



T.C.

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**COVID-19 TANISIYLA HASTANEYE BULUNAN SERVİS
HASTALARINDA HASTANEDE KALMA SÜRESİ, YAŞ VE
CİNSİYETİN BİYOKİMYASAL, İNFLAMATUAR VE
HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
AYŞE UMay ÇALIŞIR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. BİRSEN AYDIN KILIÇ**

**AMASYA
OCAK-2023**

**T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**COVID-19 TANISIYLA HASTANEYE BULUNAN SERVİS
HASTALARINDA HASTANEDE KALMA SÜRESİ, YAŞ VE
CİNSİYETİN BİYOKİMYASAL, İNFLAMATUAR VE
HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

**AYŞE UMay ÇALIŞIR
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Birsen AYDIN KILIÇ**

**AMASYA
OCAK -2023**

AYŞE UMay ÇALIŞIR tarafından hazırlanan “**COVID-19 TANISIYLA HASTANEYE BULUNAN SERVİS HASTALARINDA HASTANEDE KALMA SÜRESİ, YAŞ VE CİNSİYETİN BİYOKİMYASAL, İNFLAMATUAR VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Birsen AYDIN KILIÇ

Amasya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Unvanı Adı SOYADI

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 05/01/2023

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Ayşe Yağcıoğlu
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

Çok sevdiğim eşim ve canımın içi çocuklarıma...

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

../../2023

Ayşe Umay ÇALIŞIR

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin başlangıcından beri sabrı, hoşgörüsü, yapıcı yorumları, birikim ve tecrübeleri ile bana her zaman destek ve yol gösterici olan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Birsen AYDIN KILINÇ'a;

Eğitimim süresince güleryüzünü ve her konudaki desteğini esirgemeyen canım arkadaşım Esra OLGUN'a;

Yüksek lisans süreci boyunca her türlü fedakârlıktan geri kalmayan sevgili çalışma arkadaşlarım; Derya KARAKAYA, Merve TÜYLÜOĞLU, Mihriban ÇOBANYILDIZI, Melek GÜMÜŞBAŞ, Fatma BAYRAKTAR KOYMAKCIK, Aslı ONÜŞ'e;

İyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan, her zaman arkamda duran annem Fatma SÜREL, babam Selahattin SÜREL, eşim Taha Sıtkı ÇALIŞIR, varlıklarıyla bana güç veren oğlum Ahmet Eren ÇALIŞIR ve kızım Fatma Neva ÇALIŞIR'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. COVID-19	4
2.1.1.Yapısı	4
2.1.2. Tarihçesi.....	5
2.1.3. Patafizyolojisi.....	5
2.1.4. Epidemiyolojisi.....	7
2.1.5.Bulaş yolları	8
2.1.6.Klinik özellikler	8
2.1.7.COVID-19 ve komorbiteleri	11
2.2. Labaratuvar parametreleri	12
2.2.1.Biyokimyasal parametreler.....	12
2.2.2. İnflamasyon ve koagulasyon faktörleri	16
2.2.3. Hematolojik veriler.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1.Çalışma Gruplarının Oluşturulması	23
3.2.Çalışma İzinleri.....	23
3.3. İstatistiksel Yöntemler	24
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA.....	43

6.SONUÇ	56
KAYNAKLAR.....	57
EKLER	80
ÖZGEÇMİŞ.....	81



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Yatış Süresine Göre Gruplandırılması ve Dağılımı	25
Tablo 4.2. Değerlendirilen Parametrelerin Ortalamaları	26
Tablo 4.3. Hastanede Yatış Süresi Grupları Açısından Yaş ve Cinsiyet Farklılıkları.....	27
Tablo 4.4. Yaş, Cinsiyet ve Hastanede Kalma Süresi Arasındaki Kolerasyon Katsayılarının İncelenmesi.....	27
Tablo 4.5. Yatış Süreleri Arasında Biyokimyasal Parametreler Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi	28
Tablo 4.6. Yatış Süreleri Arasında İnflamasyon ve Koagülasyon Faktörleri Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4.7. Yatış Süreleri Arasında Hematolojik Veriler Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi	29
Tablo 4.8. Hastanede Kalma Süresi İle Biyokimyasal Parametreler, İnflamasyon ve Koagülasyon Faktörleri ve Hematolojik Veriler Arasındaki Korelasyon Katsayılarının İncelenmesi	29
Tablo 4.9. Yaş Grupları Arasında Biyokimyasal Parametreler Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi	31
Tablo 4.10. Yaş Grupları Arasında İnflamasyon ve Koagülasyon Faktörleri Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.11. Yaş Grupları Arasında Hematolojik Veriler Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi	33
Tablo 4.12. Yaş İle Biyokimyasal Parametreler, İnflamasyon ve Koagülasyon Faktörleri Ve Hematolojik Veriler Arasındaki Korelasyon Katsayılarının İncelenmesi.....	33
Tablo 4.13. Cinsiyetler Arasında Biyokimyasal Parametreler Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi	35
Tablo 4.14. Cinsiyetler Arasında İnflamasyon ve Koagülasyon Faktörleri Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.15. Cinsiyetler Arasında Hematolojik Veriler Açısından Farklılığın Değerlendirilmesi	37

