

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI (NLR), TROMBOSİT-
LENFOSİT ORANI (PLR) VE MONOSİT-LENFOSİT
ORANLARI (MLR), EOZİNOPENİ SIKLIĞI VE BUNLARIN
SEYRİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif YÜCESU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Münci YAĞCI

ANKARA
EYLÜL 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ NÖTROFİL-
LENFOSİT ORANI (NLR), TROMBOSİT-LENFOSİT ORANI (PLR) VE
MONOSİT-LENFOSİT ORANLARI (MLR), EOZİNOPENİ SIKLIĞI VE
BUNLARIN SEYRİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif YÜCESU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A. Münci YAĞCI

ANKARA

EYLÜL 2021

Adı ve Soyadı	Elif Yücesu
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

UZMANLIK TEZİNİN ADI: COVID-19 Tanılı hastalarda tanı anındaki nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranları (MLR), eozinopeni sıklığı ve bunların seyrine etki eden faktörlerin retrospektif analizi

JÜRI KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Elif Yücesu'nun "COVID-19 Tanılı hastalarda tanı anındaki nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranları (MLR), eozinopeni sıklığı ve bunların seyrine etki eden faktörlerin retrospektif analizi" isimli isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRI ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Müncl Yağcı

ÜYE
Prof. Dr. Zübeyde Nur Özkurt

ÜYE
Doç. Dr. Ebru Koca

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve bana hep destek olan sevgili anne ve babama ve kardeşime,

Bana her alanda tam özgürlük sağlayarak kendimi geliştirmem konusunda büyük katkı sağlayan ve bu anlamda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Münici Yağcı'ya,

Asistanlık eğitimim süresince eğitimime katkısı bulunmuş İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. İlhan Yetkin, Prof. Dr. Turgay Arınsoy, Prof. Dr. Gülbin Aygencel Bıkmaz ve diğer tüm değerli hocalarıma,

Tezimin istatistik aşamasında büyük yardımı dokunan Dr. Dilek Yapar'a, diğer aşamalarda yol gösterici olan ve manevi desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Şeyma Yıldız'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreç boyunca hayatını kaybeden kedilerim Ebru ve Zeytin'e, halen aramızda olan kedilerim Miço ve Tarçın'a günümü şenlendirdikleri için teşekkür ederim.

Tez süreci boyunca son derece üzdüğüm ve yıprattığım kendime ise teşekkür ve özrü borç bilirim.

Araş. Gör. Elif Yücesu
Eylül 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Koronavirüs	4
2.1.1 Epidemiyoloji	5
2.1.2 Kaynak.....	6
2.1.3 Bulaşma	6
2.1.4 Klinik Özellikler.....	8
2.1.5 Laboratuvar Testleri	9
2.1.6 Vaka Tanımı	9
2.1.7 Hastalık Şiddeti	10
2.1.8 COVID-19 Tedavisi	13
2.2 İmmunopatogenez.....	24
2.3 Prognoz ve Riskin belirlenmesi	28
2.4 Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler	29
2.4.1 Nötropeni, NLR ve d-NLR.....	29

2.4.2	Lenfositler ve Lenfopeni	30
2.4.3	Eozinofiller ve Eozinopeni.....	30
2.4.4	Monositler ve Monosit - Lenfosit Oranı (MLR)	32
2.4.5	Trombositler, Trombositopeni ve Trombosit- Lenfosit Oranı (PLR)	32
2.4.6	Diğer Belirteçler	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1	Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama	34
3.2	Çalışmada Kullanılan Parametreler	35
3.3	İstatistiksel Yöntem	35
3.4	Etik Kurul Onayı.....	36
4.	BULGULAR.....	37
4.1	Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anı Klinik Özellikleri.....	37
4.2	Yoğun Bakımda Yatış Durumuna Göre Verilerin İncelenmesi.....	39
4.3	Hastalık Şiddetine Göre Verilerin İncelenmesi	45
4.4	Hastalık Seyrine Göre Verilerin İncelenmesi	50
4.5	Prognostik Faktörlerin İncelenmesi.....	51
5.	TARTIŞMA	55
6.	SONUÇLAR	64
7.	KAYNAKLAR	66
8.	ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMALAR

ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin converting enzyme-2)
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu.
CRP	: C-reaktif protein
ELR	: Eozinofil-lenfosit oranı
HFNC,	: High-Flow Nasal Cannula/Oxygen (yüksek akımlı nazal
HFNO	kanül/oksijen)
ICTV	: International Committee on Taxonomy of Viruses
Ig	: immunoglobulin
ITP	: Immün trombositopenik purpura
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MLR	: Monosit-lenfosit oranı
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
NET	: Nötrofil ekstraselüler tuzak (Neutrophil extracellular trap)
NIMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
NLR ve	: Nötrofil-lenfosit oranı ve derive nötrofil-lenfosit oranı
dNLR	
OAB	: Ortalama arter basıncı
PLR	: Trombosit-lenfosit oranı
rRT-PCR	: Real-time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu)
SARI	: (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları)
SKB	: Sistolik kan basıncı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2 virion yapısı	5
Şekil 2. Kaynak ve bulaşma yolları.....	7
Şekil 3. Çalışma grubunun seçilmesi.	34
Şekil 4. COVID-19 hastalarının yatış süresi	51
Şekil 5. Optimal eşik değerlerinin belirlenmesi	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19'un farklı sistemlerdeki etkileri.	8
Tablo 2. Sağlık Bakanlığı Rehberine göre olası ve kesin vaka tanımları.....	10
Tablo 3. Sağlık Bakanlığı Rehberine göre hastalık şiddeti ve yaklaşım önerileri. 11	
Tablo 4. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması (DIC) için International Society on Thrombosis and Haemostasis (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği- ISTH) Kriteri.	21
Tablo 5. Aktif olarak uygulanmakta olan COVID-19 aşılı.	23
Tablo 6. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.	38
Tablo 7. COVID-19 tedavileri alan hasta sayıları ve yüzdeleri.	39
Tablo 8. Yoğun bakım yatış durumuna göre hastaların genel demografik özelliklerinin karşılaştırılması.	40
Tablo 9. Yoğun bakım yatış durumuna göre COVID-19 klinik durumu ve tedavilerin karşılaştırılması.	41
Tablo 10. Yoğun bakım yatış durumuna göre COVID-19 tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-1.....	43
Tablo 11. Yoğun bakım yatış durumuna göre COVID-19 tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-2.....	44
Tablo 12. Yoğun bakım yatış durumuna göre 50 yaş üstü olma durumu ve sitopeniler.	45
Tablo 13. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre hastaların genel demografik özelliklerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 14. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre yatış durumu ve tedavilerin karşılaştırılması.	46
Tablo 15. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre 50 yaş üstü olma durumu ve sitopeniler.	47
Tablo 16. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-1	48
Tablo 17. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-2	49

Tablo 18.Tablo 15.1- Yoğun bakım yatış durumuna etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	53
Tablo 19. Hastalık şiddetine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	54



ÖZET

Çin'in Vuhan şehrinde başlayan ve halen etkisini sürdüren COVID-19, çok geniş klinik çeşitliliğe sahiptir. Çok hızla ilerleme gösterebiliyor olması nedeniyle şiddetli hastalığı erken tanıma ihtiyacı doğmuş, hızlı ve ucuz belirteçler daha büyük önem kazanmıştır. Hastalığın hafif veya ağır seyredeceğini erken öngörebilmek için pek çok belirteç üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmanın amacı nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (LMR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), eozinofil-lenfosit oranı (ELR), lenfosit, eozinofil sayısı, CRP, ferritin gibi parametrelerin COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacı ve hastalık şiddetine göre farklılık gösterip göstermediğini incelemektir.

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Mayıs 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında COVID-19 PCR pozitifliği nedeni ile yatarak tedavi gören ve çalışma kriterlerini sağlayan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Çalışma verileri hastane elektronik sisteminden elde edilmiş olup demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları kaydedilmiştir. Sonlanım noktaları olarak yoğun bakım ihtiyacı ve şiddetli hastalık seçilmiştir.

COVID-19 hastalığında tanı anındaki yüksek NLR şiddetli hastalık ve yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkili bulunmuştur ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Yüksek PLR ve MLR'nin şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiş ($p<0,001$ ve $p=0,003$) ancak yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkisi gösterilememiştir ($p=0,051$ ve $p=0,133$). Eozinopeni, yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkili ($p=0,001$) ve şiddetli hastalık

yönünden bağımsız risk faktörü (OR=4,217; %95 GA=1,196-14,875; p=0,025) olarak değerlendirilmiştir. Düşük ELR hem şiddetli hastalık hem yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkili bulunmuştur (p<0,001 ve p=0,004). Hastalık seyrinde trombosit, fibrinojen, CRP ve ferritin değerlerinde ilk 7 günde anlamlı artış mevcuttur. Tanı anındaki yüksek CRP ve ferritin düzeylerinin yoğun bakım ihtiyacı açısından bağımsız risk faktörleri oldukları gösterilmiştir (CRP için OR=15,71; %95 GA=1,93-127,57; p=0,01; ferritin için OR=12,8; %95 GA=1,62-101,16; p=0,016).

Rutin hemogram değerlerinden elde edilen NLR, ELR, PLR ve MLR şiddetli hastalığı öngörmek için faydalı olabilir. Eozinopeni, yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkili ve şiddetli hastalık yönünden bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Hastalık seyrinde ilk 7 günde trombosit, fibrinojen, CRP ve ferritin takipte kullanılabilir. Tanı anındaki CRP ve ferritin yoğun bakım ihtiyacı açısından bağımsız risk faktörleridir. Tüm bu belirteçlerin güvenilirliği ve uygun eşik değerlerin belirlenmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, NLR, ELR, MLR, PLR, Eozinopeni

ABSTRACT

COVID-19, which started in Wuhan, China and is still ongoing, has a very wide clinical spectrum. Since it can progress very rapidly, the need for early diagnosis of severe disease has arisen, and fast and inexpensive markers have gained greater importance. Many markers are being studied in order to predict the severe disease at admission. The aim of this study is to investigate whether parameters such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (LMR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), eosinophil-lymphocyte ratio (ELR), lymphocyte, eosinophil count, CRP, ferritin in patients with COVID-19 differ according to the need for intensive care and the severity of the disease.

Patients over the age of 18 who were hospitalized in Gazi University Research and Practice Hospital between May 2020 and July 2020 due to COVID-19 PCR positivity and met the study criteria were included in this study. Study data were obtained from the medical records, and demographic characteristics and laboratory results were recorded. The need for intensive care and severe illness were chosen as endpoints.

NLR at the time of diagnosis in COVID-19 disease was associated with severe illness and need for intensive care ($p=0.003$ and $p<0.001$). Elevated PLR and MLR were shown to be associated with severe disease ($p<0.001$ and $p=0.003$), but not with the need for intensive care ($p=0.051$ and $p=0.133$). Eosinopenia was associated with the need for intensive care ($p=0.001$) and was

evaluated as an independent risk factor for the severe disease (OR=4.217; 95% CI=1.196-14.875; $p=0.025$). Low ELR was associated with both severe illness and need for intensive care ($p<0.001$ and $p=0.004$). In the course of the disease, there is a significant increase in platelet, fibrinogen, CRP and ferritin values in the first 7 days. Elevated CRP and ferritin at diagnosis have been shown to be independent risk factors for the need for intensive care (for CRP OR=15.71; 95% CI=1.93-127.57; $p=0.01$; for ferritin OR=12.8; % 95 CI=1.62-101.16; $p=0.016$).

NLR, ELR, PLR and MLR obtained from routine hemogram values may be useful to predict severe disease. Eosinopenia was related to the need for intensive care and evaluated as an independent risk factor for the severe disease. Platelets, fibrinogen, CRP and ferritin can be used in the first 7 days of the disease course. CRP and ferritin at the time of diagnosis are independent risk factors for the need for intensive care. More studies are needed on the reliability of all these markers and the determination of appropriate threshold values.

Keywords: COVID-19, NLR, ELR, MLR, PLR, Eosinopenia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, toplumda hafif solunum yolu enfeksiyonundan Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen bir virüs ailesidir. Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana ve hayvandan insana geçebilen pek çok alt türü mevcuttur (1).

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin ofisi tarafından Çin'in Vuhan şehrinde etiyolojisi açıklanamayan pnömoni vakaları bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de bu vakalara yol açan etken olarak yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) tanımlanmıştır. Daha sonra virüsün adı SARS-CoV-2, yol açtığı enfeksiyonun adı ise COVID-19 olarak adlandırılmıştır (2).

Enfeksiyonun kaynağı henüz tespit edilememiş olmakla beraber Vuhan kentindeki deniz ürünleri satış pazarında satılan vahşi hayvanlar olduğu düşünülmektedir (3, 4). İnsandaki inkübasyon süresi 2-14 gün arası değişmektedir. Hastalık esas olarak damlacık yoluyla (hasta bireylerin öksürme veya hapşıрма yolu ile ortaya çıkan damlacıkların 1 metre mesafedeki kişilerin ağız, burun, göz mukozasına sıçraması), daha az olarak da temas yolu ile (virüs içeren yüzeylere dokunma ve sonrasında ellerin ağız, burun ve göz mukozasına teması ile) bulaşmaktadır. Hastalığın semptomatik olmasından 1-2 gün öncesinden başlayarak semptom sonrası 14.güne kadar bulaştırıcılığın

sürebileceği tahmin edilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu en sık ateş, öksürük ve solunum güçlüğüne neden olur. Hastalarda asemptomatik seyirden ağır pnömoni ve çoklu organ yetmezliğine varan geniş spektrumda kliniğe yol açabilmektedir (5).

Kısa sürede tüm dünyaya yayılan bu viral enfeksiyon 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel salgın (pandemi) olarak tanımlanmıştır. Dünya üzerinde COVID-19 şu ana kadar 150 milyondan fazla insanı etkilemiş ve 3 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmıştır. İlk vakanın 11 Mart 2020’de görüldüğü ülkemizde de resmî sayılara göre 5 milyonun üzerinde insan etkilenmiş ve 40 binin üzerinde insan hayatını kaybetmiştir ve bu sayılar halen artmaya devam etmektedir (6, 7).

Nötrofil-lenfosit oranı (neutrophil-lymphocyte ratio-NLR), trombosit-lenfosit oranı (platelet-lymphocyte ratio-PLR), monosit-lenfosit oranı (monocyte-lymphocyte ratio-MLR) ve eozinofil-lenfosit oranı (ELR); tam kan sayımındaki ilgili değerlerin birbirine bölünmesiyle elde edilen oransal parametrelerdir. Bir inflamatuvar durum belirteci olarak prognostik öneme sahip oldukları viral pnömoniler dahil olmak üzere enfeksiyöz hastalıklarda (8), malignitelerde (9, 10), kardiyovasküler hastalıklarda (11, 12), romatolojik hastalıklarda (13), diabetes mellitus (14) ve hemodiyaliz hastaları (15) gibi pek çok farklı populasyonda gösterilmiştir.

COVID-19 klinik spektrumunun çok geniş olması ve çok hızla ilerleme gösterebiliyor olması şiddetli hastalığı erken tanıma ihtiyacı doğurmuştur. Vaka

sayıları hızla artış gösterirken hızlı ve ucuz belirteçler daha büyük önem kazanmıştır. Pandeminin erken dönemlerindeki verilerden yola çıkan Çin kaynaklı araştırmalar başvuru anında yüksek nötrofil-lenfosit oranının artmış hastalık şiddeti ve azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğunu ve bu oransal parametrenin prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (16, 17). Ayrıca dünya genelinde COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda eozinopeni sıklığında artış olduğunu ve hastalık şiddetini göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak eozinopeninin ve ELR'nin prognostik değeri halen tartışmalıdır (18-20). Bu çalışmanın amacı COVID-19 seyri sırasında tam kan sayımındaki oransal parametreleri, eozinopeni sıklığını ve seyrini incelemektir.

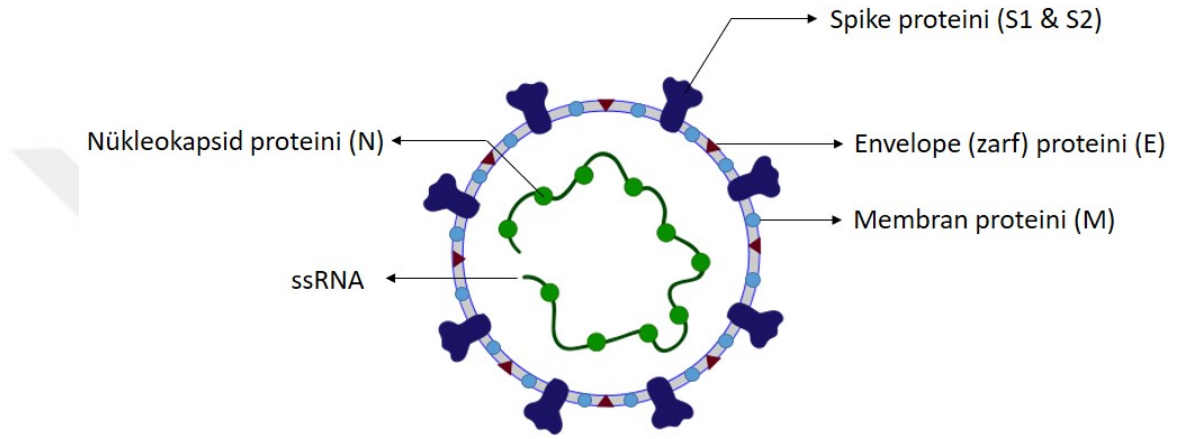
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koronavirüs

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermez ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuk benzeri çıkıntılar bulunur. Bu çıkıntıların taç benzeri görüntüsünden dolayı Latince taç anlamına gelen “corona” sözcüğünden yola çıkılarak *Coronavirus* (taçlı virüs) adı verilmiştir (5).

