir önemli fayda göstermede başarısız olduğu bildirilmiştir (109). Hidroksiklorokin, COVID-19 hastalarının ev içi temaslılarına ve sağlık çalışanlarına profilaksi için bir seçenek olarak önerilmiş olsa da, potansiyel faydanın artan yaşamı tehdit eden aritmi

riskine karşı tartışmalı olduğu bildirilmiştir. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda QT aralığının uzama riskinin sık elektrokardiyograflarla (EKG) izlenmeli olduğu belirtilmiştir (20). ABD’de Haziran 2020’de yan etkilerinin, faydasından daha ciddi olduğu için kullanımı iptal edilmiştir (110). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı 7 Mayıs 2021’de yayımladığı “ COVID-19 erişkin hasta tedavisi” rehberinden hidroksiklorokini çıkarmıştır (111).

Favipravir, Japonya’da bir ilaç şirketi tarafından birçok RNA virüsüne karşı geliştirilmiş antiviral ilaç olarak bilinmektedir. Başlangıçta, dirençli influenza vakalarında terapötik kullanım için uygulanmıştır (112). Bir RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravir, Vero hücre çalışmalarında belirgin sitopati ile SARS-CoV-2 virüsüne karşı orta düzeyde aktivite göstermiştir (113). İlaç, Çin’de COVID-19 tedavisi için kullanılmıştır (114). Aldehit-oksidad tarafından hem metabolize, hem de inhibe edildiğinden, yeterli kan seviyelerine ulaşmak için ilk oral yüklemenin gerektiği bildirilmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kan konsantrasyonu takip edilmesi ve doz ayarlanması gerekmektedir. En sık görülen yan etkiler diyare, artmış serum transaminazları, bilirubin ürik asit düzeyleri ve azalmış nötrofil seviyeleri görülmektedir. İlaç metabolitleri semen ve anne sütünde tespit edilmektedir. Teratojenik ilaç olmasından dolayı gebelerde kullanılmamaktadır. Esas olarak böbreklerden atılmakta olup, doz ayarlanması önerilmemektedir (115).

Arttırılmış bir proteaz inhibitörü kombinasyonu olan Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV), HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde yaygın olarak kullanılırken, 2003 yılında SARS salgını sırasında SARS-CoV’a in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (116). COVID-19 hastalarında LPV/RTV ve favipiravir kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada favipiravir kullanan hastalarda, ateş yüksekliğinin LPV/RTV kullananlara göre normale dönme süresi daha kısa istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Favipiravir kullananlarda karaciğer enzim yüksekliği belirgin yüksek (%20,6) bulunurken, diğer grupta ise bulantı-kusma daha yüksek görülmüştür (117).

Bir adenoazin analogu ve RNA polimeraz blokeri olan Remdesivir, Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilmiş yeni bir ilaçtır. Şiddetli COVID-19 hastalarında remdesivir ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, herhangi bir anlamlı fayda gösterilememiştir. Bununla birlikte, ilacı erken dönemde kullanan hastalarda, hastalık kısa sürede hafif bulgularla seyretmiştir (118). Geniş antiviral özellikleri, Ebola çalışmalarından elde edilen güvenlik profili ve SARS-CoV-2’ye karşı in vitro aktivitesi göz önüne alındığında, remdesivir umut verici bir ajan olarak kabul edilmektedir (119). Remdesivir, Amerikan Gıda

ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 22 Ekim 2020'de COVID-19 tedavisi için hastaneye yatış gerektiren yetişkin ve pediatrik hastalarda acil kullanım onayı almıştır (120).

COVID-19 hastalarında şiddetli sitokin aktivasyonu ve ikincil hemofagositik lenfohistiyositoz geliştirerek hızlı başlayan hipoksemi, şok ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açmaktadır (121). IL-6, sitokin fırtınasında anahtar bir sitokin olup, bir anti-IL-6 reseptör antikoru olan tosilizumab, şiddetli SARS-CoV-2 hastalığında terapötik bir ajan olarak önerilmektedir. İtalya ve Çin'den gelen raporlar, tosilizumab kullanımını desteklemektedir (122). Şiddetli veya ağır COVID-19'lu 21 hastadan oluşan küçük bir seride, tosilizumab hipoksi, ateş, lenfosit sayıları, CRP ve göğüs bulgularında belirgin klinik ve laboratuvar yanıt göstermiştir. Bu seriye dahil edilen hastaların çoğunda IL-6 seviyeleri 20 kattan fazla yükselmiştir (123).

Kortikosteroidler genellikle SARS ve MERS-CoV hastalığı gibi benzer ciddi viral solunum yolu hastalıklarına karşı yararlı değildir. Yakın tarihli bir retrospektif inceleme, metilprednizolon alan SARS-CoV-2 ile ilişkili ARDS olan hastalarda ölüm olasılığının azaldığını göstermiştir (124). Steroidler, eşlik eden şiddetli astım ve septik şok gibi başka bir nedenle endike ise kullanılabilir. Hiperenflamatuvar yanıt riski taşıyan COVID-19 hastalarında yüksek doz steroid tedavisinin sağkalım oranını artırdığı bildirilmektedir. İspanya'da yapılan bir çalışmada, 64 hasta (%20,1), en az 1,5 mg/kg/24 saat metilprednizolon veya deksametazon kullanılarak yüksek doz steroid ile tedavi edilmiş ve steroid tedavisi alanlarda mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterilmiştir (125).

SARS salgını sırasında yapılan çalışmalar konvelesan plazma tedavisinin kritik hastalarda kullanıldığında hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir (126). MERS, Ebola ve H1N1 pandemik influenzada bir miktar fayda sağlayacak şekilde konvelesan plazma tedavisi denenmiştir. FDA, 23 Ağustos 2020'de COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda acil kullanım onayı vermiştir (127). Mayo Clinic ve FDA tarafından yürütülen büyük çaplı bir çalışmada, hastanede yatan ve konvelesan plazma tedavisi uygulanan 20,000 COVID-19'lu hastada yedi günlük mortalite oranı %13,1 bildirilken, transfüzyonu ile ilgili ciddi advers olayların insidansı < %1 olarak bulunmuştur (128).

COVID-19 hastalarında venöz tromboemboliyi önlemek için terapötik antikoagulan dozlarının kullanımının güvenliğini ve etkililiğini gösteren sınırlı veriler vardır. ABD'de tek bir merkezden hastanede yatan 2773 COVID-19 hastasının retrospektif bir analizi, sistemik antikoagülasyon alan hastaların %22,5'inde ve almayan hastaların ise %22,8'inde hastane içi

mortalite bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca mekanik ventilasyon uygulanan 395 hastadan oluşan bir alt grupta antikoagulasyon alan hastaların %29,1'inin ve antikoagulasyon almayanların %62,7'sinin öldüğü belirtilmiştir (129).

2.11 Korunma

Korunma için ilk adım bulaşın önlenmesidir. Bunun için genel hijyen kurallarına dikkat edilmesi, kalabalık ortamlarda mümkün olduğu kadar daha az bulunulması, maske kullanılması, sosyal mesafenin korunması ve el hijyenine dikkat edilmesi gerekmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun dünyada milyonlarca insanın ölümüne neden olması ve salgının kontrol altına alınabilmesi için etken izolyasyonunu takiben bilim insanları derhal aşı çalışmalarına başlamışlardır. Kasım 2020 başlarında aşılara ilgili umut vadeden gelişmelerin yaşanmasıyla dünya, bu son pandemiyi yenmeye bir adım daha yaklaşmıştır.

COVID-19 salgınının üçüncü dalgası birçok ülkede devam etmekte, bazılarında sona yaklaşmaktadır. COVID-19 aşı çalışmalarında protein subünitesinden oluşan, viral vektör içeren ve ölü aşılardan oluşan 10 farklı aşı tipi geliştirilmiştir (130). DSÖ, bir aşının başarılı olabilmesi için en az %50'nin üzerinde bir koruyucu antikor etkisinin olması zorunluluğunu şart koşmaktadır. Moderna mRNA-1273 aşısı, Amerika Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü tarafından geliştirilmiştir (131). COMIRNATY- Pfizer Biontech mRNA, Moderna mRNA gibi aşılardan hedeflenen mikroorganizmanın antikor oluşturan antijenik yapısının mRNA'sını içeren aşılardır. İlk olarak FDA, 11 Aralık 2020'de 16 yaş ve üstü yetişkinlerde kullanılmak üzere Pfizer-Biontech aşısı için acil kullanım onayı vermiştir (132). Sputnik-V, ZEBOV aşılardan modifiye edilmiş virüslere, hedeflenen mikroorganizmanın antikor oluşturan antijenik yapısının genetik bilgisinin eklenmesi ile oluşturulan aşılardır (130). Sinovac aşısı inaktif aşılardan grubuna dahil edilmiş olup, Türkiye'de yapılan faz III çalışmasının ara değerlendirme sonuçlarına göre aşının etkinliği %91,25 olarak bulunmuştur (133).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın tipi ve dizaynı

Bu araştırma retrospektif olgu-kontrol türünde dizayn edilmiştir. Çalışmaya 18 Mart 2020-1 Kasım 2020 tarihleri arasında pandemi polikliniğine başvuru sonrasında nazofarengeal sürüntü örnekleme yapılan ve RT-PCR testi ile SARS-CoV-2 doğrulanarak pandemi servisine yatırılan COVID-19 tanılı hastalar dahil edilmiş olup, servise yatışının ilk gününde (pre) ve hastanın izlemi iyileşme ile sonuçlanmışsa taburculuk öncesinde (post), exitus ile sonuçlanmışsa exitus öncesindeki son (post) serum ferritin, LDH, lenfopeni, D-dimer değerleri incelenip, mevcut değerler iyileşen ve exitus olan hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi Pandemi polikliniğine COVID-19 şüphesi ile başvuran ve nazofarengeal sürüntü örneği alınıp RT-PCR testi sonucu pozitif olan hastalar COVID-19 tanısı doğrulanmış pozitif vaka olarak tanımlanmıştır.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri ve fizik muayene bulguları retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'den incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçları (tam kan sayımı parametreleri, ferritin, LDH, D-Dimer) gibi biyokimyasal parametreler, hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Yatışları süresince aldıkları antiviral tedavi (hidroksiklorokin, favipiravir) ve toraks BT bulguları değerlendirildi. Hastanın demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve tedavi bulguları hasta veri formuna kayıt edildi. Veriler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Serum LDH düzeyi Beckman Coulter AU-5800 analizörü ile spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir.