Tablo 4.16. Cinsiyet İle Biyokimyasal Parametreler, İnflamasyon Ve Koagülasyon Faktörleri ve Hematolojik Veriler Arasındaki Korelasyon Katsayılarının İncelenmesi	38
Tablo 4.17. 65 yaş ve üzeri kişilerde BUN değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı için sınır değer tablosu	40
Tablo 4.18. 65 yaş ve üzeri kişilerde CRP değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı için sınır değer tablosu	40
Tablo 4.19. Erkeklerde ferritin değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı için sınır değer tablosu.....	41
Tablo 4.20. Erkeklerde HBG değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı alanı için sınır değer tablosu	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. COVID-19'un Şematik Yapısı	4
Şekil 2.2. COVID-19' Un ACE-2 Reseptörüne Bağlanma Şeması	5
Şekil 2.3. Sitokin Fırtınası.....	6
Şekil 4.1. 65 Yaş ve Üzeri Kişilerde BUN Değeri ROC Eğrisi Altında Kalan AUC Alanı	39
Şekil 4.2. 65 Yaş ve Üzeri Kişilerde CRP Değeri ROC Eğrisi Altında Kalan AUC Alanı	40
Şekil 4.3. Erkeklerde Ferritin Değeri ROC Eğrisi Altında Kalan AUC Alanı.....	41
Şekil 4.4. Erkeklerde HBG Değeri ROC Eğrisi Altında Kalan AUC Alanı	42

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
A	Alfa
B	Beta
γ	Gama
δ	Delta
Kısaltma	Açıklama
ACE-2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
AKI	Yaygın Akut Böbrek Hasarı
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
BAS	Bazofil Hücreleri
CK-MB	Kreatin Kinaz-Miyokard Bandı
CLR	CRP/ Lenfosit
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
DIC	Yayılmış İntravasküler Pıhtılaşma
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

eGFR	Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı
EOS	Eozonofil
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDP	Fibrin/Fibrinojen Bozunma Ürünleri
GGT	Gama Glutamil Transpeptidaz
HGB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LYM	Lenfositler
MCH	Ortalama Alyuvar Hemoglobini
MCHC	Ortalama Alyuvar Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Alyuvar Hacmi
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MON	Monosit
MPV	Trombositlerin Ortalama Büyüklüğünü
NEU	Nötrofiller
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
NLR	Nötrofil/Lenfosit
PCT	Prokalsitonin
PCV	Paketlenmiş Hücre Hacmi
PDW	Platalet Dağılım Genişliği
PLR	Trombosit / Lenfosit
PLT	Platalet
PT	Uzamış Protrombin Zamanı
RAAS	Önleyen Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBC	Kırmızı Kan Hücreleri
RDW	Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
RNA	Ribonükleik Asit

RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV-1	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
TBil.	Total Bilirubin
WBC	Beyaz Kan Hücresi



ÖZET

COVID-19 TANISIYLA HASTANEYE BULUNAN SERVİS HASTALARINDA HASTANEDE KALMA SÜRESİ, YAŞ VE CİNSİYETİN BİYOKİMYASAL, İNFLAMATUAR VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Ayşe Umay ÇALIŞIR

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Ocak/2023
Danışman: Prof. Dr. Birsen AYDIN KILIÇ

Tüm dünyada COVID-19 pandemisi hastaneler ve sağlık sistemlerini hem hizmet hem de finansal anlamda olumsuz etkilemiştir. Hastanede kalış süresi, yaş ve cinsiyet gibi faktörler COVID-19 da sağlık hizmeti kaynak kullanımın ve maliyetinin öngörülmesinde çok önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda Ankara Pirsaklar Devlet Hastanesi COVID-19 servisindeki 1036 COVID-19 hastasının hastaneye girişteki laboratuvar parametreleri ile hastanede yatış süresi, yaş ve cinsiyet faktörlerini retrospektif olarak değerlendirdik.

Hastanede 7 günden fazla kalan hastalarda daha yüksek AST/ALT, hiponatremi görüldü. Aynı zamanda ferritin, fibrinojen ve LYM değerleri ile hastanede kalma süresi arasında güçlü pozitif korelasyonlar görüldü. Yaşa bağlı olarak hemen hemen bütün biyokimyasal, inflamasyon faktörleri ve hematolojik verilerde anlamlı farklılıklar görüldü. Yaş ile AST/ALT, EGFR, sodyum, RBC, HBG, EOS arasında belirgin negatif korelasyonlar buna karşın ürik asit, BUN, LDH, potasyum, CRP, CLR, D-Dimer, Fibrinojen, HCT, WBC, NLR, NEU, MON ve PDW arasında güçlü pozitif korelasyonlar görüldü. Erkeklerde kadınlara göre AST, ALT, T. Bilirubin, EGFR, RBC, HBG ve hemen hemen bütün inflamasyon ve koagülasyon faktörlerinin yüksek buna karşın PCT, PLT ve RDW değerlerinin ise çok anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Yapılan ROC (Receiver operating characteristic) analizinde 65 yaş üstü hastalar için BUN (AUC=0,810) ve CRP (AUC=0,767), erkek cinsiyet için ferritin (AUC=0,747) ve HBG (AUC=0,803) parametrelerinin hastalığı öngörmeye kullanılabilecek parametreler olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, AST/ALT'nin hem hastanede yatış süresini hem de yaşı etkileyen önemli bir parametre olduğu görülmüştür. Ayrıca erkek cinsiyetin başta inflamatuvar ve koagülasyon parametreleri olmak üzere hemen hemen bütün laboratuvar parametrelerinde kadınlara göre daha olumsuz sonuçlara sahip oldukları gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, hastanede yatış süresi, yaş, cinsiyet, laboratuvar parametreleri