Coronavirus’lar, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* altailesi içinde yer almaktadırlar. *Orthocoronavirinae* altailesinde dört cins bulunur (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, ve *Deltacoronavirus*), ve SARS-CoV ile SARS-CoV-2 *Betacoronavirus* cinsinin üyeleridir. Bir virion 4 temel yapısal protein içerir: nükleokapsid (N) proteini, membran (M) proteini, zarf (=envelope) (E) proteini ve spike (S) proteini (Şekil 1). Nükleokapsid (N) proteini viral RNA replikasyonunda ve konağın immün yanıtında, ayrıca virüsün hücreye giriş ve hücreden çıkışında rol alır. S glikoproteini konak hücre membranında bulunan ACE2’ye bağlanarak virüsün konak hücreye tutunmasını ve füzyonunu (birleşme) sağlar ve lenfositler tarafından tanınarak nötralizan antikor üretimini uyarır. M (membran) proteini konağın hücre membranının yeni virüs üretiminde kullanılmasında rol oynar. E (envelope= zarf) proteininin rolü net olarak bilinmemekle beraber virüsün hücreye girişi ve hücreden çıkışında rol

oynadığı ve M proteininin konak hücre membranındaki işlevine yardımcı olduğu düşünülmektedir (21).



Şekil 1. SARS-CoV-2 virion yapısı

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömöni vakaları görüldüğü bildirilmiştir. 31 Aralık 2019 ve 3 Ocak 2020 tarihleri arasında benzer özellikte toplam 44 vaka Çin kaynakları tarafından Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus olarak tanımlanmış ve 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır. 12 Ocak 2020'de vakaların Wuhan kentindeki Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış pazarı etrafında kümelendiği açıklanmıştır. 13 Ocak 2020'de ise Çin dışından ilk vaka Tayland'dan bildirilmiştir. 31 Ocak 2020

tarihinde DSÖ tarafından yeni koronavirus enfeksiyonu uluslararası tehdit olarak ilan edilmiştir. 11 Şubat 2020’de virüsün ismi ICTV tarafından SARS-CoV-2 olarak, hastalığın ismi ise DSÖ tarafından COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Dünya üzerinde vakaların görüldüğü ülke sayılarının hızla artmasıyla 11 Mart 2020’de DSÖ COVID-19’u pandemi olarak ilan etmiştir (5, 21, 22).

Ülkemizde ilk COVID-19 vakası resmi açıklamalara göre 11 Mart 2020’de saptanmıştır ve hızla artış göstererek 5 milyonun üzerinde vakaya ve 40 binin üzerinde ölüme yol açmıştır (6, 7).

2.1.2 Kaynak

SARS-CoV-2’nin kaynağı halen tartışmalıdır. İlk vakaların Vuhan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış pazarı etrafında kümelenmesiyle kaynak araştırma çalışmaları da bu bölgede yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalar bir yarasa türü olan *Rhinolophus affinis*’te görülen bat-CoV (RaTG13) ve pangolin *Manis javanica*’da görülen koronavirüsler ile olan benzerliklerinden dolayı bu hayvanlardan insanlara geçiş yapmış olabileceği düşünülmektedir (22, 23).

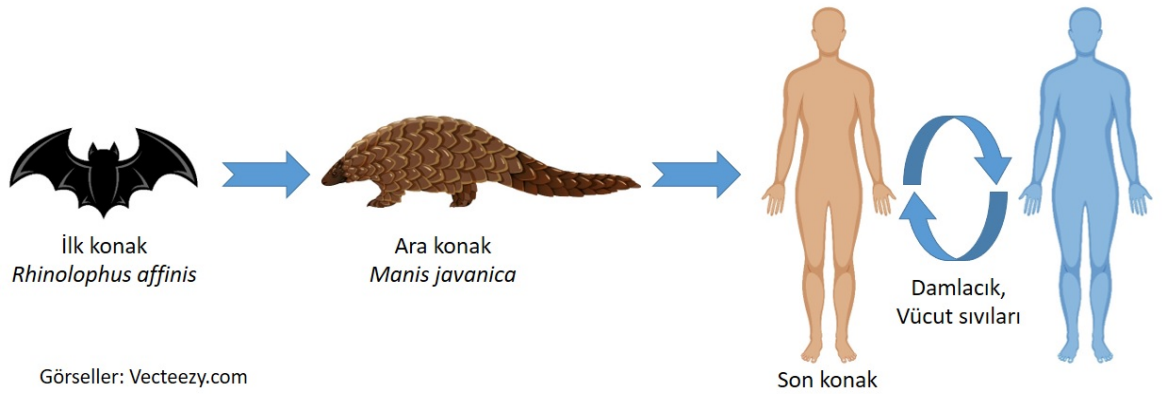
2.1.3 Bulaşma

Bir zoonoz olmasına karşın SARS-CoV-2’nin temel bulaşma yolu insandan insana gerçekleşmektedir. En sık damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca damlacıklara el ile temas edildikten sonra ağız, burun veya göz mukozasına temas edilmesi ile de bulaş mümkündür. Dışkı örneklerinde virüse

rastlanmış olsa da fekal yolla bulaş olup olmadığı tam olarak netleşmemiştir. Gebelik sırasında enfeksiyon geçirenlerde intrauterin geçiş şu ana kadar gösterilmemiştir (22).

İnkübasyon periyodu 1-19 gün arasında değişmekle beraber ortalanca süre farklı çalışmalarda 4,8 gün (5); 5,2 gün; 5,1 gün ve 4 gün olarak bulunmuştur (22).

Bulaştırıcılık süresi ise tam olarak bilinmemektedir. Semptom başlangıcından günler önce bulaşıcı olduğu gösterilmiştir. Semptomların sona ermesine rağmen virüs atılımı viral yüke bağlı olarak uzun süre devam edebilmektedir (22).



Şekil 2. Kaynak ve bulaşma yolları

2.1.4 Klinik Özellikler

Enfeksiyonun en sık belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilmektedir (5).

Tablo 1. COVID-19'un farklı sistemlerdeki etkileri.

Sistem	Semptom ve Bulgular	Sistem	Semptom ve Bulgular
Pulmoner	Pnömoni Pulmoner fibrozis Hipoksik solunum yetmezliği ARDS Pnömotoraks Pnömomediastinum	Kardiyovasküler	Myokard enfarktı Akut koroner sendromlar Myokardit Aritmi Kardiyomyopati Kardiyojenik şok
Hematolojik	Lenfopeni Lökopeni Trombositopeni Nötrofili Tromboz ve emboli	Gastrointestinal	Diyare Bulantı- kusma Karın ağrısı İştahsızlık
Hepatobiliyer	Transaminaz yüksekliği Kolanjiyopati	Endokrinolojik	Anormal kan glukoz değerleri Öglisemik ketoz Diyabetik ketoasidoz
Renal	Akut böbrek hasarı Proteinüri Hematüri Elektrolit bozuklukları (hiperkalemi, hiponatremi) Metabolik asidoz	Nörolojik	Koku ve tat kaybı Baş ağrısı İnme Hareket bozuklukları Nöbet Toksik metabolik ensefalopati
İnflamatuvar	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) Guillain-Barré sendromu Pediatrik İnflamatuvar Multisistemik Sendrom (çocuklarda)	Cilt	Döküntü Ürtiker Livedo retikularis

2.1.5 Laboratuvar Testleri

COVID-19 olgularının doğrulaması gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PZR) gibi bir NAAT (Nükleik Asit Amplifikasyon Testi) ile virüs RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile yapılabilir.

Ayrıca serolojik cevabı belirlemek için, ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri de kullanılmaktadır. COVID-19 geçirenlerde genel olarak belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Bu nedenle serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. İlk antikor yanıtı (IgM) 6-7 günden sonra başlamakla birlikte çoğu hastada antikor pozitifliği semptomların başlamasından yaklaşık 10 gün sonra gelişmektedir (24). Tespit edilen antikorların bağışıklık sağlama düzeyi ve ne kadar süreyle tespit edilebileceği (IgG) bugün için kesin belli değildir. Serolojik testler klinik uyumlu ancak PZR ile tanı doğrulanamamış vakalarda tanıya yardımcı olarak; hasta izleme ve değerlendirmede ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (5).

2.1.6 Vaka Tanımı

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan rehberde yapılan COVID-19 vaka tanımı aşağıdaki tablodaki gibidir:

Tablo 2. Sağlık Bakanlığı Rehberine göre olası ve kesin vaka tanımları.

Olası vaka
• Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE • Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE • Semptom başlangıcından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temaslısının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü
VEYA
• Tipik semptom ve bulgulardan en az biri VE • Semptom başlangıcından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden
VEYA
• Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE • Hastanede yatış gerekliliği (SARI)* VE • Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
VEYA
• Tipik semptom ve bulgulardan en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.
Kesin vaka
» Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

**SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu): son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış ihtiyacı*

2.1.7 Hastalık Şiddeti

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine göre hastalık şiddeti aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır:

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı Rehberine göre hastalık şiddeti ve yaklaşım önerileri.

Komplike olmamış hasta	a. Ateş, myalji, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum distressi olmayan (solunum sayısı <24/dakika, SpO₂ > %93) VE b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal	• Antiviral tedavi • Ayaktan takip • Klinik kötüleşme halinde hastaneye yeniden başvuru Test sonucu pozitif saptananlardan • Kliniği düzelenler izole olarak tedavi süresini tamamlar. • Kliniği devam eden veya kötüleşen hastalar hastaneye yatırılarak izlenir. Test sonucu negatif saptananlardan • Kliniğin devam etmesi veya yeni semptomların gelişmesi halinde hastaneye yeniden başvuru
Hafif-orta seyirli pnömoni	a. Tipik semptomları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO₂>90, VE b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu	• Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/μl veya CRP > 10 x Normal değer üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan VE • Takipne ve hipoksi olmayan VE • Akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar; hastane dışında izole edilebilir.* • Antiviral tedavi • Ayaktan takip** • Klinik kötüleşme halinde hastaneye yeniden başvuru
Ağır pnömoni	a. Tipik semptomları olup, takipnesi (≥30/dk) mevcut, oda havasında SpO₂≤%90 olan VE b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu	• Hastanede yatırılarak takip • Antiviral tedavi • Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirme*** Test sonucu pozitif saptananlardan • Kliniği düzelenler tedavi süresini tamamlar ve taburcu olduktan sonra önerilen süre boyunca izole edilir. • Kliniği devam eden veya kötüleşen hastalar diğer tedavi seçenekleri açısından yoğun bakım tedavi önerileri ile değerlendirilir. Test sonucu negatif saptananlardan • 24 saat sonra tekrar PCR örneği alınır, İkinci PCR (-) ise alternatif tanımlar değerlendirilir. İkinci PCR (+) ise COVID-19 tedavisine devam eder.

*Tablodaki ölçütlere uymayan ve özellikle solunum sayısı ≥ 24 /dk olan, oda havasında SpO₂ düzeyi $\leq$ %93 olan hastaların yatırılarak izlenmesi önerilmektedir.

**Evde izlem kararı alınan hafif-orta seyirli pnömoni olgularından ≥ 65 yaş olanlar, immunosupresif hastalar (HIV'le enfekte, transplantasyon yapılmış

olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar), malignite, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM gibi komorbiditesi olanlar, obezler, sigara içicisi ve gebelerde takibin daha yakından yapılması önerilir.

***Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar:

- Dispne ve solunum distressi olan
- Solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ olan
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $\text{SpO}_2 < \% 90$ veya $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ olan
- Hipotansiyon ($\text{SKB} < 90 \text{ mmHg}$ ve olağan SKB dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve $\text{OAB} < 65 \text{ mmHg}$, taşikardi $> 100/\text{dk}$)
- Akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde akut bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi varlığı
- Laktat $> 2 \text{ mmol}$
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bulguları

2.1.8 COVID-19 Tedavisi

COVID-19'un hızla yayılarak çok sayıda ölüme yol açması tedavi geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. İlaç çalışmaları sürse de günümüzde halen doğrudan COVID-19'a yönelik bir tedavi mevcut değildir. Yeni bir ilaç geliştirmenin yıllar süreceği göz önünde bulundurulduğunda bu durum başka amaçlarla hali hazırda kullanılmakta olan ilaçların COVID-19 tedavisi için kullanılıp kullanılmayacağı konusunda arayışa yöneltmiştir (25). Salgının başından beri farklı merkezlerce farklı tedaviler denenmiştir ve zamanla elde edilen bilgiler doğrultusunda çeşitli değişiklikler yapılmıştır ve halen yapılmaya devam etmektedir.

2.1.8.1 Antiviral Tedaviler

Klorokin, Hidroksiklorokin ve Azitromisin: Birer antiprotozoal ve antiinflamatuvar ilaç olan klorokin ve hidroksiklorokinin immünomodulator özellikleri, DNA ve RNA polimeraz gibi viral enzimlerin inhibisyonu, hücre membranındaki ACE2 reseptörünün inhibisyonu gibi mekanizmalar üzerinden antiviral etkinlikleri olduğu bilindiğinden COVID-19'da da etkili olabileceği öne sürülmüş ve pandeminin erken dönemlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Bir makrolid antibiyotik olan azitromisin de hidroksiklorokinin etkinliğini artırdığından ikisinin kombine kullanımı da denenmiş tedavi kombinasyonlarından. Ancak tedavide fayda gösterilememiş olması ve ilaç etkileşimlerinin fazla olması nedeniyle başta kardiyak olmak üzere sıklıkla yan etkilerin bildirilmesiyle bu ilaç grubundan uzaklaşmıştır (26). T.C. Sağlık Bakanlığı kılavuzlarından da 7 Mayıs 2021 tarihinde çıkarılmıştır.

Lopinavir-Ritonavir: HIV-1 tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü-sitokrom p450 inhibitörü kombinasyonudur. COVID-19 tedavisinde belirgin faydası gösterilmediği için kullanımı pek çok ülke tarafından önerilmemiştir (26). Ülkemizde de gebelerde güvenli olmasından ötürü sadece gebe popülasyonda kullanımı önerilmiş ancak 9 Ekim 2020 tarihli güncellemeyle kılavuzdan tamamen çıkarılmıştır.

Favipravir: RNA virüslerine karşı etkili geniş spektrumlu bir antiviraldir. RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek etki gösterir. Teratojen ve süte geçme özelliklerinden dolayı gebe ve emzirenlerde kullanımı önerilmez. İyileşme süresini kısalttığı gösterilen çalışmalar mevcut olsa da (25) herhangi bir fayda sağlamadığını ve hepatotoksisite ve hiperürisemi başta olmak üzere yan etkiler görüldüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (27). Favipravirin etkinliği ve güvenliğiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Remdesivir: RNA virüslerine karşı etkili geniş spektrumlu bir nükleozit analogudur. RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek etki gösterir. Şimdiye dek yapılan randomize kontrollü çalışmalar remdesivirin güvenliği ve etkinliğiyle ilgili çelişkili sonuçlar ortaya koymuş olup COVID-19 tedavisindeki yeri halen tartışmalıdır (25).

Ivermektin: Bir antiparazitik ilaç olan ivermektin, interlökin-1 ve diğer sitokinlerin üretimini artırarak ve lenfosit yanıtını güçlendirerek immün yanıtı destek olma özelliğine sahiptir. Ayrıca HIV-1 ve diğer RNA virüslerine karşı antiviral etkinliğe de sahip olmasından dolayı SARS-CoV-2'ye karşı da etkinliği

olabileceği öne sürülmüştür. İvermektin *in vitro* çalışmalarda SARS-CoV-2 üzerine etkin olmasına karşın insanlarda antiviral etkinlik çok yüksek dozlarda elde edilebilmekte olup bu nedenle etkin kullanılamamıştır. Güvenli formülasyonlarıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (28).

Barisitinib ve Ruksolitinib: TNF antagonisti olan bu ilaçlar Janus kinaz (JAK) inhibisyonu ile etki gösterir. Barisitinib romatoid artrit, ruksolitinib ise myeloproliferatif hastalıklarda kullanılmaktadır. Antisitokin etkinlikleri nedeniyle COVID-19 sitokin fırtınasına karşı kullanılması gündeme gelmiş ancak ciddi immunosupresif etkileri ve sitopeniye neden olmaları nedeniyle kullanımı yaygınlaşmamıştır (26).

Tosilizumab: COVID-19 ilişkili sitokin fırtınasında rol alan temel sitokin interlökin-6 (IL-6) olarak görülmektedir. Bu nedenle anti-IL-6 ilaçlar makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) bulguları görülen hastalarda COVID-19 tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. Tosilizumab hem ülkemizde hem de pek çok diğer ülkede sıklıkla kullanılmaktadır. Şu ana dek bildirilen çalışmalarda yoğun bakım yatışını, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı görülmektedir (29). Tosilizumab CRP (c-reaktif protein) sentezini inhibe ettiğinden ilaç verildikten sonra hastalık takibinde CRP kullanılamaz. Tosilizumab verilen hastaların dermatolojik, hematolojik (sitopeniler), gastrointestinal, metabolik yan etkiler ve sekonder enfeksiyonlar açısından yakından izlenmesi gerekmektedir (26).

Anakinra: COVID-19 seyri sırasında IL-1 dahil olmak üzere pek çok proinflamatuvar sitokin doku hasarına neden olmaktadır. Bir interlekin-1 reseptör antagonisti olan anakinra da bu sebeple MAS bulguları görülen hastalarda tosilizumab gibi kullanılmaya başlanmıştır. Tosilizumaba göre doz ayarlama ve farklı yollarla (intravenöz veya derialtı) verilme avantajı vardır. Ayrıca CRP inhibisyonuna neden olmaz. Mortalite ve yoğun bakım ihtiyacını azaltmakla beraber sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda artış, nötropeni, alerjik reaksiyonlar ve emboliler açısından dikkatli olunmalıdır (25, 26, 30, 31).

Konvalesan (İmmün) Plazma: Hastalığı geçirip iyileşen kişilerden elde edilen plazma, serum veya immünglobulin konsantrelerinin uygulanmasıdır. Daha önce 2009-2010 H1N1 influenza salgını, 2003 SARS-CoV-1 salgını ve 2012 MERS-CoV salgınlarında uygulanmış ve başarılı olduğu görülmüştür. Bu nedenle DSÖ tarafından 28 Ocak 2020 tarihinde pasif immünizasyonun COVID-19 için de kullanılabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 24 Mart 2020’de de tam olarak onay vermemiş ancak immun plazmanın COVID-19’a karşı deneysel olarak kullanılabileceği açıklanmıştır (7).