Ferritin düzeyi serumda Beckman Coulter DXI-800 analizöründe immünassay yöntemi ile analiz edilmiştir.

Hemogram testi parametrelerinden biri olan lenfosit sayısı, EDTA'lı tüpe alınan kanda Beckman Coulter DXH-900 analizörü ile ölçülmüştür.

D-Dimer analizi Siemens/Innovance OPBP cihazında sitratlı plazma kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/10-50 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.3 Çalışmaya dahil olma/dışlama kriterleri

Dahil olma kriterleri:

- Nazofarengeal sürüntü örneği alınıp RT-PCR testi sonucu pozitif olan hastalar
- Pandemi servisinde yatarak takip edilen hastalar
- 18 yaşından büyük hastalar

Dışlama kriterleri:

- Nazofarengeal sürüntü örneği alınıp RT-PCR testi sonucu negatif olan hastalar
- Ayakta takip edilen hastalar
- 18 yaş altındaki hastalar

3.4 Çalışmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri

Bağımlı değişkenler: SARS-CoV-2 nedeniyle exitus ya da şifayla taburcu olma durumu.

Bağımsız değişkenler:

- Yaş
- Cinsiyet
- Yatış süresi
- Klinik bulgular (ateş yüksekliği, öksürük, ishal, nefes darlığı vb)
- Korbid hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, KOAH vb)
- Tam kan sayımı parametreleri (lökosit, lenfosit, trombosit, hemoglobin)
- Biyokimyasal değerler (ferritin, LDH, D-Dimer, ALT, AST, CRP, kreatinin vb)
- Bilgisayarlı Tomografi
- Favipiravir veya hidroklorokin tedavisi uygulanma durumu

3.4 İstatistiksel yöntem

Tüm istatistiksel analizler SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve standart sapma, ortanca ve min-max değerler, yüzde dağılımı olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uymadığından ortancalarının karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İyileşen ve ölen hasta grubundaki kişilerin yaş, laboratuvar sonuçları ve hastanede kalış süreleri normal dağılıma uymadığından Mann Whitney

U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farkının saptanması amacıyla ki-kare analizi kullanılmıştır. Hastaların cinsiyet, komorbidite, semptom, toraks BT ve tedavi özelliklerinin gruplara göre dağılımı ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır. COVID-19 nedeniyle izlenen hastaların prognozunu belirlemede bağımsız değişkenlerden lenfosit pre ve post, ferritin pre ve post, LDH pre ve post, D-Dimer pre ve post değerlerinin eşik değeri, geçerlilik, güvenilirlik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmaya pandemi servisinde yatarak izlenen ve tedavi almış olan 351 COVID-19 tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 19 - 96 yıl arasında olup, ortalama yaş 62,5 yıl olarak bulunmuştur. Ortalama yatış süresi ise $9,9 \pm 7,3$ gün idi. Çalışma kapsamındaki hastaların 286 (%81,5)'si iyileşme ile taburcu edilmiş olup, iyileşen hasta grubunu ve kaybedilen 65 (%18,5) hasta ise ölen hasta grubunu oluşturmuştur. Ölen hasta grubundaki hastalar iyileşen gruptakilerden önemli ölçüde daha yaşlı olarak saptanmıştır ($p:0,001$). Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise 184'ü (%52,4) erkek ve 167'si (%47,6) kadın olarak bulunmuş olup, iyileşen grup ile karşılaştırıldığında ölen grupta erkeklerin üstünlüğüne yönelik anlamlı bir fark saptandı ($p:0,03$). Tablo 3'de hastaların gruplara göre demografik bulgularının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 3. Hastaların demografik bulguları gruplara göre dağılımı

	İyileşen hastalar (n:286)	Ölen hastalar (n:65)	Toplam (n=351)	p
	Ortalama $\pm$ SS¹ Ortanca (min-max)	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	
Yaş (yıl)	57,9 $\pm$ 15,9 60 (19-96)	76,5 $\pm$ 12,7 80 (37-94)	61,9 $\pm$ 17,1 62,5 (19-96)	0,001
Cinsiyet n (%)				
Erkek	142 (49,7)	42 (64,6)	184 (52,4)	0,03
Kadın	144 (50,3)	23 (35,4)	167 (47,6)	
Hastanede yatış süresi (gün)	9,4 $\pm$ 7,2 7,0 (2-64)	12,0 $\pm$ 7,7 9,5 (2-91)	9,9 $\pm$ 7,3 7,0 (2-91)	0,008
¹ Standart Sapma				

Komorbidite varlığı hem genel anlamda, hem de gruplar temelinde bakıldığında kanser, hipertansiyon, KAH varlığı iyileşen ve ölen gruptaki hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. En az bir yandaş hastalığı olan hastalar genel anlamda komorbidite var olan grup olarak kabul edilmiştir. Tablo 4'de komorbid özelliklerin gruplar açısından dağılımına yer verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların komorbid hastalıklarının gruplara göre dağılımı

	İyileşen hastalar (n=286) n: %	Ölen hastalar (n=65) n: %	Toplam (n:351) n: %	p
Komorbidite				
Var	194 (67,8)	62 (95,4)	256 (72,9)	0,001
Yok	92 (32,2)	3 (4,6)	95 (27,1)	
Dişabet				
Var	74 (25,9)	19 (29,2)	93 (26,5)	0,58
Yok	212 (74,1)	46 (70,8)	258 (73,5)	
Hipertansiyon				
Var	138 (48,3)	42 (64,6)	180 (51,3)	0,02
Yok	148 (51,7)	23 (35,4)	171 (48,7)	
KOAH¹				
Var	18 (6,3)	3 (4,6)	21 (6,0)	0,61
Yok	268 (93,7)	62 (95,4)	330 (94,0)	
Kanser				
Var	6 (2,1)	11 (16,9)	17 (4,8)	0,001
Yok	280 (97,9)	54 (83,1)	334 (95,2)	
AF²				
Var	6 (2,1)	4 (6,2)	10 (2,8)	0,08
Yok	280 (97,9)	61 (93,8)	341 (97,2)	
SVO³ geçmiş				
Var	12 (4,2)	5 (7,7)	17 (4,8)	0,23
Yok	274 (95,8)	60 (92,3)	334 (95,2)	
KKH⁴				
Var	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)	0,633
Yok	285 (99,7)	65 (100)	350 (99,7)	
KAH⁵				
Var	23 (8)	19 (29,3)	42 (12,0)	0,001
Yok	263 (92)	46 (70,7)	309 (88)	

¹Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, ²Atrial Fibrilasyon, ³Serebro Vasküler Olay, ⁴Koroner Karaciğer Hastalığı, ⁵Koroner Arter Hastalığı

*ki-kare testi

Çalışma kapsamındaki olguların klinik bulgular açısından yapılan istatistiksel analiz sonucunda özellikle nefes darlığı semptomu gelişenlerde, yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkanlarda, hidroklorokin tedavisi alanlarda daha yüksek mortalite oranlarına rastlanmıştır. Tersine, öksürük semptomu iyileşen grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda görülmüştür. Tablo 5’de hastaların klinik özellikleri ve yakınmalarının gruplar arasındaki dağılımı sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların klinik özellikleri ve yakınmalarının gruplar içindeki dağılımı

	İyileşen hastalar (n:286) n (%)	Ölen Hastalar (n:65) n (%)	Toplam (n:351) n (%)	p
Ateş Var Yok	129 (45,1) 157 (54,9)	35 (53,8) 30 (46,2)	164 (46,7) 187 (53,3)	0,20
Öksürük Var Yok	192 (67,1) 94 (32,9)	32 (49,2) 33 (50,8)	224 (63,8) 127 (36,2)	0,01
İshal Var Yok	21 (7,3) 265 (92,7)	6 (9,2) 59 (90,8)	27 (7,7) 324 (92,3)	0,61
Nefes darlığı Var Yok	112 (39,2) 174 (60,8)	49 (75,4) 16 (24,6)	161 (45,9) 190 (54,1)	0,001
Balgam Var Yok	74 (25,9) 212 (74,1)	19 (29,2) 46 (70,8)	93 (26,5) 258 (73,5)	0,58
Tat/Koku Kaybı Var Yok	45 (15,7) 241 (84,3)	12 (18,5) 53 (81,5)	57 (16,2) 294 (83,8)	0,59
Miyalji Var Yok	53 (18,5) 233 (81,5)	8 (12,3) 57 (87,7)	61 (17,4) 290 (82,6)	0,23
Başağrısı Var Yok	51 (17,8) 235 (82,2)	8 (12,3) 57 (87,7)	59 (16,8) 292 (83,2)	0,28
Rinore Var Yok	13 (4,5) 273 (95,5)	4 (6,2) 61 (93,8)	17 (4,8) 334 (95,2)	0,59
Yoğun bakım yatışı Var Yok	26 (9,1) 260 (90,9)	53 (81,5) 12 (18,5)	79 (22,5) 272 (77,5)	0,001
Toraks BT¹ bulgusu Var Yok	253 (88,5) 33 (11,5)	54 (83,1) 11 (16,9)	307 (87,5) 44 (12,5)	0,24
Hidroksiklorokin Var Yok	135 (47,2) 151 (52,8)	43 (66,2) 22 (33,8)	178 (50,7) 173 (49,3)	0,006
Favipravir Var Yok	164 (57,3) 122 (42,7)	39 (60) 26 (40)	203 (57,8) 148 (42,2)	0,69

¹Bilgisayarlı Tomografi

*Mann Witney U

Tablo 6’da hemotolojik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması sergilenmiştir. Ölen hasta grubundaki lökosit ilk ve son ortancaları iyileşen gruptaki kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken, iyileşen gruptaki kişilerin ise lenfosit ilk ve son ortancaları ölen gruptaki kişilerin ortancalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha

yüksek olduğu saptanmıştır. Trombosit son değerinin ortancası ise iyileşen grupta istatistiksel olarak anlamlı da yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Ölen ve iyileşen gruplar arasındaki hemotolojik parametrelerin karşılaştırılması

