



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**COVID-19 HASTALIĞI NEDENİYLE YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA LENFOPENİ İLE
HASTALIĞIN CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Özlem Nur BOZKURT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tülay KÖKEN

2022-AFYONKARAHİSAR

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**COVID-19 HASTALIĞI NEDENİYLE YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA LENFOPENİ
İLE HASTALIĞIN CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Özlem Nur BOZKURT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Tülay KÖKEN

2022-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yüksek Lisans Öğrencisinin

Adı Soyadı: Özlem Nur BOZKURT

İmza:

Danışmanın

Adı Soyadı: Prof. Dr. Tülay KÖKEN

İmza:

KABUL VE ONAY



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans hayatım boyunca ve tez hazırlama sürecimde destekleriyle hep yanımda olan; bilgisinden ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Tülay KÖKEN'e;

Yüksek lisans eğitimimde bilgi birikimlerinden faydalandığım Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN'a ve diğer bölüm hocalarım olan Prof. Dr. Sefa ÇELİK, Doç. Dr. Halit Buğra KOCA, Doç. Dr. Ayhan VURMAZ ve Doç. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ'a;

Her koşulda yanımda olan, her türlü sevinç ve üzüntülerimi paylaşan ve bu zorlu süreçte de beni yalnız bırakmayan, her zaman cesaretlendiren canım eşim Erhan BOZKURT'a; moral kaynağım herşeyim canım kızım Defne BOZKURT'a;

Hayatım boyunca beni karşılık beklemeden destekleyen canım annem Gülay KAYA'ya, babam Mustafa KAYA ve kız kardeşim Ayşe KAYA'ya,

Teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Özlem Nur BOZKURT

Afyonkarahisar, Mayıs 2022

**COVID-19 HASTALIĞI NEDENİYLE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE
TAKİP EDİLEN HASTALARDA LENFOPENİ İLE HASTALIĞIN
CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Özlem Nur BOZKURT

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi**

Mayıs 2022

Danışman: Prof. Dr. Tülay KÖKEN

ÖZET

Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19)'na bağlı lenfopeni görülebilir ve COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda lenfopeni ile daha sık karşılaşılır. Literatürde lenfopeni ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiye dair çalışmalar mevcut olup; yoğun bakımda COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda lenfopeni ile hastalığın şiddeti, mortalitesini gösteren Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lenfopeni ile hastalığın şiddeti ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Hastaneye yatırılan hastalar arasındaki ciddi hastalığı, erken aşamalarda tanımlamak için ucuz ve kolay bir biyobelirteç saptamayı amaçladık.

Bu çalışmada COVID-19 nedeniyle, yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar hastane dosya sisteminden retrospektif olarak tarandı. Hastalar 18-80 yaş aralığında olup; dışlama kriterlerine sahip olmayan ve COVID-19 nedeniyle Covid Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen toplamda 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan yoğun bakıma giriş gününde bakılan; lenfosit sayısı ile APACHE II, SOFA skorları arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

COVID-19 nedeniyle ölen hastaların ortalama lenfosit sayıları ile yaşayan hastaların ortalama lenfosit sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların

ortalama lenfosit sayısı ile APACHE II skorları arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r<0.30$). Hastaların ortalama lenfosit sayısı ile SOFA skorları arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r<0.30$). Lenfopenisi olan ile olmayan hastaların yaşama şansı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmada COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lenfopeni ile hastalığın mortalitesi arasında bir ilişkisinin olmadığı saptandı. APACHE II ve SOFA skorlarının ise bu hastalarda mortaliteyi anlamlı olarak öngördüğü saptandı. Ayrıca APACHE II skoru ≥ 15.5 olan veya SOFA skoru ≥ 4.5 hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu saptandı. APACHE II skoru ≥ 15.5 mükemmel bir mortalite tahminine yol açtı. SOFA skoru ≥ 4.5 ise çok iyi bir mortalite tahminine yol açtı.

Anahtar kelimeler: Koronavirüs Hastalığı 2019, Lenfopeni, Mortalite, APACHE II skoru, SOFA skoru

**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LYMPHOPENIA
AND THE SEVERITY OF THE DISEASE IN PATIENTS FOLLOWED IN
THE INTENSIVE CARE UNIT DUE TO COVID-19 DISEASE**

Özlem Nur BOZKURT

**Afyonkarahisar of Health Sciences University, Institute of Graduate Education,
Department of Biochemistry Master Thesis**

May 2022

Supervisor: Prof. Dr. Tülay KÖKEN

ABSTRACT

Lymphopenia can be seen in patients because of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and lymphopenia is more common in patients who died from COVID-19. In literature, there are studies that were showing relationships between lymphopenia and severity of COVID-19. But there is no study showing the relationship between lymphopenia and Acute Physiology and Chronic Health Assessment II (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores that showing disease severity and mortality in patients followed up for COVID-19 in the intensive care unit. In this study, we evaluated the relationship between lymphopenia and severity and mortality of the disease in patients who needed intensive care due to COVID-19. We aimed to identify an inexpensive and easy biomarker to identify severe disease among hospitalized patients in the early stages.

In this study, patients in need of intensive care unit due to COVID-19 were scanned retrospectively from the hospital file system. 50 patients were 18-80 years old and they have the exclusion criterias and were followed in the intensive care unit were included in these study. It was statistically evaluated whether there was a correlation between the number of lymphocytes checked on the day of admission to the intensive care unit and the APACHE II, SOFA scores of these patients.

There was no significant difference between the mean lymphocyte counts of patients who died due to COVID-19 and the mean lymphocyte counts of patients who survived ($p>0.05$). No correlation was found between the mean lymphocyte count of the patients and their APACHE II scores ($p>0.05$, $r<0.30$). No correlation was found between the mean lymphocyte count and SOFA scores of the patients ($p>0.05$, $r<0.30$). There was no significant difference between the survival chances of patients with and without lymphopenia ($p>0.05$).

In this study, it was determined that there was no relationship between lymphopenia and the mortality of the disease in patients who needed intensive care due to COVID-19. APACHE II and SOFA scores were found to significantly predict mortality in these patients. In addition, patients with an APACHE II score ≥ 15.5 or a SOFA score ≥ 4.5 had a high mortality rate. The APACHE II score ≥ 15.5 led to an excellent mortality estimate. SOFA score ≥ 4.5 led to a very good mortality estimate.

Keywords: Coronavirus Disease 2019, Lymphopenia, Mortality, APACHE II score, SOFA score

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.1.1. Bulaşma Yolu.....	4
2.1.2. İnkübasyon Süresi	5
2.1.3. Bulaştırıcılık Süresi.....	5
2.1.4. Semptom ve Klinik Seyir	6
2.1.5. Risk Grupları.....	7
2.1.6. Son Varyantlar	9
2.2. Lenfopeni.....	11
2.3. APACHE II Skoru.....	13
2.4. SOFA Skoru	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Dışlama Kriterleri.....	18
3.2. Verilerin Değerlendirilmesi.....	19

4. BULGULAR.....	20
5. TARTIşMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34
EKLER.....	41



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE-2: Anjiyotensin Konverting Enzim-2
APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AUC: Eğri Altındaki Alan
CDC: Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
Co-V: Koronavirüs
COVID-19: Koronavirus Hastalığı-2019
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
GKS: Glaskow Koma Skalası
HT: Hipertansiyon
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MERS-CoV: Ortadoğu Solunum Sendromu ile İlişkili Koronavirüs
PCR: Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu
pH: Hidrojenin Gücü
RBD: Reseptör Bağlama Alanı
RNA: Ribonükleik Asit
SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
VBM: İzlenen Varyant
VOC: Endişe Verici Varyant
VOI: İzlenmesi Gereken Varyant
VUM: İzleme Altındaki Varyant
WBC: Lökosit
 α : Alfa
 β : Beta
 γ : Gama
 δ : Delta

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. SOFA Skorlama sistemi.....	16
Tablo 4.1. Sürekli verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması	21
Tablo 4.2. SOFA ve APACHE II skorları ile parametrelerin Pearson korelasyon analizi	22
Tablo 4.3. SOFA ve APACHE II skorlarının eşik değerlerinde duyarlılık ve özgüllük analizi	23
Tablo 4.4. SOFA ve APACHE II skor eşik değerlerinin altında ve üstünde kalan vakaların lenfosit değerlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.5. Sürekli olmayan verilerin Ki-kare Testi ile Karşılaştırılması	25
Tablo 4.6. Çoklu lojistik regresyon	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. APACHE II Skorlama Sistemi	15
Şekil 4.1. APACE II ve SOFA skorlarının ROC analizi	22



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin sebep olduğu yeni bir solunum bozukluğu nedenidir (El Zowalaty ve Järhult, 2020). COVID-19, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır (Wang ve ark., 2020).

8 Aralık 2019 tarihinde, Wuhan'da etiyolojisi bilinmeyen birkaç pnömoni vakası bildirildi. Pnömoni vakalarının çoğu, canlı hayvanların satıldığı Huanan deniz ürünleri toptancı pazarında çalışıyor veya yaşıyordu. Henüz tanısı konulmayan hastalığın erken evrelerinde, bazı hastalarda hızla akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), solunum yetmezliği ve ciddi solunum yolu enfeksiyonu semptomları ortaya çıktı (Chen ve ark., 2020). 7 Ocak 2020 tarihinde Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), alınan boğaz sürüntü örneklerinin birinde daha önce rastlanmayan bir koronavirus tespit etti. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ü bu virüsü 2019-nCoV olarak adlandırdı (WHO, 2020). Ardından bu virüs tüm dünyada pandemiye sebep oldu ve koronavirüslere bağlı ilk pandemi olarak tarihe geçti (Wang ve ark., 2020).

Ülkemizde 11 Mart 2020 tarihinde ilk pozitif vaka saptanmış olup günümüzde hâlihazırda salgın devam etmektedir. 22 Ocak 2022 tarihi itibarıyla dünya genelinde toplam COVID-19 vaka sayısı: 345.980.848, COVID-19 nedeniyle ölüm sayısı ise: 5.600.542'dir (<https://www.worldometers.info/world-population/>, 2021, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022). Aynı tarihte Türkiye'de toplam COVID-19 vaka sayısı: 9.850.488, COVID-19 nedeniyle ölüm sayısı ise 83.388'dir (<https://covid19.saglik.gov.tr/>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022).

Lenfopeni, 2003 yılında Hong Kong ve Singapur'daki SARS-CoV ile ilişkili olan hastaların retrospektif analizinde tanımlanmıştır. Lenfopeni SARS-CoV hastalığının prognozundaki olumsuz sonuçlar ve yoğun bakımda kalış süreleri ile ilişkilendirilmiştir (Chng ve ark., 2005). COVID-19'a bağlı hastaların çoğunda da lenfopeni görüldüğü, hastalıktan ölenlerde ise bu oranın daha çok olduğu kaydedilmiştir. COVID-19'da görülen lenfopeninin artan COVID-19 hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu öngörülmektedir (Lippi ve Plebani, 2020a).