Plazmanın elde edilmesi için aferez yöntemi kullanılır ve tercihen anti-SARS-CoV-2 titreleri nötralizan antikor değeri 1:80 ve üzerinde olanlar seçilir. Hastaya verilmeden önce mutlaka ışınlanması gerekir. Kesin COVID-19 tanısı olan, 18 yaşın üzerinde ve hastalığın ilk 14 gününde semptomların başlamasından 7-10 gün sonra kullanılması uygundur. Sitokin fırtınasının öncüsü semptomlar başladıktan sonra kullanılması önerilmemektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı kılavuzuna göre aşağıdaki kriterlerden en az birinin mevcut olması gereklidir:

- BT COVID-19 ile uyumlu ve bilateral yaygın tutulum varlığı
- Solunum sayısı > 30/dakika
- PaO₂ / FiO₂ <300 mm Hg
- ≥5 litre/dakika nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu <%90
- ≥5 litre/dakika nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı <70 mmHg
- Mekanik ventilasyon ihtiyacı
- SOFA skorunda artış
- Vazopressör ihtiyacı
- Hızlı klinik progresyon beklenen hastalara, kötü prognostik parametreleri olanlara (lenfopeni; CRP, sedimentasyon hızı, ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği)

Tedavi öncesinde serum IgA düzeyi bakılarak normal olduğunun dokümanite edilmesi gerekmektedir. IgA eksikliği olan hastalara immün plazma uygulanamaz. İmmün plazmanın profilaktik olarak kullanımı ile ilgili bir veri ve öneri mevcut değildir (32).

Farklı çalışmalar immün plazma ile akciğer bulgularında ve oksijenizasyonda iyileşme olduğunu göstermiştir (33). Ancak hastalık ileri evredeyken yarar göstermemesi ve yüksek antikör titresi olan uygun donör bulma zorluğu gibi dezavantajları mevcuttur. Her kan ürününe olduğu gibi burada da

transfüzyon reaksiyonları, hiperkoagülabilité ve alerjik reaksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

2.1.8.2 Destek tedavileri

Oksijen tedavisi ve solunum desteği: Oda havasında SpO₂ düzeyi $\leq$ %90 olan hastaların oksijen tedavisi olması gerekir. Konvansiyonel yöntemlerle (nazal kanül, basit maske, rezervuarlı maske) oksijenizasyonun düzeltilemediği durumlarda yüksek akımlı nazal oksijen (HFNC) tedavisine başlanmalıdır. Akım en fazla 60 L/dk, FiO₂ < %60 olması sağlanacak şekilde oksijen uygulanır. Özellikle yüksek akım oksijen uygulamanın aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yok ise tek kişilik odalarda nazal kanülün üstüne cerrahi maske takılarak uygulanması önerilmektedir.

Hipoksinin her aşamasında, akciğer görüntülerinde yerçekimine bağlı akciğer alanlarında konsolidasyonu olan ve koopere hastalar için uyanık yüz üstü (prone) pozisyon denenebilir. Her seferinde en az 4 saat uygulanması önerilir. Prone pozisyon, etkisine ve hastanın toleransına bağlı olarak günde birkaç kez düşünülebilir. Prone pozisyonu tolere edemeyen hastalarda sağ ve sol yan pozisyon da denenebilir.

Oksijen tedavisi altında hipoksemisi derinleşen ve solunum sıkıntısı artan (takipne, solunum derinliğinde artış, dispne, ek solunum kaslarının kullanımı, paradoksik solunum, respiratuvar alkaloz) hastalarda mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Eğer hastanın hemen entübasyon ihtiyacı yok ise, noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) denenebilir. Hipoksemik hastalarda, hastanın bilinci

açık ise NIMV prone pozisyonunda uygulama denenebilir. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanacak hastalarda ise endotrakeal entübasyon eğitilmiş ve tecrübeli kişilerce, hızlı ardışık entübasyon protokolü ile uygulanmalıdır. ARDS gelişmiş hastalarda düşük tidal volüm ve yüksek PEEP değerleri ayarlanmalıdır (34).

Kortikosteroidler: Pandeminin ilk dönemlerinde viral klirensi azaltması nedeniyle kortikosteroidlerin kullanımından mümkünse kaçınılması önerilmiştir (25, 33). Ancak daha sonra RECOVERY çalışması ile 6 miligram/gün deksametazon verilen hastalarda mortalitenin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (35). Mevcut güncel kılavuzlarda oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6 mg deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon tedavisi başlanması önerilmektedir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları gözününe alınarak, yüksek doz (pulse, ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) steroid verilebilir (34).

Antikoagülan ve antiagregan tedaviler: Pandeminin erken dönemlerinde yapılan otopsi çalışmalarında alveoler kapillerlerde yaygın mikrotrombüsler, derin ven trombozu ve arteriyel trombüsler tespit edilmiştir (36-39). Bu nedenle de tüm hastalara tromboz profilaksisi önerilmektedir.

Tromboza yol açan mekanizmalar virüsün trombositler üzerindeki ACE2'ye bağlanması (40), sepsiste kompleman aktivasyonu, nötrofil aktivasyonu ile endotel hasarıyla giden mikrotrombotik durum (40-43) ve hareketsizlikten kaynaklanan staz gibi etkenlerle açıklanmaktadır.

Tüm hastalarda tanı konmasıyla beraber koagülasyon parametrelerinin incelenmesi; trombosit $<100.000/\mu\text{l}$, PT 3 saniye uzama, aPTT 5 saniye uzama, Fibrinojen $<200\text{mg/dl}$, D-dimer 2 - 3 kat artışı görülen hastaların koagülopati izlemi açısından yatarak takibi Sağlık Bakanlığı kılavuzunca önerilmiştir.

Proflaksi dozu: Hastanede yatırılan tüm COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30.000/\mu\text{l}$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) standart heparine tercih edilmektedir. Çünkü DMAH daha nadir trombositopeni yapar ve daha seyrek enjeksiyon gerektirir (DMAH 1x1, standart heparin 3x1). Profilakside oral antikoagulan ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer disfonksiyonu ile farmakodinamik etkilenmesi, uzun yarı ömür, maliyet ve antidot erişiminin zor olması nedeniyle rutin önerilmemektedir.

Daha önceden heparin ilişkili trombositopeni (HIT) ve HIT ilişkili tromboz öyküsü olan hastalarda ise DMAH yerine fondaparinux önerilmektedir. Daha önceden oral antikoagulan kullanan hastalarda ise düşük riskli ve ilaç etkileşimi yok ise ilacına devam edilmesi, ilaç etkileşimi varsa veya yüksek risk grubunda ise DMAH'e geçilmesi önerilir. Aspirinin ise mortaliteyi önlemede katkısı gösterilmemiştir (44).

Tedavi dozu: Tromboembolik bir komplikasyon saptanması veya çok güçlü şüphe olması durumunda; veya standart antikoagülasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmektedir.

Trombolitik tedavi: Yalnızca EKG’de ST elevasyonu ile miyokard infarktüsü, akut iskemik inme ve hemodinami bozulmasına (sistolik kan basıncı <90mmHg veya obstruktif şok kliniği) yol açan massif pulmoner emboli durumlarında önerilmektedir.

Taburculuk sonrası antikoagülasyon düşük riskli hastalarda 15-30 gün, yüksek riskli hastalarda 45 güne kadar önerilmektedir.

Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) (Tablo 4) gelişmiş hastalarda kan ürünü verilme endikasyonu majör kanama gelişmesidir. Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça önerilmez.

Tablo 4. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması (DIC) için International Society on Thrombosis and Haemostasis (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği-ISTH) Kriteri.

Trombosit (x10⁹/L)	≥100	0 Puan
	50-100	+1 Puan
	<50	+2 Puan
D- dimer /fibrin yıkım ürünleri artışı	Yok	0 Puan
	Orta derece artış	+2 Puan
	Şiddetli artış	+3 Puan
PT uzaması	< 3 saniye	0 Puan
	3-6 saniye	+1 Puan
	≥6 saniye	+2 Puan
Fibrinojen (g/L)	> 1	0 Puan
	< 1	+1 Puan

> 5 puan aşikâr DIC.

İntravenöz immunoglobulin (IVIg) tedavisi: IVIg tedavisi de, Ig düzey takibi ile erişkin hastalarda 20 gr/gün 5 gün olmak üzere önerilmektedir. Toplam doz aynı kalacak şekilde 2 günde de verilebilir. IgA eksikliğinde kullanılmamalıdır.

Diğer alternatif tedaviler: Çinko, C vitamini ve D vitamini immün sistemi desteklemek amacıyla, N-asetilsistein ve Dornaz alfa mukolitik özellikleri ile destek amaçlı kullanılan tedaviler arasındadır. Ayrıca kök hücre tedavisi de doku hasarının iyileşmesi ve immunosupresyon amaçlı deneysel olarak bazı merkezlerde uygulanmaktadır.

2.1.8.3 Aşılar

SARS-CoV-2 viral gen sekansının 11 Ocak 2020’de açıklanmasından itibaren pek çok ülkede aşı çalışması başlamıştır. İlk olarak Haziran 2020’de Çin riskli gruplarda kullanmak üzere iki adet inaktif aşı için acil kullanım onayı almış, onu takiben Ağustos 2020’de Rusya da Sputnik V için acil kullanım onayı almıştır. Günümüzde 120’den fazla geliştirilmekte olan aşı bulunmaktadır ve an itibariyle bunlardan 16’sı kullanım onayı almıştır. Bunlardan ikisi mRNA aşısı (Pfizer–BioNTech ve Moderna); 7 tanesi inaktif aşı (BBIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin, WIBP-CorV, CoviVac, Minhai-Kangtai ve QazVac); 5 tanesi viral vektör aşısı (Sputnik Light, Sputnik V, Oxford–AstraZeneca, Convidecia ve Johnson & Johnson); 2 tanesi protein subunit aşısıdır (EpiVacCorona ve RBD-Dimer). Ülkemizde de bunlardan ikisi kullanılmaya başlanmıştır (45-47).

Tablo 5. Aktif olarak uygulanmakta olan COVID-19 aşıları.

Aşı tipi	Geliştirici	Aşı Formu	Uygulama Şeması (önerilen)
mRNA	Pfizer-BioNTech	Lipid nanoparçacıklarla enkapsüle edilmiş mutant SARS-CoV-2 spike proteini kodlayan nükleozid-modifiye mRNA (modRNA)	IM, 0. Ve 21. Günler
	Moderna	Lipid nanoparçacıklarla enkapsüle edilmiş prefüzyon ile stabilize S protein kodlayan modifiye mRNA (modRNA)	IM, 0. Ve 28. Günler
İnaktif	BBIBP-CorV	İnaktif SARS-CoV-2	IM, 0. 14. veya 0. 28. günler
	CoronaVac	Formalin ile inaktive tüm virüs partikülleri + alum adjuvan	IM, 0. ve 14. veya 0. Ve 28. günler
	Covaxin	İnaktive bütün virion	IM, 2 hafta arayla
	WIBP-CorV	İnaktif SARS-CoV-2	2 doz, 0. Ve 21. Günler
	CoviVac	İnaktif SARS-CoV-2	2 doz, 2 hafta arayla
	Minhai-Kangtai	İnaktif SARS-CoV-2	2 doz, 0. Ve 28. Günler
	QazVac	İnaktif SARS-CoV-2	IM, 0. ve 21. günler
Viral vektör	Sputnik Light	Adenovirus vektör (rekombinan Ad26)	Tek doz
	Sputnik V	Adenovirus vektör (rekombinan Ad5 ve Ad26)	2 doz, 0. Ve 21. günler
	Oxford–AstraZeneca	Yüzeyinde S protein içeren şempanze adenovirüs vektörü	IM, 2 doz, 4-12 hafta aralıkla
	Convidecia	Spike protein kodlayan Adenovirus serotip- 5	IM, Tek doz
	Johnson & Johnson	Adenovirus vektör (rekombinan Ad26)	Tek doz
Protein subunit	EpiVacCorona	Viral nükleokapsid proteini ve bacterial MBP proteini füzyonu	2 doz, 0 ve 21. günler
	ZF2001 (RBD-Dimer)	CoV-spike reseptör-bağlayan domain (RBD) dimerik formu	3 doz, 2 ay içinde

IM: intramuskuler, MBP: Maltoz-bağlayıcı protein

Aşıların hastalığı önleme, yatış, yoğun bakım ihtiyacı ve ölümleri önleme oranlarıyla ilgili farklı ülkelerden farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte önemli ölçüde koruyucu oldukları görülmüştür (48-52). Yan etki profilleri ve bildirilen farklı virüs varyantlarına karşı olan etkinlikleri halen araştırılmaktadır (53-61).

2.2 İmmunopatogeneze

Viral enfeksiyonlar sırasında, virüsler konakçı hücelere girdikten sonra, Patern Tanıma Reseptörleri (PRR) tarafından tanınırlar. Bu reseptörler dört gruba ayrılmakta olup bunlar RIG-I-benzeri reseptör (RLR), Toll-like reseptörler (TLR), Nükleotid-bağlayıcı oligomerizasyon domain-like reseptörler (NLR) ve C-tip lektin reseptörleridir (CLR). PRR'ler epitel hüceleri ve alveolar makrofaj gibi lokal immün yanıt hüceleri tarafından sentezlenir. Tek zincirli RNA virüsleri de Toll-like reseptörler TLR7 ve TLR8 üzerinden tanınırlar. Ligand-reseptör bağlanmasını takiben PRR'ler aracı proteinler yardımıyla interferon regulatory factor (IRF), NF- κ B ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini aktifleştirir. Antiviral interferonlar ve çeşitli kemokinler üretilir. Bu kemokinler doğal immün sistem hücelerinin bölgeye gelmesini sağlar. Bu hücelerin salgıladığı MIG, IP-10 ve MCP-1 gibi kemokinler lenfositlerin bölgeye göçünü sağlar ve bu lenfositler dendritik hücre tarafından sunulan antijeni tanırırlar (62).

SARS-CoV-2 temel olarak respiratuar sistemi hedef alır ancak ACE2 reseptörlerinin insan vücudunda tip-I ve tip-II pnömositlerin yanı sıra ince bağırsak, böbrek proksimal tübülleri, endotel hücelerinde bulunması nedeniyle farklı sistemleri de tutabilir. SARS-CoV-2 yapısında bulunan S proteini S1 alt biriminde bulunan reseptör bağlayıcı domain (RBD) ile hedef hücrenin ACE2 reseptörüne tutunurken S2 alt birimi ise hedef hücrede bulunan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ile etkileşimde bulunarak virüsün hücreye girişinde ve viral replikasyonda rol oynar (63).

Hastalığın erken fazında viral replikasyon ve virüsün yol açtığı doğrudan hücre hasarı ön plandadır. Geç fazda enfekte hücrelerin immün yanıtı tetiklemesi ile immün sistem hücrelerinin yoğun şekilde bölgeye göçü, sitokin ve kemokinlerin salınımı söz konusudur. Doğal ve adaptif hücresel immün yanıt arasındaki geçiş SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik seyrinde büyük önem taşır. İmmün yanıt gelişimi koruyucu yönde veya şiddetli yönde olabilir. Bu geçişin hangi yönde olacağını belirleyen mekanizmalar halen netleşmemiştir. Koruyucu immün yanıt viral replikasyonu inhibe ederek konağın enfekte hücrelerini mümkün olan en az doku hasarı ve inflamasyonla yok etmelidir. Koruyucu immün yanıt T hücre aracılıdır. CD4 T hücreler B lenfositlerin özgün nötralizan antikor üretmesini sağlarken CD8 sitotoksik T hücreler enfekte hücreleri ortadan kaldırır. Bozulmuş immün yanıtta viral replikasyon inhibe edilemez ve enfekte hücreler etkin şekilde yok edilemez. Bu da şiddetli inflamasyona ve sitokin fırtınasına neden olabilir (62).

Humoral immün yanıt, özellikle S proteinine karşı antikorlar, virüsün hedef hücreye tutunmasını engeller. Ancak diğer viral proteinlere karşı üretilen antikorların önemi ve daha sık görülen diğer koronavirus türleriyle çapraz etkileşimi olup olmadığı henüz bilinmemektedir (62). Nötralizan antikorlar hem virüsün hücre içine girişini hem de enfekte hücreden tomurcuklanma ve ayrılmasını engeller. Antikorların nonnötralizan aktivitesi viral partikülü işaretleyerek antikor-bağımlı hücresel toksisite (ADCC) veya kompleman aktivasyonu yapabilir (33).

COVID-19 hastalarında hastalık başlangıcından sonra yaklaşık 9. günde virüs-özgün IgM piki görülür ve 14 gün civarında IgM kaybolur, ikinci haftadan itibaren yerini IgG'ye bırakır. Bu antikorlar hızlı testlerle tespit edilebilir ve aktif enfeksiyon tanısına yardımcı olur (33). COVID-19 hasta serumunda anti-SARS-CoV-2 IgA da gösterilmiştir. Bulaşma yolunun respiratuar mukoza olması sekretuar IgA'nın önemli bir savunma aracı olabileceğini düşündürmüştür (63) ve bu nedenle sublingual veya intranazal yolla uygulanabilen aşı çalışmaları başlamıştır. N (nükleokapsid) proteinine karşı üretilen antikorlar ise protektif etkiye sahip olmayıp daha çok hastalığın ileri evresinde gösterilmiştir (64).