		İyileşen hastalar (n=286)	Ölen hastalar (n=65)	Toplam (n=351)	p
		Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	
Lökosit (10 ³ /uL)	Pre¹	6,3 ± 4,4 5,6 (2,4 - 59,7)	8,4 ± 4,4 7,4 (0,2 - 22,3)	6,8 ± 4,5 5,8 (0,2 - 59,7)	0,001
	Post²	7,0 ± 3,8 6,4 (1,1 - 44,4)	17,5 ± 11,0 15,9 (0,4 - 58,9)	9,2 ± 7,4 7,1 (0,4 - 58,9)	0,001
Lenfosit (10 ³ /uL)	Pre	1,6 ± 3,8 1,2 (0,1 - 52,9)	1,2 ± 1,0 1,0 (0,1-6,2)	1,5 ± 3,4 1,2 (0,1 - 52,9)	0,001
	Post	1,8 ± 3,2 1,8 (0,1 - 38,5)	1,4 ± 2,5 0,7 (0,0 - 16,3)	1,7 ± 3,1 1,4 (0,0 - 38,5)	0,001
Hemoglobin (g/dL)	Pre	13,1 ± 1,8 13,3 (6,0 - 16,5)	12,6 ± 2,0 12,9 (7,0 - 16,2)	13,0 ± 1,9 13,1 (6,0-16,5)	0,1
	Post	12,4 ± 1,9 12,8 (6,2 - 16,7)	10,4 ± 2,5 9,9 (3,4 - 16,9)	12,0 ± 2,2 12,2 (3,4 - 16,9)	0,001
Trombosit (10 ³ /uL)	Pre	217,4 ± 94,3 201 (39,0-658,0)	227,3 ± 188,0 196,5 (6,0 - 1424,0)	219,5 ± 120,1 200,5 (6,0-1424,0)	0,28
	Post	299,5 ± 121,8 277,5 (44,0 - 675,0)	258,8 ± 178,2 229,0 (14,0-1112,0)	290,8 ± 136,4 272,5 (14,0-1112,0)	0,002
¹ İlk değer, ² Son değer					

*Mann Witney U

İyileşen hasta grupları ile ölen hasta gruplarının karşılaştırılmasında, ölen hasta grubunda CRP, AST, kreatinin, D-Dimer, ferritin, LDH değerlerinin hem ilk, hemde son ortancaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunurken, ALT parametresinin ise sadece son ortancası iyileşen gruptaki kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Tablo 7’de biyokimyasal parametrelerin gruplar üzerinde dağılımı verilmiştir.

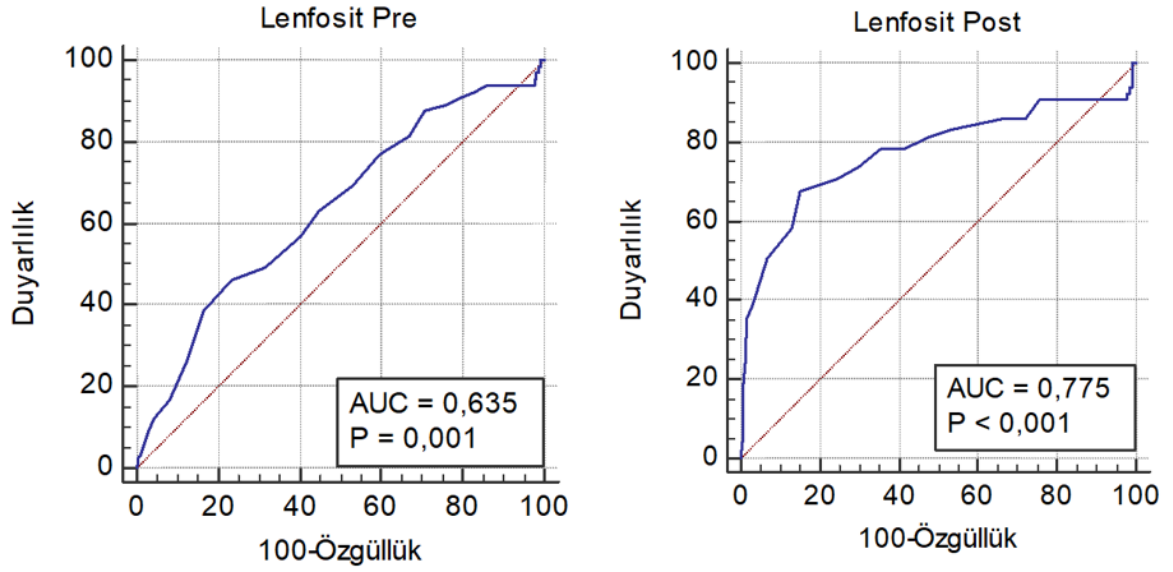
Tablo 7. Ölen ve iyileşen gruplar arasındaki biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

		İyileşen hastalar (n=286) Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	Ölen hastalar (n=65) Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	Toplam (n=351) Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	p
ALT (U/L)	Pre¹	39,3 ± 52,8 24,5 (5,0 - 575,0)	35,8 ± 32,9 26,0 (3,0 - 199,0)	38,6 ± 49,2 25,5 (3,0 - 575,0)	0,3
	Post²	46,0 ± 46,3 32,0 (4,0 - 450,0)	351,2 ± 885,2 59,0(5,0 - 4877,0)	110,9 ± 426,5 35,0 (4,0 - 4877,0)	0,001
AST (U/L)	Pre	43,0 ± 50,3 29,5 (10,0 - 575,0)	57,9 ± 42,1 44,5 (5,0 - 259,0)	46,2 ± 48,9 32 (5,0 - 575,0)	0,001
	Post	37,1 ± 41,0 28,0 (10,0 - 488,0)	1207,3 ± 3271,6 75,0 (13,0 - 15582,0)	286,1 ± 1574,4 32,0 (10,0 - 15582,0)	0,001
Kreatinin (mg/L)	Pre	2,7 ± 24,2 0,8 (0,3 - 36,1)	1,6 ± 1,5 1,1 (0,4 - 9,8)	2,4 ± 21,5 0,9 (0,3 - 361,0)	0,001
	Post	1,1 ± 2,5 0,7 (0,2 - 35,0)	3,1 ± 2,2 2,7 (0,2 - 8,7)	1,5 ± 2,6 0,8 (0,2 - 35,0)	0,001
D-Dimer (ug/mL)	Pre	1,6 ± 3,6 0,7 (0,2 - 29,9)	3,0 ± 5,8 1,3 (0,2 - 36,5)	1,9 ± 4,2 0,7 (0,2 - 36,5)	0,001
	Post	1,1 ± 1,7 0,6 (0,2 - 12,5)	11,7 ± 12,3 4,8 (0,6 - 36,6)	3,4 ± 7,3 0,7 (0,2 - 36,6)	0,001
Ferritin (ng/ml)	Pre	363,2 ± 572,9 188,0 (4,0 - 6243,0)	753,0 ± 1664,0 371,1 (59,0-12121,0)	446,1 ± 930,1 217,0 (4,0-12121,0)	0,001
	Post	309,3 ± 328,4 191,0 (3,8 - 2127,0)	2633,9 ± 4183,6 1010,8 (68,0 -15000,0)	803,9 ± 2160,6 260,0 (3,8 - 15000,0)	0,001
LDH (U/L)	Pre	288,0 ± 189,7 253,0 (119,0- 2719,0)	451,7 ± 241,7 402,0 (141,0- 1295,0)	322,8 ± 212,3 270,0 (119,0 - 2719,0)	0,001
	Post	252,2 ± 96,0 238,5 (122,0 -1099,0)	1466,1 ± 2989,7 527,5 (187,0 -19043,0)	510,5 ± 1460,1 263,0 (122,0 -19043,0)	0,001
CRP (mg/L)	Pre	60,7 ± 65,3 35,5 (0,6 - 390,0)	123,7 ± 85,0 102,6 (6,3 - 331,0)	74,1 ± 74,4 54,0 (0,6 - 390,0)	0,001
	Post	31,7 ± 37,5 18,0 (0,2 - 231,0)	175,1 ± 106,5 165,3 (3,0 - 441,9)	62,2 ± 26,5 26,5 (0,2 - 441,9)	0,001

¹İlk değer, ²Son değer

* Mann Witney U

COVID-19'lu hastaların izleminde klinikte kullandığımız önemli laboratuvar parametrelerinden biri olan ve çalışma kapsamında alınan ilk lenfosit değerinin mortaliteyi kestirmeye yönelik ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0,64 (%95GA 0,58-0,69), Youden indeksi 0,23, p değeri ise 0,001 olarak bulunmuştur (Şekil 10) (Tablo 8).



Şekil 10. Lenfosit pre ve post ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi

ROC analiz sonucuna göre lenfosit ilk eşik değeri $\leq 0,8$ ($10^3/uL$) bulunmuş olup, ölen hastaların %46,2'sinin ilk başvuruda bu eşik değere sahip olduğu, ancak iyileşen grubun sadece %23,5'i bu değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda lenfosit pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,001) (Tablo 8).