Yoğun bakım hastalarında, hastalığın şiddeti ve sağ kalımının değerlendirilmesi amacıyla Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ve Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) gibi skorlama sistemleri oluşturulmuştur. APACHE II skorlama sistemi yoğun bakım ünitelerinde son 30 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. APACHE II skoru içerisinde yoğun bakım hastalarının takibinde günlük kullanılan parametreler olan; yaş, hematokrit, serum potasyum seviyesi, serum kreatinin değeri, serum sodyum değeri, ortalama kan basıncı, vücut ısısı, solunum sayısı, kalp hızı, arteriyal kan pH, serum bikarbonat, beyaz küre sayısı, glaskow koma skoru, oksijenizasyon, kronik organ yetmezliği varlığı vardır (Knaus ve ark.,1985).

SOFA skoru yine yoğun bakım ünitelerinde günlük pratikte bakılan; bilirubin değeri, trombosit değeri, kreatinin değeri, glaskow koma skoru, hipotansiyon varlığı ve parsiyel oksijen basıncının değerlendirildiği bir skorlama sistemidir (Singer ve ark., 2016). Her iki skorlama sistemi de yoğun bakıma kabul edilen her hastada kabul esnasında rutin olarak hesaplanırlar.

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde lenfopeni ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiye dair çalışmalar mevcut olup; yoğun bakımda COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda lenfopeni ile hastalığın şiddeti, mortalitesini gösteren APACHE II ve SOFA skoru ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lenfopeni ile hastalığın şiddeti ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirerek ciddi hastalığı, erken aşamalarda tanımlamak için ucuz ve kolay bir biyobelirteç saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoV), zarflı, tek zincirli, *Orthocoronavirinae* alt familyasına ait segmentsiz ribonükleik asid virüsleridir. Boyutları 26 kb-32 kb arasındadır. CoV; α (Alfa), β (Beta), γ (Gama) ve δ (Delta) olmak üzere 4 ana cinsten oluşmaktadırlar.

Hem α -CoV hem de β -CoV'in memeli türünü enfekte ettiği bilinmektedir. α -CoV ve β -CoV insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu iken hayvanlarda enteritlerden sorumludurlar. γ -CoV ve δ -CoV ise kuşları enfekte etme eğilimi gösterirler (Zhu ve ark., 2020). Daha önce insanlarda enfeksiyona altı koronavirüs neden oluyorken; SARS-CoV-2, enfeksiyona yol açan yedinci koronavirüs olarak kabul edilmiştir.

SARS-CoV-2, Orta Doğu Solunum Sendromu ile ilişkili Koronavirüs (MERS-CoV) ve SARS-CoV gibi β -CoV grubuna aittir (Zhu ve ark., 2020). SARS-CoV 2002 senesinde, Çin'de bildirilmiş ardından tüm dünyaya yayılmış ve vakaların %11'i mortal (ölümcül) seyretmiştir (Yesilbağ ve Aytoğu, 2020; Graham ve ark., 2013). MERS-CoV ise 2012 senesinde Suudi Arabistan'da saptanmış, %37 mortal seyretmiştir (Zhou ve ark., 2020). COVID-19'nın nedeni SARS-CoV-2'nin mortalite oranı ise %3-4'tür. (Malik ve ark., 2020).

Araştırmalar sonucunda COVID-19'na yakalanan ilk hastaların Wuhan şehrinde deniz ürünleri pazarında çalışanlardan veya bu pazarı ziyaret edenlerden oluştuğu belirlenmiştir. Bunun üzerine Çin'de COVID-19' un zoonotik kaynağını tespiti için yetkililer 1 Ocak ve 12 Ocak 2020 tarihleri arasında deniz ürünleri pazarından 585 numune alınmıştır. SARS-CoV-2 içeren toplamda 33 numune tespit edilmiş olup, kaynağının pazardaki yabani hayvanlar olduğu belirtilmiştir. Ardından, tür tayini açısından 15 hastanın bronkoalveolar sıvıları, boğaz sürüntü örnekleri ve kan örnekleri toplanmıştır. Bu numunelerden elde edilen verilerde ise virüsün nükleik asit diziliminin, insan CoV türlerinden farklı olduğu gösterilmiş ve yarasalarda saptanan β -CoV türüne benzediği saptanmıştır (Wu D ve ark., 2020; Adhikari ve ark., 2020).

Araştırmacılar, alınan numunelerden sekanslama yapılması amacıyla viral solunum yolları patojenleri açısından negatif olan hastaları (dokuz hasta) çalışmalarına almışlardır. Sonuçta SARS-CoV-2'un, SARS-CoV'a yaklaşık %79, MERS-CoV'a yaklaşık %50 sekans benzerliği olduğu ortaya konmuştur (Adhikari ve ark., 2020). Çalışmalarda COVID-19 S-proteinin, insan anjiyotensin konverting enzim-2 (ACE-2) molekülleri ile güçlü etkileşimi olduğu da bildirilmiştir (Abdullahi ve Sarmast, 2020; Lam ve ark., 2020).

2.1.1. Bulaşma Yolu

COVID-19'un esas bulaşma yolu damlacık yoluyladır. Hastaların öksürme veya hapşırmaları ile ortaya saçılan damlacıklara bireylerin elleri ile teması ve ellerini burun, ağız mukozasına temasıyla da bulaş olabilmektedir. Genellikle bulaş hasta bireyler aracılığıyla gerçekleşirken; pozitif ancak asemptomatik olan kişiler hastalığın yayılımında kritik rol oynarlar (Wu D ve ark.,2020).

Genel olarak koronavirüsler alkole, dezenfektanlara ve dış ortama dayanıklı değildirler. Yapılan çalışmalar üç gün kadar çelik ve plastik yüzeylerde, bir güne kadar karton yüzeyde canlı kalabildiklerini göstermiştir (Lam ve ark., 2020). Ayrıca virüsün üç saat havada asılı kaldığı ve kapalı ortamlarda aerosol geçiş ile bulaşabileceği saptanmıştır (Ünal ve ark., 2020; Van Doremalen ve ark.,2020). Japonya Yokohama Limanı'ndan seyre çıkan bir yolcu gemisinde yapılan çalışmada 3700 yolcu ve mürettebat arasında COVID-19'un kapalı ortamlarda kolayca yayılabileceği gösterilmiştir (Kakimoto ve ark., 2020).

Nazokomiyal bulaşma da önemli bir bulaş yollarından biridir (Ünal ve ark., 2020). Bronkoscopi ve entübasyon gibi virüsün havaya yoğun şekilde karışmasına neden olan girişimsel işlemlerle de bulaş olabilmektedir (Karcıoğlu, 2020). Pnömoni ile aynı anda konjonktiviti bulunan hastaların gözyaşı ve konjonktiva sekresyonlarında virüs saptanmıştır. Çalışmalarda oküler enfeksiyonla da virüs bulaşıcılığı gösterilmiştir. Diğer taraftan dışkı örneklerinde, anal sürüntülerde virüs saptanması, fekal oral geçişin olabileceğini bize göstermektedir (Ünal ve ark., 2020).

Kan örneklerinde, virüs nadir pozitif bulunmakta ve bunun kan bankacılığı açısından bir sorun teşkil etmediği kabul görmektedir. İdrar örneklerinde virüse nadir de olsa rastlanmıştır. Sperm ve vajinal sürüntü örneklerinde ise şimdiye kadar virüs saptanmamıştır (<https://covid19.saglik.gov.tr/>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022). COVID-19 pozitif altı anneden tanısal amaçlı alınan kordon kanı ve amniyotik sıvıda virüs saptanmamıştır. Ayrıca yeni doğan boğaz sürüntüsünde ve anne sütünde virüse rastlanmamıştır. Gebelerden fetusa transplasental geçiş gösterilmemiştir (Chen ve ark., 2020).

2.1.2. İnkübasyon Süresi

Enfeksiyöz ajana temas ile hastanın semptomlarının başlaması arasında geçen döneme inkübasyon dönemi denilir. İnkübasyon döneminde semptomlar ortaya çıkmayacağından virüsün bulaşı bilinmemektedir. SARS-CoV-2 en fazla solunum yolundan alınan örneklerde saptanmaktadır. Farklı zamanlarda alınan numunelerde, viral yük açısından farklılıklar görülebilir (Zou L ve ark., 2020; Pan ve ark., 2020). SARS-CoV-2, semptomların başlamasından 24-48 saat evvel, hastalık semptomlarından iki hafta sonra solunum yolları sekresyonunda saptanabilir (Guan ve ark., 2020; Huang ve ark., 2020).

Ortalama inkübasyon süresi 5.2 gündür. Ancak hastalar arasında farklı inkübasyon günleri (1.günden-14. güne kadar) olduğu bilinmektedir. Sekresyon ile virüs atılımının, belirtiler olmadan 24-48 saat önce başlayabildiği bildirilmiştir. Ancak ağır hastalıkta, immünsüpreselerde virüs atılımı 14 ila 28 gün sürebildiği de bildirilmiştir (Pan ve ark., 2020; Sethuraman ve ark., 2020; Erensoy, 2020; Li S. ve ark.;2020; Yan Y. ve ark., 2020).

Çin’de yapılan bir çalışma sonucunda da inkübasyon süresi 5.1 gün saptanmış ve semptomatik hastaların %97.5’inin ortalama 11.5 gün virüsü barındırdığı gösterilmiştir (Lauer ve ark., 2020).

2.1.3. Bulaştırıcılık Süresi

COVID-19 hastalarında bulaştırıcılık süreleri net olarak bilinmemektedir. Hastalık başlangıç dönemindeki sürüntülerde belirlenen viral-ribonükleik asit miktarındaki

yükseklik; bulaştırıcılık açısından hastalığın ilk günlerinin bile riskli olduğunu göstermektedir (Zou ve ark., 2020). Hafif semptomlarla seyreden 21 hastayla yürütülen çalışmada, semptom başlangıcından 10 gün sonra hastaların 18'inin nazofarengeal sürüntüsünde viral RNA saptanmamıştır. Ancak ağır semptomlarla seyreden COVID-19'lu hastalarda pozitiflik daha uzun saptanmıştır. Hastalık sonrası bağışıklık oluşup oluşmadığı, oluşuyorsa koruyuculuğunun ne kadar sürüp süremeyeceği henüz netleşmemiştir (Liu ve ark., 2020). Klinik belirtilerin başladığı andan itibaren yedi gün içinde sürüntü örneklerinde virüs pozitifliği %66.7 olarak saptanmıştır. Bu oran 8 ila 14. günler arasında %54'e düşmekte, 15 ila 39. günlerde ise bu oran %45.5'e kadar düşmektedir (Zhao ve ark., 2020).

Sürüntü örneği için en ideal zamanın, semptom başlangıcından sonraki ilk 5. ila 7. gün olduğu belirtilmiştir. Bu sürelerden sonra alınan örneklerde sonucun pozitif gelme oranı düşmekte, duyarlılığı azalmaktadır (Pan ve ark., 2020; Sethuraman ve ark., 2020; Erensoy, 2020). DSÖ, ağızdan hastalarda sürüntü örneklerinin nazofaringeal ile beraber orofaringeal alınmasını önerir. Önerilen önce orofaringeal sürüntü gerçekleştirilmesi ve hemen sonrasında aynı eküvyonla nazofaringeal sürüntünün gerçekleştirilmesidir. Polimeraz zincirleme reaksiyonuna inhibitör olduğundan tahta saplı, kalsiyum alginatlı eküvyon çubuğu kullanılmamalıdır. Sürüntüleri akabinde taşıma besiyerine konulmalıdır (Şirin ve ark., 2021).