Konağın SARS-CoV-2 enfeksiyonununa karşı immün yanıtı 3 evrede incelenebilir:

Birinci Evre- Normal veya Azalmış İmmün Yanıt: Hastalık başlangıcı ile ilk 7-10 gün arası gerçekleşir. Bu aşamada tüm hastalarda hafif semptomlar görülür. İlk olarak doğal immün sistem yanıtı görülür. Saatler içerisinde Tip 1 veya 3 IFN aracılı monosit, granülosit, dendritik hücre ve NK hücreler enfeksiyon bölgesine gelerek IFN-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, TNF-alfa gibi sitokin ve CCL2, CXCL5, CXCL10 gibi kemokin salgılar ve bölgeye daha çok immün sistem hücresinin göç etmesine neden olur. Dendritik hücreler T hücrelerine antijen sunarak onları aktiveleştirir ve hücrel immün sistem ön plana çıkar.

Periferik kanda lökosit sayısı normal veya azalmıştır. Tipik olarak viral enfeksiyonlarda lenfosit sayısı artmasına rağmen COVID-19'da lenfosit sayısı azalma gösterir. Bu azalma daha çok T-lenfosit ağırlıklı olup açıklayacak

muhtemel mekanizmalar periferik kandan çok sayıda hücrenin inflamasyon bölgesine göç etmesi ve/veya virüsün yol açtığı doğrudan T-hücre hasarıdır. Şiddetli hastalıkta lenfopeni hafif hastalığa göre daha belirgindir. Şiddetli hastalıkta ayrıca dendritik hücre sayısında ve göç kabiliyetinde azalma, artmış ve inefektif myelopoeze bağlı immatür ve fonksiyonu bozuk nötrofil ve NK hücre sayısında artış görülür. Bu aşamada IFN tedavisinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür (65).

İkinci Evre- Hiperaktivasyon: 7-10 gün ile 14-21 gün arası dönemdir. Hafif hastalık bu dönemde iyileşmeye başlar. Periferik kan lenfosit sayısı ve fonksiyonlarında düzelme görülür. Hafif olmayan hastalarda ise bu aşamada semptomlarda ağırlaşma görülür. Lenfosit sayısı daha da düşer. Ancak T hücrelerde HLA-DR ve IFN-gama sentezi ciddi artış gösterir, bu da hücre aktivasyonunun göstergesidir. CD4+ T hücre aktivasyonu mononükleer makrofaj sistemini aktifleştirerek başta IL-6 olmak üzere sitokin salınımını artırır. CD8+ T hücre aktivitesi azalır. Treg hücreleri immun yanıtı baskılamak için artış gösterir. Doğal immun sistem hücreleri hafif hastalıkta normal düzeyde kalırken şiddetli hastalıkta artar, fatal seyredenlerde ise azalır. Myelopoezin hızlanmasıyla immatür, işlevi bozuk nötrofiller görülür. Nötrofil aktivasyonu ve NET (nötrofil ekstraselüler tuzak) koagülopatiye yol açar. Bu aşamada mutlaka antikoagülasyon önerilmektedir. IVIG, kortikosteroid, konvalesan plazma ve antisitokin tedavilerin de bu aşamada daha faydalı olduğu düşünülmektedir. Uygun tedaviyi zamanında uygulayabilmek için hastalık başlangıcından itibaren inflamatuvar belirteç ve lenfosit subtiplerinin takibi önerilmektedir (65, 66).

Üçüncü Evre- Anerji: 14-21 günden sonraki dönemdir. İlk iki evrede virüse karşı yeterli yanıt geliştirse iyileşme periyodu başlar. İmmün sistem hücre sayısı ve fonksiyonları yavaşça normale dönmeye başlar. T hücrelerinin sayı ve fonksiyon olarak normale dönmesi 6 ayı bulabilmektedir. Eğer immün yanıt bu aşamaya kadar etkili olmadıysa bundan sonra immün sistemde yanıtsızlık (anergi) gelişir. Tüm immün sistem hücre sayıları daha da azalır, fonksiyonları geriler. Bu aşamadaki hastaların çoğu yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar olup çoğunda yaygın akciğer hasarı söz konusudur ve hastalık fatal seyredebilir (65).

2.3 Prognoz ve Riskin belirlenmesi

COVID-19 enfeksiyonunun seyrinde viral replikasyon, immün yanıt ve inflamatuvar reaksiyon son derece hızla değişebilir ve çok farklı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle kötü seyirli hastaları erken tespit edip uygun tedaviyi uygun zamanda vermek önem taşımaktadır. Yaş, cinsiyet ve komorbiditeler (hipertansiyon, diyabetes mellitus, maligniteler) şiddetli hastalık riskini artıran faktörlerdir (67). Hastalığın hafif veya ağır seyredeceğini erken öngörebilmek için pek çok belirteç üzerinde çalışılmaktadır. Günlük pratikte sık kullanılan parametreleri içeren bazı skorlama sistemleri (COVID-GRAM risk skoru, 4c mortalite skoru, PRIEST skoru, VACO indeksi, CALL skoru, NLP skoru vb.) de geliştirilmiş ancak kullanımları fazla yaygınlaşmamıştır (68-73).

Şu ana kadar literatürde kullanılmış bazı belirteçler şunlardır: Lökosit sayısı, lenfosit (özellikle T lenfosit), nötrofil, eozinofil, trombosit sayısı,

CRP, ferritin, LDH düzeyi, albümin, fibrinojen, D-dimer, IL-6 düzeyi; Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lenfosit-monosit oranı (LMR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) (73-76).

2.4 Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler

2.4.1 Nötropeni, NLR ve d-NLR

Periferik kanda lökositlerin %60-70'ini oluşturan nötrofiller doğal immun sistemin en önemli elemanlarıdır. Nötropeni, nötrofil sayısının $<1500/\mu\text{L}$ olması, ciddi nötropeni ise $<500/\mu\text{L}$ olmasıdır. Nötropeni nedenleri arasında kemik iliğinde üretimi baskılayan hematolojik ve otoimmun hastalıklar, ağır enfeksiyon ve sepsis, ilaçlar, hipersplenizm, iyonize radyasyon sayılabilir.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilir ve vücudun inflamatuvar durumu ile yakından ilişkilidir (77). Bakteriyel pnömonilerde, malignitelerde, hepatit B enfeksiyonunda, akut koroner sendromlarda, intrakranial kanamalarda ve daha pek çok farklı durumda şiddet ve prognoz tayininde kullanılmıştır (78-80).

Şiddetli COVID-19'da artmış nötrofil ve azalmış lenfosit sayılarına bağlı yüksek NLR tespit edilmiş ve erken dönemde tanı ve takipte faydalı bulunmuştur. Şiddetli vakalarda yüksek NLR kendisini artmış nötrofil sayısı ve belirgin lenfopeni olarak kendini göstermektedir. Bu nedenle de NLR COVID-19 hastalarında inflamatuvar ve immun yanıt arasındaki dengesizlik için faydalı bir gösterge olabilir (81, 82).

2.4.2 Lenfositler ve Lenfopeni

Adaptif immun sistemin ana elemanı olan lenfositler yabancı makromoleküllere, mikroorganizmalara ve malign hücrelere karşı yanıt gösterir. Lenfopeni lenfosit sayısının $<1500/\mu\text{L}$ olmasıdır. Lenfopeni, lenfosit üretiminin azalması (steroid ve diğer immunosupresif ajanlar, radyasyon, malnütrisyon, viral enfeksiyonlar, hematolojik maligniteler, granülomatöz hastalıklar, kemoterapi, ilaç yan etkisi), lenfositlerin kan dolaşımına geçişinin azalması (cerrahi, travma, akut bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, hematolojik maligniteler ve granülomatöz hastalıklar, steroid) ve lenfosit yıkımının artması (antikor aracılı yıkım, viral enfeksiyonlar) olarak gruplandırılabilir (83).

Lenfopeni daha önce SARS ve MERS gibi şiddetli koronavirüs salgınlarında sitokin fırtınasıyla beraber gözlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (84). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da nötrofiliyle beraber lenfopeni varlığı şiddetli hastalık, şiddetli inflamasyon ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (85).

2.4.3 Eozinofiller ve Eozinopeni

Eozinofiller, fizyolojik koşullarda kan dolaşımındaki lökositlerin %1-3'ünü oluşturur (20). Kandaki yarı ömrü yaklaşık 18 saat olan eozinofiller daha sonra kan dolaşımından ayrılarak bağ dokulara geçer ve en sık solunum sistemi, sindirim sistemi ve ürogenital sistemde bulunur (86). Eozinofillerin kandaki düzeyi

pek çok koşulda değişkenlik gösterir. Eozinofil sayısı MBP (major basic protein) gibi pek çok sitotoksik protein içeren potent proinflamatuvar hücreler olmaları nedeniyle önemlidir. Alerjik ve parazitik hastalıklarda eozinofil sayısı artarken sepsis, majör operasyon, yanık gibi akut inflamasyonda sayısının azaldığı bilinmektedir (87, 88).

İnsanlarda eozinofiller Toll-like reseptörlerden bazılarına sahiptir. Bunlardan TLR7 koronavirüsler de dahil olmak üzere tek zincirli RNA virüslerini tanır ve sitokin üretimini, degranülasyonu, süperoksit ve nitrik oksit üretimini uyarır. Ayrıca eozinofiller üzerlerinde bulunan MHC-II molekülleri ile antijen sunucu hücre gibi davranarak T hücre aktivasyonu ve sitokin salınımına katkıda bulunabilirler (87).

COVID-19 sırasında hastalarda eozinopeni gösterilmiş olsa da nedeni tam olarak kesinleşmemiştir. Kemik iliği baskılanması ile eozinofil üretiminin azalması, kemik iliğinden periferik kana eozinofil geçişinin azalması, artan proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle doğrudan hücre ölümü olası nedenler arasında sayılabilir. Periferik kandan inflamasyon bölgesine göçün de kan eozinofil sayısını azaltabileceği öne sürülmüştür. Ancak erken dönem örneklerde veya postmortem çalışmalarda pulmoner dokuda eozinofili gösterilmemiştir (38, 87, 88).

Eozinofil-lenfosit oranının (ELR) bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (89-92). COVID-19'da prognostik önemi net değildir.

2.4.4 Monositler ve Monosit - Lenfosit Oranı (MLR)

Doğal immun sistem elemanı olan monositlerin sayısı hematolojik maligniteler, romatolojik hastalıklar, aplastik anemi, radyasyon veya steroidlere bağlı olarak azalabilir (83). COVID-19 hastalarından elde edilen bronkoalveolar lavaj örneklerinde bol miktarda makrofaj bulunmuştur. Bu nedenle patogeneze ve iyileşme sürecinde rol aldıkları düşünülmektedir (93).

Kan monosit düzeylerinin ve lenfosit- monosit oranlarının incelendiği bazı çalışmalarda şiddetli hastalıkta monosit düzeyinde azalma ve MLR artışı gösterilmiş olsa da prognostik önemi çelişkilidir (82, 94-96).

2.4.5 Trombositler, Trombositopeni ve Trombosit- Lenfosit Oranı (PLR)

Trombositler kemik iliğinde megakaryositler tarafından oluşturulan ve hemostazda görev alan kan hücreleridir. B12 veya folat eksikliği, kemoterapi, myelodisplazi, radyasyon ilişkili kemik iliğinde üretimin azalması, sistemik inflamasyon, ITP, heparin, mikroanjiyopatik hemolitik anemilerde trombosit yıkımının artması trombositopeni ($<150,000/\mu\text{L}$) ile sonuçlanabilir. İlaçlar her iki mekanizmayla da trombosit sayısının azalmasına neden olabilir (83).

Şiddetli toplum kaynaklı pnömonilerde trombositopeninin mortalite için bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir (97). Şiddetli COVID-19'da da trombositopeni görülebilmektedir (98). Trombosit- lenfosit oranının da hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (74).

2.4.6 Diğer Belirteçler

Sitoplazmik enzim olan LDH hücre yıkımını gösteren özgün olmayan bir belirteçtir. Enfeksiyon, malignite gibi hücre döngüsünün hızlandığı durumlarda kanda düzeyi artar. Şiddetli COVID-19 olgularında özellikle sitokin fırtınası göstergelerinden biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (80).

C-reaktif protein ve sedimentasyon hızı inflamasyonu gösteren akut faz reaktanları olup COVID-19'da şiddetli hastalık ve mortaliteyle de ilişkilendirilmiştir (75, 80, 99, 100).

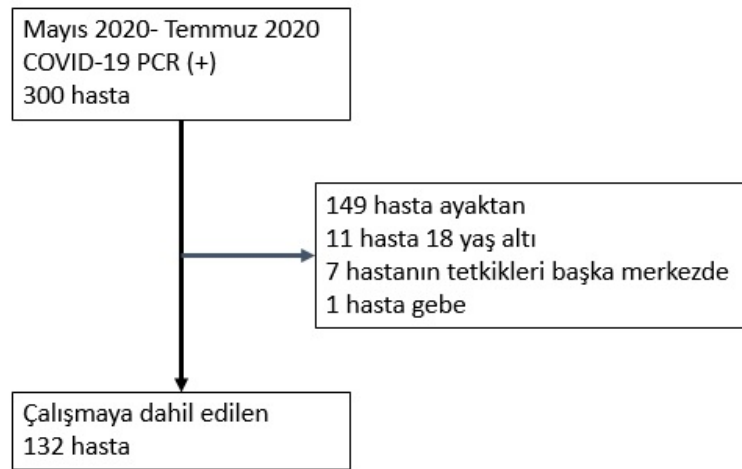
Ferritin demir metabolizmasında görev almasının yanı sıra bir akut faz reaktandır. COVID-19'da yüksek ferritin düzeyi şiddetli inflamasyon ve sitokin fırtınası göstergelerindendir (25, 66, 101, 102).

D-dimer bir fibrin yıkım ürünüdür. Hemostaz ve fibrinoliz yollarının aktifleştiği durumlarda düzeyi artış gösterir. Fibrinojen de koagülasyon sisteminin bir elemanı olmasının yanı sıra bir akut faz reaktandır. COVID-19'un trombotik olaylarla ilişkisi gösterilmiştir. D-dimer ve fibrinojen düzeylerindeki artış ile tromboz, şiddetli hastalık ve mortalite ilişkilendirilmiştir (40-42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Mayıs 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında COVID-19 PCR pozitifliği nedeni ile yatarak tedavi gören 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Ayaktan tedavi ile izlenmiş hastalar tetkiklerinin olmaması nedeniyle, 18 yaş altı, gebe, tanı aldıktan sonra tetkikleri başka bir merkezde yapılmış, PCR pozitifliği olmaksızın radyolojik ve klinik bulgularla COVID-19 tedavisi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma süresi içerisinde re-enfeksiyon saptanan 6 hastanın 3'ü ayaktan takip edildiği için çalışma ölçütlerini sağlamamıştır. Çalışmaya süresinde dahil edilen 3 hastanın 2'sinin ilk enfeksiyonu, bir hastanın ikinci enfeksiyonu bulunmaktadır.



Şekil 3. Çalışma grubunun seçilmesi.

Çalışma verileri hastane elektronik sisteminden elde edilmiş olup demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları kapsamaktadır. Laboratuvar sonuçları 0- 4 -7- 14. günler için ayrı ayrı kaydedilmiştir. 14. gün verileri yeterli olmadığı için analize katılmamıştır. Semptom verilerine çalışmanın retrospektif olması nedeniyle ulaşılamamış ve kaydedilmemiştir.

COVID-19 dışı nedenlerle antibiyotik ve antikoagülan kullanan hastalar eğer antiviral tedavi almadıysa veri tabanına tedavisiz izlem olarak kaydedilmiştir. COVID-19'a yönelik antiviral tedavi başlanmış olan hastaların diğer nedenlerle almış olduğu tedaviler ise COVID-19 tedavisine dahil edilmiştir.

Hastalık şiddeti hem yoğun bakım ihtiyacına hem de bakanlık rehberinde tanımlanan şiddetli hastalık ölçütlerine göre değerlendirilmiştir.

3.2 Çalışmada Kullanılan Parametreler

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları gibi demografik verilerinin yanında yoğun bakım yatış durumu, yatış süresi, kılavuzlara göre hastalık şiddeti, aldığı medikal tedaviler ve destek tedavileri kaydedilmiştir. Laboratuvar değerlerinden hemogram, rutin biyokimya, koagülasyon parametreleri ve akut faz reaktanlarından C-reaktif protein, ferritin ve prokalsitonin düzeyleri kaydedilmiştir.

3.3 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-

Smirnov testi ve histogram grafikleri ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. Kategorize bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılım göstermeyen değişkenler ikili gruplar arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U testi, çoklu gruplar arasında değerlendirilirken Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile ilişkilerinin analizinde Sperman korelasyon testi'nden faydalanılmıştır. Bağımlı grupların analizi Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirilmiştir. Kesim değerleri ROC eğrisi ile araştırılmıştır. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4 Etik Kurul Onayı

Çalışma, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 790 numaralı karar ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anı Klinik Özellikleri

Çalışma Gazi Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Mayıs 2020- Temmuz 2020 tarihleri arasında başvuran ve COVID-19 PCR pozitifliği olup yatarak tedavi gören ve çalışma kriterlerini sağlayan 132 hastayı kapsamaktadır. Çalışma grubu 50 kadın (%37,9), 82 erkek (%62,1) hastadan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması $51,52 \pm 18,25$ idi. 50 yaş üstü hasta sayısı 65 (%49,2), 50 yaş altı hasta sayısı 67 (%50,8) olarak bulundu. Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı 22 (%16,7) idi. 6 hasta (%4,5) exitus ile sonuçlanmış ve bunların tamamı yoğun bakımda yatan hastalardan oluşmakta idi. Tüm hasta grubunda hastanede toplam yatış süresi ortalama 9 (1-44) gün olarak gerçekleşmişti. Sağlık Bakanlığı ölçütlerine göre ağır pnömoni gelişmiş hasta sayısı 46 (%34,8) idi. Yoğun bakımda yatış süresi ise ortalama 7 (3-40) gündü. Hastaların 49'unda (%37,1) herhangi bir ek hastalık bulunmazken 83 hastada (%62,9) en az bir ek hastalık mevcuttu. En sık bildirilmiş olan ek hastalıklar ise hipertansiyon (n=50; %37,9), diabetes mellitus (n=30; %22,7) ve kardiyak (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kapak hastalığı ve aritmiler) (n=26; %19,7) idi. Tüm demografik veriler aşağıdaki tabloda derlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.