Tablo 8. Lenfosit pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

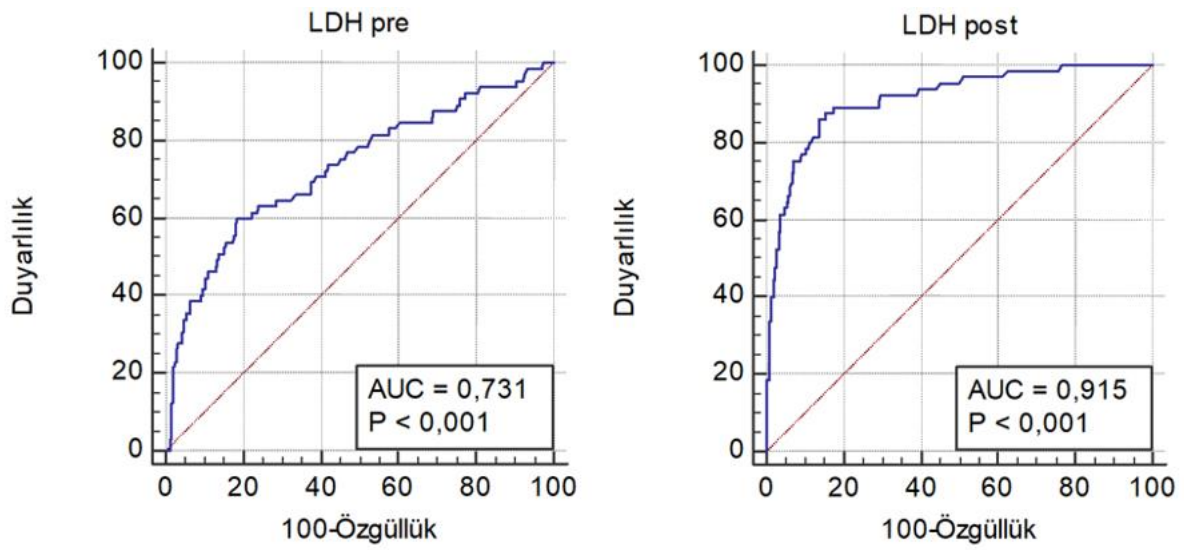
Eşik değeri	AUC (%95 GA)	Youden İndeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPD*	NPD**
$\leq 0,8$ ($10^3/uL$)	0,64 (0,58-0,69)	0,23	0,001	%46,2	%76,5	35,7	83,4
*Pozitif Prediktif Değer, **Negatif Prediktif Değer							

Lenfosit son değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonucunda ise AUC 0,78 (%95GA 0,72-0,82), Youden indeksi 0,53, p değeri 0,001 olarak bulunmuştur (Şekil 10) (Tablo 9). ROC analizi sonucuna göre lenfosit son eşik değeri $\leq 0,9$ ($10^3/uL$) olarak bulunmuş olup, ölen hastaların %67,7'sinin son bakılan değerinin bu eşik değeri sağladığı, iyileşen grubun ise %15'inin bu kestirim değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda lenfosit post değerinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,001) (Tablo 9).

Tablo 9. Lenfosit post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

Eşik değeri	AUC(%95 GA)	Youden İndeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD
$\leq 0,9$ ($10^3/uL$)	0,78 (0,72 - 0,82)	0,53	0,001	%67,7	%84,9	55,7	90,4

COVID-19’lu hastaların izleminde kullandığımız diğer önemli parametrelerden biri olan LDH ilk değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonucunda ise eğri altında kalan alan 0,73 (%95GA 0,68-0,78), Youden indeksi 0,41, p değeri 0,001’dir (Şekil 11) (Tablo 10).



Şekil 11. LDH pre ve post ROC eğrisi

ROC analiz sonucuna göre LDH ilk eşik değeri >355 U/L olarak bulunmuş olup, ölen hastaların %60’ının ilk başvuruda bu eşik değere sahip olduğu, iyileşen grubun ise ancak %19,2’sinin bulunan kestirim değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ilk LDH düzeyinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,001) (Tablo 10).

Tablo 10. LDH pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

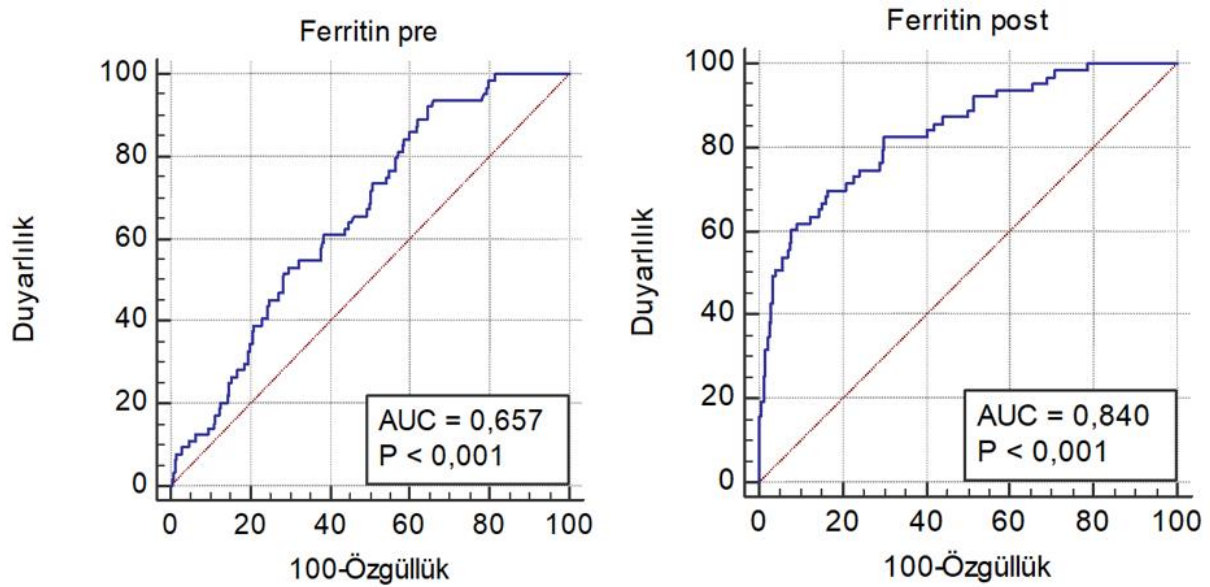
Eşik değeri	AUC(%95 GA)	Youden İndeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD
>355 (U/L)	0,73 (0,68 - 0,78)	0,41	0,001	%60,0	%81,5	42,4	90,0

LDH son değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,92 (%95GA 0,88 - 0,94), Youden indeksi 0,73, p değeri 0,001 olarak gözlenmiştir (Şekil 11) (Tablo 11). ROC analizi sonucuna göre LDH post eşik değeri >328 U/L olarak bulunmuş olup, ölen hastaların %86,2'sinin son bakılan düzeyinin bu eşik değeri sağladığı, iyileşen gruptaki hastaların ise %14,3'ünün bu kestirim değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda son LDH düzeyinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,001) (Tablo 11).

Tablo 11. LDH post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

Eşik değeri	AUC (%95 GA)	Youden indeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD
>328 (U/L)	0,92 (0,88 - 0,94)	0,73	0,001	%86,2	%86,4	58,9	96,5

Çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz ve klinikte COVID 19'lu hastaların izleminde kullandığımız bir diğer önemli parametre olan ferritinin ilk değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,66 (%95GA 0,61-0,71), Youden indeksi 0,28, p değeri 0,001 olarak bulunmuştur (Şekil 12) (Tablo 13).



Şekil 12. Ferritin pre ve post ROC eğrisi

ROC analizi sonucuna göre ferritin ilk eşik değeri >102 ng/ml olarak bulunmuş olup, ölen hastaların %93,8'inin ilk başvuruda bu eşik değeri sağladığı, iyileşen grubun %67,1'inin bu

koşulu desteklediği görüldü (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ilk ferritin düzeylerinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,001) (Tablo 12).

Tablo 12. Ferritin pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

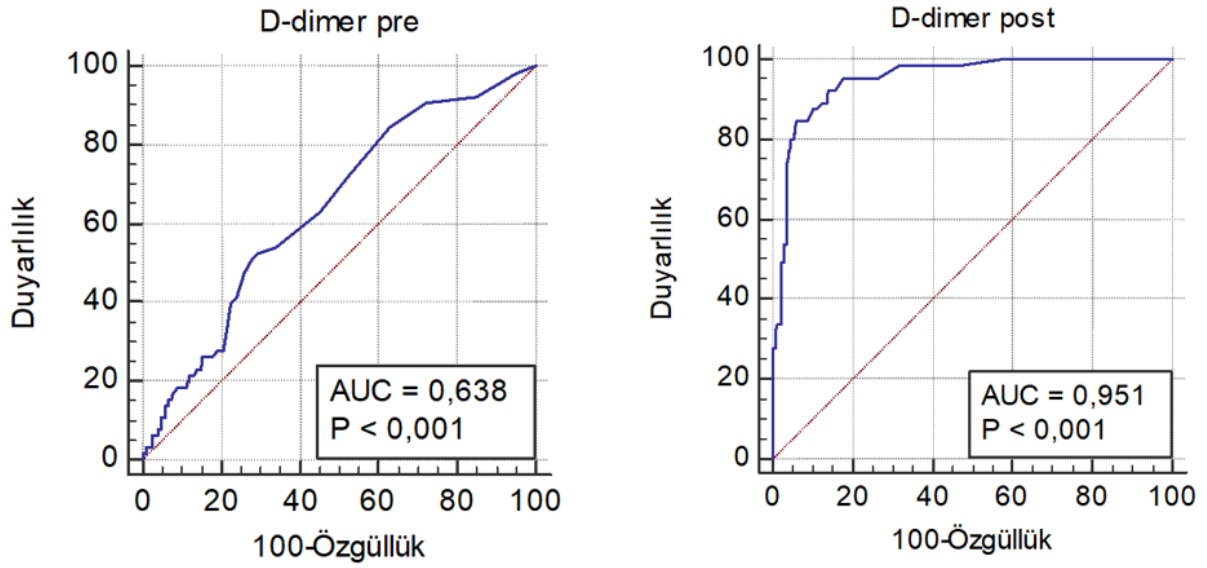
Eşik değeri	AUC (%95 GA)	Youden İndeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD
>102 (ng/ml)	0,66 (0,6 - 0,71)	0,28	0,001	%93,8	%33,9	24,1	96,0

Ferritin son değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonucunda ise eğri altında kalan alan 0,84 (%95GA 0,80-0,88), Youden indeksi 0,53 ve p değeri 0,001 olarak bulunmuştur (Şekil 12) (Tablo 13). ROC analizi sonucuna göre ferritin post eşik değeri >557 ng/ml bulunmuş olup, ölen hastaların %69,8'inin son bakılan düzeylerinin bu eşik değeri sağladığı, iyileşen grubun ise sadece %17,5'inin bu değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda son ferritin düzeylerinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Ferritin post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

Eşik değeri	AUC(%95 GA)	Youden İndeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD
>557 (ng/ml)	0,84 (0,80 - 0,88)	0,53	0,001	%69,8	%83,6	48,4	92,6

COVID-19'lu hastaların izleminde klinikte kullandığımız önemli laboratuvar parametrelerinden biri olan ve çalışma kapsamında alınan D-Dimer ilk değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,64 (%95GA 0,58-0,69), Youden indeksi 0,23 p değeri 0,002 olarak bulunmuştur (Şekil 13) (Tablo 14).