2.1.4. Semptom ve Klinik Seyir

COVID-19'un semptomları nonspesifiktir ve diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayrılabilen spesifik bir klinik semptomu yoktur. Pandeminin başında ilk vakalarda en sık görülen semptomların sırasıyla ateş, öksürük, miyalji veya yorgunluk, balgam, baş ağrısı, hemoptizi ve ishal olduğu belirtilmiştir. Bazı hastalarda ise koku ve tat alma duyusu kaybı görülebilir (Wu ve ark., 2020).

Hafif veya orta şiddette COVID-19 olan 1420 hastanın incelendiği çalışmada ise sırasıyla baş ağrısı, anosmi, burun tıkanıklığı, öksürük, kas ağrısı, burun akıntısı, tat alamama, boğaz ağrısı, ateş görüldüğü saptanmıştır (Lechien ve ark., 2020).

Bir başka yapılan çalışmada ise en sık görülen bulgu ateştir. Uluslararası Şiddetli Akut Solunum Yolu ve Ciddi Enfeksiyonlar Konsorsiyumu, hospitalize edilen 25849 COVID-19 hastasının başvuru esnasındaki semptomlarını değerlendirmiş ve sırasıyla ateş, dispne, öksürük, halsizlik/yorgunluk ve konfüzyonun görüldüğünü belirtilmiştir (Guan ve ark., 2020). Diğer bir çalışmada ise hastaneye yatırılan ve yaşayan hastalarda, ateşin ortalama 12 gün, öksürüğün ortalama 19 gün devam ettiği belirtilmiştir (Zhou ve ark., 2020).

Genele baktığımızda ise COVID-19 çoğu kişide asemptomatik seyretmekle beraber; klinik olarak akut solunum yolu yetmezliği klinik olarak hafif, şiddetli ve ölümcül şekilde görülebilmektedir. CDC Epidemiyoloji Çalışma Grubunun yaptığı bir çalışmada ise toplamda 72314 hasta çalışmaya alınmış. 44672 vakanın %81'inde hafif hastalık (pnömoni yok veya ciddi olmayan pnömoni), %14'ünde orta düzeyde hastalık (dispne, saturasyon düşüklüğü, hipoksi, görüntülemeye %50'den fazla akciğer tutulumu) ve %5'inde şiddetli hastalık (akut solunum yetmezliği, septik şok, çoklu organ yetmezliği) tablosu görülmüştür. Orta, hafif hastalıkta ölüm görülmediği bildirilmiştir (Wu ve McGoogan, 2020).

Ülkemizde ise COVID-19 tanısı konulan hastalarda Çin'e benzer oranda şiddetli hastalık görülmektedir. Ülkemizde, toplam vakanın %6'sı şiddetli hastalık nedeni yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmektedir (<https://covid19.saglik.gov.tr/>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022).

2.1.5. Risk Grupları

Erkekler, 50 yaş üstü bireyler, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi komorbiditesi olanlar COVID-19 açısından riskli gruba girerler (<https://covid19.saglik.gov.tr/>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022). Yaş gruplarının hepsi virüse duyarlı olup risk altındadır. Yaşlılar, hamileler ve özellikle sağlık çalışanları COVID-19 için daha riskli gruplardır (Ünal ve ark., 2020).

Lian ve ark. (2020)'nın çalışmasında; yaşlı ve genç gruplar arasında boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, öksürük, balgam, hemoptizi, kas ağrısı, yorgunluk ve

gastrointestinal sistem semptomları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ancak dispnenin yaşlı grupta anlamlı olarak daha çok görüldüğünü saptamışlardır. Lian ve ark. (2020)'nın çalışmalarında yaşlılarda toraks bilgisayarlı tomografide buzlu cam opasitesinin daha yaygın olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanında genç gruba göre yaşlılarda daha fazla oranda ARDS geliştiğini gözlemlemişlerdir. Yine yaşlılarda kardiyovasküler komplikasyonların gençlere göre daha sık olduğu saptanmıştır. Daha önce hem SARS hem de MERS salgın sürecinde; HT, DM ve KBY gibi yandaş hastalıkları olan yaşlı bireylerde yüksek ölüm oranları saptanmıştır. Benzer tablo, yaşlılarda SARS-Cov-2 sürecinde de görülmektedir. Yaşlı hastalarda SARS-Cov-2'ye bağlı ölüm görülme oranı gençlere göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bunun nedenleri arasında yaşlı bireylerde yandaş kronik hastalıkların olması ve yaşlıların immün sistemlerinin gençlere göre zayıf olması yer almaktadır (Lian ve ark., 2020). CDC'ye göre yaş ilerledikçe hastaneye yatış ve ölüm oranları artmaktadır(<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/needextraprecautions/older-adults.html>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022).

Çocuklarda hastalık esnasında şiddetli semptom görülme olasılığı diğer popülasyonlara göre düşüktür. COVID-19 diğer popülasyonlara göre çocuklarda daha ılımlı seyreder, çocukların iyileşmeleri daha hızlıdır. Ayrıca çocuklarda pnömoni gelişme ihtimali düşüktür. Bu, çocuklardaki viral reseptör dağılımının ve işlevinin farklı olmasından kaynaklanabilir (Ünal ve ark., 2020).

Gebeler, gebelik esnasında solunum sistemlerindeki görülen fizyolojik değişiklikler sebebiyle hastalığı daha ağır geçirebilirler. Gebelikte COVID-19'a bağlı pnömoni nedenli uterin büyüme geriliği görülebileceği gibi erken membran rüptürü, erken doğum, intrauterin/yenidoğan ölümü görülebilir (Ünal ve ark., 2020).

Meslek grupları değerlendirildiğinde sağlık çalışanları virüsle karşılaşma açısından en riskli gruptur (<https://covid19.saglik.gov.tr/>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022). 2135190 kişilik prospektif çalışmada, sağlık çalışanlarının COVID-19 testlerinin pozitif saptanma olasılığı normal popülasyona göre on iki kat fazla olduğu saptanmıştır. COVID-19 nedeniyle vefat eden sağlık çalışanları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise %90'ının erkek olduğu görülmüştür. Branşlara göre pratisyen hekim, acil servis çalışanları, göğüs hastalıkları uzmanı, dahiliye uzmanı ve

anestezi uzman gruplarının vefat edenlerin yarısından fazlasını oluşturduğu görülmektedir

(https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/inlinefiles/covid19_pandemi_raporu.pdf, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022).

Türk Tabipler Birliği'nin Haziran 2021'de hazırladığı rapora göre ise toplamda 403 sağlık çalışanı COVID-19'a bağlı yaşamını yitirmiştir. Bu raporda COVID-19'a bağlı ölümlerin %36'sının hekimler, %13'ünün eczacılar, %6'sının hemşire ve ebeler olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde, COVID-19 nedenli ölümlerin büyük çoğunluğunun yaş ortalaması 65 yaş ve üstündedir. Ölen sağlık çalışanlarının yaş ortalaması ise 55.3'tür. Hekimlerde virüse bağlı ortalama ölüm yaşı 59.7 iken; eczacılarda 67.3, hemşire ve ebelerde 40.9'dur (<https://www.indyturk.com/node/377301/saglik/turk-tabipler-birligi/koronavirus-nedeniyle-403-saglik-calisan-yasamini-yitirdi>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022).

2.1.6. Son Varyantlar

2019'un sonunda tanımlanan orijinal SARS-CoV-2 virüsü evrimleşmiş ve çeşitli varyantlar ortaya çıkmıştır. DSÖ, bu varyantların izlenmesine ve araştırılmasına öncelik vermek için bunları üç kategoride sınıflandırmıştır; endişe verici varyant (Variant of Concern: VOC), izlenmesi gereken varyant (Variant of Interest: VOI) ve izlenen varyant (Variant Being Monitorized: VBM). VOC'lar olarak belirlenen 5 varyanta Alfa, Beta, Gamma, Delta, Omicron denildi. Varyantların hepsi birden fazla ülke ve bölgede hatta tüm dünyada yeni bir pandemi dalgası ve binlerce ölümle sonuçlandı (<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, Erişim tarihi: 22.02.2022).

En son çıkan Omicron varyantı (B.1.1.529) DSÖ'ne 24 Kasım 2021 tarihinde rapor edilmiştir. DSÖ, raporun alınmasından sonraki gün bu varyantı Variants Under Monitoring (VUM) olarak belirlemiş ve Omicron varyantı (B.1.1.529) olarak adlandırmıştır. Sadece 2 gün sonra 26 Kasım 2021'de DSÖ, Omicron varyantını VOC olarak sınıflandırdı. Bu, bir varyantı VUM'dan VOC'ye yeniden sınıflandırmanın en kısa aralığını kaydetti ve ardından büyük küresel endişeler yarattı. Omicron'un tanımlanmasından birkaç gün sonra, varyant diğer kıtalarda

ortaya çıktı. Omicron varyantı tanımı sonrası izlemde dünya çapında COVID-19 vakalarında çok hızlı bir artış görüldü (Gowrisankar ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2021).

Epidemiyolojik veriler, Beta varyantı ile ilişkili enfeksiyonların yüzdesinin, salgından sonraki yaklaşık 100 gün içinde toplam günlük enfeksiyonların ~ %50'sine yükseldiğini göstermiştir. Bununla birlikte, Delta varyantının enfeksiyon yüzdesi, aynı süre içinde ~%80'e yükseldi ve bu Delta varyantının Beta varyantına göre daha yüksek bulaşabilirliğini yansıttı. Buna karşılık, Güney Afrika'da Omicron enfeksiyonu yüzdesi yaklaşık 25 gün içinde ~ %90'a ulaştı. Beta, Delta ve Omicron varyantlarının erken ikiye katlanma süresi sırasıyla yaklaşık 1.7, 1.5 ve 1.2 gün olarak hesaplandı (Karim ve Karim, 2021). Bu veriler, Omicron varyantının, Delta ve Beta varyantlarından muhtemelen daha bulaşıcı olduğunu göstermektedir.

Omicron varyantında 60'tan fazla delesyon ve insersiyon tanımlanmıştır. Bunlardan 12'si Omicron'u şimdiye kadar karakterize edilen tüm SARS-CoV-2 varyantlarından daha fazla sayıda mutasyon bölgesine sahip bir varyant haline getirir. Spike reseptör bağlama alanının (RBD), virüs girişine aracılık etmek için ACE2 reseptörünü tanıyan gerçek virüs varlığı olduğuna da dikkat edilmelidir (Lan ve ark., 2020; Yan ve ark., 2020).

Omicron varyantının RBD'sinde 15 mutasyon olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu mutasyonların reseptör bağlanmasını nasıl etkileyeceği araştırılmaya devam etmektedir. Diğer VOC'lerde de gözlenen bu mutasyonlar göz önüne alındığında, Omicron'un insanlar arasında daha kolay yayılma kapasitesi ve şu anda mevcut olan antikor tedavilerine direnme yeteneği ile evrimleşmiş olabileceği endişe vericidir. Omicron tarafından enfekte edilen vakaların artmasıyla birlikte spike geni hedef alan PCR testlerinin başarısızlığının arttığını gösteren epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, teşhis edilen vakaların zamanında izolasyonunu ve tedavisini sağlamak için teşhis doğruluğunun iyileştirilmesi, Omicron varyantının bulaşmasını kesmek için de önemlidir (He ve ark., 2021).