	Toplam (n=132)
Yaş, yıl	
Ortalama	51,52 ±18,25
Ortanca (min-maks)	50 (19-94)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	50 (%37,9)
Erkek	82 (%62,1)
Ek hastalık, n (%)	
Diyabetes mellitus	30 (%22,7)
Hipertansiyon	50 (%37,9)
Kardiyak hastalıklar	26 (%19,7)
Pulmoner hastalıklar	19 (%14,4)
Kronik böbrek hastalığı	11 (%8,3)
Kronik karaciğer hastalığı	0
Maliniteler (solid veya hematolojik)	23 (%17,4)
Ek hastalık yok	49 (%37,1)
Hastalık şiddeti, n (%)	
Nonkomplike	63 (%47,7)
Hafif pnömoni	23 (%17,4)
Ağır pnömoni	46 (%34,8)
Yoğun bakım ihtiyacı, n (%)	22 (%16,7)
Toplam yatış, gün	
Ortalama	10,25 ± 7,55
Ortanca	9 (1-44)
Yoğun bakım yatış, gün	
Ortalama	11,6 ± 10,6
Ortanca	7 (3-40)
ARDS gelişen hasta, n (%)	4 (%3,0)
Exitus, n (%)	6 (%4,5)

ARDS: akut respiratuar distres sendromu. *Kardiyak: Hipertansiyon, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, aritmiler. Pulmoner: Astım, KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları. Kronik Böbrek: (eGFR < 60 mL/dk/1.73 m²), diyalize giren, kronik glomerulonefritler. Kronik Karaciğer: siroz, nonalkolik steatohepatit.

Hastaların 23'ü (%17,4) tedavisiz izlenmiş, kalan hastalara tedavi rehberlerinde yer alan tedaviler uygulanmıştır. Antiviral tedavi olarak en sık favipravir (n=67; %50,8) ve hidroksiklorokin (n=50; %37,9) uygulanmıştır. 56 hasta (%42,4) sistemik antibiyotik tedavisi almış, 89 hastaya (%67,4) tromboemboli profilaksisi uygulanmıştır. 21 hasta (%15,9) steroid tedavisi almış, 17 hastaya (%12,9) immun plazma verilmiştir. 25 hasta (%18,9) ise ek olarak D-

vitamini, C-vitamini, oral çinko replasmanı, N-asetilsistein ve Dornaz Alfa (1 hasta) almış olup “diğer destek tedavileri” olarak tek kategoride değerlendirilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. COVID-19 tedavileri alan hasta sayıları ve yüzdeleri.

Tedaviler	Hasta sayısı (%) (n=132)
Tedavisiz	23 (%17,4)
Hidroksiklorokin	50 (%37,9)
Azitromisin	7 (%5,3)
Oseltamivir	2 (%1,5)
Favipravir	67 (%50,8)
Sistemik antibiyotik	56 (%42,4)
Steroid	21 (%15,9)
Antikoagülan- antiagragan	89 (%67,4)
Tocilizumab	4 (%3,0)
Anakinra	1 (%0,8)
İmmün plazma	17 (%12,9)
Diğer destek tedavileri*	25 (%18,9)

*D-vitamini, C-vitamini, oral çinko replasmanı, N-asetilsistein ve 1 vakada Dornaz Alfa.

4.2 Yoğun Bakımda Yatış Durumuna Göre Verilerin İncelenmesi

Hastalar yoğun bakım ihtiyacına göre gruplandırıldığında yoğun bakım yatışı gereken hastaların anlamlı olarak daha yaşlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). İki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmemiştir ($p=0,297$). Diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer ve böbrek hastalıkları yoğun bakımda yatan grupta anlamlı olarak daha sık bulunmuşken (sırasıyla $p=0,012$; $p=0,013$; $p=0,019$ ve $p=<0,001$) kalp hastalıkları ve malignite öyküsü iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,143$ ve $p=0,538$) (Tablo 8).

Tablo 8. Yoğun bakım yatış durumuna göre hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Yoğun bakımda yatan (n=22)	Yoğun bakımda yatmayan (n=110)	p
Yaş, yıl ortanca (min-maks)	68,5 (38-93)	47 (19-94)	<0,001¹
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	11 (50)	39 (35,5)	0,297 ²
Erkek	11 (50)	71 (64,5)	
DM, n (%)	10 (45,5)	20 (18,2)	0,012²
HT, n (%)	14 (63,6)	36 (32,7)	0,013²
Kardiyak, n (%)	7 (31,8)	19 (17,3)	0,143 ²
Pulmoner, n (%)	7 (31,8)	12 (10,9)	0,019²
KBH, n (%)	7 (31,8)	4 (3,6)	<0,001²
Maligniteler, n (%)	5 (22,7)	18 (16,4)	0,538 ²

¹Mann Whitney U, ²Ki- kare, DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KBH: kronik böbrek hastalığı

Sağlık Bakanlığı kılavuzunda yer alan ölçütlere göre yoğun bakımda yatmayanların %21,8'inin (n=24), yoğun bakımda yatanların ise tamamının (n=22) ağır pnömoni olduğu görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Yoğun bakımda yatan grupta yatış süresi anlamlı olarak daha uzundur (p<0,001). ARDS gelişen ve exitus ile sonuçlanan hastaların tümü yoğun bakımda yatan hastalar grubundadır (sırasıyla n=4; %18,2 ve n=6; %27,3). Yoğun bakımda yatmayanların %22,7'si (n=25), yoğun bakımda yatanların tamamı oksijen tedavisi almışlardır ve bu iki grup arasındaki fark anlamlıdır (p<0,001). Sadece yoğun bakımda uygulanan yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO), non-invaziv mekanik ventilasyon ve invaziv mekanik ventilasyon ise yoğun bakımda yatan hastaların sırasıyla 10 (%45,5), 8 (%36,4) ve 9 (%40,9) tanesine uygulanmıştır.

Tedavisiz izlenen hastaların hiçbirinin yoğun bakım ihtiyacı olmadığı görülmüştür (n=23; %20,9; p=0,013). Hidroksiklorokin, azitromisin ve

oseltamivir kullananlarda yoğun bakıma yatıp yatmama durumu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p değerleri sırasıyla 0,173; 0,09; 1). Favipravir, steroid ve immun plazma kullanımı yoğun bakıma yatan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). Diğer destek tedavilerini alan hastalar arasında ise yoğun bakıma yatış durumu açısından fark bulunmamıştır (p=0,566) (Tablo 9).

Tablo 9. Yoğun bakım yatış durumuna göre COVID-19 klinik durumu ve tedavilerin karşılaştırılması.

	Yoğun bakımda yatan (n=22)	Yoğun bakımda yatmayan (n=110)	p
Toplam yatış günü Medyan (min-maks)	16 (9-44)	8 (1-29)	<0,001 ¹
Hastalık şiddeti			
Nonkomplike	0	63 (57,3)	<0,001 ²
Hafif pnömoni	0	23 (20,9)	
Ağır pnömoni	22 (100)	24 (21,8)	
Exitus,(%)	6 (27,3)	0	<0,001 ²
ARDS, n (%)	4 (18,2)	0	0,001 ²
O2 tedavisi, n (%)	22 (100)	25 (22,7)	<0,001 ²
Tedavisiz, n (%)	0	23 (20,9)	0,013 ²
Hidroksiklorokin, n (%)	5 (22,7)	45 (40,9)	0,173 ²
Azitromisin, n (%)	3 (13,6)	4 (3,6)	0,090 ²
Oseltamivir, n (%)	0	2 (1,8)	1,000 ²
Favipravir, n (%)	21 (95,5)	46 (41,8)	<0,001 ²
Sistemik antibiyotik, n (%)	21 (95,5)	35 (31,8)	<0,001 ²
Antikoagülan, n (%)	20 (90,9)	69 (62,7)	0,020 ²
Steroid, n (%)	16 (72,7)	5 (4,5)	<0,001 ²
Tocilizumab, n (%)	4 (18,2)	0	0,001 ²
Anakinra, n (%)	1 (4,5)	0	0,167 ²
İmmun plazma, n (%)	10 (45,5)	7 (6,4)	<0,001 ²
Diğer destek, n (%)	5 (22,7)	20 (18,2)	0,566 ²

¹Mann Whitney U, ²Ki- kare, ARDS: akut respiratuar distres sendromu

Başvuru anındaki laboratuvar değerlerinin yoğun bakım yatış durumuna göre karşılaştırılması aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 10 ve 11). Yoğun bakımda yatan grupta hemoglobin ve hematokrit anlamlı olarak düşük ($p=0,001$) bulunmuşken lökosit sayıları ve nötrofil sayıları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları yoğun bakım grubunda anlamlı olarak daha düşüktür (p değerleri sırasıyla 0,001; 0,047; 0,001). İki grubun ortanca trombosit sayıları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,248$). Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve derive nötrofil-lenfosit oranı (dNLR) yoğun bakımda yatanlarda anlamlı olarak yüksek iken ($p=0,003$ ve $p<0,001$) eozinofil-lenfosit oranı (ELR) yoğun bakımda yatan hastalarda daha düşük bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Monosit-lenfosit oranı (MLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) iki grup arasında benzerdir. CRP, prokalsitonin, ferritin, D-dimer, fibrinojen, troponin ve LDH yoğun bakım grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). BUN düzeyleri yoğun bakım grubunda anlamlı olarak yüksek iken kreatinin değerinde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p<0,001$ ve $p=0,087$). Karaciğer fonksiyon testlerinden serum transaminaz düzeylerinde anlamlı fark görülmemiştir. Hem total hem direkt bilirubin düzeyleri yoğun bakım grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,064; 0,700; 0,036; 0,012).

Tablo 10. Yoğun bakım yatış durumuna göre COVID-19 tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-1.

	Yoğun bakımda yatan (n=22)	Yoğun bakımda yatmayan (n=110)	p*
Hgb, g/dl			
Medyan (min-maks)	11,35 (6,6-15,2)	13,7 (6,8-17,1)	0,001
Hct, %			
Medyan (min-maks)	36,6 (21,1-46,7)	41,85 (16,2-51,8)	0,001
WBC, x10 ⁹ /μL			
Medyan (min-maks)	5,9 (0,29-18,6)	6,8 (2,3-20)	0,959
Nötrofil, x10 ⁹ /μL			
Medyan (min-maks)	4,53 (0,05-13,38)	3,95 (1,23-16,56)	0,217
Lenfosit, x10 ⁹ /μL			
Medyan (min-maks)	0,99 (0,18-4,75)	1,58 (0,26-4,54)	0,001
Monosit, x10 ⁹ /μL			
Medyan (min-maks)	0,41 (0,06-1,49)	0,53 (0,07-1,63)	0,047
Eozinofil, x10 ⁹ /μL			
Medyan (min-maks)	0,005 (0-0,28)	0,07 (0-1,55)	0,001
Trombosit, x10 ³ /μL			
Medyan (min-maks)	184,5 (11-1360)	232,5 (22-759)	0,248
NLR			
Medyan (min-maks)	4,5 (0,27-24,94)	2,47 (0,77-22,51)	0,003
dNLR			
Medyan (min-maks)	2,59 (0,5-13,18)	1,69 (0,51-9,6)	<0,001
MLR			
Medyan (min-maks)	0,35 (0,09-2,21)	0,32 (0,02-2,66)	0,133
PLR			
Medyan (min-maks)	0,196 (0,013-1,838)	0,13 (0,014-1,168)	0,051
ELR			
Medyan (min-maks)	0,002 (0-0,37)	0,039 (0-0,71)	0,004

*Mann Whitney U testi, dNLR=nötrofil/(wbc-nötrofil)

Tablo 11. Yoğun bakım yatış durumuna göre COVID-19 tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-2.

	Yoğun bakımda yatan (n=22)	Yoğun bakımda yatmayan (n=110)	p*
C-reaktif protein, mg/L		n=108	
Medyan (min-maks)	99,75 (30,5-283)	7,43 (1-369)	<0,001
Prokalsitonin, ng/ml		n=101	
Medyan (min-maks)	0,23 (0,05-43,66)	0,52 (0,02-21,8)	<0,001
Ferritin, ng/ml		n=99	
Medyan (min-maks)	385,5 (37-5300)	86 (2-8433)	<0,001
aPTT, sn		n=98	
Medyan (min-maks)	30,5 (24-160,2)	29,25 (22,5-140)	0,262
INR		n=106	
Medyan (min-maks)	1,15 (0,91-1,76)	1,02 (0,86-5,08)	0,033
D-dimer, µg/ml		n=107	
Medyan (min-maks)	1,45 (0,36-6,49)	0,37 (0,06-20)	<0,001
Fibrinojen, mg/dl		n=101	
Medyan (min-maks)	561 (368-780)	342 (144-880)	<0,001
Troponin, ng/L		n=103	
Medyan (min-maks)	31,5 (5-1958)	6 (5-1991)	<0,001
LDH, U/L		n=92	
Medyan (min-maks)	322 (85-2782)	221,5 (115-772)	0,001
BUN, mg/dl		n=102	
Medyan (min-maks)	22,5 (8-100,3)	14,04 (3,1-64,1)	<0,001
Kreatinin, mg/dl		n=107	
Medyan (min-maks)	0,97 (0,49-6,47)	0,8 (0,1-10,8)	0,087
AST, U/L		n=107	
Medyan (min-maks)	27 (13-86)	23 (12-68)	0,064
ALT, U/L		n=106	
Medyan (min-maks)	20 (8-121)	23,5 (1-103)	0,700
Total bilirubin, mg/dl		n=101	
Medyan (min-maks)	0,73 (0,24-4,96)	0,55 (0,27-2,27)	0,036
Direkt bilirubin, mg/dl		n=101	
Medyan (min-maks)	0,18 (0,07-2,67)	0,12 (0,04-0,68)	0,012

*Mann Whitney U testi, LDH: laktat dehidrogenaz, BUN: kan üre azotu, AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz

Yoğun bakımda yatan hastaların %81,8'i (n=18) 50 yaş üstü olup yoğun bakımda yatmayan gruba göre (n=47, %42,7) anlamlı yüksek bulundu (p=0,002). Anemi, lenfopeni ve eozinopeni yoğun bakım grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu (p=0,003; p=0,002; p=0,001). Lökopeni, nötropeni ve trombositopenide gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,421; p=0,424; p=0,08).

Tablo 12. Yoğun bakım yatış durumuna göre 50 yaş üstü olma durumu ve sitopeniler.

	Yoğun bakımda yatan (n=22)	Yoğun bakımda yatmayan (n=110)	p*
50 yaş üstü, n (%)	18 (81,8)	47 (42,7)	0,002
Anemi, n (%)	15 (68,2)	35 (31,8)	0,003
Lökopeni, n (%)	3 (13,6)	9 (8,2)	0,421
Nötropeni, n (%)	1 (4,5)	2 (1,8)	0,424
Lenfopeni, n (%)	18 (81,8)	47 (42,7)	0,002
Eozinopeni, n (%)	16 (72,7)	37 (33,6)	0,001
Trombositopeni, n (%)	6 (27,3)	12 (10,9)	0,08

*Ki kare

4.3 Hastalık Şiddetine Göre Verilerin İncelenmesi

Hastalar Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne göre gruplandırıldığında ağır pnömonili hastaların yaş, hipertansiyon, kronik akciğer ve böbrek hastalığı yönünden anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,02$; $p=0,003$). Cinsiyet, diyabet varlığı, kalp hastalığı ve malignite varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Nonkomplike n=63	Hafif pnömoni n=23	Ağır pnömoni n=46	p
Yaş, yıl Medyan (min-maks)	39 (19-86)	53 (27-72)	66,5 (21-94)	<0,001¹
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	22 (34,9)	8 (34,8)	20 (43,5)	0,625 ²
Erkek	41 (65,1)	15 (65,2)	26 (56,5)	
DM, n (%)	9 (14,3)	6 (26,1)	15 (32,6)	0,072 ²
HT, n (%)	13 (20,6)	12 (52,2)	25 (54,3)	<0,001²
Kardiyak, n (%)	11 (17,5)	3 (13)	12 (26,1)	0,362 ²
Pulmoner, n (%)	5 (7,9)	2 (8,7)	12 (26,1)	0,02²
KBH, n (%)	1 (1,6)	1 (4,3)	9 (19,6)	0,003²
Maligniteler, n (%)	8 (12,7)	4 (17,4)	11 (23,9)	0,313 ²

¹Kruskal Wallis ²Ki-kare, DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KBH: kronik böbrek hastalığı

ARDS gelişen ve exitus ile sonuçlanan hastaların tamamı ağır pnömoni grubunda yer almaktadır. Oksijen ihtiyacı varlığı ağır pnömoni kriteri olup ağır pnömonili hastaların tamamı oksijen tedavisi almıştır. Ağır pnömonili hastaların %21,7'si (n=10) HFNO, %17,4'ü (n=8) NIMV, %19,6'sı (n=9) ise IMV desteği almıştır. Nonkomplike hastalıkta tedavisiz izlem daha fazladır ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Favipravir, sistemik antibiyotikler, antikoagülan ve immün plazma ağır pnömonide anlamlı olarak daha fazla kullanılmıştır ($p<0,001$). Steroid ve antisitokin tedaviler ise sadece ağır pnömonili vakalarda kullanılmıştır. Diğer destek tedavilerinin kullanımı ise gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,893$) (Tablo 14).

Tablo 14. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre yatış durumu ve tedavilerin karşılaştırılması.