Şekil 13. D-Dimer pre ve post ROC eğrisi

ROC analiz sonucuna göre D-Dimer pre eşik değeri $>1,1$ ug/ml bulunmuş olup, ölen hastaların %52,3'ünün ilk başvuruda bu eşik değere sahip olduğu, iyileşen grubun ise %29,5'inin bu kestirim değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ilk D-Dimer düzeylerinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p:0,002$) (Tablo 14).

Tablo 14. D-Dimer pre değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

Eşik değeri	AUC (%95 GA)	Youden İndeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPV	NPV
$>1,1$ (ug/mL)	0,64 (0,58 - 0,69)	0,23	0,002	%52,3	%72,3	34,4	83,2

D-Dimer son değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,95 (%95GA 0,92-0,97), Youden indeksi 0,95 ve p değeri 0,001 olarak bulunmuştur (Şekil 13) (Tablo 15). ROC analizi sonucuna göre D-Dimer post eşik değeri $>2,5$ ug/ml bulunmuş olup, ölen hastaların %84,6'sının son başvuruda bu eşik değeri sağladığı, iyileşen grubun ise sadece %7'sinin bu kestirim değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda son D-Dimer düzeylerinin mortaliteyi kestirmedeki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p:0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. D-Dimer post değerinin mortaliteyi kestirmedeki ROC analizi sonuçları

Eşik değeri	AUC (%95 GA)	Youden İndeksi	P değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD
>2,5 (ug/mL)	0,95 (0,92 - 0,97)	0,95	0,001	%84,6	%93,9	79,7	95,5

Tablo 16’da iyileşen ve ölen hasta gruplarındaki lenfosit, LDH, ferritin ve D-Dimer parametrelerinin ilk ve son kestirim değerlerinin üstünde ve altında olan sonuçların karşılaştırılması toplu olarak sunulmuştur.

Tablo 16. İyileşen ve ölen hasta grupların lenfosit, LDH, ferritin, D-Dimer testlerinin ilk ve son kestirim değerlerinin altında ve üstünde yer alan hasta dağılımlarının karşılaştırılması

	Eşik değeri	İyileşen hastalar (n: 286) n (%)	Ölen hastalar (n: 65) n (%)	Toplam (n: 351) n (%)	p
Lenfosit Pre (10 ³ /uL)	>0,8	219 (76,5)	35 (53,8)	254 (72,4)	0,001
	≤0,8	67 (23,5)	30 (46,2)	97 (27,6)	
Lenfosit Post (10 ³ /uL)	>0,9	243 (85,0)	21 (32,3)	264 (75,2)	0,001
	≤0,9	43 (15,0)	44 (67,7)	87 (24,8)	
LDH Pre (U/L)	≤355	231 (80,8)	26 (40,0)	257 (73,2)	0,001
	>355	55 (19,2)	39 (60,0)	94 (26,8)	
LDH Post (U/L)	≤328	245 (85,7)	9 (13,8)	254 (72,4)	0,001
	>328	41 (14,3)	56 (86,2)	97 (27,6)	
Ferritin Pre (ng/ml)	≤102	94 (32,9)	4 (6,3)	98 (28,0)	0,001
	>102	192 (67,1)	60 (93,8)	252 (72,0)	
Ferritin Post (ng/ml)	≤557	236 (82,5)	19 (30,2)	255 (73,1)	0,001
	>557	50 (17,5)	44 (69,8)	94 (26,9)	
D-Dimer Pre (ug/mL)	≤1,1	202 (70,5)	31 (47,7)	233 (66,4)	0,001
	>1,1	84 (29,5)	34 (52,3)	118 (33,6)	
D-Dimer Post (ug/mL)	≤2,5	266 (93,0)	10 (15,4)	276 (78,6)	0,001
	>2,5	20 (7,0)	55 (84,6)	75 (21,4)	

5.TARTIŞMA

COVID-19'da prognoz ve mortalitenin erken dönemde değerlendirilebilmesi için hızlı ve güvenilir prediktif laboratuvar biyobelirteçlere gereksinim vardır. Mortalite riski yüksek olan hastaların zamanında belirlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının bu yönde düzenlenmesi oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, klinikte ferritin, LDH, lenfopeni ve D-Dimer düzeylerinin COVID-19 hastalarında prognoz ve mortalite riskinin belirlenmesinde efektif birer parametre olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmaya alınan hasta grubunda cinsiyet ve mortalite açısından değerlendirildiğinde, erkeklerin kadınlara göre daha bir yüksek oranda öldükleri görülmüştür. Peckham H. ve ark. yapmış olduğu 3,111,714 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde erkeklerin kadınlara kıyasla daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (134). Kadınlarda ölüm oranının düşük olması, hem artan IFN üretimi ve cinsiyet hormonlarının konsantrasyonu, hem de mevcut X kromozomlarının sayısı ile ilişkilendirilmiştir (135). Raimondi F. ve ark. tarafından İtalya Bergamo'da yapılan 431 COVID-19 tanılı hastada cinsiyetin, klinik özellikler ve 28 günlük mortalite üzerindeki etkisini tanımlayan bir çalışmada erkeklerde mortalite oranı (%38,1) kadınlara (%26,1) göre daha yüksek bulunmuş olup, bu sonuç erkeklerde miyokard enfarktüsü öyküsünün, vaskülopati ve sigara içme alışkanlıklarının kadınlara göre daha yüksek olmasıyla açıklanmıştır (136). Liu H. ve ark. yapmış olduğu 10,948 COVID-19 hastasının verilerinin incelendiği bir meta-analizde, cinsiyetle klinik olarak ciddi hastalık arasında bir ilişki gösterilememiştir (137). Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında cinsiyet mortalite ilişkisi açısından elde edilen veriler, dünyadan yayımlanan diğer çalışma sonuçlarını desteklemekte olup, beklenen üzere erkeklerin ölüm oranı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Yaş ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise çalışmamızda ölen gruptaki hastaların yaş ortancası, iyileşen gruptakilere göre (80/60) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla benzer bir durum göstermektedir. Yanez ve ark. tarafından 16 ülkeden alınan verilerin incelendiği bir çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki kişilerin, genç bireylere kıyasla çarpıcı şekilde daha yüksek COVID-19 ölüm oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (138). Bonanad C. ve ark. tarafından farklı ülkelerden alınan raporların temel alındığı 611,158 COVID-19 hastasının incelendiği bir meta-analizde, mortalite riskinde en büyük artış, 50-59 yaş grubuna kıyasla 60-69 yaş aralığındaki hastalarda gözlenmiştir (139). Cohen JF. ve ark. tarafından 13 Avrupa ülkesinden toplam 31,864 COVID-19 ile ilişkili ölümün incelendiği bir meta-analizde ise <40, 40-69 ve ≥70 yaşındaki kişilerin ölüm oranları sırasıyla

%0,1, %12,8 ve %84,8 olarak bulunmuştur (140). Dolayısıyla hem çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, hem de literatürde belirtildiği üzere COVID-19 hastalarında yaş ile korele olarak mortalite oranları da artmaktadır. Bu durum, ileri yaş hasta grubunda komorbid hastalıkların sıklığının artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Ölen gruptaki kişilerin hastanede kalış süre ortancaları, iyileşen gruptaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ($p:0,008$) saptanmıştır. Zhou. ve ark. tarafından 191 hastanın incelendiği çokmerkezli çalışmada hastanede kalış süresi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p<0,0001$) görülmüş ve hastanede ortalama kalış süresi 11 gün olarak bildirilmiştir (71). Laguna-Goya R. ve ark. 611 COVID-19 hastasının değerlendirdikleri bir araştırmada hastanede kalış süresi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamış ve ortalama yatış süresi sekiz gün olarak yayımlanmıştır (141). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler diğer ülkelerden bildirilenlere benzer olup, hastanede kalış süresi ile mortalite riski paralel olarak artmaktadır. Bu artış hastanede kalış süresinin artmasına paralel hastane enfeksiyonlarında olgularda sürece katılarak hastalığın gidişatını ağırlaştırılması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbid hastalıklarının varlığı, yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bulunmuş olup, komorbid hastalıkları olanların olmayanlara göre daha yüksek oranda mortalite riski barındırdığı saptanmıştır. Komorbid hastalıklar içerisinde hipertansiyon, KAH ve malignite varlığı yüksek mortalite riski ile istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, diyabet, KOAH, SVO geçmişi ve atrial fibrilasyon ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Zheng Z. ve ark. tarafından yapılmış olan toplam 13 çalışmanın dahil edildiği ve 3027 hastanın kapsandığı bir meta-analizde, hipertansiyon ($p>0,0002$), diyabet ($p>0,00001$), kardiyovasküler hastalık ($p>0,00001$) ve solunum sistemi hastalığı ($p>0,00001$) gibi altta yatan hastalıkların oranı klinik açıdan kritik olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanırken, malignite ise kritik hasta grubunda yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (35). Wang B. ve ark. yapmış olduğu ve 1558 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde, benzer şekilde hipertansiyon ($p>0,001$), diyabet ($p>0,001$), KOAH ($p>0,001$), serebrovasküler hastalık ($p>0,001$) ve kardiyovasküler hastalık ($p>0,001$) COVID-19 hastalarıyla ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak belirtilirken, kronik karaciğer hastalığı ve malignite ile hastalığın kötü prognozu arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (38). Liu H. ve ark. tarafından yapılan

komorbid kronik hastalıkların COVID-19'un klinik sonuçları üzerindeki etkilerini araştırmak için toplam 24 hakemli makalenin sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde ise koroner arter hastalığı/kardiyovasküler hastalık %8,0 ve hipertansiyon %20,0 olarak bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hipertansiyon oranının ölen grupta yüksek olması, tansiyon yüksekliği nedeniyle vasküler yapıların uzun süre hasara maruz kalması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızdaki KAH hastalarında mortalite ile anlamlı ilişkinin ise zayıflamış kalp fonksiyonları ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Kanserli hastalarda hem primer olarak maligniteye, hem de alınan kemoterapi ve birçok diğer antikanserojen tedaviler nedeniyle immunsupresif durum oluşmakta olup, dolayısıyla enfeksiyonlara duyarlılık artmaktadır. Liang W. ve ark. tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde kanserli hastalarda kanser olmayanlara göre hastalığın daha ağır klinikle seyrettiği vurgulanmıştır (39).