2.2. Lenfopeni

Lenfositler kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alırlar. T hücreleri timus ve lenf düğümlerinde; B hücreleri kemik iliği ve lenf düğümlerinde gelişirler. Dolaşımdaki lenfositler, bütün lenfositleri değil, daha çok özgül nedenlerle dolaşımda bulunan belirli alt kümeleri temsil ederler. Kanda bulunan lenfositler %70-80 oranında, kan, lenf düğümleri, dokular ve lenf damarları arasında dolaşan T hücreleridir. T hücreleri, lenf düğümlerindeki özelleşmiş postkapiller venüllerden çıkarak kandan ayrılır, lenf düğümünün içinden geçerler ve lenfatik damarlar aracılığıyla tekrar geri dönerler. T hücreleri perivasküler dokularda da bulunurlar ve normal koşullarda aylarca, yıllarca yaşayabilirler. Bağışıklık sistemindeki rolleri, belirli bir antijene karşı gelişen bağışıklığın bütün vücuda yayılmasıdır. Kanda bulunan B hücre oranı ise çok daha düşüktür (%10-15). B hücreleri lenf düğümündeki hücrelerin yaklaşık %50'sini meydana getirirler. B hücreleri de uzun ömürlüdürler. B hücreleri plazma hücrelerine farklılaştıklarında artık dolaşımda değil lenfoid dokularda ve kemik iliğinde bulunurlar (Hillman ve ark., 2012).

Lenfosit sayısının $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması, lenfopeni olarak tanımlanmaktadır (Özdemir, 2019). Lenfopeninin en sık nedeni ise protein-enerji malnütrisyonudur. Bazı viruslar (HIV, rubeola, poliovirus, su çiçeği) lenfositleri enfekte ederek yıkımına neden olur. Granümatöz hastalıklardan tüberküloz da ise lenfopeni görülmesinin nedeni lenfosit üretiminin baskılanmasıdır. Lenfopeninin enfeksiyöz nedenleri arasında akut ve kronik viral enfeksiyonlar, akut bakteriyel enfeksiyonlar, yaygın granümatöz enfeksiyonlar (tedavi edilmemiş Mycobacterium, Cryptococcus, Histoplasma), malaria yer alırken; nonenfeksiyöz nedenler arasında protein-enerji malnütrisyonu, radyoterapi veya immünsüpresif tedavi, konjenital immun yetersizlik, Hodgkin lenfoma, travma, glukokortikoid tedavisi, stres, antikora-bağlı yıkım, protein kaybettiren enteropatiler, lenfanjiektazi, torasik dukt kesisi yer alır (Hatipoğlu ve ark., 2011).

Viral hastalıklara bakacak olduğumuzda; şiddetli kızamık, Batı Nil ensefaliti, Ebola, Respiratuar Sinsityal Virüs, İnfluenza A (H1/N1) ve diğer viral hastalıklarda sıklıkla lenfopeni tanımlanmış ve lenfopeni bu hastalıklarda hastalık şiddeti ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Mina ve ark., 2020). Lenfopeni, 2003 yılında

Hong Kong ve Singapur'daki SARS-CoV ile ilişkili olan hastaların retrospektif analizinde de tanımlanmıştır. Lenfopeni SARS-CoV hastalığının prognozundaki olumsuz sonuçlar ve yoğun bakımda kalış süreleri ile ilişkilendirilmiştir (Chng ve ark., 2005). Lenfopeninin nedeninin SARS-CoV'un, lenfositin sitoplazmik bileşenine zarar verip, lenfosit yıkımına neden olmasına bağlanmaktadır (Gu ve ark.,2005). Normalde viral enfeksiyonun kontrolü için sitotoksik T lenfositleri ve natural killer hücreler gereklidir. COVID-19'unda virüse karşı kusurlu bir bağışıklık tepkisini temsil ettiği düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2020; Lippi ve Plebani, 2020a). Zheng ve ark. (2020) COVID-19'un doğrudan enfeksiyon ile lenfositlerin yıkımına veya sitokin aracılı lenfosit yıkımına neden olarak lenfopeni yapabileceğini belirtmişlerdir. Li ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada lökosit sayısı normal iken lenfopeni geliştiğini belirtmişlerdir. Wuhan kentinde 3. basamak sağlık hizmeti veren iki hastaneden elde edilen verilerde, hastaların hastaneye yatış esnasında alınan hemogram parametreleri değerlendirilmiştir. Bu verilere göre ölen 109 COVID-19 hastasının, iyileşen 116 hastaya göre önemli ölçüde daha düşük lenfosit sayısına sahip oldukları ve klinik izlemde bu hastaların lenfosit/lökosit oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaya devam ettiği saptanmıştır (Deng ve ark., 2020).

Huang ve ark. (2020) PCR doğrulanmış olan 41 yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların 26'sında (%63) lenfopeninin (mutlak lenfosit sayısı $<1.0 \times 10^9/L$ olarak tanımlanır) görüldüğünü belirtmişlerdir. Fan ve ark. (2020) ise yaptıkları çalışmada ise Singapur'dan 67 COVID-19 hastası çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım ünitesine kabul için prediktif olarak $<0,6 \times 10^9/L$ 'lik bir lenfosit sayısı tanımlanmıştır.

Bir meta-analizde ise COVID-19'a bağlı hastaların %35-75'inde lenfopeni görüldüğünü, hastalıktan ölenlerde ise bu oranın daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (Lippi ve Plebani, 2020b). Bir diğer çalışmada COVID-19'da şiddetli lenfopeninin yoğun bakıma erken kabul göstergelerinden biri olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (Fan ve ark., 2020).

2.3. APACHE II Skoru

Prediktif (Tahmine dayalı) skarlama sistemleri, yoğun bakım ünitesindeki hastaların mortalite oranlarını tahmin edebilmek amacıyla kullanılan hastalık şiddetini belirleyen ölçümlerdir. Araştırmaları standart hale getirmek ve yoğun bakım ünitelerinde hasta bakımının kalitesini karşılaştırmak için faydalıdır. Prediktif skarlama sistemleri tipik olarak, yoğun bakım ünitelerindeki çok sayıda hastadan ileriye dönük olarak toplanan veriler kullanılarak geliştirilirler. Veri bileşenleri ve zaman, prediktif skarlama sistemleri arasında farklılıklar gösterir. Bu da etkinlik ve tahmin geçerliliğinde farklılıklara yol açabilir. Hiçbir enstrümanın ölümü öngörme yeteneğinde diğerinden üstün olduğu yeterince kanıtlanmamıştır. Ancak tahmine dayalı bir puanlama sistemi seçerken, uygun şekilde doğrulanmış ve ilgilenilen popülasyondaki sonuçları doğru bir şekilde öngören bir puanlama sistemi kullanmak önemlidir. Dikkate alınması gereken diğer faktörler arasında kullanım kolaylığı, fizibilite ve maliyet sayılabilir (Sadaka ve ark., 2017; Knaus ve ark., 1981).

Yoğun bakımlarda kullanılan skarlama sistemleri; hastalıkların ciddiyetini belirlemek, organ disfonksiyon derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, hastalık halinden iyileşmeyi tahmin etmek, klinik bilimsel araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek, yoğun bakım ünitelerinin performanslarını değerlendirmek için günümüzde çok yaygın bir şekilde kullanılırlar (Bouch ve Thompson, 2008).

APACHE II skoru 1985 yılında geliştirilmiştir ve esas olarak yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm hastalık kategorilerindeki kritik hastalar için kullanılır. APACHE II, yoğun bakım hastaları için ilk hastalık şiddeti skarlama sistemlerinden biridir (Sadaka ve ark., 2017; Knaus ve ark., 1981). APACHE II, günümüzde halen iyi bir ayırt etme kapasitesi sergilemeye devam ettiği için, klinik uygulamada kritik hasta popülasyonlarındaki ciddiyeti tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir indeks olmaya devam etmektedir (Moreno ve Nassar, 2017).

APACHE II, hastanın yoğun bakıma yatışının ilk 24 saatinde değerlendirilir. APACHE II; akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olarak üç ana bölümden oluşur. Bu üç ana bölümden alınan sonuçlar toplanır ve hasta mortalitesi

saptanır. APACHE II skorum sisteminde değerlendirilen veriler, yoğun bakıma kabul edilen hastanın ilk 24 saatinde normalden en fazla sapma gösteren verilerdir (Chow ve Barbul, 2014).

Kronolojik yaşı, hastaların fizyolojik rezervlerindeki azalmayı yansıtır. Akut hastalık durumlarında ise yaşı, hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etkidir. Bu yüzden yaşı APACHE II skorum sisteminde ağırlıklı puan olarak eklenmiştir (Chow ve Barbul, 2014). APACHE II’de değerlendirilen akut fizyoloji skorları arasında ise vct ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyal pH, venöz bikarbonat, sodyum, potasyum, serum kreatinin, hematokrit, lökosit (WBC) ve glaskow koma skalası (GKS) yer almaktadır (Şekil 2.1). Bu kapsamda akut renal yetmezliklerde kreatinin değerinin aldığı puan artırılmıştır. Oksijenizasyon hesaplanırken; alveolo-arteriyel oksijen basınç gradiyenti (alveol ve arterin kısmi oksijen basınçları arasındaki fark olup, akciğerlerin gaz alışıverişı fonksiyonu hakkında genel bilgi verir. Akcięerlerin solunum işini yerine getirip getiremediği alveolo-arteriyel parsiyel oksijen basıncı farkı llerek değerlendirilebilir) hesaplamasında solunan oksijen (FiO_2) 0.5’ten düşük olduğunda, arteriyel parsiyel oksijen basıncı değerlendirmede kullanılmaktadır. Son olarakta kronik hastalık puanı eklenerek APACHE II skoru elde edilir (Knaus ve ark., 1985).

APACHE II skorum sisteminin en yüksek alınabilecek puan 71’dir. Toplam puan 25 olduğunda mortalite oranı %25 iken, 35 puan ve üzerinde mortalite oranı %80’lere kadar yükselmektedir (Knaus ve ark., 1985).

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon FI _{O2} ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FI _{O2} < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).										

Şekil 2.1. APACHE II Skorlama Sistemi (Sam ve ark., 2009).

2.4. SOFA Skoru

Sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi (SOFA) skoru sınırlı sayıda rutin olarak ölçülen değişkenler kullanılarak çoklu organ disfonksiyonunu tanımlamak için kullanılır (Singer ve ark., 2016). İlk olarak 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından sepsisli hastalarda organ yetersizliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. SOFA skoru, daha sonra sepsis olmayan hastalarda da kullanılmıştır. SOFA skoru kanser hastalarında, akut pankreatitte, akut karaciğer yetmezliğinde ve ARDS'de hastalık şiddetini değerlendirmek ve prognozu tahmin etmek için kullanılmaktadır (Ko ve ark., 2019; Tee ve ark., 2018; Gomes ve ark., 2019; Li S. ve ark., 2020).