ABSTRACT

ASSOCIATION OF HOSPITAL LENGTH, AGE AND GENDER WITH BIOCHEMICAL, INFLAMMATORY AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN SERVICE PATIENTS ENTERED WITH COVID-19 DIAGNOSIS

Ayşe Umay ÇALIŞIR

Amasya University, Institute of Health Sciences
Department of Molecular Medicine, MSc, January/2023
Supervisor: Prof. Dr. Birsen AYDIN KILIÇ

The COVID-19 pandemic has adversely affected hospitals and health systems all over the world, both in terms of service and finance. Factors such as length of hospital stay, age and gender are very important in predicting health care resource use and cost in COVID-19. Therefore, in our study, we retrospectively evaluated the laboratory parameters at admission to the hospital, as well as the length of hospital stay, age and gender factors of 1036 COVID-19 patients in the COVID-19 service of Ankara Pursaklar State Hospital.

Higher AST/ALT, hyponatremia were seen in patients who stayed in the hospital for more than 7 days. At the same time, strong positive correlations were observed between ferritin, fibrinogen and LYM values and hospital stay. Significant differences were observed in almost all biochemical, inflammation factors and hematological data depending on age. Significant negative correlations between age and AST/ALT, EGFR, sodium, RBC, HBG, EOS, whereas strong positive correlations were seen between age and uric acid, BUN, LDH, potassium, CRP, CLR, D-Dimer, Fibrinogen, HCT, WBC, NLR, NEU, MON and PDW. It was observed that AST, ALT, T. Bilirubin, EGFR, RBC, HBG and almost all inflammation and coagulation factors were higher in men compared to women, whereas PCT, PLT and RDW values were significantly lower. In the ROC (Receiver operating characteristic) analysis, it was seen that BUN (AUC=0,810) and CRP (AUC=0,767) for patients over 65 years of age, ferritin (AUC=0,747) and HBG (AUC=0,803) parameters for male gender are parameters that can be used to predict the disease.

As a result, it was seen that AST/ALT is an important parameter that affects both the length of hospital stay and age. In addition, it was observed that male gender had more negative results than females in almost all laboratory parameters, especially inflammatory and coagulation parameters.

Keywords: COVID-19, length of hospital stay, age, gender, laboratory parameter

1.GİRİŞ

COVID-19, SARS-CoV-2 korona virüsünün neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır [1]. 31 Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde ilk vaka tespit edilmiştir [2]. 11 Mart 2020'de 215 ülkede altı milyondan fazla vaka tespit edilmesinden sonra dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından, COVID-19 salgını bir pandemi olarak ilan edilmiştir [1]. Dünyada 2022 Ekim itibariyle 622.389.418 doğrulanmış vakadan 6.548.492'ı COVID-19 sebebiyle hayatını kaybetmiştir [3]. Ülkemizde ise 16.919.638 doğrulanmış vakadan 101.203 kişi hayatını kaybetmiştir [4].

Hastalık kişinin ilk solunum sistemini hedef alıyor gibi görünse de yapılan çalışmalar virüsün kalp, kan damarları, böbrekler, bağırsak ve beyin dahil birçok farklı organa etki edebileceğini göstermektedir. Bununla beraber birçok biyokimyasal parametre de değişmektedir [5]. İnsanlık; tarihinde COVID-19 gibi birçok sangınla karşı karşıya kalmıştır ve bundan sonra da kalması muhtemeldir. Bu nedenle, COVID-19 hastalığı olan hastaların değerlendirilmesi ve takibinde multidisipliner bir yaklaşım çok önemli hale gelmektedir.

Coronavirüsler, insanları ve hayvanları enfekte edebilen RNA virüsleridir. 26 ila 32 kilobaz arasında değişen boyutlarıyla bilinen en büyük RNA virüsüdür. Zarflı, bölümlenmemiş, tek sarmallı bir yapıya sahiptirler. Elektron mikroskobu altında görülebilen yüzeylerindeki kendilerine özgü taç benzeri sivri uçları nedeniyle bu adla anılırlar [6].

Virüs ilk solunum damlacıkları yoluyla bulaşır, kan dolaşımına girer ve esas olarak akciğerlerin tip 2 alveolar hücreleri, gastrointestinal sistem, kalp ve kan damarlarının endotelial hücreleri dahil olmak üzere anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerini eksprese eden dokulara yerleşir. Yani virüsün konak hücrelere girebilmesi ve çoğalabilmesi ACE-2 reseptörüne bağlıdır [7].