	Nonkomplike n=63	Hafif pnömoni n=23	Ağır pnömoni n=46	p
Toplam yatış günü				
Medyan (min-maks)	6 (1-26)	9 (4-15)	12,5 (5-44)	<0,001¹
YB ihtiyacı, n(%)	0	0	22 (47,8)	-
Exitus, n (%)	0	0	6 (13)	-
ARDS, n (%)	0	0	4 (8,7)	-
Tedavisiz, n (%)	22 (34,9)	0	1 (2,2)	<0,001²
Hidroksiklorokin, n (%)	34 (54)	4 (17,4)	12 (26,1)	0,001²
Azitromisin, n (%)	1 (1,6)	1 (4,3)	5 (10,9)	0,1 ²
Oseltamivir, n (%)	1 (1,6)	0	1 (2,2)	0,783 ²
Favipravir, n (%)	5 (7,9)	21 (91,3)	41 (89,1)	<0,001²
Sistemik antibiyotik, n (%)	3 (4,8)	13 (56,5)	40 (87)	<0,001²
Antikoagülan, n (%)	26 (41,3)	20 (87)	43 (93,5)	<0,001²
Steroid, n (%)	0	0	21 (45,7)	-
Tocilizumab, n (%)	0	0	4 (8,7)	-
Anakinra, n (%)	0	0	1 (2,2)	-
İmmün plazma, n (%)	0	3 (13)	14 (30,4)	<0,001²
Diğer destek, n (%)	13 (20,6)	4 (17,4)	8 (17,4)	0,893 ²

¹Kruskal Wallis ²Ki-kare, ARDS: akut respiratuar distress sendromu, YB: yoğun bakım

Ağır pnömonili hastaların %76,1'i (n=35) 50 yaş üstü olup anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Yatış süresi ağır pnömoni grubunda anlamlı olarak fazladır ($p<0,001$). Anemi, lenfopeni, eozinopeni ($p<0,001$) ve trombositopeni ($p=0,013$) pnömonili vakalarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Lökopeni ve nötropeni sıklıkları gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,053$ ve $0,748$) (Tablo 15).

Tablo 15. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre 50 yaş üstü olma durumu ve sitopeniler.

	Nonkomplike n=63	Hafif pnömoni n=23	Ağır pnömoni n=46	p*
50 yaş üstü, n (%)	18 (28,6)	12 (52,2)	35 (76,1)	<0,001
Anemi, n (%)	13 (20,6)	9 (39,1)	28 (60,9)	<0,001
Lökopeni, n (%)	3 (4,8)	5 (21,7)	4 (8,7)	0,053
Nötropeni, n (%)	1 (1,6)	1 (4,3)	1 (2,2)	0,748
Lenfopeni, n (%)	15 (23,8)	17 (73,9)	33 (71,7)	<0,001
Eozinopeni, n (%)	9 (14,3)	14 (60,9)	30 (65,2)	<0,001
Trombositopeni, n(%)	3 (4,8)	6 (26,1)	9 (19,6)	0,013

*Ki-kare

Kan sayımı değerlerinin hastalık şiddetine göre karşılaştırılmasında özellikle hemoglobin, hematokrit, lenfosit ve eozinofil değerlerinin ağır pnömonilerde daha düşük olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). NLR, dNLR ve PLR ağır pnömonili hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). MLR ağır pnömonili hastalarda nonkomplike vakalara göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,003$). ELR ise ağır pnömonili vakalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 16). CRP, prokalsitonin ve ferritin ağır pnömonili hasta grubunda anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Koagülasyon parametrelerinden aPTT ve INR değerlerinde gruplar arası anlamlı fark yokken ($p=0,884$ ve $0,071$) D-dimer ve fibrinojen ağır pnömoni

grubunda anlamlı yüksektir ($p<0,001$). Tüm biyokimya değerlerinin karşılaştırılması Tablo 17 de verilmiştir.

Tablo 16. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-1

	Nonkomplike n=63	Hafif pnömoni n=23	Ağır pnömoni n=46	p*
Hgb, g/dl Medyan (min- maks)	14,8 (7,9-17,1)	13,7 (7,9-16)	11,75 (6,6- 15,6)	<0,001
Hct, % Medyan (min- maks)	44,1 (16,2- 51,8)	41,1 (25,2-49,6)	37,9 (21,1- 46,7)	<0,001
WBC, $\times 10^9/\mu\text{L}$ Medyan (min- maks)	7,12 (2,53-20)	4,74 (2,33-8,57)	7,18 (0,29- 18,62)	0,001
Nötrofil, $\times 10^9/\mu\text{L}$ Medyan (min- maks)	4,24 (1,23- 16,56)	3,17 (1,48-6,49)	4,76 (0,05- 13,38)	0,001
Lenfosit, $\times 10^9/\mu\text{L}$ Medyan (min- maks)	1,99 (0,26- 4,54)	1,16 (0,57-2,07)	1,04 (0,18- 4,75)	<0,001
Monosit, $\times 10^9/\mu\text{L}$ Medyan (min- maks)	0,58 (0,12- 1,45)	0,5 (0,21-1,36)	0,43 (0,06- 1,63)	0,039
Eozinofil, $\times 10^9/\mu\text{L}$ Medyan (min- maks)	0,1 (0-0,76)	0,02 (0-0,25)	0,01 (0-1,55)	<0,001
Trombosit, $\times 10^3/\mu\text{L}$ Medyan (min- maks)	242 (22-739)	176 (115-473)	226 (11-1360)	0,004
NLR Medyan (min- maks)	2,08 (0,77- 22,51)	2,55 (0,8-6,3)	4,83 (0,27- 24,94)	<0,001
dNLR Medyan (min- maks)	1,51 (0,51- 8,61)	1,74 (0,66-3,88)	2,59 (0,2- 13,18)	<0,001
MLR Medyan (min- maks)	0,28 (0,12- 2,66)	0,38 (0,16-1,06)	0,36 (0,02- 2,21)	0,003
PLR Medyan (min- maks)	0,12 (0,01- 1,01)	0,14 (0,09-0,29)	0,19 (0,01- 1,83)	<0,001
ELR Medyan (min- maks)	0,048 (0-0,67)	0,016 (0-0,17)	0,009 (0-0,71)	<0,001

*Kruskal Wallis

Tablo 17. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalık şiddet kriterlerine göre tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-2

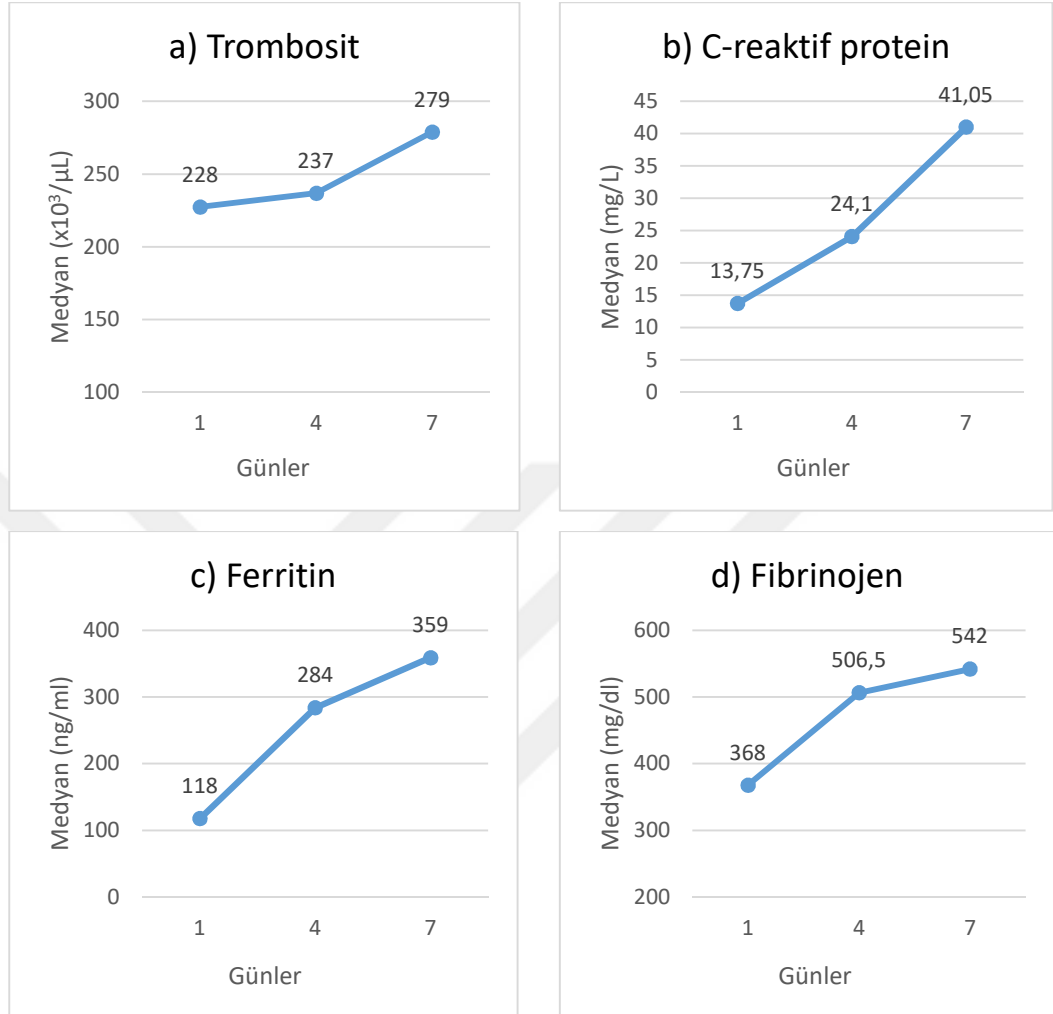
	Nonkomplike n=63	Hafif pnömoni n=23	Ağır pnömoni n=46	p*
C-reaktif protein, mg/L Medyan (min-maks)	2,7 (1-369)	22 (2,18-209)	n=44 64,5 (4,38-283)	<0,001
Prokalsitonin, ng/ml Medyan (min-maks)	n=57 0,03 (0,02-2,1)	n=21 0,09 (0,02-43,66)	n=45 0,16 (0,02-43,66)	<0,001
Ferritin, ng/ml Medyan (min-maks)	n=57 62 (2-8433)	n=22 218 (7-1898)	n=40 247 (14-5300)	<0,001
aPTT, sn Medyan (min-maks)	n=55 29,3 (25,3-40,3)	29 (24-108,4)	n=41 29,5 (22,5-160,2)	0,884
INR Medyan (min-maks)	n=61 1,02 (0,86-2,84)	1 (0,89-1,3)	n=44 1,06 (0,89-5,08)	0,071
D-dimer, µg/ml Medyan (min-maks)	n=62 0,26 (0,06-20)	0,59 (0,11-3,68)	n=44 1 (0,17-6,49)	<0,001
Fibrinojen, mg/dl Medyan (min-maks)	n=60 290 (144-733)	n=22 414 (285-880)	n=38 499 (185-780)	<0,001
Troponin, ng/L Medyan (min-maks)	n=60 5 (5-29)	n=21 6 (5-1991)	n=42 21 (5-1958)	<0,001
LDH, U/L Medyan (min-maks)	n=54 205,5 (138-639)	n=20 249,5 (146-347)	n=37 287 (85-2782)	<0,001
BUN, mg/dl Medyan (min-maks)	n=61 13 (6,31-36,55)	n=19 15 (8-42,7)	n=43 20 (3,1-100,3)	<0,001
Kreatinin, mg/dl Medyan (min-maks)	n=60 0,77 (0,1-5,3)	0,86 (0,54-1,48)	0,94 (0,4-10,8)	0,015
AST, U/L Medyan (min-maks)	n=61 22 (12-68)	n=22 30 (18-68)	27 (12-86)	0,002
ALT, U/L Medyan (min-maks)	n=61 23 (1-99)	n=22 30,5 (7-103)	n=45 20 (7-121)	0,059
Total bilirubin, mg/dl Medyan (min-maks)	n=61 0,52 (0,027-202)	n=18 0,65 (0,3-1,32)	n=43 0,62 (0,2-4,96)	0,051
Direkt bilirubin, mg/dl Medyan (min-maks)	n=61 0,1 (0,05-0,4)	n=18 0,14 (0,06-0,26)	n=43 0,14 (0,04-2,67)	0,003

*Kruskal Wallis

4.4 Hastalık Seyrine Göre Verilerin İncelenmesi

Yatış sürelerinin farklılık göstermesi nedeniyle dördüncü gün verileri 95 hastadan, yedinci gün verileri 47 hastadan elde edilebilmiştir. Veri kaybı nedeniyle bağımlı grup analizleri yoğun bakım ihtiyacına ve hastalık şiddetine göre gruplandırılmadan incelenmiştir.

Tüm hastalarda Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılan bağımlı grup analizlerinde başvuru ile 4.gün, başvuru ile 7.gün ve 4.gün ile 7.gün ortanca değerlerinin karşılaştırmalarında sadece trombosit, CRP, ferritin ve fibrinojen seyri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu seyirler aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir (Şekil 4).



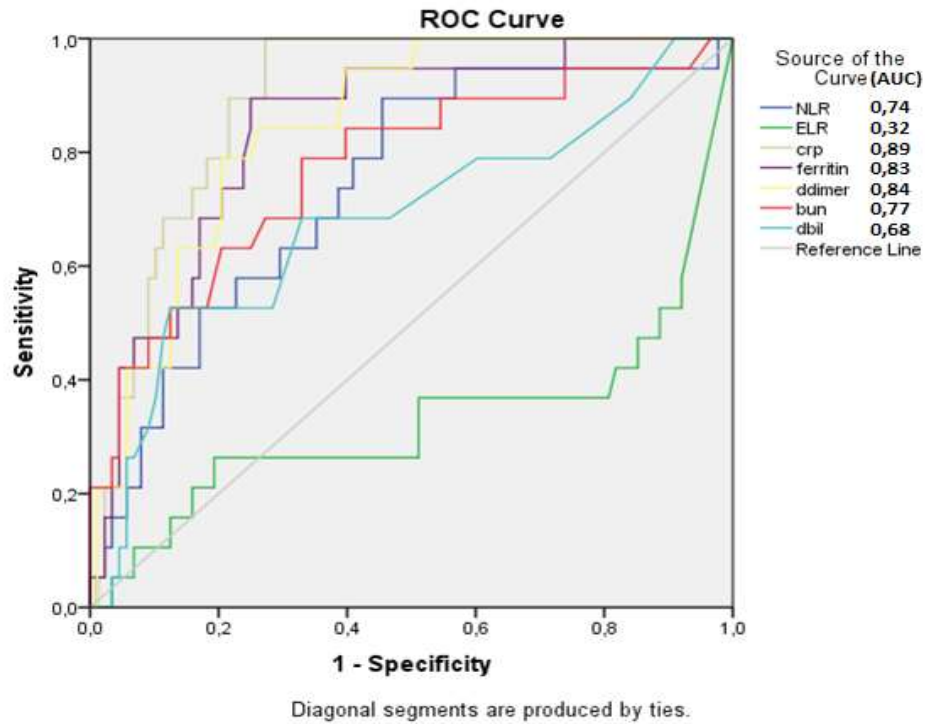
Şekil 4. COVID-19 hastalarının yatış süresi boyunca trombosit (a), CRP (b), ferritin (c) ve fibrinojen (d) düzeylerinin seyri. P değerleri (1 ve 4/ 1 ve 7/ 4 ve 7.gün) trombosit için 0,048/0,015/0,001 CRP için 0,664/0,027/0,001 ferritin için 0,008/0,039/0,516 ve fibrinojen için <0,001/0,006/0,288 bulunmuştur.

4.5 Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Hem hastalık şiddetine hem de yoğun bakımda yatış durumuna göre anlamlı farklılık gösteren NLR, ELR, CRP, ferritin, d-dimer, BUN ve direkt bilirubinin eşik değerlerini belirlemek için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil 5). Optimal eşik değerleri NLR için 3,05 (duyarlılık:0,737 özgüllük:0,614); CRP için 50,95 (duyarlılık:0,91 özgüllük:0,778); ferritin için 187,5 (duyarlılık:0,9

özgüllük:0,717); d-dimer için 0,67 (duyarlılık:0,818 özgüllük:0,7); BUN için 16,53 (duyarlılık:0,762 özgüllük:0,667) ve direkt bilirubin için 0,13 (duyarlılık:0,667 özgüllük:0,624) olarak belirlendi.

Tüm bu değişkenler yoğun bakım yatışı ve hastalık şiddeti (şiddetli/şiddetli olmayan şeklinde gruplandırılarak) ayrı ayrı olmak üzere iki ayrı modelde lojistik regresyon analiziyle incelenmiştir. Belirlenen bu değişkenlerin yanı sıra >50 yaş veya < 50 yaş, kronik hastalık varlığı, anemi, eozinopeni ve lenfopeni varlığı da modellerde yer almıştır. ELR ise AUC<0,5 olması nedeniyle potansiyel belirteç olarak değerlendirmeye alınmamıştır.