SOFA skorunda altı organ sistemi değerlendirilir. Bu altı organ sistem arasında solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer yer alır. 6 parametre üzerinden 0 ile 4 arası puan verilerek günlük olarak en kötü değer kaydedilir. Değerlendirme toplam puan ve delta puanı üzerinden yapılır. Toplam puan 24 olup; puanın yükselmesi morbiditenin arttığını gösterir (Tablo 2.1). Ayrıca

her organ puanının ayrı değerlendirilmesi ile de morbiditeye yönelik anlamlı sonuçlar elde edilir (Jones ve ark., 2009; Weng ve ark., 2012; Ferreira ve ark., 2001).

Tablo 2.1. SOFA Skorlama sistemi (Singer ve ark., 2016).

Puan	0	1	2	3	4
Sistem					
Solunum				<200 (26.7)	<100 (13.3)
PaO₂/Fio₂, mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	(solunum desteği ile)	(solunum desteği ile)
Koagülasyon					
Trombosit sayısı 10³ uL	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer					
Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiyovasküler	OAB≥70 mm Hg	OAB<70 mm Hg	Dopamin <5 veya dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤ 0.1 veya norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin > 15 veya epinefrin > 0.1 veya norepinefrin > 0.1
Santral sinir sistemi					
Glaskow koma skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
İdrar çıkışı (mL)				<500	<500

Son çalışmalara bakıldığında ise COVID-19 için hastaneye yatış oranının %20.7-31.4, yoğun bakım ünitesi kabul oranının %4.9-11.5 ve vaka ölüm oranının %1.8-3.4

olduğunu görülmektedir. COVID-19, yönetiminde dünyanın hemen hemen her yerinde baskı altında olan sağlık bakım kaynaklarına öncelik vermek için potansiyel kritik hastaların hızlı bir şekilde tanımlanması gerekir (CDC COVID-19 Response Team, 2020).

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde hematolojik parametreler ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiye dair çalışmalar mevcut olup; yoğun bakımda takip edilen hastalarda lenfopeni ile hastalığın şiddeti, mortalitesi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lenfopeni ile hastalığın şiddeti, mortalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı. Bu şekilde hastaneye yatırılan hastalar arasındaki ciddi hastalığı, erken aşamalarda tanımlamak için ucuz ve kolay bir biyobelirteç saptamayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 02.04.2021 tarih ve 220 sayılı kararı ile etik kurul izni alındı (EK-1). Çalışmanın her aşamasında yapılan tüm işlemler etik kurul yönergesinde belirtilen kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

18-80 yaş aralığında olup; daha önce COVID-19 nedeniyle, Covid Yoğun Bakım Ünitesi ihtiyacı olan hastalar hastane dosya sisteminden retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan Covid Yoğun Bakım Ünitesine girdiği gün alınan kanları arasında hemogram istenmiş hastalar ayrıldı. Bu hastalar arasından dışlama kriterlerine sahip olanlar çalışma dışında tutuldu.

3.1. Dışlama Kriterleri

Daha önce pansitopeni tanısı olan hastalar, hematolojik malignitesi olan hastalar, myeloproliferatif hastalığı olan hastalar, kemoterapi alan hastalar, fonksiyone veya non-fonksiyone hipofiz adenom hikayesi olan hastalar, Cushing sendromu olanlar, primer veya sekonder adrenal yetmezlik tanısı olan hastalar, adrenal yetmezlik tanısı bulunan ve bu nedenle steroid replasman tedavisi alan hastalar, COVID-19 nedeniyle tedavileri esnasında intravenöz veya oral yolla steroid tedavisi verilen hastalar, gebe olan hastalar, adrenalectomi hikayesi olan hastalar ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Bu dışlama kriterlerine sahip olmayan ve COVID-19 nedeniyle Covid Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen toplamda 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde rutinde günlük olarak hesaplanan ve hastalığın şiddeti ve sağ kalımının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan APACHE II ve SOFA skorları retrospektif olarak değerlendirildi.

COVID-19 nedeniyle Covid Yoğun Bakım Ünitesine girdiği ilk gün bakılan lenfosit sayısı ile ilk gün hesaplanan ve hastalığın şiddeti, mortalitesi arasındaki ilişkiyi gösteren APACHE II, SOFA skorları arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın sürekli verilerinin normal dağılım analizi 5 parametre (basıklık-çarpıklık, ortalama-standart sapma oranı, Gauss eğrisi, standart sapma/ortalama Shapiro-Wilk testi) değerlendirilerek yapıldı. 5 parametreden 3 üzeri puan aldığı için verilerimizin normal dağıldığını kabul edip parametrik testler uygulandı. Bağımsız iki grup istatistiksel analizinde Bağımsız Örneklem T Testi kullanıldı. Sürekli olmayan verilerin çapraz tablo analizinde Ki-kare testi uygulandı. APACHE II ve SOFA skorlarının hayatta kalma ve ölüm oranında eşik değerlerinin belirlenmesi ve geçerlilik ve güvenilirlikleri için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. APACHE II ve SOFA skorları ile kurtulan ve ölüm durumunu tahmin etmek için Çoklu Lojistik Regresyon analizi uygulandı. Regresyon sonucunu açıklayabilmek için Nagelkerke R² değeri kullanıldı. İstatistiksel analizde $\alpha=0.05$ alınıp $p<\alpha$ anlamlı, $p>\alpha$ ise istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi. Ortalama istatistiksel değerler Ortalama $\pm$ Standart Hata (SEM) olarak ifade edildi. Bu çalışmanın istatistiksel analizinde IBM SPSS 23.0 paket programı uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 50 olup bu hastaların 42'si erkek, 8'i kadın hastaydı. Erkeklerin yaş ortalaması 67.45 ± 11.57 iken kadınların yaş ortalaması 69.87 ± 8.02 idi. Kadın ve erkek hastalar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). COVID-19 nedeniyle ölen hasta sayısı 28 iken yaşayan hastaların sayısı 22 idi. COVID-19 nedeniyle ölen hastaların yaş ortalaması 71.11 ± 1.50 iken yaşayanların yaş ortalaması 65.35 ± 2.61 idi. Ölüm durumuna göre yaş ortalamaları değerlendirildiğinde COVID-19 nedeniyle ölenlerin yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$), (Tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın ortalama lenfosit sayısı $884.80 \pm 648.03 \times 10^3/uL$ idi. Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise erkeklerin ortalama lenfosit sayısı $906.19 \pm 688.24 \times 10^3/uL$ iken kadınların ortalama lenfosit sayısı $772.50 \pm 384.81 \times 10^3/uL$ idi. Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle ölenlerin ortalama lenfosit sayısı $805.76 \pm 84.06 \times 10^3/uL$ iken yaşayanların ortalama lenfosit sayısı $1005.00 \pm 200.90 \times 10^3/uL$ olarak saptandı. COVID-19 nedeniyle ölen hastaların ortalama lenfosit sayıları ile yaşayan hastaların ortalama lenfosit sayıları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo 4.1).

Ölüm durumlarına göre, çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın ortalama lökosit, nötrofil, hemoglobin, hemotokrit, trombosit ve nötrofil/lenfosit oranları karşılaştırıldığında bu parametrelerde anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$), (Tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın ortalama APACHE II skorları 18.74 ± 8.37 iken ortalama SOFA skorları 6.54 ± 3.78 olarak saptandı. COVID-19 nedeniyle ölüm olmama durumuna göre değerlendirildiğinde ölen hastaların APACHE II skorları yaşayan hastaların APACHE II skorlarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 23.69 ± 1.45 , 12.05 ± 0.99 , $p < 0.001$), (Tablo 4.1). Aynı şekilde ölüm durumuna göre SOFA skorları değerlendirildiğinde ölen hastaların SOFA skorları yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla 8.34 ± 0.75 , 3.95 ± 0.23 , $p < 0.001$), (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sürekli verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Ölen Hasta	Yaşayan hasta	Sig (p.)
Yaş	72.11±1.50	65.35±2.61	p<0.05
Lökosit (10³/uL)	12116.92±1285.26	10811.50±1096.31	0.461
Nötrofil (10³/uL)	10102.69±1016.46	9218.00±1157.88	0.569
Lenfosit (10³/uL)	805.76±84.06	1005.00±200.90	0.325
Hemoglobin (g/dL)	12.70±0.51	12.29±0.43	0.561
Hematokrit (%)	38.40±1.54	36.95±1.17	0.459
Trombosit (10³/uL)	213576±18400	266500±28532	0.112
APACHE II	23.69±1.45	12.05±0.99	p<0.001
SOFA	8.34±0.75	3.95±0.33	p<0.001
Nöt/LenfOranı	15.74±2.38	14.47±2.73	0.729

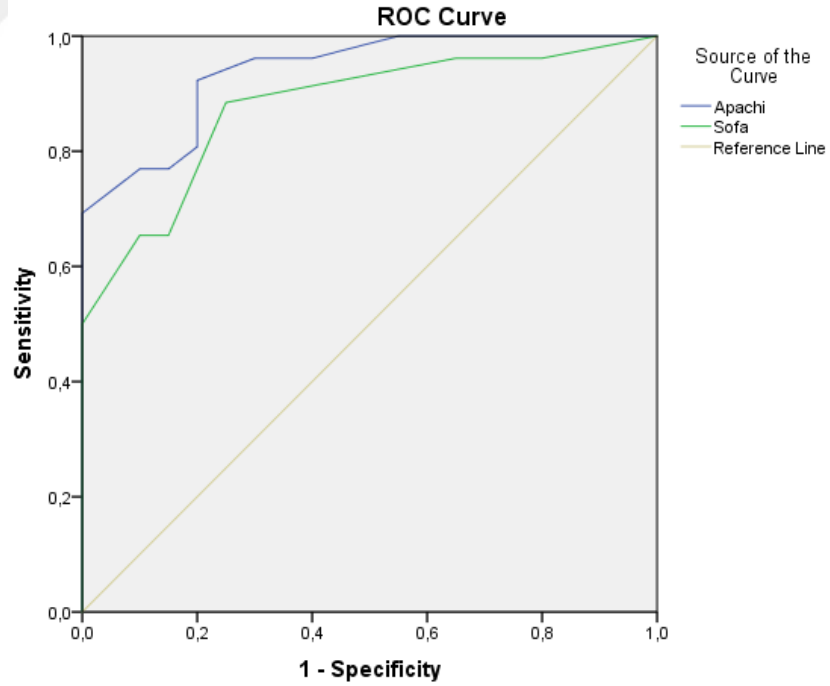
Parametrik veriler Ortalama±Standart hata (SEM) olarak gösterildi. İkili grup karşılaştırmalarında karşılaştırmaları Bağımsız Örneklem T testi uygulandı.

APACHE II ile SOFA skorları arasında sürekli ilişki değerlendirildiğinde yüksek düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0.78$, $p<0.001$). Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın ortalama lenfosit sayısı ile APACHE II skorları arasındaki korelasyona bakıldığında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r<0.30$). Aynı şekilde ortalama lenfosit sayısı ile SOFA skorları arasındaki korelasyona bakıldığında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r<0.30$). Nötrofil/Lenfosit ile APACHE II skoru arasında korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$, $r<0.30$). Nötrofil/Lenfosit ile SOFA skoru arasında korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$, $r<0.30$), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. SOFA ve APACHE II skorları ile parametrelerin Pearson korelasyon analizi

		Nötrofil/Lenfosit Oranı	Lenfosit
APACHE II	Pearson (r)	0.087	0.078
	Sig. (p)	0.566	0.688
SOFA	Pearson (r)	0.175	0.01
	Sig. (p)	0.244	0.964

SOFA ve APACHE II skorlarının hayatta kalma ve ölüm oranında eşik değerlerinin belirlenmesi ve geçerlilik ve güvenilirlikleri için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı (Şekil 4.1).