COVID-19'un tipik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve daha şiddetli vakalarda nefes darlığıdır. Özellikle çocuklar ve genç yetişkinlerdeki birçok enfeksiyon asemptomatiktir, oysa yaşlılar ve / veya yandaş hastalıkları olan kişiler daha yüksek şiddetli hastalık, solunum yetmezliği ve ölüm riski altındadır. Kuluçka süresi ~ 5 gündür, şiddetli hastalık genellikle semptom başlangıcından ~ 8 gün sonra gelişir ve kritik hastalık ve ölüm ~ 16 günde gerçekleşir [8]. Enfekte konakçılar arasında COVID-19, öncelikle viral partiküller içeren damlacıklarla temas yoluyla bulaşır. Damlacıklar, bir insanın öksürme, hapşıırma ve mukus gibi virüsü salabileceği herhangi bir ortamda mevcut olabilir. Aerodinamiğin bu damlacıkların yayılması üzerindeki etkilerini araştıran simülasyonlar, koşma veya bisiklete binme gibi hızlı fiziksel aktivitelerin seyahat

edebilecekleri mesafeyi artırdığını öne sürsede, genellikle kökenlerinden 2 metreden fazla seyahat edemezler [9].

COVID-19'un ilk semptomları spesifik değildir ve ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, kas ağrısı, ishal ve yorgunluk en sık görülen bulgulardır. Daha ciddi vakalarda ise enfeksiyon zatürreye, akciğer yetmezliğine, septik şoka, organ yetmezliğine ve ölüm riskine neden olabilir. DSÖ, enfekte olanların %80 'inin hafif semptomlar geliştireceğini, %14'ünün şiddetli semptomlar geliştireceğini ve %6'sının kritik derecede hasta olacağını bildirilmektedir [10].

COVID-19 vaka ölüm oranı yaşla birlikte hızla artmaktadır. Ölüm oranları 50 yaş altı kişilerde <%1, 50 yaşındakiler için %1,3, 60 yaşındakiler için %3,6, 70 yaşındakiler için %8 ve 80 yaşındakiler için %14,8 olarak belirlenmiştir [11]. Londra'da yapılan bir çalışmada 78 yaş üstü hastalarda ölüm oranının %32,75 olduğunu gösterirken, İspanya'da yapılan bir çalışmada ölümlerin %85,6'sının 65 yaşından büyük hastalar olduğunu belirtilmiştir [12 ve 13].

Yapılan çalışmalarda COVID-19 tanısı almış her 5 COVID-19 hastasından birinin hastanede kalması gerektiğini bildirilmiştir [14]. Bu durumla beraber, dünya çapında hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde hızla artan sağlık hizmetleri talebiyle sağlık sistemlerine benzeri görülmemiş bir yük getirdi. Pandemi tırmandıkça, sağlık kaynakları için ortaya çıkan ihtiyaçların belirlenmesi birçok ülke için kilit bir öncelik haline geldi. Gelecekteki talebin tahmin edilmesi, COVID-19'lu hastaların farklı düzeylerde hastane bakımına ne kadar süreyle ihtiyaç duyduğuna dair tahminler gerektirir [15]. Ve dolayısıyla COVID-19 ile hastaneye kaldırılan hastaların hastanede ne kadar kaldığını anlamak, yatak doluluğunun yanı sıra ilgili personel, ekipman ihtiyaçlarını planlamak ve tahmin etmek için kritik öneme sahiptir [16]. Bu durum üzerideki etkileri araştırmak kaçınılmaz olmuştur.

COVID-19 hastalarında hastanede kalma süresini araştıran bir sistematik derleme çalışmasında serviste yatan hastalarda hastanede kalma süresinin bir haftadan az ile yaklaşık 2 ay arasında değiştiği rapor edilmiştir [15]. Yaş ve son dönem böbrek hastalıkları, COVID-19 hastaları arasında ölüm oranı ve hastanede kalış süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür [17]. Ayrıca yaş, cinsiyet, travma mekanizması ve hastaneye yatış öyküsü, COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresini etkileyen faktörler olduğu ortaya konmuştur [18]. Erken teşhis, COVID-19'u yönetmek ve tedavi etmek için en önemli adımdır. Tanı araçları genellikle moleküler yöntemler, seroloji ve viral kültürdür. Hastanede yatan hastaların ilk laboratuvar incelemeleri genellikle tam kan sayımı, pıhtılaşma testi,

kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz, prokalsitonin ve elektrolitler gibi serum biyokimyasal testlerden oluşur [19]. En sık bozulan laboratuvar parametrelerini ise uzamış protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), artan fibrinojen, artan trombosit sayısı, D-dimer seviyelerinde üç kat artış ve yüksek C-Reaktif Proteinler oluşturmaktadır [20].

Pnömoni, özellikle şiddetli pnömoni, anormal pıhtılaşmaya yol açabilir. Son zamanlarda, bazı çalışmalar şiddetli COVID-19'un yaygın olarak koagülopati ile komplike olduğunu ve yüksek D-dimer ve fibrin/fibrinojen bozunma ürünleri düzeylerinin şiddetli COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. SARS-CoV-2, doğuştan gelen bağışıklık sistemini harekete geçirebilir; bununla birlikte, aşırı bağışıklık tepkileri inflamatuvar fırtınalara neden olabilir, mikrosirkülasyona zarar verebilir, kan pıhtılaşma sistemini aktive edebilir ve yayılmış intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) yol açabilir [21].