Çalışmamıza alınan hastaların semptomları gruplar arasında karşılaştırıldığında, nefes darlığı yakınmasına ölen hasta grubunda daha çok rastlanırken, öksürük yakınması ise iyileşen hasta grubunda önemli ölçüde daha yüksek oranda görülmüştür. Çalışmamızdaki öksürük yakınması ile ilişkili bu sonuç, iyileşen hasta grubunda akciğer parenkiminde fibröz dokunun oluşması ve dolayısıyla kuru öksürük ataklarının gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan balgam çıkarma, ishal, tat-koku kaybı, rinore, miyalji ve baş ağrısı gibi bulgular da ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çin'in Tongji hastanesinde Li X. ve ark. tarafından 548 hastayı içeren ve klinik olarak ciddi COVID-19 hastalarının klinik özelliklerinin ve verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ciddi kliniği olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızla benzer olarak nefes darlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, ateş yüksekliği, baş ağrısı, miyalji, ishal ve öksürük ile ilişki bulunmamıştır (37). Çin'in Jinyintan ve Wuhan Akciğer hastanesinde Zhou F. ve ark. tarafından yapılan toplam 191 COVID-19 hastasının kapsandığı çalışmada yaşayan ve ölen hasta grupları arasındaki klinik bulgular karşılaştırılmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (71). Da Rosa Mesquita R ve ark. tarafından yapılan 41,409 hastanın kapsandığı bir çalışmada ise nefes darlığı ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bildirilmiştir. Aynı çalışmada ateş yüksekliği (%58,7) en sık görülen semptomken, bizim çalışmamızda ikinci (%46,7) sıklıkta saptanmıştır (142). Öte yandan, yapılan araştırmalar sonucunda, ateş semptomunun SARS-CoV (%99) ve MERS-CoV (%98)'un tersine COVID-19'da daha az sıklıkta karşılaştırıldığı görülmektedir (46). COVID-19'da görülen klinik

belirtiler diğer solunum yolu hastalıklarında da rastlandığına göre ilk aşamada tanıyı ayırt etmek zor olabilmektedir.

Çalışmamıza alınan hastalarda yoğun bakım yatışı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Noor FM. ve ark. tarafından 122,191 hasta ile toplam 58 çalışmanın analiz edildiği bir meta-analizde, yoğun bakım ünitesi yatışı olan hastalarda (10 çalışma, 10,596 hasta) olmayan hastalara göre ölüm oranı %272 daha yüksek olarak görüldüğü bildirilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da ölen gruptaki hastalarda yoğun bakım yatışı iyileşenlere göre önemli ölçüde (%81,5- %9,1) yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum yoğun bakım yatış endikasyonu koyulmasına rağmen yoğun bakım yatak ve mekanik ventilasyon cihaz sayısının sınırlı olması nedeniyle hastaların zamanında yoğun bakıma alınamaması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızdaki hasta grubunun büyük bir bölümü (%96,8) hidroksiklorokin veya favipiravir tedavisi aldığı için genel olarak tedavi alma durumu açısından mortalite ile ilişkili anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hidroksiklorokin tedavisi kullanan hastaların kullanmayanlara göre daha yüksek oranda öldükleri görülmüştür. Bu durum, hidroksiklorokin tedavisinin kalp kasına yan etki yapma potansiyelinin favipiravire göre daha yüksek oranda olması ile açıklanabilir. ABD’de 807 COVID-19 hastasının hidroksiklorokini tek başına (%19,2), hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu alan (%22,9) ile hidroksiklorokin almayan (%9,4) gruplardaki ölüm oranları karşılaştırılmış, azitromisinli veya azitrominsiz hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalarda genel mortalitede artış tespit edilmiştir (144). Antiviral ilaçların COVID-19’da yararlarının ve zararlarının değerlendirildiği meta-analizde hidroksiklorokin kullanımı ile mortalitede azalma görülmeyeceği gibi favipiravir tedavisi ile mortalite arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda, favipiravirin klinik iyileşmeyi artırabileceği bildirilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da favipiravir kullanımı ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmemiş olup, ölen gruptaki hastaların yaşlı ve komorbid hastalıklarının fazla olması ile ilişkili olabilir.

Lenfosit pre ve post değerler iyileşme ile taburcu olan grupta ölen gruptaki kişilerin ortancalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p:0,001$). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, başlıca T lenfositleri, özellikle CD4+T ve CD8+T hücrelerini etkileyebilmekte, dolayısıyla CD4+T hücreleri tarafından IFN- γ üretiminin azalması ile sonuçlanabilmektedir (121). Laguna-Goya R. ve ark. tarafından Madrid’de bir üçüncü basamak

hastanede yapılmış olan ve 611 COVID-19 tanısı konulmuş hastayı kapsayan çalışmada, hastaneye yatışın başında, laboratuvar değerleriyle mortalite arasındaki ilişki incelenmiş ve lenfosit düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş olup ($p<0,0001$), lenfosit eşik değeri $0,9 \times 10^3/\text{uL}$, duyarlılık %63 ve özgüllük %83 saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda ise lenfosit ilk eşik değeri $\leq 0,8 \times 10^3/\text{uL}$, özgüllüğü %76,5 saptanmışken, duyarlılık %46,2 olarak bulunmuştur. Chen R. ve ark. tarafından yapılmış olan COVID-19'lu 548 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hematolojik ve immunolojik biyobelirteçlerdeki değişiklikler hastalığın ciddiyeti ve sonuçlarıyla ilişkileri ele alınmıştır. Hayatta kalan ve ölen hastalar arasındaki lenfosit düzeyleri değerlendirilmiş olup, lenfopeni ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bildirilmiştir. Lenfosit alt tipleri CD4+T, CD+T, CD4/CD8 oranıyla mortalite arasındaki ilişki de anlamlı ($p<0,001$) olarak bildirilmiştir (146). Lenfositler, vücutta immun homeostazın ve enflamatuvar yanıtın korunmasında belirleyici rol oynamaktadır. Lenfopeninin gelişmesinde virüslerin lenfositleri direk enfekte etmesi, lenfatik organlara doğrudan patolojik etki göstermesi, enflamatuvar sitokinlerin lenfosit apoptozuna yol açması ve laktik asidoz sonucunda üretilen metabolik moleküller tarafından lenfositlerin inhibisyonu rol oynamaktadır (85). Ziadi A. ve ark. tarafından Marakeş Muhammed VI Universite hastanesinde COVID-19'u olan kritik hastalarda lenfopeni, lenfosit alt grupları ve YBÜ mortalitesi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, lenfopeni olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha çok inotrop ihtiyacı görülmüş olup, lenfopeni ile mortalite arasındaki istatistiksel ilişki anlamlı olarak ($p:0,01$) olarak tespit edilmiştir (147). Zhao Q. ve ark. yapmış oldukları toplam 2282 hastanın dahil edildiği 13 çalışmanın kapsandığı bir meta-analizde, lenfosit sayısı ile kritik COVID-19 kliniği arasındaki ilişki incelenlenmiş olup, lenfopeni varlığının klinik olarak kritik COVID-19 gidişatında yaklaşık üç kat artış olması ile ilişkilendirilmiştir. Lenfosit düzeyinin $<1,5 \times 10^9/\text{L}$ olması ağır klinik sonuçları tahmin etmede yararlı olabileceği vurgulanmıştır (148). Çalışmamızda saptadığımız lenfopeni ile mortalite arasındaki anlamlı ilişki, hastaların ilk başvuruları sırasındaki lenfosit düzeylerinin yatış ve ardından servisteki takibi sırasında klinik olarak kritik gidişatı ve mortaliteyi öngörmede ucuz ve yaygın parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Lenfopeni, kritik COVID-19 hastalarını hızlı bir şekilde tanımlayabilen bir belirteç olabilir.

Bizim çalışmamızda LDH pre ve post değerlerinin mortalite ile ilişkisi anlamlı ($p:0,001$) olarak bulunmuş olup, yayımlanan birçok çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür. Poggiali E. ve ark. tarafından İtalya Piacenza hastanesi acil servisine başvuran 123 COVID-19

hastasında LDH değerleri ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş, eşik değeri 450 U/L için duyarlılık %75, özgüllük ise %70 olarak bildirilmiştir (149). Bizim çalışmada da benzer şekilde LDH ilk eşik değeri 355 U/L, duyarlılık %81,5, özgüllük ise %60,0 olarak bulunmuştur. LDH, kötü prognoza sahip hastaları belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olabilir. Li C. ve ark. tarafından 203 COVID-19 hastasının değerlendirildiği bir çalışmada başlangıç serum LDH düzeyinin eşik değeri 277 U/L için duyarlılık %58,7, özgüllük ise %82,0 olarak saptanırken, mortalite ile ilişkili olarak aynı değer 359,5 U/L ile duyarlılık %93,8, özgüllük %88,2 olarak verilmiştir. Başvuru sırasında, yüksek LDH seviyesinin ağır COVID-19 olgularını belirlemede ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (150). Han Y. ve ark. tarafından Wuhan Üniversitesi Renmin hastanesine başvuran 107 COVID-19 hastasının klinik ve laboratuvar değerlerinin incelendiği bir çalışmada, klinik açıdan ağır olmayan hasta grubuyla ciddi kliniği olanlar karşılaştırılmış ve ciddi klinik durum için bir öngörücü faktör olarak serum LDH seviyesinin eşik değeri 344,5 U/L (duyarlılık %68,8, özgüllük %96,6) olarak bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda benzer şekilde LDH'nin akciğer hasarının ve ciddi COVID-19 olgularının erken tanınması için güçlü bir prediktif faktör olarak tanımlanabileceğini göstermektedir. LDH değerleri ile mortalite arasındaki ilişkinin anlamlı olmasının, ölen gruptaki yaygın akciğer hasarı ve doku hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Araştırma kapsamımızdaki parametrelerden biri olan ferritin pre ve post değerleri ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak ($p:0,001$) anlamlı bulunmuştur. Tural Onur S. ve ark. tarafından yapılmış olan 311 COVID-19 hastasının hayatta kalan ve kalmayan grupları arasında serum ferritin düzeyi karşılaştırılmış ve serum ferritin düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı ($p<0,01$) olarak bildirilmiştir. Ferritin için eşik değeri 304,30 ng/mL (duyarlılık %71,4 ve özgüllük %70,6) saptanmıştır. Serum ferritin düzeyinin yatan hastalarda, hızlı ilerleme için bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (49). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ferritin eşik değeri 552 ng/mL (duyarlılık %69,8, özgüllük %83,6) olarak bulunmuştur. Cheng L. ve ark. yapmış oldukları 10,614 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir meta-analizde hayatta kalanlara kıyasla ölen grupta ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, ferritin düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki ($p<0,001$) gösterilmiştir (11). Henry BM. ve ark. tarafından yapılan toplam 3377 COVID-19 hastasının dahil edildiği 21 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, 33 laboratuvar parametre olmak üzere değerlendirilmiş olup, 18 çalışmada klinik olarak hafif ve ciddi olgular arasındaki laboratuvar bulgular karşılaştırılırken,