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4.1. APACE II ve SOFA skorlarının ROC analizi

APACHE II skoru 15.5 ve üzerinde olan hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu saptandı. APACHE II skoru 15.5 ve üzeri mükemmel bir mortalite tahminine yol açtı (Area under the curve (AUC)=0.938, 95%CI: 0.875-1.000, $p<0.001$). APACHE II skoru optimum eşik değeri %92.3 duyarlılık ve %80 özgüllük ile 15.5 olarak hesaplandı (Tablo 4.3).

SOFA skoru 4.5 ve üzerinde olan hastaların ölüm oranları yüksek saptandı. SOFA skoru 4.5 ve üzeri çok iyi bir mortalite tahminine yol açtı (AUC = 0.877, 95%CI: 0.777-0.977, $p<0.001$). SOFA skoru optimum eşik değeri %88.5 duyarlılık ve %75 özgüllük ile 4.5 olarak hesaplandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. SOFA ve APACHE II skorlarının eşik değerlerinde duyarlılık ve özgüllük analizi

RİSK FAKTÖR	AUC (%95)	Eşik	Sig. (p)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
SOFA SKORU	0.877 (0.777-0.977)	4.50	p<0.001	0.885	0.750
APACHE II SKORU	0.938 (0.875-1.000)	15.5	p<0.001	0.923	0.800

AUC: Area under the curve

APACHE II eşik sınıflandırması ile lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). SOFA eşik sınıflandırması ile lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$), (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. SOFA ve APACHE II skor eşik değerlerinin altında ve üstünde kalan vakaların lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

		Lenfosit (10^3 uL)	Nötrofil/Lenfosit
APACHE II (Eşik: 15.5)	Eşik Altı	909.03±135.65	14.56±1.99
	Eşik Üstü	858.00±124.23	16.49±3.65
	Sig. (p)	0.783 (p>0.05)	0.646
SOFA (Eşik: 4.5)	Eşik altı	911.11±119.20	13.15±1.74
	Eşik üstü	825.00±163.87	17.52±4.78
	Sig. (p)	0.676 (p>0.05)	0.092

Parametrik veriler Ortalama±Standart hata (SEM) olarak gösterildi. İkili grup karşılaştırmalarında Bağımsız Örneklem T testi uygulandı. COVID-19 nedeniyle Covid Yoğun Bakımda tedavi gören ve APACHE II skoru 15.5 altında olanların yaşama şansı daha yüksekti ($p<0.001$). COVID-19 nedeniyle Covid Yoğun Bakımda tedavi gören ve SOFA skoru 4.5 altında olanların yaşama şansı daha yüksekti ($p<0.001$). Ancak lenfopenisi olan hastalar ile lenfopenisi olmayan hastaların yaşama şansı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Sürekli olmayan verilerin Ki-kare Testi ile Karşılaştırılması

		Ölen Hasta	Yaşayan Hasta	Ki-kare Test	
APACHE II***	Normal	2 (%10.5)	17(%89.5)	Value: 21.87	(Yates)
(Eşik:15.50)	Yüksek	26 (%83.9)	5 (%16.1)	p<0.001	
Lenfosit (10³ uL)	Normal	6 (%54.6)	5 (%45.4)	Value:1.05	(Yates)
(ref: 1000-4800)	Anormal	22 (%56.4)	17(%43.6)	p>0.05	
SOFA***	Normal	3 (%15)	17(%85)	Value: 22.74	(Fisher' Exact Test)
(Eşik: 4.50)	Yüksek	25 (%83.3)	5 (%16.7)	p<0.001	

Sürekli olmayan ve iki değişkenli kategorize olan parametreler Ki-kare Testi ile değerlendirildi.

Beklenen en küçük değer <5.00 Fisher's Exact Test,

5.00<Beklenen en küçük değer <25 Yates test

*** Gruplar arası fark %99.9 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

SOFA ve APACHE II skorlarını ele alarak çoklu logistik regresyon modelinde hayatta kalma ve ölüm oranları tahmin edilmeye çalışıldı. Modelin tahmin yeteneğini değerlendirmek için Nagelkerke'nin R2 belirleme katsayısı kullanıldı. Bu model, hayatta kalma oranını %77.3 ve ölüm oranını %92.9 doğru tahmin etmektedir. Nagelke R2 değeri, hayatta kalıp kalmama durumunu %64.6 oranında açıklayabilmektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çoklu lojistik regresyon

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP (B)	
							Lower	Upper
SOFA	2.057	0.946	4.726	1	0.030	7.822	1.225	49.966
APACHE II	2.742	0.991	7.649	1	0.006	15.518	2.223	108.338
Constant	-0.326	0.479	0.463	1	0.001	0.000		
a. Değişkenler: SOFA ve APACHE II puanları değerlendirildi								
Model Özeti								
Step 1	-2 log likelihood ^a		Cox & Snell R Square	Nagelkerge R Square		Step		
	27.716		0.535	0.646			a. The cut value is 0.500	
Sınıflandırma Tablosu								
Gözlenen				Tahmin edilen				
				Groups		Percentage Correct		
				Survive	Ex			
Step 1	Gruplar	Survive	17	5	%77.3			
		Ex	2	26	%92.9			
Genel Yüzde						%86		

5. TARTIŞMA

Lenfopeni, COVID-19 olanlarda yaygın bir laboratuvar bulgusudur. COVID-19 nedeniyle ölen hastaların çoğunda lenfopeni saptandığı göz önüne alındığında, lenfosit sayısının COVID-19'daki hastalık şiddeti ve mortalitesi tahmininde hızlı ve yaygın bir laboratuvar parametresi olabileceğini varsaymak mantıklı olabilir. Sunulan çalışmada, COVID-19 nedeniyle Covid Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen hastalarda lenfopeni ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda yoğun bakım ünitelerinde hastaların ciddiyet ve mortalitesini değerlendirmek için kullanılan APACHE II ve SOFA skorları ile lenfosit değerleri karşılaştırıldı.

Son zamanlarda yapılan yayınlar ve meta-analizlerde, lenfosit sayısının artan COVID-19 hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve COVID-19'dan dolayı ölen hastaların %35-75'inde lenfopeni olduğu saptanmıştır (Lippi ve Plebani, 2020c; Yang ve ark., 2020; Ruan ve ark., 2020). Huang ve ark. (2020), hastaneye başvuran COVID PCR testi doğrulanmış olan 41 yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların 26'sında (%63) lenfopeninin (mutlak lenfosit sayısı $< 1.0 \times 10^9/L$ olarak tanımlanır) görüldüğünü belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada 41 hastanın sadece 13'ü yoğun bakım hastası olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalardı.

Fan ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada ise, Singapur' dan 67 COVID-19 hastası çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım ünitesine kabul için prediktif olarak $< 0.6 \times 10^9/L$ 'lik bir lenfosit sayısı tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda da Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi tüm hastalar yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardı ve çalışmaya dahil edilen hastalarımızın ortalama lenfosit sayısı $884.80 \pm 648.03 \times 10^3/uL$ idi. Bu farkın nedeni bizim çalışmamızda, lenfopeni yapabilecek hastalıklar ve lenfopeni yapabilecek medikal tedavi alan hastaların çalışmaya alınmaması olabilir.

Zhao ve ark.'nın (2020) Aralık 2019 ile Mart 2020 arasında yapılan çalışmaları (13 çalışma ve 2282 vaka) kapsayan meta-analizinde lenfopeni ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu meta-analizde yer alan 2282 hastanın 442'si yoğun

bakım ihtiyacı olan veya solunum makinası ihtiyacı olan veya ölen hastalardan oluşmaktadır. Bu 442 hastadan alınan kan örnekleri ise hastaneye ilk başvuru esnasında alınan hemogramlardan oluşmaktaydı. Zhao ve arkadaşları yaptıkları meta-analize; 12 makaleyi dahil etmişler. 12 çalışmanın 5'inde lenfopeni ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu 5 çalışmanın 4'ünde lenfosit sayısı $1.1 \times 10^9/L$ 'nin altı, 1'inde ise $1.5 \times 10^9/L$ 'nin altındaki lenfosit sayısının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu meta-analizin sonucu olarak lenfosit sayısının $1.5 \times 10^9/L$ 'in altında olmasının şiddetli COVID-19 enfeksiyonu riskinin 3 kat artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2020). Zhao ve arkadaşları şiddetli COVID-19'u olan hastalarda, şiddetli olmayan COVID-19 grubuna kıyasla lenfosit sayısında daha çok azalma olduğunu belirtmişlerdir. Lenfopeninin; şiddetli klinik prezantasyonu olan COVID-19 hastalarını hızlı bir şekilde tanımlayabilecek bir parametre olduğunu ifade etmişlerdir (Zhao ve ark., 2020). Ancak bu meta-analizin ana dezavantajı heterojenliğidir. Meta-analize dahil edilen hastalar, hastalığın farklı evrelerindedirler. Ayrıca COVID-19 klinik seyrinin tespiti için önemli olan hastalık seyrinde lenfosit sayımlarındaki dalgalanmalara ilişkin veri olmaması da çalışmanın bir diğer dezavantajıdır. Ayrıca bu çalışmalarda hastalığın şiddeti, şiddetli pnömoni varlığına göre tayin edilmiş olup herhangi bir hastalığın mortalitesini gösterecek bir parametre kullanılmamıştır. Bu nedenle, lenfopeninin COVID-19'un şiddeti ilişkili olduğu sonucuna varmak bu meta-analizde kanımızca mümkün değildir.

Zhou ve ark. (2021) retrospektif olarak 62 hasta ile yaptıkları çalışmada, başvuru sırasında $1 \times 10^9/L$ 'den düşük bir lenfosit sayısının (odds ratio 20.92, 95% CI 1.76-248.18; $p=0.02$) kritik hastalık geliştirme riskini artırdığını gösterdiler. Toplamda bu çalışmada 56 (%90) hastaya glukokortikoid tedavisi verilmiştir.

Lenfopeninin hastalık ciddiyetini belirten yukarıdaki çalışmalarda hastaların lenfosit sayılarını etkileyebilecek steroid tedavisi alıp almadıkları veya lenfosit sayısını etkileyebilecek hastalıklar sorgulanmamıştır. Bizim çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların daha önce dışlama kriterlerinde belirtildiği gibi lenfosit sayısını etkileyebilecek steroid tedavi almamaları bu açıdan önemlidir.

Vogels ve ark.'nın (2021) yaptıkları çalışmada COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan 114 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 31'i ölüm ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmada ise yoğun bakım ihtiyacı olan ve ölen hastalarla, yaşayan hastalar karşılaştırılmış ve iki grup arasında lenfosit sayıları açısından bir fark olmadığı saptanmamıştır (Vogels ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda Vogels ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer şekilde ölen hastalarla yaşayan hastalar arasında lenfosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Literatürde yukarıda belirtilen makalelerde olduğu gibi lenfopeni ile hastalığın ciddi seyrettiğini belirten birçok makale bulunmaktadır. Ancak bu makalelerde COVID-19 hastalık ciddiyetini somut olarak gösterebilecek bir parametre kullanılmamıştır. Eğer lenfopeni COVID-19'un ciddiyetini belirleyecek bir parametre ise yoğun bakım ünitelerinde uzun zamandır hastalık ciddiyetini göstermek için kullanılan APACHE II ve SOFA skor ilişkilerinin bakılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda yoğun bakım girişinde bakılan lenfosit sayısı ile APACHE II ve SOFA skorları karşılaştırıldı.