Şekil 5. Optimal eşik değerlerinin belirlenmesi için ROC eğrisi. (P değerleri: NLR=0,001; ELR=0,02; CRP<0,001; ferritin<0,001; D-dimer<0,001; BUN<0,001; Direkt bilirubin=0,014.) AUC: Area Under Curve

Tek değişkenli analizde hem yoğun bakım yatışı hem de şiddetli hastalık varlığı açısından modellerde kullanılan tüm değişkenlerin %95 güven aralığında anlamlı olduğu görölmüştür (Tablo 18 ve Tablo 19). Çok değişkenli analizde ise yoğun bakım yatışı üzerine etkili faktörlerden yalnızca CRP (OR=15,71; %95 GA 1,93-127,57; p=0,01) ve ferritin (OR=12,8; %95 GA 1,62-101,16; p=0,016) düzeyleri anlamlı bulunmuştur (Tablo 18). Şiddetli hastalığa etkili değişkenlerin analizinde yalnızca eozinopeni varlığı (OR=4,217; %95 GA 1,196-14,875; p=0,025) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo 18.Tablo 15.1- Yoğun bakım yatış durumuna etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Univariate Log. Reg Crude OR (%95 GA; p)	Multivariate Log. Reg Adjusted OR (%95 GA; p)
50 yaş üstü (ref:<50)	6,03 (1,91-19; p=0,002)	1,98 (0,12-31,85; p=0,628)
Kronik hastalık (ref: hastalık yok)	16,25 (2,11-125,1; p=0,007)	1,9 (0,06-52,57; p=0,705)
Anemi (ref: anemi yok)	4,59 (1,71- 12,26; p=0,002)	2,32 (0,35-15,37; p=0,382)
Lenfopeni (ref: lenfopeni yok)	6,03 (1,91-19; p=0,002)	1,93 (0,22-16,87; p=0,549)
Eozinopeni (ref: eozinopeni yok)	5,26 (1,9-14,56; p=0,001)	3,1 (0,52-18,31; p=0,21)
NLR >3,05 (ref:<3,05)	3,85 (1,4-10,6; p=0,009)	0,118 (0,009-1,64; p=0,112)
CRP >50,95 (ref:< 50,95)	35 (7,63-160,45; p<0,001)	15,71 (1,93-127,57; p=0,01)
Ferritin >187,5 (ref:<187)	22,82 (4,96-104,8; p<0,001)	12,8 (1,62-101,16; p=0,016)
D-dimer >0,67 (ref:<0,67)	10,54 (3,3-33,6; p<0,001)	3,42 (0,25-46,85; p=0,357)
BUN >16,53 (ref:<16,53)	6,4 (2,16-18,94; p=0,001)	1,34 (0,22-7,98; p=0,742)
D.bilirubin >0,13 (ref:<0,13)	3,31 (1,22-8,94; p=0,018)	1,69 (0,26-10,99; p=0,579)

OR: odds ratio, GA: güven aralığı

Tablo 19. Hastalık şiddetine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Univariate Log. Reg Crude OR (%95 GA; p)	Multivariate Log. Reg Adjusted OR (%95 GA; p)
50 yaş üstü (ref:<50)	5,93 (2,64-13,34; p<0,001)	4,514 (0,898-22,680; p=0,067)
Kronik hastalık (ref: hastalık yok)	4,32 (1,81-10,35; p=0,001)	0,210 (0,028-1,563; p=0,128)
Anemi (ref: anemi yok)	4,52 (2,1- 9,72; p<0,001)	2,594 (0,647-10,398; p=0,178)
Lenfopeni (ref: lenfopeni yok)	4,28 (1,97-9,31; p<0,001)	3,597 (0,862-15,006; p=0,079)
Eozinopeni (ref: eozinopeni yok)	5,13 (2,37-11,1; p<0,001)	4,217 (1,196-14,875; p=0,025)
NLR >3,05 (ref:<3,05)	5,25 (2,4-11,5; p<0,001)	1,121 (0,280-4,492; p=0,872)
CRP >50,95 (ref:<50,95)	6,44 (2,87-14,43; p<0,001)	1,567 (0,368-6,677; p=0,543)
Ferritin >187,5 (ref:<187,5)	5,47 (2,4-12,49; p<0,001)	1,471 (0,426-5,076; p=0,541)
D-dimer >0,67 (ref:<0,67)	9,92 (4,72-23,06; p<0,001)	2,446 (0,519-11,523; p=0,258)
BUN >16,53 (ref:<16,53)	5,82 (2,59-13,07; p<0,001)	1,872 (0,496-7,057; p=0,355)
D.bilirubin >0,13 (ref:<0,13)	2,67 (1,24-5,74; p=0,012)	1,073 (0,293-3,933; p=0,916)

OR: odds ratio, GA: güven aralığı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın yapıldığı dönemde 132 hasta çalışma kriterlerini sağlamıştır. Cinsiyete göre dağılımda literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir (84, 96, 103) ancak bu çalışmada cinsiyetler arasında hastalık şiddeti ve yoğun bakım ihtiyaçları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Şiddetli hastalığı olan ve yoğun bakımda yatan hastaların anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu bulunmuştur. İleri yaş benzer çalışmalarda da şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (63, 96). En sık görülen komorbidite hipertansiyon ve diyabet olup bu alanda yapılmış diğer çalışmalarla benzerdir (84, 96, 103). Hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları ve kronik böbrek hastalığı hem yoğun bakım yatışı hem şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Diyabet ise sadece yoğun bakım yatışıyla ilişkili bulunmuş ancak şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmamıştır. Tüm hastaların 6'sı (%4,5) mortalite ile sonuçlanmıştır. Benzer çalışmalarda ise hastanede yatan erişkin hastaların mortalite oranları %2 ile %67 arasında değişmektedir (104). Ağır pnömoni grubundaki hastaların %47'sinin (n=22) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Ağır pnömoni dışındaki gruplarda yoğun bakım ihtiyacı görülmemiştir.

Favipravir hem yoğun bakımda yatan grupta hem de ağır hastalık grubunda daha fazla kullanılmıştır. Bunun iki olası nedeninden birincisi hafif hastalık geçirenlerin ve yoğun bakım yatışı olmayanların bir kısmının tedavisiz izlenmiş olması, ikincisi de çalışmanın yapıldığı dönemde akciğer tutulumu olan vakalara daha çok favipravir verilmesi olabilir. Sistemik antibiyotik yoğun bakımda yatan (n=21, %95) ve ağır pnömonili hastalarda (n=40, %87) daha fazla

kullanılmıştır. Dosya taramasından hastaların o dönemki enfeksiyon durumu açıkça saptanamadığı için koenfeksiyon, sekonder enfeksiyon veya ampirik kullanım ayrımı yapılamamıştır.

Bu çalışmanın yapıldığı dönemde yalnızca ağır akciğer bulguları olan hastalara steroid önerildiği için hastaların %15,9'unda (n=21) kullanılmıştır. O dönemde kılavuzlar sadece ağır pnömoni grubundakilere steroid tedavisi önerdiği için yoğun bakım ihtiyacına göre kıyaslamada iki grup arasında anlamlı fark görülmektedir. Yoğun bakımda yatan hastaların bazılarında şok tablosu nedeniyle steroid başlanmıştır ve veri tabanından net ayırım yapılamamıştır. Pek çok farklı mekanizmayla etki gösteren kortikosteroidler COVID-19'da öncelikle sistemik inflamasyonu baskılama amaçlı kullanılmaktadır (105). Elavarsi ve ark. semptomların başlangıcından sonraki üçüncü haftada hastaneye başvuranlarda sitokin salınımına bağlı inflamatuvar hasarın ön planda olduğunu, bunun erken dönemde steroid tedavisi verilmemiş olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (106). Ayrıca COVID-19 tedavisinde steroidler antikor fonksiyonlarını azaltarak viral shedding (virüs atılımı) süresinin uzamasına neden olabilir (33).

Steroid kullanımının nötrofil ve trombosit sayısını artırdığı, eozinofil ve lenfosit sayısını azalttığı bilinmektedir. Ancak bu çalışmada tanı anı laboratuvar testleri değerlendirildiği için laboratuvar değerlerine etkisi söz konusu değildir. Bir çalışmada lenfopenik hastalara metilprednizolon tedavisi lenfopenik olmayanlara kıyasla daha fazla verilmiş ancak bu iki grup arasında tedavi süresinde anlamlı değişiklik bildirilmemiştir (107). Metilprednizolon kullanımının

lenfosit ve nötrofil sayıları üzerine etkisini inceleyen Liu J ve ark. istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir (84).

Hemoglobin ve hematokrit değerleri hem şiddetli hastalık hem yoğun bakıma yatan hastalarda anlamlı düşük bulunmuştur. Benzer çalışmalar hemoglobin ve hematokrit düzeyi ile şiddetli hastalık ve mortalite arasında ilişki saptamamıştır (77, 81, 85, 108).

Lökosit ve nötrofil sayıları ile yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yokken şiddetli hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Nötrofiller doğal immun sistemin, lenfositler ise adaptif immun sistemin ana hücreleridir. Lenfositler inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde anahtar role sahiptir ve inflamasyonun çözülememesi şiddetli vakalarda lenfosit sayısında azalmaya neden olabilir. Doğal immun sistem yanıtı uygunsuz olursa bu durum immun hücre infiltrasyonuna, sitokin fırtınasına ve ölüme neden olabilir (81). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında da önce doğal immun sistem yanıtı daha sonra da hücresel immun sistem yanıtı gelişmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı uygunsuz immun yanıtı, nötrofil sayısında aşırı artışa özellikle T lenfositler olmak üzere lenfosit sayısının da azalmaya neden olarak hücresel immunitiyi baskılar. Daha şiddetli yanıtta kemik iliği baskılanmasına bağlı pansitopeni görülebilir (66). COVID-19 hastalarında lökositoz daha çok nötrofili lökopeni de lenfopeni nedeniyle görülmüştür (109).

Lenfopeni varlığı travma, SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve viral pnömonide mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Lenfositler uygun inflamatuvar

yanıtın oluşması ve düzenlenmesi için gereklidir. Bu nedenle lenfopeni varlığı yetersiz veya uygunsuz inflamatuvar yanıtı neden olabilir (85). Lenfopeni gelişimini olası birkaç farklı mekanizma ile açıklamak mümkündür. Birincisi, virüs lenfosit yüzeyinde bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanarak doğrudan hücre yıkımına neden olabilir; ikincisi virüsün sistemik yayılımı ile timüs ve dalak gibi lenfatik organlarda hasara neden olması ve buna bağlı olarak lenfosit üretiminin azalması; üçüncüsü TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin aşırı salınımının lenfosit apoptozisine neden olması; dördüncüsü laktik asit gibi metabolitlerin kritik hastalıkta artmasına bağlı olarak lenfosit bölünmesinin baskılanmasıdır (110). Ayrıca SARS-CoV-2 S proteininin CD26 ve CD147 gibi moleküllere bağlanarak T hücre aktivasyonu ilişkili hücre ölümüne neden olmasının da COVID-19 sırasında görülen lenfopeninin mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir (62). COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlardan glukokortikoidler hem lenfosit apoptozisi hem de lenfositlerin periferik kandan inflamasyon bölgesine göçünü artırarak lenfosit sayısının azalmasına neden olabilmektedir (107).

Lenfopeni orta şiddetli, daha sıklıkla da şiddetli hastalıkta belirgindir. Başta CD8+, daha az sıklıkta CD4+ T lenfosit ve Treg hücreleri etkilenir. Şiddetli hastalıkta dolaşımdaki hafıza T hücre sayısının azaldığı ve naif T hücre sayısının arttığı, ayrıca bu hücrelerde fonksiyon bozukluğu görülmüştür (62). Bir başka çalışma şiddetli hastalıkta CD4+ T lenfosit ağırlıklı olmak üzere T lenfosit sayısının azaldığını, B lenfosit sayısının belirgin olarak etkilenmediğini göstermiştir (63, 82). Liu J ve ark. şiddetli hastalıkta nötrofil sayısının hafif hastalığa göre daha fazla arttığını, lenfosit sayısının ise daha düşük olduğunu,

hastalığın seyri boyunca da bu farkın devam ettiğini göstermişlerdir (84). Çalışmamızda lenfosit sayısı ve lenfopeni varlığı hem şiddetli hastalık hem de yoğun bakım ihtiyacı açısından anlamlı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda nötrofil-lenfosit oranının (NLR) COVID-19 için bağımsız risk faktörü olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (85, 96, 111, 112). Bu çalışmada ise NLR ve dNLR şiddetli hastalıkta ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda anlamlı şekilde artmasına karşın çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak anlamlı bulunmamıştır.

Eozinopeni COVID-19'da dikkat çekmeye başlamış ve sıklıkla şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Outh ve ark. eozinopeninin yanı sıra eozinofil-nötrofil oranının düşük olmasının COVID-19 tanısında yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (113). Eozinopeni, tanıda yardımcı olması yanı sıra şiddetli hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (114). Çalışmamızda eozinofil düzeyi hem şiddetli hastalık hem de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda anlamlı düşük bulunmuştur. Hastalık şiddetine göre kurulan modelde de şiddetli hastalık açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

Eozinopeni mekanizması net olarak ortaya koyulamamış olsa da 3 hipotez mevcuttur. Birincisi akut enfeksiyonda stres yanıtı olarak artan adrenal kortikosteroidlerin hem kemik iliğinden hücrelerin çıkışını engellemesi hem de periferik kandan dokulara geçişini artırmasıdır. İkincisi kemik iliğinde öncül hücre sayısının azalmasıdır. Üçüncüsü ağır pnömoniye yol açan şiddetli immun yanıtta nükleokapsid proteinine yanıt olarak artan proinflamatuvar sitokinlerin ve

azalan antiinflamatuvar sitokinlerin akciğer dokusuna nötrofil, lenfosit ve eozinofil göçüne yol açmasıdır (88). Viral enfeksiyonlara karşı konak yanıtı olarak nötrofil ve eozinofillerin erken dönemde pulmoner dokulara göç ederek solunumla ilgili semptomların oluşmasına öncülük ettiği Xie G ve ark. tarafından da öne sürülmüştür (86). Ne var ki otopsi çalışmalarında nötrofil ve alveolar makrofaj infiltrasyonu gösterilmiş ancak eozinofil infiltrasyonu tariflenmemiştir (115-117).

Eozinofillerin antiviral etkinliği insanlarda net olarak gösterilmemiştir, bu nedenle COVID-19'da eozinofillerin doğrudan rol aldığı ön planda düşünülmemektedir. COVID-19'da görülen eozinopeninin de diğer sitopeni nedenleri gibi ikincil bir sonuç olduğu ve hastalık seyrinde eozinopeninin doğrudan rol almadığı düşünülmektedir (87).

Eozinofil-lenfosit oranı da (ELR) şiddetli hastalıkta ve yoğun bakım ihtiyacı olanlarda anlamlı düşük bulundu. Bağımsız risk faktörü olarak ise anlamlı bulunmadı. Artmış ELR düzeyi sigara kullanan bireylerde ve bazı malignitelerde tanımlanmıştır (89, 91) ancak COVID-19'daki yeriyle ilgili fazla veri mevcut değildir. Şu ana kadar yalnızca bir çalışmada ELR yer almıştır. Georgakopoulou ve ark. 96 hastada yaptıkları tek merkezli retrospektif çalışmada düşük eozinofil düzeyi ve ELR'nin mortaliteyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (118).

Monosit sayısı yoğun bakım ve şiddetli hastalık gruplarında daha düşük bulunmuştur. MLR ise sadece şiddetli hastalık grubunda artmış yoğun bakımda yatışa göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürde monosit düzeylerinde anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (19, 81, 82). Yang ve ark. MLR düzeyinin

şiddetli hastalıkta anlamlı olarak artmış olduğunu gösterebilir de $AUC < 0,5$ olması nedeniyle bağımsız risk faktörü olarak değerlendirmemişlerdir (96).

Trombosit sayısı yoğun bakım ihtiyacına göre anlamlı fark göstermemiştir. Şiddetli hastalıkta trombositopeni anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Ancak trombosit sayısı şiddetli hastalık grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastalık seyrinde de trombosit sayısında artma gözlenmiştir. Literatürde COVID-19 seyrinde immün sistem yanıtına göre hem dokularda yıkıma bağlı trombositopeni, hem de immün aktivasyon ilişkili trombosit sayısında artış görülebilmektedir (119-121). Bu çalışmada da şiddetli hastalıkta trombositopeninin daha sık görülmesine karşın trombosit sayısının aynı hasta grubunda daha yüksek bulunması ve hastalık seyrinde trombosit sayısının artış göstermesi reaktif artışı düşündürmektedir.

PLR ise yoğun bakım yatışına göre karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamış ancak şiddetli hastalıkta anlamlı olarak artmıştır. Literatürde de şiddetli hastalıkta trombositopeni tespit edilmiş, PLR’de belirgin artışın şiddetli hastalık ve sitokin fırtınası göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (122).

Akut faz reaktanlarından CRP, prokalsitonin, ferritin hem yoğun bakım yatışı hem de şiddetli hastalık olan gruplarda anlamlı artış göstermiştir. Ayrıca CRP ve ferritin yoğun bakım ihtiyacı açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ferritin ve CRP düzeylerinde artış pek çok çalışmada mortalite, sitokin fırtınası, şiddetli hastalık, ARDS, koenfeksiyon ile ilişkili bulunmuştur ve kötü prognozun en güçlü göstergelerindendir (106, 123, 124). Leoni ve ark.

prokalsitonin düzeyinin 28 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir (125).

Fibrinojen hemostazda görev almasının yanı sıra aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen düzeyinin artması kan viskozitesini artırarak tromboza eğilim yaratmaktadır. COVID-19 seyrinde D-dimer ve fibrinojen yüksekliği birçok çalışmada olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (41, 42). aPTT ve protrombin zamanında uzama tarif eden çalışmalar da mevcuttur (126). Galland ve ark. COVID-19 hastalarında pulmoner emboli tespit edilenlerin protrombin zamanında uzama tespit etmişlerdir (127). Al Samkari ve ark. ise hem tromboz hem kanama gelişen COVID-19 hastalarında PT ve INR'nin uzadığını, aPTT'de anlamlı değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir (41). Bu çalışmada D-dimer ve fibrinojen yoğun bakım ve şiddetli hastalık gruplarında artmış olarak bulunmuş, aPTT ve INR düzeylerinde ise anlamlı fark gözlenmemiştir.

LDH, direkt bilirubin, BUN ve yüksek duyarlılıklı troponin-T şiddetli hastalık ve yoğun bakım ihtiyacı olan gruplarda artmış bulunmuştur. LDH sitokin fırtınasının göstergelerinden biri olarak COVID-19 takibinde önemli yere sahiptir ve yoğun bakımda yatan hastalarda düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (124). Çalışmalarda, COVID-19'un kardiyak hasara neden olduğu gösterilmiştir ve troponin yüksekliği de bu çalışmalarla uyumludur (128). Leoni ve ark. total bilirubin, üre ve kreatinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (125). Bu çalışmada ise kreatinin düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın zayıf yönleri; retrospektif ve tek merkezli olması nedeniyle hastaların kullandığı ilaçlar, sigara kullanıp kullanmadığı ve başvuru anındaki semptomları dosya taraması ile değerlendirilememiştir. Ayrıca sadece PZR pozitifliği olan hastalar dahil edilmiş olup radyolojik ve klinik tanı almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle PZR yanlış negatif olan vakaların çalışma dışı kalmış olma ihtimali mevcuttur. Bunun dışında sadece 3 hastanın interlökin-6 düzeyi mevcut olduğu için analizlerde kullanılamamıştır.