Hastanede kalış süresi, yaş ve cinsiyet gibi faktörler sağlık hizmeti kaynak kullanımının ve pandeminin maliyetini belirlenmesinde çok önemlidir. Elde edilen veriler gelecekteki sağlık krizleri için kaynakları ve bütçe tahsisini planlamak için kullanılabilir. Bu çalışmada hastanede kalış süresi ile cinsiyet, yaş, biyokimyasal, inflamasyon ve koagülasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

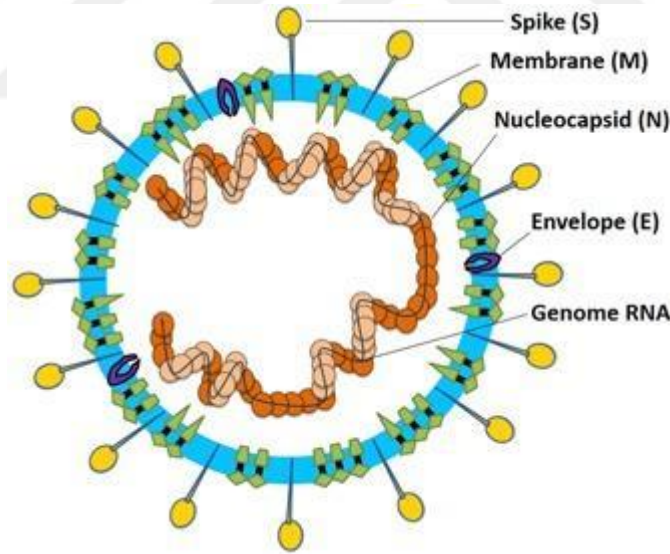
2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Yapısı

Coronavirüsler, insanları ve hayvanları enfekte edebilen RNA virüsleridir. 26 ila 32 kilobaz arasında değişen boyutlarıyla bilinen en büyük RNA virüsüdür. Zarflı, bölümlenmemiş, tek sarmallı bir yapıya sahiptirler. Elektron mikroskobu altında görülebilen yüzeylerindeki kendilerine özgü taç benzeri sivri uçları nedeniyle bu adla anılırlar [6]. Coronavirüsler; coronaviridae ailesine aittirler [22]. Alfa, beta, gama ve delta olmak üzere ayrılır [23]. Genellikle *alfakoronavirüsler* ve *betakoronavirüsler* memelileri enfekte eder [24]. Buna karşılık, *gammakoronavirüsler* ve *deltakoronavirüsler* kuşları ve balıkları enfekte eder, ancak bazıları memelileri de enfekte edebilir [25].

Coronavirüsler; genomik RNA ve Nükleokapsid (N), Spike (S), Zarf (E) ve Membran (M) yapısal proteinleri olmak üzere 4 yapısal proteinden oluşur, şekil 2.1' de gösterilmiştir [26].



Şekil 2.1. COVID-19'un şematik yapısı

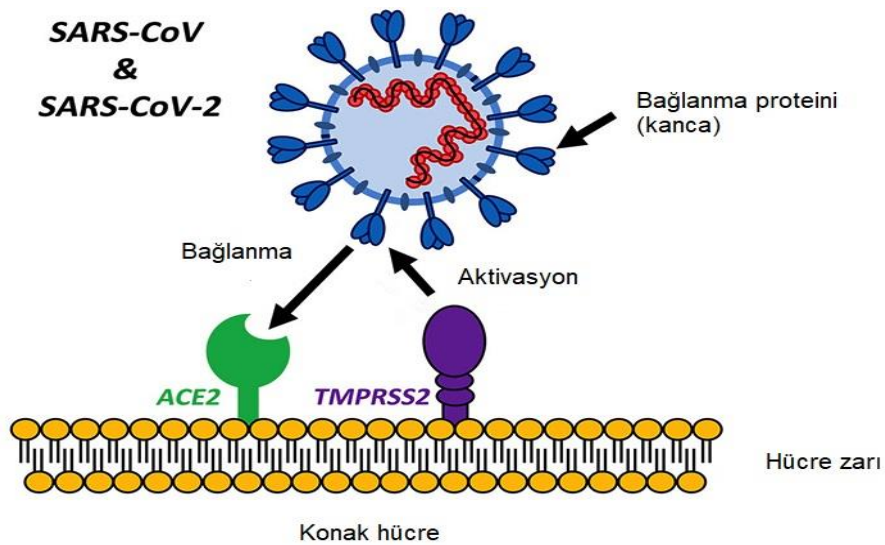
S proteini, hücre membran reseptörüne viral bağlanmaya, membran füzyonuna ve ardından konakçı hücreye viral girişe aracılık eder [27]. En bol bulunan zar proteini olan M proteini, E proteini ile birlikte koronavirüs zar yapısından sorumludur. Beta-koronavirüsün diğer bir bileşeni, genom RNA'sını içeren sarmal nükleokapsidin protein bileşeni olan N proteindir [28].