Pandemi başlangıcında Singapur'da Puah ve ark.'nın (2021) COVID-19 olan hastalarla yaptığı çalışmada 50 adet yoğun bakım ihtiyacı olmayan hasta ile 10 adet yoğun bakım ihtiyacı olan hasta karşılaştırılmıştır. Bu makalede yoğun bakım ihtiyacı olanların, yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara göre lenfosit değerleri daha düşük olduğu ve yaşlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre 10 yoğun bakım hastasının ortalama APACHE II skoru 19 iken ortalama SOFA skoru 8 imiş. Bizim çalışmamızda ise ortalama APACHE II skoru 23.69 ± 1.45 iken ortalama SOFA skoru 8.34 ± 0.75 idi. SOFA skorları bu çalışmayla benzer iken APACHE II skoru bizim çalışmamızda daha yüksekti. Bunun nedeni Puah ve ark. (2021) çalışmasına dahil edilen hasta sayısının 10 olması olabilir. Bunun yanında bu 10 hastanın 8'i makale yazıldığında taburcu edilmişken; 2'sinin tedavisinin yoğun bakımda devam etmesi ve sağ kalım durumlarının bilinmememesi olabilir. Ayrıca pandeminin başlangıcında COVID-19'un daha önce hiç tedavi edilmemiş bir hastalık olması Puah ve ark. çalışmasında yoğun bakım ihtiyacı açısından hasta seçiminde öngöremezliğin sonucu olabilir (Puah ve ark., 2021).

Ramkumar ve ark. (2021) yaptıkları prospektif çalışmada COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan 60 hasta arasında ölen hastaların ortalama APACHE II skorunu 19, kurtulanların ortalama APACHE II skorunu 8.5 olarak saptamışlardır. Ramkumar ve arkadaşları ölen hastaların ortalama APACHE II skorunu anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu makaleye benzer şekilde ölen hastaların APACHE II skorları yaşayanlara göre anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Ancak bu çalışmada SOFA skoru değerlendirilmemiştir. Ayrıca APACHE II ve SOFA skorlarının lenfosit sayısı ile karşılaştırılması yapılmamıştır.

Vogels ve ark. (2021) çalışmasında ise COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan 114 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 31'i ölüm ile sonuçlanmıştır. Ölen hastaların APACHE II skorlarını bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek saptamışlardır. Ancak Vogels ve ark. (2021) APACHE II yerine APACHE IV kriterlerini kullanmışlardır. Wilfrong ve ark. (2021) yaptıkları retrospektif çalışmada ise acil servise başvuran 128 COVID-19 hastasının 39'unun yoğun bakım ihtiyacı olmuş. Bu hastaların APACHE II skorlarının, SOFA skoruna göre daha prediktif olduğu belirtilmiştir. Ferrando ve ark. (2020) 663 COVID-19 yoğun bakım hastasıyla retrospektif olarak yaptıkları çalışmada ölen hastalarla kurtulan hastalar karşılaştırılmış. Ölen hastaların APACHE II skorları ve SOFA skorları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. APACHE II'deki her 5 puanlık artışın, bağımsız olarak mortaliteyi öngördüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Ferrando ve ark. (2020) yaptığı çalışmada olduğu gibi ölen hastaların APACHE II ve SOFA skorları anlamlı olarak yüksekti.

Zhou ve ark. (2021) retrospektif olarak 62 hasta ile yaptıkları çalışmada ağır hastalıklı olanların hastalık şiddeti, Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu (versiyon 7.0) tarafından yayınlanan "COVID-19'un Yönetimine İlişkin Kılavuz" temel alınarak sınıflandırıldı. Ağır hastalar ise solunum hızı ≥ 30 /dk olan dispne, oksijen saturasyonu ≤ 93 veya arteriyel kan oksijen kısmi basıncı (PaO_2)/oksijen konsantrasyonu (FiO_2) ≤ 40 kPa olanlar olarak tanımlanırken; kritik durumdaki hastalarda şu özelliklerden biri vardı: mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, şok veya yoğun bakım tedavisi gerektiren diğer organ yetmezliği. Bu

çalışmada daha yüksek SOFA skoru, yüksek APACHE II skoru ve başvuru sırasında lenfosit sayısının ($<1 \times 10^9/L$)'dan az olmasının ağır ve kritik vakalarda daha yaygın olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca SOFA skoru ve APACHE II skorlarının hastalığın ilerlemesini tahmin etmek için dikkate alınması gerektiğini belirtmişler ve yüksek SOFA düzeylerinin mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Zhou ve ark.'nın (2021) çalışmasına benzer olarak APACHE II ve SOFA skorlarının ölen hastalarda anlamlı yüksek olarak saptandı. Ancak lenfosit sayıları arasında anlamlı farklılık saptamamıştır. Bunun nedeninin lenfopeni yapabilecek nedenlerin bu çalışmalarda dikkate alınmamasına ve/veya bizim çalışmamızda yer alan hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Zou ve ark. (2020) tarafından yapılan bir retrospektif analizde ise APACHE II skoru >17 olmasının COVID-19 hastalarında mortaliteyi etkili bir şekilde öngördüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda APACHE II ve SOFA skorlarının hayatta kalma ve ölüm oranında eşik değerlerinin belirlenmesi ve geçerlilik ve güvenilirlikleri için ROC analizi yapıldı. APACHE II skoru ≥ 15.5 olan hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu saptandı. Ayrıca APACHE II skoru ≥ 15.5 mükemmel bir mortalite tahminine yol açtı (AUC = 0.938, $p < 0.001$). APACHE II skoru optimum eşik değeri %92.3 duyarlılık ve %80 özgüllük ile 15.5 olarak hesaplandı. SOFA skoru ≥ 4.5 olan hastaların ölüm oranlarının da yüksek olduğu saptandı. SOFA skoru ≥ 4.5 çok iyi bir mortalite tahminine yol açtı (AUC = 0.877, $p < 0.001$). SOFA skoru optimum eşik değeri %88.5 duyarlılık ve %75 özgüllük ile 4.5 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı yoğun bakım ünitesinde takibi yapılan 50 COVID-19 hasta ile yapılmış olmasının yanı sıra hastalığın mortalite ve ciddiyetini tahmin etmek için uzun zamandır yoğun bakımlarda kullanılan güvenle kullanılan APACHE II ve SOFA skorlarının lenfosit değerleri ile karşılaştırılmasıdır. Bunun yanı sıra bizim çalışmamızın bir diğer farkı yoğun bakıma alınan tüm hastaların medikal bilgileri retrospektif olarak dikkatlice taranmış olması ve hastaların lenfopeniye neden olabilecek herhangi bir hastalık ve/veya medikal tedavi alıyor olmamalarıdır. Bundan dolayı lenfopeninin mortaliteyle ilişkisinin olmadığını saptadık ($p > 0.05$).

Ayrıca normalde, APACHE II skoru 25 olduğunda mortalite oranı %25 iken, 35 puan ve üzerinde mortalite %80'lere kadar yükselmektedir (Knaus ve ark., 1985). Ancak bizim çalışmamız COVID-19 hastalarında bunun geçerli olmadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda APACHE II skoru ≥ 15.5 olması %92.3 duyarlılık ve %80 özgüllük ile hastalığın mortal seyredeceğini gösterdi. SOFA skorunun ise ≥ 4.5 olması da %88.75 duyarlılık ve %75 özgüllük ile hastalığın mortal seyredeceğini gösterdi.

Diğer yandan çalışmamızın bir diğer farkı çoklu lojistik regresyon modeliyle hayatta kalma ve ölüm oranlarını tahmin etmeye çalışmamızdır. Modelin tahmin yeteneğini değerlendirmek için Nagelkerke'nin R2 belirleme katsayısını kullandık. Bu model, hayatta kalma oranını %77.3 ve ölüm oranını %92.9 doğru tahmin etmekte olup; COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma giren hastalarda APACHE II skorunun ≥ 15.5 olmasının ve/veya SOFA skorunun ≥ 4.5 olmasının hayatta kalma ve ölüm oranları hakkında hekime bilgi verebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarla yaptığımız çalışmamızda, lenfopeninin hastalığın mortalite ile bir ilişkisinin olmadığını, APACHE II ve SOFA skorlarının mortaliteyi anlamlı olarak öngördüğü saptandı. Diğer çalışmalardan farklı olarak APACHE II skoru ≥ 15.5 olan hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu belirlendi. Aynı şekilde SOFA skoru ≥ 4.5 olan hastaların ölüm oranlarının da yüksek olduğu saptandı. Bunların yanısıra APACHE II skoru ≥ 15.5 mükemmel bir mortalite tahminine yol açtı (AUC = 0.938, $p < 0.001$). APACHE II skoru optimum eşik değeri %92.3 duyarlılık ve %80 özgüllük ile 15.5 olarak hesaplandı. SOFA skoru ≥ 4.5 çok iyi bir mortalite tahminine yol açtı (AUC = 0.877, $p < 0.001$). SOFA skoru optimum eşik değeri %88.5 duyarlılık ve %75 özgüllük ile 4.5 olarak hesaplandı. SOFA ve APACHE II skorlarını ele alarak çoklu lojistik regresyon modeli ise hayatta kalma oranını %77.3 ve ölüm oranını %92.9 doğru tahmin etmektedir. Nagelkerke R2 değeri, hayatta kalıp kalmama durumunu %64.6 oranında açıklayabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdullahi, A.M., Sarmast, S.T. (2020) Coronavirus Disease of the 2019 (Covid-19): Virology, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. *Journal of Diagnosis & Case Reports*, 1(2), pp.1-6.
- Adhikari, S.P., Meng, S., Wu, Y.J., Mao, Y.P., Ye, R.X., Wang, Q.Z. et al. (2020). Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*, 9(1), pp.29.
- Bouch, D.C., Thompson, J.P. (2008). Severity scoring systems in the critical ill. *Continuing Education in Anesthesia and Critical Care*, 8, pp.181-185.
- CDC COVID-19 Response Team (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(12), pp 343–346.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), pp.507–513.
- Chng, W. J., Lai, H.C., Earnest, A., Kuperan, P. (2005). Haematological parameters in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and laboratory haematology*, 27(1), pp.15–20.
- Chow, O., Barbul, A. (2014). Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration. *Advances in wound care*, 3(1), pp.46–53.
- Deng, Y., Liu, W., Liu, K., Fang, Y.Y., Shang, J., Zhou, L. et al. (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese medical journal*, 133(11), pp.1261–1267.
- El Zowalaty, M.E., Järhult, J.D. (2020). From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans - Call for a One Health approach. *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 9, 100124.
- Erensoy S. (2020). COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve Mikrobiyolojik Tanı Dinamikleri. *Mikrobiyol Bul*, 54, pp.497-509.
- Fan, B.E., Chong, V., Chan, S., Lim, G.H., Lim, K., Tan, G.B., et al. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*, 95(6), E131–E134.
- Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., et al. (2020). Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados*