diğer üç çalışmada ise hayatta kalan ve kalmayan grupları karşılaştırılmıştır. Serum ferritin değerleri hafif ve ciddi olguları karşılaştırıldığında ciddi klinik grupta, hayatta kalmayanlarla kalanlar kıyaslandığında hayatta kalmayan grupta daha yüksek gösterilmiştir. Bu yükseklik hastalığın ciddi klinik formuna sahip hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun gelişimine işaret etmektedir (152). İspanya’da Laguna-Goya R. ve ark. yapmış oldukları bir başka çalışmada ise serum ferritin değeri ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı ($p:0,0002$) saptanmış, eşik değeri 1799 ng/ml (duyarlılık %70, özgüllük %75) olarak bulunmuştur (141). Li X. ve ark. yapmış oldukları 548 COVID-19 hastasında başvuru sırasında laboratuvar parametreler incelenmiş, hayatta kalanlara kıyasla kalmayanlarda serum ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (37). Dahan S. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ferritin seviyeleri hafif kliniği olan hastalara kıyasla ciddi kliniği olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızdaki sonuçlar, COVID-19 hastalarında kötü klinik gidiş ve mortalitenin belirlenmesinde, kontrolsüz sitokin fırtınasında bir pro-inflamatuvar faktör olarak, ferritin seviyesinin öngörücü rolünü özellikle ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza alınan hastalarda D-Dimer pre ($p:0,002$) ve post seviyeleri mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak ($p:0,001$) olarak anlamlı bulunmuştur. CDC, D-Dimer düzeyinin $>1,0$ $\mu\text{g/ml}$ olmasının kötü prognoz için risk faktörü olduğunu belirtirken (153), bizim çalışmamızda D-Dimer pre eşik değeri $>1,1$ $\mu\text{g/mL}$, post eşik değeri ise $>2,5$ $\mu\text{g/mL}$ saptanmıştır. Zhang L. ve ark. tarafından 343 COVID-19 hastasında D-Dimer seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, mortaliteyi tahmin etmede optimum eşik değeri 2,0 $\mu\text{g/mL}$, duyarlılık %92,3, özgüllük %83,3 olarak bildirilmiş ve D-Dimer düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda da bu değerler yüksek saptanmış olup, bu oranların yüksek olmasına çalışma kapsamımızdaki hastalarda fibrin üretiminin veya yıkımının artmasında rolü olan kanser gibi komorbidin ölen grupta çok sayıda olması da katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Zheng Z. ve ark. tarafından yapılmış olan 3027 hastanın dahil edildiği 13 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, kritik hasta grubuyla kritik olmayan grup karşılaştırıldığında, D-Dimer seviyeleri ile hastalığın prognozu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki ($p<0,00001$) tespit edilmiş olup ve D-Dimer $>0,5$ mg/L düzeyine sahip hastalarda klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur (35). Zhou F. ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, başvuru sırasında bakılmış olan D-Dimer seviyelerinin 1 $\mu\text{g/mL}$ 'den büyük olması potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve mortalite ile ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (71). Mikami T. ve ark. yapmış

oldukları 6493 hastanın mortalite ile ilişkili klinik özelliklerinin ve risk faktörlerinin tanımlandığı bir çalışmada, D-Dimer seviyesi $>2 \mu\text{g/mL}$ değerler mortaliteyi tahmin etmede anlamlı ($p:0,031$) olarak bildirilmiştir (13). Huang I . ve ark. tarafından yapılmış olan 5350 hastanın dahil edildiği başka bir meta-analizde D-Dimer seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş olup, $>0,5 \text{ mg/L}$ için duyarlılık %58, özgüllük ise %69 olarak verilmiştir (154). Yao Y. ve ark. tarafından yapılmış olan 248 COVID-19 olgusunun değerlendirildiği çalışmada, mortaliteyi tahmin etmede optimum eşik değer $> 2,14 \text{ mg/L}$, %88,2 duyarlılık ve %71,3 özgüllük saptanmıştır (155). Çalışmamızdaki D-Dimer ve mortalite arasındaki anlamlı ilişki, bir fibrin parçalanma ürünü olan D-Dimerin yüksek düzeylerinin hastaların yakından izlenmesini, gerekli tedavinin planlanmasını, tromboz, pulmoner emboli vs komplikasyonlar açısından tetikte olmayı işaret etmekte olup, bunun için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, yüksek D-Dimer düzeylerine sahip hastaların taburcu edilmeden önce klinisyen tarafından dikkatli irdelenmesi gerektiği de göz önüne alınmalıdır.



6.SONUC

Bu çalışmada hastanede yatarak izlenen COVID-19 olgularında hastaneye kabul ve çıkış veya mortalite sırasında görülen ferritin, LDH, lenfopeni ve D-Dimer düzeylerinin prognoz ve mortaliteyi öngörmeye yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Ölen gruptaki kişilerin ferritin pre ve post, LDH pre ve post, D-Dimer pre ve post ortancaları iyileşen gruptaki kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, iyileşen gruptaki kişilerin ise lenfosit pre ve post ortancalarının ölen gruptaki kişilerinkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle hastaneye kabulde lenfosit $\leq 0,8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, LDH $>355 \text{ U/L}$, ferritin $>102 \text{ ng/ml}$ ve D-Dimer $>1,1 \text{ ug/ml}$, serviste izlem sırasında ise lenfosit $\leq 0,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, LDH $>328 \text{ U/L}$, ferritin $>557 \text{ ng/ml}$ ve D-Dimer $>2,5 \text{ ug/ml}$ oranlarına sahip hastaların yakın takip edilmesi, klinik olarak mortal gidiş açısından dikkatli olunması ve gerekli tedavi seçeneklerinin zamanında uygulanması büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, lenfosit sayısı, ferritin, D-Dimer ve LDH düzeyi, ciddi klinik gidişata sahip COVID-19 hastalarını hızlı bir şekilde tanımlayabilecek efektif bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, ferritin, LDH, D-Dimer yüksekliği ile lenfopeni, COVID-19 hastalarında zamanında uygun tedaviyi planlamada, prognoz ve mortaliteyi belirlemede önemli ve güvenilir bir göstergedir.

7. KAYNAKLAR

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Vol. 25. 2020. p. 278-280.
2. Organisation WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Who.int. 202AD. p. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-cor>.
3. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team China CDC. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronaviurs Diseases. Vital Surveillances. 2020;41(2):145–151.
4. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. Vol. 50, Turkish Journal of Medical Sciences. 2020. p. 563-570.
5. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological Characteristics of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. Vol. n 148, medRxiv. 2020. p. 1–17.
6. Guideline C. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1087–95.
7. ATA K YÜCEL.A, BAYRAKAL.V B. Sitokin Fırtınası ve COVID-19 Cytokine Storm and COVID-19. İmmünoloji ve COVID-19 1 Baskı. 2020;1:15–21.
8. Bonetti G, Manelli F, Patroni A, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1100–5.
9. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguidin 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):763-773.
10. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. Isr Med Assoc J. 2020;22(8)(8):494–500.
11. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2020. p. 1–18.
12. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. Am J Emerg Med. 2020;38(9)(9):1722–6.

13. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2021;36(1):17-26.
14. Alamin AA, Yahia AIO. Hematological parameters predict disease severity and progression in patients with covid-19: A review article. *Clinical Laboratory*. 2021. p. 9–13.
15. Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCoV) coronavirus. Vol. 201, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. p. P7-P8.
16. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. Vol. 83, *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020. p. p217-220.
17. Kumar D. Corona Virus: A Review of COVID-19. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;4(1):8–25.
18. Sade MB& G. No Title. Dünyada Covid-19: İlk 4 ayında neler yaşandı? Salgının seyri ne durumda? :<https://tr.euronews.com/2020/05/04/dunyada-covid-1>.
19. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. Vol. 43, *Biomedical Journal*. 2020. p. 328–33.
20. Varghese G, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of COVID-19. Vol. 151, *Indian Journal of Medical Research*. 2020. p. 401–10.
21. N. C, M. Z, X. D, J. Q, F. G, Y. H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
22. WHO, Aylward, Bruce (WHO); Liang W (PRC). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019. 2020;16–24.
23. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;M20-0504.
24. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020;49(3):717-726.
25. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with

- colds. *Lancet*. 1966;287(7428):P76-77,.
26. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–74.
 27. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Vol. 54, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020. p. 159-163.
 28. Lissenberg A, Vrolijk MM, van Vliet ALW, Langereis MA, de Groot-Mijnes JDF, Rottier PJM, et al. Luxury at a Cost? Recombinant Mouse Hepatitis Viruses Expressing the Accessory Hemagglutinin Esterase Protein Display Reduced Fitness In Vitro. *J Virol*. 2005;79(24):15054-63.
 29. Huang Y, Yang C, Xu X feng, Xu W, Liu S wen. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. Vol. 41, *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020. p. 1141–1149.
 30. De Haan CAM, De Wit M, Kuo L, Montalto-Morrison C, Haagmans BL, Weiss SR, et al. The glycosylation status of the murine hepatitis coronavirus M protein affects the interferogenic capacity of the virus in vitro and its ability to replicate in the liver but not the brain. *Virology*. 2003;12(2):395-406.
 31. Ruch TR, Machamer CE. The coronavirus E protein: Assembly and beyond. Vol. 4, *Viruses*. 2012. p. 363–382.
 32. Escors D, Ortego J, Laude H, Enjuanes L. The Membrane M Protein Carboxy Terminus Binds to Transmissible Gastroenteritis Coronavirus Core and Contributes to Core Stability. *J Virol*. 2001;75(3):1312-24.
 33. 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.
 34. Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, Xiao X, Dimitrov DS, Raizada MK, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor. *Hypertension*. 2004;44(6):903-6.
 35. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 81, *Journal of Infection*. 2020. p. e16-e25.
 36. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Certain Medical