2.1.2. Tarihçesi

Koronavirüsler ilk olarak 1966' da yaygın soğuk algınlığı olan hastalardaki virüsleri araştıran Tyrell ve Bynoe tarafından tanımlanmıştır [29]. Koronavirüsler, birçok farklı hayvanları, insanları enfekte edebilen çeşitli bir virüs grubudur ve insanlarda hafif ila şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler [30]. Son yirmi yılda ise insanlarda ciddi, ölümcül hastalıklara neden olabilen üç beta koronavirüs ortaya çıkmıştır. Önce 2002 yılında Çin'in Guangdong eyaletinde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-1) ortaya çıkmıştır ve misk kedilerinden bulaştığı düşünülmektedir. Çin de ortaya çıkıp Avrupa ve Amerika kıtalarına kadar yayılmıştır. Toplam da 8096 vaka ile 77e kişinin ölümüne neden olmuştur [31]. Ardından 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ortaya çıkmış ve tek hörgüçlü develer ile yarasaları ara konak olarak kullanmışlardır [32 ve 33]. Toplam 1768 vaka ile 630 kişinin ölümüne neden olmuştur [31].

2.1.3. Patofizyolojisi

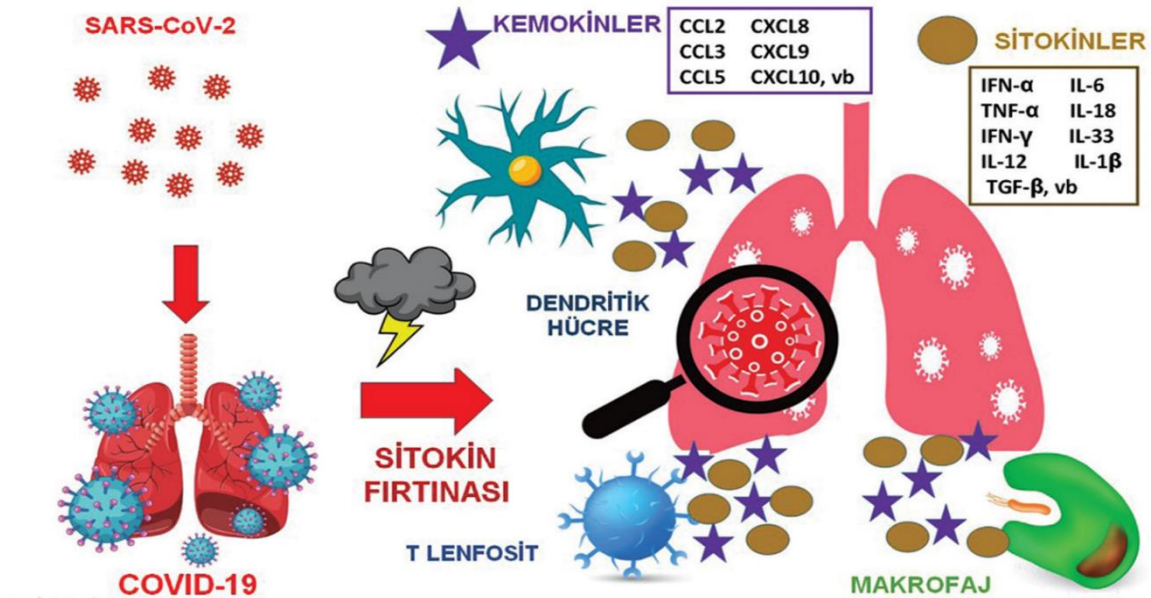
COVID-19'un patofizyolojisini anlamak, şuan hala devam etmekte olan salgını iyi anlamak, hasta sonuçlarını iyileştirmek, mevcut pandemiyi nasıl yenebileceğimizi belirlemek ve dünyanın gelecekte karşılaşacağı diğer salgınlara hazırlıklı olması için kritik öneme sahiptir. Virüs ilk solunum damlacıkları yoluyla bulaşır, kan dolaşımına girer ve esas olarak akciğerlerin tip 2 alveolar hücreleri, gastrointestinal sistem, kalp ve kan damarlarının endotelial hücreleri dahil olmak üzere ACE-2 reseptörlerini eksprese eden dokulara yerleşir. Yani virüsün konak hücrelere girebilmesi ve çoğalabilmesi ACE-2 reseptörüne bağlıdır, bu durum şekil 2.2. de gösterilmiştir [7].



Şekil 2.2. COVID-19' un ACE-2 reseptörüne bağlanma şeması

Daha sonra virüs, membran füzyonu veya endositoz yoluyla konakçı hücrelere nüfuz eder. Bundan sonra, viral içerikler konakçı hücrelerin içinde salınır ve viral RNA'sı, viral proteinlerin üretimi için viral mRNA'yı kullanarak replikasyon için çekirdeğe girer; bu aşamaya biyosentez adı verilir. Daha sonra yeni viral parçacıklar yapılır ve sonunda serbest bırakılır. ACE-2 reseptörlerine viral yapışma, ardından viral replikasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna, endotel hücre apoptozisine ve mikrovasküler tromboza neden olur [20]. Böylece COVID-19 enfeksiyonu, ACE2'de dengesizliklere neden olur; sitokin fırtınası olarak bilinen ve her ikisi de konakçıdaki komorbiditeleri artıran inflamatuvar bir bağışıklık tepkisini indükler.