- por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista española de anestesiología y reanimación*, 67(8), pp.425–437.
- Ferreira, F.L., Bota, D.P., Bross, A., Mélot, C., Vincent, J.L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286(14), pp.1754–1758.
- Gomes, T.L., Fernandes, R.C., Vieira, L.L., Schincaglia, R.M., Mota, J.F., Nóbrega, M. S., et al. (2019). Low vitamin D at ICU admission is associated with cancer, infections, acute respiratory insufficiency, and liver failure. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 60, pp.235–240.
- Gowrisankar, A., Priyanka, T., Banerjee, S. (2022). Omicron: a mysterious variant of concern. *European physical journal plus*, 137(1), pp.100.
- Graham R.L., Donaldson E.F., Baric R.S. (2013). A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 11(12), pp.836–848.
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., et al. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *The Journal of experimental medicine*, 202(3), pp.415–424.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Liang W.H. et al. (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 28;NEJMoa2002032.
- Hatipoğlu, H., Erkal, S., Türkmen, S., Engerek, N., Kurt, K., Şiraneci, R. (2011) Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları. *JOPP Derg*, 3(1), pp.5-11.
- He, X., Hong, W., Pan, X., Lu, G., Wei, X. (2021). SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm*, 2(4), pp.838–845.
- Hillman, R.S., Ault, K.A., Leporrier, M., Rinder H.M., (2012). *Klinik Uygulamada Hematoloji*. Lange Tıp Kitapları, V. Baskı. pp.258-259.
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extraprecautions/older-adults.html>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022.
- https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/inline-files/covid19_pandemi_raporu.pdf, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022.
- <https://www.indyturk.com/node/377301/sağlık/türk-tabipler-birliği/koronavirus-nedeniyle-403-sağlık-çalışanı-yaşamını-yitirdi>, Erişim tarihi: 22 Ocak 2022.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., and et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (London, England), 15;395(10223), pp.497-506.
- Jones, A.E., Trzeciak, S., Kline, J.A. (2009). The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical care medicine*, 37(5), pp.1649–1654.
- Kakimoto, K., Kamiya, H., Yamagishi, T., Matsui, T., Suzuki, M., Wakita, T. (2020). Initial investigation of transmission of COVID-19 among crew

- members during quarantine of a cruise ship. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 69(11), pp.312-313.
- Karcıoğlu Ö. (2020). COVID-19: Epidemiyolojik bilgilerimiz ve hastalığın dünyadaki gidişi. *Journal of ADEM*; 1(1), pp.55-70.
- Karim, S., Karim, Q.A. (2021). Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 398(10317), pp.2126–2128.
- Knaus, W.A., Zimmerman, J.E., Wagner, D.P., Draper, E.A., Lawrence, D.E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical care medicine*, 9(8), pp.591–597.
- Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), pp.818-829.
- Ko, H., Yan, M., Gupta, R., Kebbel, K., Maiti, A., Song, J., et al. (2019). Predictors of Survival in Patients with Advanced Gastrointestinal Malignancies Admitted to the Intensive Care Unit. *The oncologist*, 24(4), pp.483–490.
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S. et al. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), pp.215–220.
- Li, S.H., Hsieh, M.J., Lin, S.W., Chuang, L.P., Lee, C.S., Chiu, L.C., et al. (2020). Outcomes of severe H1N1 pneumoniae: A retrospective study at intensive care units. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 119(1 Pt 1), pp.26–33.
- Li, Y.Y., Wang, W.N., Lei, Y., Zhang, B., Yang, J., Hu, J. et al. (2020). Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, 43(5), pp.427–430.
- Lam, T.T., Jia, N., Zhang, Y.W., Shum, M.H., Jiang, J.F., Zhu, H.C. et al. (2020) Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), pp.282-285.
- Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q, Jones F.K., Zheng Q, Meredith H.R., et al. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), pp.577–582.
- Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q. et al (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*, 288(3), pp.335–344.
- Lian, J., Jin, X., Hao, S., Cai, H., Zhang, S., Zheng, L., et al. (2020). Analysis of Epidemiological and Clinical Features in Older Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outside Wuhan. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), pp.740–747.
- Lippi G., Plebani M. (2020a). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 58(7), pp.1131-1134.

- Lippi, G., Plebani, M. (2020b). The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), pp.1063–1069.
- Lippi, G., Plebani, M. (2020c). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), pp.1131–1134.
- Liu, Y., Yan, L.M., Wan, L., Xiang, T.X., Le, A., Liu, J.M. et al. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(6), pp.656–657.
- Malik, Y.S., Sircar, S., Bhat, S., Sharun, K., Dhama, K., Dadar, M. et al. (2020). Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *The veterinary quarterly*, 40(1), pp.68–76.
- Mina, A., van Besien, K., Platanias, L.C. (2020). Hematological manifestations of COVID-19. *Leukemia & lymphoma*, 61(12), pp.2790–2798.
- Moreno, R.P., Nassar, A.P. (2017). Is APACHE II a useful tool for clinical research?. O APACHE II é uma ferramenta útil para pesquisa clínica?. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 29(3), pp.264–267.
- Özdemir, Ö. (2019). Günlük Klinik Rutinde Sık Kullanılan Basit Laboratuvar Testlerinden (Primer) İmmün Yetmezlik Hastalığına Yaklaşım. *Güncel Pediatri*, 17 (1), pp.157-169.
- Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L., Wang, Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(4), pp.411–412.
- Puah, S.H., Young, B.E., Chia, P.Y. Ho, V.K., Loh J., Gokhle R.S. et al. (2021). Clinical features and predictors of severity in COVID-19 patients with critical illness in Singapore. *Sci Rep* 5;11(1), pp.7477.
- Ramkumar, R., Rani, D., Bhattacharjee, S., Aggarwal, R., Soni, K. D., Aravindan, A. et al. (2021). Epidemiology and clinical characteristics of COVID- 19 patients requiring critical care in a Tertiary care teaching hospital. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 37(3), pp.366–370.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), pp.846–848.
- Sadaka, F., EthmaneAbouElMaali, C., Cytron, M.A., Fowler, K., Javaux, V.M., O'Brien, J. (2017). Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *Journal of clinical medicine research*, 9(11), pp.907–910.
- Sam, K.G., Kondabolu, K., Pati, D., Kamath, A., Pradeep Kumar, G., Rao, P.G. (2009). Poisoning severity score, APACHE II and GCS: effective clinical indices for estimating severity and predicting outcome of acute organophosphorus and carbamate poisoning. *Journal of forensic and legal medicine*, 16(5), pp.239–247.

- Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA, 323(22), pp. 2249-2251
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 315(8), pp.801–810.
- Şirin, M.C., Çetin, S.E., Arıdoğan B.C. (2021). SARS-COV-2 Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı. Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg, (özelsayı-1), pp137-145 doi: 10.17343/sdutfd.906925
- T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Erişim tarihi: 22 Ocak 2022).
- Tee, Y. S., Fang, H.Y., Kuo, I.M., Lin, Y.S., Huang, S.F., Yu, M.C. (2018). Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. Medicine, 97(7), e9654.
- Ünal, İ., Gereklioğlu, Ç., Bozdemir, N. (2020). Dünyada ve Türkiye'de COVID-19: Epidemiyolojik Veriler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 29(Özel Sayı), pp.2-10.
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D.H., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B.N. et al.(2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. The New England journal of medicine, 382(16), pp.1564–1567.
- Vogels, Y., Pouwels, S., van Oers, J., Ramnarain, D. (2021). Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. Cureus, 13(4), e14442. <https://doi.org/10.7759/cureus.14442>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. et al. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323(11), pp.1061–1069.
- Weng, C.H., Hu, C.C., Lin, J.L., Lin-Tan, D.T., Huang, W.H., Hsu, C.W., et al. (2012). Sequential organ failure assessment score can predict mortality in patients with paraquat intoxication. PloS one, 7(12), e51743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051743>
- WHO (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. [https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Jan 22, 2022).
- Wilfong, E.M., Lovly, C.M., Gillaspie, E.A., Huang, L.C., Shyr, Y., Casey, J.D. (2021). Severity of illness scores at presentation predict ICU admission and mortality in COVID-19. Journal of emergency and critical care medicine (Hong Kong, China), 5, 7. <https://doi.org/10.21037/jeccm-20-92>
- World Health Organization (2022). Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (accessed Jan 22, 2022).

- Worldometer. Reported Cases and Deaths by Country or Territory
<https://www.worldometers.info/coronavirus/>(Accessed on January 22, 2022).
- Wu, D., Wu, T., Liu, Q., Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International journal of infectious diseases :IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, pp.44–48.
- Wu, Z., McGoogan, J.M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), pp.1239–1242.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6485), pp.1444–1448.
- Yan, Y., Chang, L., Wang, L. (2020). Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in medical virology*, 30(3), e2106.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2106>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H. et al. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), pp.475–481.
- Yeşilbağ, K., Aytoğru, G. (2020). Coronavirus host divergence and novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak. *Clinical and Experimental Ocular Trauma and Infection*, 2(1), pp.6-14.
- Zhang, G., Zhang, J., Wang, B., Zhu, X., Wang, Q., Qiu, S. (2020). Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respiratory research*, 21(1),74. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8>
- Zhang, X., Wu, S., Wu, B., Yang, Q., Chen, A., Li, Y. et al. (2021). SARS-CoV-2 Omicron strain exhibits potent capabilities for immune evasion and viral entrance. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 430.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00852-5>
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y. et al. (2020). Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), pp.2027–2034.
- Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Deng, Y. et al.(2020). Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 96, pp.131–135.
- Zheng, HY., Zhang, M., Yang, C.X., Zhang N., Wang, X.C., Yang, X.P. et al. (2020) Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in

peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 17, pp.541–543

Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W. et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), pp.270–273.

Zhou, S., Xu, J., Sun, W., Zhang, J., Zhang, F., Zhao, X., et al (2021). Clinical Features for Severely and Critically Ill Patients with COVID-19 in Shandong: A Retrospective Cohort Study. *Therapeutics and clinical risk management*, 17, pp.9–21.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), pp.727–733.

Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z. et al. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*, 382(12), pp.1177–1179.

Zou, X., Li, S., Fang, M., Hu, M., Bian, Y., Ling, J., Yu, S., et al (2020). Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*, 48(8), e657–e665.

EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI						
Toplantı Tarihi	02.04.2021	Toplantı Numarası	2021/4	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu 2011-KAEK-2
220- Prof. Dr. Tulay KÖKEN' in sorumluluğunda yürütülecek olan "Covid-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesi'nde Takip Edilen Hastalarda Lenfopeni ile Hastalığın Ciddiyeti Arasındaki ilişkinin Araştırılması" konulu <u>Girişimsel Olmayan</u> Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılar a ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi. 02.04.2021 Dr. Öğr. Üyesi Evrin Suna ARIKAN Raportör						

EK-2 İNTİHAL RAPORU

COVID-19 HASTALIĞI NEDENİYLE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA LENFOPENİ İLE HASTALIĞIN CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 12	% 5	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	9lib.net İnternet Kaynağı	% 1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	saglikokuryazarligidergisi.com İnternet Kaynağı	% 1
6	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
8	dergipark.Org.Tr İnternet Kaynağı	<% 1