Uygulanan tedaviler ve takip o döneme ait kılavuzların ışığında yapılmıştır. İlk dönemlerde tüm vakalar hastaneye yatırılırken Nisan 2020'den itibaren komplike olmayan vakaların evde takip edilebileceği kılavuzlarda yer almaya başlamıştır. Bu çalışmada vakaların %47,7'si komplike değildir. O dönemde hafif vakaların da hastaneye yatırılmasının etkisi olabilir. Ayrıca Mayıs 2021'e kadar hidrosiklorokin tedavi kılavuzunda önerildiği için çalışmanın yapıldığı dönemde hastalarda yaygın şekilde kullanılmıştır. Steroid tedavisi ilk dönemde hiç önerilmezken daha sonra sadece ağır akciğer tutulumu olanlara, Ekim 2020'den itibaren oksijen ihtiyacı olan tüm hastalara önerilmiştir. Çalışmanın yapıldığı dönemde hastaların yalnızca %15,9'u (n=21) steroid tedavisi almıştır.

6. SONUÇLAR

İnflamasyon COVID-19'un da dahil olduğu viral pnömonilerde önemli role sahiptir. Şiddetli inflamasyon adaptif immün yanıtı zayıflatır ve uygunsuz immün yanıtı neden olur. Bu nedenle inflamasyon ve immün yanıtla ilgili olabilecek belirtiçler COVID-19'da prognoz belirlenmesine yardımcı olabilir. Özellikle yoğun bakım yatak sayısı ve mekanik ventilatör gibi imkanların kısıtlı olduğu durumlarda doğru hastaya doğru tedaviyi doğru zamanda vermek büyük önem taşımaktadır. İnflamatuvar belirtiçler COVID-19'un tanı, tedavi, takip ve prognoz belirleme aşamalarında sıklıkla test edilmektedir. Şimdiye kadar hastalık şiddeti, yoğun bakım ihtiyacı, mortalite, ARDS gelişimi gibi sonuçlanımlarla inflamatuvar belirtiçlerin ilişkisi çokça incelenmiştir.

Bu çalışmada COVID-19 hastalığında tanı anındaki yüksek NLR şiddetli hastalık ve yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkili bulunmuştur. Yüksek PLR ve MLR'nin şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiş ancak yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkisi gösterilememiştir. Eozinopeni, yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkili ve şiddetli hastalık yönünden bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Düşük ELR hem şiddetli hastalık hem yoğun bakım ihtiyacıyla ilişkili bulunmuştur. Hastalık seyrinde ilk 7 günde trombosit, fibrinojen, CRP ve ferritin değerlerinde anlamlı artış mevcuttur. Tanı anındaki CRP ve ferritin yoğun bakım ihtiyacı açısından bağımsız risk faktörleri oldukları da gösterilmiştir. Tüm bu belirtiçlerin güvenilirliği ve uygun eşik değerlerin belirlenmesi konusunda

tartışmalar devam etmekte olup bu konudaki çalışmalar arttıkça daha anlaşılır olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Liya G, Yuguang W, Jian L, Huaiping Y, Xue H, Jianwei H, et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2020;128(6):423-32.
2. Graham RL, Baric RS. SARS-CoV-2: Combating Coronavirus Emergence. *Immunity*. 2020;52(5):734-6.
3. Asrani P, Hasan GM, Sohal SS, Hassan MI. Molecular Basis of Pathogenesis of Coronaviruses: A Comparative Genomics Approach to Planetary Health to Prevent Zoonotic Outbreaks in the 21st Century. *Omics : a journal of integrative biology*. 2020;24(11):634-44.
4. Lvov DK, Alkhovsky SV. [Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus).]. *Voprosy virusologii*. 2020;65(2):62-70.
5. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. In: Bakanlığı TCS, editor. 2020.
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: World Health Organization; 2021 [Available from: <https://covid19.who.int>].
7. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu 2021 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr>].
8. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *International immunopharmacology*. 2018;64:10-5.
9. Duan J, Pan L, Yang M. Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(49):e13340.
10. Sun Y, Zhang L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis. *Cancer management and research*. 2018;10:6167-79.
11. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2018;2018:2703518.
12. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT, Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;34(3):326-34.
13. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.

14. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017;11 Suppl 1:S127-s31.
15. Catabay C, Obi Y, Streja E, Soohoo M, Park C, Rhee CM, et al. Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. *American journal of nephrology*. 2017;46(5):408-16.
16. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *International journal of clinical practice*. 2021;75(4):e13698.
17. Kerboua KE. NLR: A Cost-effective Nomogram to Guide Therapeutic Interventions in COVID-19. *Immunological investigations*. 2021;50(1):92-100.
18. Lippi G, Henry BM. Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2020;113(7):511-2.
19. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2020;113(7):474-81.
20. Roca E, Ventura L, Zattra CM, Lombardi C. EOSINOPENIA: an early, effective and relevant COVID-19 biomarker? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2021;114(1):68-9.
21. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(Si-1):549-56.
22. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(Si-1):563-70.
23. Malaiyan J, Arumugam S, Mohan K, Gomathi Radhakrishnan G. An update on the origin of SARS-CoV-2: Despite closest identity, bat (RaTG13) and pangolin derived coronaviruses varied in the critical binding site and O-linked glycan residues. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):499-505.
24. Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity. *Immunity*. 2020;53(5):925-33.e4.
25. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020;80(18):1929-46.
26. Hossen MS, Barek MA, Jahan N, Safiqul Islam M. A Review on Current Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19: Reality and Challenges. *SN comprehensive clinical medicine*. 2020:1-13.
27. Chen PJ, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *The Journal of infection*. 2021;82(5):186-230.
28. Formiga FR, Leblanc R, de Souza Rebouças J, Farias LP, de Oliveira RN, Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19.

Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society. 2021;329:758-61.

29. Zhao M, Lu J, Tang Y, Dai Y, Zhou J, Wu Y. Tocilizumab for treating COVID-19: a systemic review and meta-analysis of retrospective studies. *European journal of clinical pharmacology*. 2021;77(3):311-9.
30. Erden A, Ozdemir B, Karakas O, Mutlu NM, Izdes S, Kalem AK, et al. Evaluation of 17 patients with COVID-19 pneumonia treated with anakinra according to HScore, SOFA, MuLBSTA, and Brescia-COVID respiratory severity scale (BCRSS) scoring systems. *Journal of medical virology*. 2021;93(3):1532-7.
31. Yalcin AD, Yalcin AN. Future perspective: biologic agents in patients with severe COVID-19. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2021;43(1):1-7.
32. COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. In: Bakanlığı TCS, editor. Nisan 2020.
33. Lindholm PF, Ramsey G, Kwaan HC. Passive Immunity for Coronavirus Disease 2019: A Commentary on Therapeutic Aspects Including Convalescent Plasma. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2020;46(7):796-803.
34. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. In: Bakanlığı TCS, editor. 2020.
35. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(8):693-704.
36. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of internal medicine*. 2020;173(5):350-61.
37. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209.
38. Schaller T, Hirschtühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *Jama*. 2020;323(24):2518-20.
39. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2020;173(4):268-77.
40. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):120.
41. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500.
42. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 2020;136(4):381-3.
43. Hidalgo A. A NET-thrombosis axis in COVID-19. *Blood*. 2020;136(10):1118-9.

44. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *The American journal of cardiology*. 2021;142:158-9.
45. Coronavirus Vaccine Tracker [Available from: <https://covid19.trackvaccines.org>].
46. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced drug delivery reviews*. 2021;170:1-25.
47. Mudgal R, Nehul S, Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2020;16(12):2921-31.
48. Cavanaugh AM SK, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination — Kentucky, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1081-1083.
49. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*.
50. Moline HL WM, Deng L, et al. . Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing Hospitalization Among Adults Aged ≥ 65 Years — COVID-NET, 13 States, February–April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1088-1093.
51. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*. 2021;398(10296):213-22.
52. Vashi AP, Coiado OC. The Future of COVID-19: A Vaccine Review. *Journal of Infection and Public Health*. 2021.
53. Farooqi T, Malik JA, Mulla AH, Al Hagbani T, Almansour K, Ubaid MA, et al. An overview of SARS-COV-2 epidemiology, mutant variants, vaccines, and management strategies. *Journal of Infection and Public Health*. 2021.
54. Giuffrida G, Condorelli A, Di Giorgio MA, Markovic U, Sciortino R, Nicolosi D, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Haematologica*. 2021.
55. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung C-T, Haas G, Brambilla L, Oguntuyo KY, et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *medRxiv*. 2021:2021.03.31.21254660.
56. Introna A, Caputo F, Santoro C, Guerra T, Ucci M, Mezzapesa DM, et al. Guillain-Barré syndrome after AstraZeneca COVID-19-vaccination: A causal or casual association? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021;208:106887.
57. Maadarani O, Bitar Z, Elzoueiry M, Nader M, Abdelfatah M, Zaalouk T, et al. Myocardial infarction post COVID-19 vaccine – coincidence, Kounis syndrome or other explanation – time will tell. *JRSM Open*. 2021;12(8):20542704211025259.
58. Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021:eabj4176.

59. Rosenblum HG HS, Moulia D, et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1094-1099.
60. Sulemankhil I, Abdelrahman M, Negi SI. Temporal association between the COVID-19 Ad26.COV2.S vaccine and acute myocarditis: A case report and literature review. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2021.
61. Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Chan EWY, Li X, Yan VKC, et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*.
62. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1441.
63. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
64. McAndrews KM, Dowlatshahi DP, Dai J, Becker LM, Hensel J, Snowden LM, et al. Heterogeneous antibodies against SARS-CoV-2 spike receptor binding domain and nucleocapsid with implications for COVID-19 immunity. *JCI insight*. 2020;5(18).
65. Zhou X, Ye Q. Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators. *Frontiers in immunology*. 2021;12:646333.
66. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020;53:25-32.
67. Sun Y, Zhou J, Ye K. White blood cells and severe COVID-19: a Mendelian randomization study. *medRxiv*. 2021:2020.10.14.20212993.
68. Goodacre S, Thomas B, Sutton L, Burnsall M, Lee E, Bradburn M, et al. Derivation and validation of a clinical severity score for acutely ill adults with suspected COVID-19: The PRIEST observational cohort study. *PloS one*. 2021;16(1):e0245840.
69. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(6):1393-9.
70. King JT, Jr., Yoon JS, Rentsch CT, Tate JP, Park LS, Kidwai-Khan F, et al. Development and validation of a 30-day mortality index based on pre-existing medical administrative data from 13,323 COVID-19 patients: The Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index. *PloS one*. 2020;15(11):e0241825.
71. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;370:m3339.
72. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA internal medicine*. 2020;180(8):1081-9.

73. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020;58(7):1106-15.
74. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(6):415-31.
75. Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;508:98-102.
76. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The journal of gene medicine*. 2021;23(2):e3303.
77. Lian J, Jin C, Hao S, Zhang X, Yang M, Jin X, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging*. 2020;12(14):13849-59.
78. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PloS one*. 2020;15(8):e0238160.
79. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*. 2020;18(1):206.
80. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, Rostami M, Mousavi SA, Mirhoseini SA, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2020;25(1):383-8.
81. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiology and infection*. 2020;148:e139.
82. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(15):762-8.
83. Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ. *Andreoli and carpenter's Cecil essentials of medicine, international edition*. 9 ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015 2015.
84. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.
85. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *Journal of medical virology*. 2020;92(11):2573-81.
86. Xie G, Ding F, Han L, Yin D, Lu H, Zhang M. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*. 2021;76(2):471-82.
87. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(1):1-7.

88. Mu T, Yi Z, Wang M, Wang J, Zhang C, Chen H, et al. Expression of eosinophil in peripheral blood of patients with COVID-19 and its clinical significance. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(1):e23620.
89. Çekici Y, Yılmaz M, Seçen Ö. New inflammatory indicators: association of high eosinophil-to-lymphocyte ratio and low lymphocyte-to-monocyte ratio with smoking. *The Journal of international medical research*. 2019;47(9):4292-303.
90. Kara A, Guven M, Yilmaz MS, Demir D, Elden H. Are neutrophil, platelet and eosinophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width can be used for nasal polyposis? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2018;275(2):409-13.
91. López-Verdugo F, Furuzawa-Carballeda J, Romero-Hernández F, Coss-Adame E, Valdovinos MA, Priego-Ranero A, et al. Hematological indices as indicators of silent inflammation in achalasia patients: A cross-sectional study. *Medicine*. 2020;99(9):e19326.
92. Ohkuma R, Kubota Y, Horiike A, Ishiguro T, Hirasawa Y, Ariizumi H, et al. The Prognostic Impact of Eosinophils and the Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio on Survival Outcomes in Stage II Resectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2021;50(2):167-75.
93. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(6):842-4.
94. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *The American journal of pathology*. 2021;191(1):4-17.
95. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Investigative radiology*. 2020;55(6):327-31.
96. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*. 2020;84:106504.
97. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):2188-92.
98. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 2020;31(5):674-9.
99. Liu Q, Dai Y, Feng M, Wang X, Liang W, Yang F. Associations between serum amyloid A, interleukin-6, and COVID-19: A cross-sectional study. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(10):e23527.
100. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(5):846-8.
101. Kaps L, Labenz C, Grimm D, Schwarting A, Galle PR, Schreiner O. Treatment of cytokine storm syndrome with IL-1 receptor antagonist anakinra in a patient with ARDS caused by COVID-19 infection: A case report. *Clinical case reports*. 2020;8(12):2990-4.

102. Kotak S, Khatri M, Malik M, Malik M, Hassan W, Amjad A, et al. Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Cureus*. 2020;12(10):e10869.
103. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis research*. 2020;192:3-8.
104. Alimohamadi YT, H. H.; Abbasi-Ghahramanloo, A.; Janani, M.; Sepandi, M.. Case Fatality Rate of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* ; 62(2):E311-E320, 2021.
105. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(8):693-704.
106. Elavarasi A, Sagiraju HKR, Garg RK, Ratre B, Sirohiya P, Gupta N, et al. Clinical features, demography and predictors of outcomes of SARS-CoV-2 infection in a tertiary care hospital in India-A cohort study. *medRxiv*. 2021:2021.08.10.21261855.
107. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PloS one*. 2020;15(11):e0241659.
108. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020;58(8):1365-71.
109. Munro N, Scordo KA, Richmond MM. COVID-19: An Immunopathologic Assault. *AACN advanced critical care*. 2020;31(3):268-80.
110. Waleed RM, Sehar I, Iftikhar W, Khan HS. Hematologic parameters in coronavirus infection (COVID-19) and their clinical implications. *Discoveries (Craiova, Romania)*. 2020;8(4):e117.
111. Cortés-Tellés A, López-Romero S, Mancilla-Ceballos R, Ortiz-Farías DL, Núñez-Caamal N, Figueroa-Hurtado E. Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: An Overview in a Mexican Population. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2020;83(Supple 1):S46-s54.
112. Zeng F, Li L, Zeng J, Deng Y, Huang H, Chen B, et al. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? *Polish archives of internal medicine*. 2020;130(5):400-6.
113. Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaître H. Eosinopenia <100/μL as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2021;54(1):61-8.
114. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2020.
115. Bhandari S, Solanki R, Jindal A, Rankawat G, Pathak D, Bagarhatta M, et al. Demystifying COVID-19 lung pathology: A clinicopathological study of postmortem core needle biopsy. *Lung India*. 2021;38(4):343-9.

116. Tombolini A, Scendoni R. SARS-CoV-2-related deaths in routine forensic autopsy practice: histopathological patterns. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(6):2205-8.
117. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;153(6):725-33.
118. Georgakopoulou VE, Garmpis N, Damaskos C, Valsami S, Dimitroulis D, Diamantis E, et al. The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In vivo (Athens, Greece)*. 2021;35(1):641-8.
119. Ashraf S, Alsharedi M. COVID-19 induced immune thrombocytopenic purpura: case report. *Stem Cell Investigation*. 2021;8.
120. Brambilla M, Canzano P, Becchetti A, Tremoli E, Camera M. Alterations in platelets during SARS-CoV-2 infection. *Platelets*. 2021:1-9.
121. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;506:145-8.
122. Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamer A, Cinemre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2020;66(6):746-51.
123. Khalid A, Ali Jaffar M, Khan T, Abbas Lail R, Ali S, Aktas G, et al. Hematological and biochemical parameters as diagnostic and prognostic markers in SARS-COV-2 infected patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2021;26(1):529-42.
124. Pitre T, Jones A, Su J, Helmeczi W, Xu G, Lee C, et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. *Internal and Emergency Medicine*. 2021;16(6):1573-82.
125. Leoni MLG, Lombardelli L, Colombi D, Bignami EG, Pergolotti B, Repetti F, et al. Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model. *PloS one*. 2021;16(7):e0254550.
126. Devreese KMJ. COVID-19–related laboratory coagulation findings. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43(S1):36-42.
127. Galland J, Thoreau B, Delrue M, Neuwirth M, Stepanian A, Chauvin A, et al. White blood count, D-dimers, and ferritin levels as predictive factors of pulmonary embolism suspected upon admission in noncritically ill COVID-19 patients: The French multicenter CLOTVID retrospective study. *European Journal of Haematology*. 2021;107(2):190-201.
128. Chehab O, El Zein S, Kanj A, Moghrabi A, Sebastian J, Halboni A, et al. SARS-CoV-2 Viral Load and Cardiac Injury are Independent and Incremental Predictors of Adverse Outcome. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;10.1016/j.mayocpiqo.2021.08.005.

8. ÖZGEÇMİŞ

1-Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif Yücesu

Doğum Yeri/Tarihi: *****

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu:

Yabancı Dili: İngilizce

Görev Yeri: Gazi Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

E-posta: *****

Telefon: 05*****

2-Eğitim Bilgileri

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2006-2010)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tıp (İng.) (2010-2016)

3-Mesleki Deneyim

Gazi Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi (2017-halen)