Sitokin fırtınası terimi ilk olarak Ferrara ve ark. tarafından 1993'te graft-versus-host hastalığında kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kullanılmıştır [34]. Daha yakın zamanlarda, "sitokin fırtınası", bulaşıcı hastalık alanında ve ötesinde, bulaşıcı olmayan, nörodejeneratif ve neoplastik hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli patolojileri hızlandıran kontrolsüz sistemik sitokin aşırı üretimini tanımlamak için yaygın olarak kullanılmıştır ve bu durum şekil 3.3' de şematize edilmiştir [35]. Kanıtlar, insanlarda ve hayvan modellerinde yüksek sitokin ve kemokin üretimi seviyeleri ile ilişkili solunum yolu viral enfeksiyonlarında daha kötü klinik sonuçların olduğunu düşündürmektedir [36].



Şekil 3.3. Sitokin Fırtınası

COVID-19 olası etki patofizyolojisi; virüsün alveolar epitel hücrelerine bağlanmasını, doğuştan gelen adaptif bağışıklık sistemini aktive etmesini ve sonuç olarak sitokinlerin salınmasına neden olmasını içerir. Bu proinflamatuvar belirteçler vasküler geçirgenliği

arttırır, çok sayıda sıvı ve kan hücresinin alveollere eksüdasına neden olarak dispne ve nihayetinde solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir [37]. Sitokin fırtınasının hastalığın şiddetini etkileyen önemli bir faktör olduğunu belirtilmektedir [38]. Bu sitokinler, ARDS, hiper pıhtılaşma ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gibi birçok ciddi tabloya sebep olabilirler [39].

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ilk olarak 1994 yılında Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı tarafından tanımlandı [40]. ARDS, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem nedeniyle şiddetli hipoksemi ve bilateral göğüs radyografik opasiteleri ile karakterize akut bir solunum hastalığıdır. ARDS, aşırı alveolokapiller geçirgenliğe bağlı olarak akut başlangıçlı hipoksemi ve bilateral pulmoner ödemdir [41]. Sağlam bir alveolar epitel, alveolar taşmasına karşı güçlü bir savunmadır; sadece nispeten geçirimsiz olmakla kalmaz, aynı zamanda aktif sodyum ve klorür taşıması da ödemin çözülmesine yardımcı olur[42]. ARDS'de hem epitel bariyer işlevi hem de sıvı klirensi zayıflar veya etkisiz hale gelir. Epitel hasar doğrudan mikrobiyal patojenler, asit yaralanması (örn. mide içeriğinin aspirasyonu), hiperoksi veya mekanik gerilme (örn. ventilatör tarafından) tarafından tetiklenebilir [43]. Sonuçlarda cinsiyetler arasında büyük ölçüde benzer olsa da, erkeklerin ARDS geliştirme olasılığı biraz daha yüksek olabildiği belirtilmiştir [44]. Landi ve ark. ise yaptıkları çalışmada artan yaşla beraber ARDS oluşma riskinin arttığını belirtmişlerdir [45].

COVID-19 akciğerlerle beraber birçok organı da etkilerler. Bu organların arasında, özellikle gıdalardan amino asit emilimi için besin alımı için bir yardımcı reseptör olarak işlev gören, bağırsak epitel hücrelerinin lümen yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilir [46]. Bu nedenle, bağırsağın da COVID-19 için önemli bir giriş yeri olabileceğini, salgının varsayılan bölgesi olan Wuhan pazarından alınan yiyeceklerin tüketilmesiyle başlamış olabileceğini tahmin edilmektedir [47].

2.1.4. Epidemiyolojisi

Eylül 2022 itibariyle dünya genelinde 611 milyon vaka ve 6.5 milyon ölüm meydana gelmiştir. Vaka sayısı olarak Amerika kıtası 1. ve Avrupa kıtası 2. sırayı alırken ülke bazında bakıldığında Amerika Birleşik Devletleri'nin aldığı birinci sırayı Hindistan 2. olarak takip etmektedir. Türkiye ise 16 milyonun üzerindeki vakasıyla 11. sırada yer almaktadır [23].