- Conditions and Risk for Severe COVID-19 Illness. Centers for Diseases Control. 2020. p. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-ext>.
37. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118.
 38. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057.
 39. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Vol. 21, *The Lancet Oncology*. 2020. p. 335-337.
 40. Public Health England. Disparities in the risk and outcomes of COVID-19. PHE Publications. 2020.
 41. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020. p. 1239–42.
 42. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020. p. 1775–6.
 43. Chang MC, Park YK, Kim BO, Park D. Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1)(445):1–6.
 44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
 45. A. G, A. D. Novel coronavirus COVID-19: an overview for emergency clinicians. *Emerg Med Pract*. 2020;22(5):1–21.
 46. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
 47. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Nih. 2020. p. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
 48. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan,

- China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.
49. Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, Fikri Bİ, Barça T, Bolat E, et al. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol.* 2020;93(3):1672-1677.
 50. Stegeman I, Ochodo E, Guleid F, Holtman G, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane database Syst Rev.* 2020;(11):1–108.
 51. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1095-1099.
 52. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730–41.
 53. Santotoribio JD, Nuñez-Jurado D, Lepe-Balsalobre E. Evaluation of routine blood tests for diagnosis of suspected coronavirus disease 2019. *Clin Lab.* 2020;66(9).
 54. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: A review of multiple biomarkers. Vol. 144, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2020. p. 1465-1474.
 55. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-71.
 56. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
 57. Molins B, Peña E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2239-46.
 58. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17(6):1019-25.
 59. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: Macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;185(11):1–12.
 60. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29(9):401–9.
 61. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. Vol. 6, *Metallomics.* 2014. p. 748--773.

62. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V., Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95-104.
63. Pieracci FM, Barie PS. Iron and the risk of infection. *Surgical Infections.* 2005. p. 1–41.
64. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. Vol. 44, *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health.* 2020. p. 1–2.
65. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;97:303–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
66. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. Vol. 113, *Blood.* 2009. p. 2878–2887.
67. Kyrle PA, Eichinger S. D-dimer for long-term risk prediction in patients after acute coronary syndrome jack of all trades, or master of none? *Circulation.* 2018;138(7):724–6.
68. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2021;200(December 2020):1–8.
69. Bosevski M, Krstevski G, Bosevska G, Kapsarov K, Dodic E, Feehan J, et al. The role of D-dimer in relation to the clinical course of patients with COVID-19. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2021;53(1):119-120.
70. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
72. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329.
73. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2245-2249.
74. Li C, Hu B, Zhang Z, Qin W, Zhu Z, Zhai Z, et al. D-dimer Triage for COVID-19. Vol. 27, *Academic Emergency Medicine.* 2020. p. 612-613.

75. Panteghini M. Lactate dehydrogenase: An old enzyme reborn as a COVID-19 marker (and not only). Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. p. 1979–81.
76. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. Vol. 4, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. p. 1–57.
77. Connell E. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (5th edn). *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2012;1–160.
78. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and Prognostic Factors in 267 Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):715–24.
79. Watanabe W, Sudo K, Asawa S, Konno K, Yokota T, Shigeta S. Use of lactate dehydrogenase to evaluate the anti-viral activity against influenza A virus. *J Virol Methods*. 1995;51(2–3):185–91.
80. Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga - Koda L, et al. Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. Vol. 45, *American Journal of Emergency Medicine*. 2020. p. 638-639.
81. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. Vol. 99, *Annals of Hematology*. 2020. p. 1421–1428.
82. Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, Wei L ya, Chen X, Li X mian, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9)(9):1533–41.
83. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020. p. 1–3.
84. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett* [Internet]. 2020;225:31–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>
85. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. Vol. 5, *medRxiv*. 2020. p. 1–3.
86. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.’ Vol. 80, *Journal of Infection*. 2020. p. 607-613.

87. Härter G, Spinner CD, Roider J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection* [Internet]. 2020;48(5):681–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>
88. Liu Z, Long W, Tu M, Chen S, Huang Y, Wang S, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–56.
89. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Vol. 395, *The Lancet*. 2020. p. 1517-1520.
90. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–36.
91. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2020;45(8):100618. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>
92. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(5):428–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
93. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13–7.
94. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020;77:18–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.035>
95. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–74.
96. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Vol. 10, *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020. p. 102-108.
97. tc sağlık bakanlığı. T.C.Sağlık Bakanlığı: COVID-19 bilgilendirme sayfası. <https://covid19.saglik.gov.tr>. 2021. p. <https://covid19.saglik.gov.tr>.
98. RTT. COVID-19 Diagnostic Tests. RTT News. 2020. p. <https://www.rttnews.com/3079738/covid-19-diagnosti>.
99. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. Vol. 58, *Journal of Clinical Microbiology*. 2020. p. 1–9.

100. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020. p. 1843–1844.
101. Salameh JP, Leeflang MMG, Hooft L, Islam N, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(9):1–172.
102. Ceylan N, Savas R. Radiological findings of COVID-19 pneumonia. *Eurasian J Pulmonol*. 2020;22(4):19.
103. Gezer NS, Ergan B, Barış MM, Appak Ö, Sayiner AA, Balcı P, et al. Covid-19 s: A new proposal for diagnosis and structured reporting of covid-19 on computed tomography imaging. *Diagnostic Interv Radiol*. 2020;26:315–22.
104. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46-E54.
105. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology*. 2020;296(1):201365.
106. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. p. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ther>.
107. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Vol. 6, *Cell Discovery*. 2020. p. 1–4.
108. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1667–1670.
109. CHEN J, LIU D, LIU L, LIU P, XU Q, XIA L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Medical Sci)*. 2020;49(2):215–9.
110. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:1–9.
111. Kurulu TCSBBD. Erişkin Hasta Tedavisi. 2021;19:10,13.

112. Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamuba T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2017;93(7):449–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/pdf/pjab-93-449>
113. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, *Cell Research*. 2020. p. 269-271.
114. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-1198.
115. Do B, Do B. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET. *TC Sağlık Bakanl.* 19:1–6.
116. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99.
117. EROĞLU E, TARAKÇI A, ÇÖLKESEN F, ŞENGÖZ M, KACAR F, ÖZDEMİR Ş. COVID-19 Hastalarında Lopinavir/Ritonavir ve Favipravir Deneyimi. *J Contemp Med*. 2020;10(4)::642-646.
118. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78.
119. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, *Cell Research*. 2020. p. 269–271.
120. Booze, Kristen. Frequently Asked Questions for Veklury (remdesivir) [Internet]. 2021. p. <https://www.fda.gov/media/137574/download>. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press->
121. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9.
122. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *The Lancet*.

2020. p. 1033-1034.
123. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-10975.
 124. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943.
 125. Zúñiga MÁL, Moreno-Moral A, Ocaña-Granados A, Padilla-Moreno FA, Castillo-Fernández AM, Guillamón-Fernández D, et al. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *PLoS One*. 2021;16(1 January):1–13.
 126. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. Vol. 24, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005. p. 583-91.
 127. FDA Issues Emergency Use Authorization for Convalescent Plasma as Potential Promising COVID–19 Treatment, Another Achievement in Administration’s Fight Against Pandemic. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment>.
 128. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888–97.
 129. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. Vol. 76, *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. p. 122-124.
 130. WHO Covid-19. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. *Who*. 2020;11:1–12.
 131. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021. p. 73–82.
 132. FDA Takes Key Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for First COVID-19 Vaccine. 2020. p. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcement>.
 133. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI COVID-19 AŞISI BİLGİLENDİRME PLATFORMU.

- https://covid19asi.saglik.gov.tr/?gclid=CjwKCAjwruSHBhAtEiwA_qCppjq0c8wobgY5oJFhxRcQ9jXeX3oczIGWq6WYx3_laJCmVODOUX8kBxoCOKsQAvD_BwE. 2021. p. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/?gclid=CjwKCAjwru>.
134. Wedderburn L, Peckham H, De Gruijter N, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, et al. Male sex identified by global COVIS-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020;11(1)(6317.):1–10.
 135. Laffont S, Rouquié N, Azar P, Seillet C, Plumas J, Aspod C, et al. X-Chromosome Complement and Estrogen Receptor Signaling Independently Contribute to the Enhanced TLR7-Mediated IFN- α Production of Plasmacytoid Dendritic Cells from Women. *J Immunol*. 2014;193(11):5444–52.
 136. Raimondi F, Novelli L, Ghirardi A, Russo FM, Pellegrini D, Biza R, et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women—an observational study. *BMC Pulm Med*. 2021;1–11.
 137. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Aging and Disease*. 2020. p. 668–678.
 138. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*. 2020;20(1)(1742):1–7.
 139. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):915-918.
 140. Cohen JF, Korevaar DA, Matczak S, Brice J, Chalumeau M, Toubiana J. COVID-19-related mortality by age groups in Europe: A meta-analysis. *medRxiv*. 2020. p. 1–4.
 141. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, et al. IL-6–based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):799–807.
 142. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):377–82.
 143. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020;45(6):1270-1282.

144. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med.* 2020;1(1):114-127.
145. Liu W, Zhou P, Chen K, Ye Z, Liu F, Li X, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020;192:E734-44.
146. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):89-100.
147. Ziadi A, Hachimi A, Admou B, Hazime R, Brahim I, Douirek F, et al. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: A predictor factor of severity and mortality. Vol. 43, *International Journal of Laboratory Hematology.* 2021. p. e38-e40.
148. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:131–135.
149. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;509:135-138.
150. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020;12(15):15670-15681.
151. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: A retrospective and observational study. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12)(12):11245–11258.
152. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2020. p. 1021–1028.
153. No Title. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. p. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/communic>.
154. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis.

- Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1–14.
155. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. J Intensive Care. 2020;8(1):1–11.