COVID-19'un tipik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve daha şiddetli vakalarda nefes darlığıdır. Özellikle çocuklar ve genç yetişkinlerdeki birçok enfeksiyon asemptomatiktir, oysa yaşlılar ve / veya yandaş hastalıkları olan kişiler daha yüksek şiddetli hastalık, solunum yetmezliği ve ölüm riski altındadır. Kuluçka süresi ~ 5 gündür, şiddetli

hastalık genellikle semptom başlangıcından ~ 8 gün sonra gelişir ve kritik hastalık ve ölüm ~ 16 günde gerçekleşir [8]. COVID -19 tanısı almış bireylerin yüzde sekseni asemptomatiktir veya sadece hafif semptomlar gösterir. Enfekte bireylerin ise %20'sinin ciddi şekilde hastalandığı ve %2-5'i öldüğü görülmüştür [48]. Ayrıca komorbiditesi olan yaşlı hastaların hastalığı daha şiddetli hastalık geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur [49]. COVID-19 vaka ölüm oranı yaşla birlikte hızla artmaktadır. Ölüm oranları 50 yaş altı kişilerde %1, 50 yaşındakiler için %1,3, 60 yaşındakiler için %3,6, 70 yaşındakiler için %8 ve 80 yaşındakiler için %14,8 olarak belirlenmiştir [11]. Londra'da yapılan bir çalışmada 78 yaş üstü hastalarda ölüm oranının %32,75 olduğunu, İspanya'da yapılan bir çalışmada ise ölümlerin %85,6' sının 65 yaşından büyük hastalar olduğunu görülmüştür [12 ve 13].

2.1.5. Bulaş yolları

Enfekte konakçılar arasında COVID-19, öncelikle viral partiküller içeren damlacıklarla temas yoluyla bulaşır [50]. Damlacıklar, bir insanın öksürme, hapşıрма ve mukus gibi virüsü salabileceği herhangi bir ortamda mevcut olabilir. Aerodinamiğin bu damlacıkların yayılması üzerindeki etkilerini araştıran simülasyonlar, koşma veya bisiklete binme gibi hızlı fiziksel aktivitelerin seyahat edebilecekleri mesafeyi artırdığını öne sürse de, genellikle kökenlerinden 2 m'den fazla seyahat edemezler [9]. Genellikle damlacıkların havada kalmadığı düşünülürken, bir çalışmada SARS-CoV-2'nin deneysel koşullarda havada 3 saat kaldığı bulundu [51]. Bu hastalık ayrıca bir kişinin kontamine yüzeylere ve ardından yüz bölgelerine dokunmasıyla da yayılabilir. Malzemeye bağlı olarak, yüzeylerin karton üzerinde birkaç saatten plastik veya paslanmaz çelikte 3 güne kadar bulaşıcı olduğu görülmüştür [52].

2.1.6. Klinik özellikler

COVID-19'un ilk semptomları spesifik değildir ve ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, kas ağrısı, ishal ve yorgunluk en sık görülen bulgulardır. Daha ciddi vakalarda ise enfeksiyon zatürreye, akciğer yetmezliğine, septik şoka, organ yetmezliğine ve ölüm riskine neden olabilir. WHO, enfekte olanların %80'inin hafif semptomlar geliştireceğini, %14'ünün şiddetli semptomlar geliştireceğini ve %6'sının kritik derecede hasta olacağını bildirmektedir [10]. Hastalar semptomların şiddetine, laboratuvar parametrelerine ve radyolojik özelliklerine göre hafif, şiddetli ve kritik olmak üzere 3 gruba ayrılabilir. Hafif hastalarda pnömoni yoktur ya da orta derecede belirti ve semptomlarla birlikte hafif pnömoni vardır. Şiddetli hastalarda ateş ve öksürük, kan oksijen saturasyonu % 94'ün altında, kısmi

arteriyel oksijen basıncı / solunan oksijen oranının fraksiyonu 300'den az, solunum frekansı dakikada 30 olmak üzere çok sayıda klinik semptom vardır. Son olarak, kritik hastalarda solunum yetmezliği, septik şok ve / veya çoklu organ disfonksiyonu veya yetmezliği gibi ciddi durumlar söz konusudur [51].

Yapılan çalışmalarda COVID-19 tanısı almış her 5 COVID-19 hastasından birinin hastanede kalması gerektiğini belirtilmiştir [49]. Bu durumla beraber, dünya çapında hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde hızla artan sağlık hizmetleri talebiyle sağlık sistemlerine benzeri görülmemiş bir yük getirdi. Pandemi tırmandıkça, sağlık kaynakları için ortaya çıkan ihtiyaçların belirlenmesi birçok ülke için kilit bir öncelik haline geldi. Gelecekteki talebin tahmin edilmesi, COVID-19'lu hastaların farklı düzeylerde hastane bakımına ne kadar süreyle ihtiyaç duyduğuna dair tahminler gerektirir [15]. Ve dolayısıyla COVID-19 ile hastaneye kaldırılan hastaların hastanede ne kadar kaldığını anlamak, yatak doluluğunun yanı sıra ilgili personel ve ekipman ihtiyaçlarını planlamak ve tahmin etmek için kritik öneme sahiptir [16]. Bu durum üzerideki etkileri araştırmak kaçınılmaz olmuştur. Bu çalışmada hastanede kalış süresi ile cinsiyet, yaş, biyokimyasal, inflamasyon, koagülasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

COVID-19 hastalarında hastanede kalma süresini araştıran bir sistematik derleme çalışmasında serviste yatan hastalarda hastanede kalma süresinin bir haftadan az ile yaklaşık 2 ay arasında değiştiği rapor etmiştir [15]. Bu süre ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Jamshidi ve ark. ABD, İtalya ve Almanya'daki COVID-19 pandemisi sırasında hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında, ABD, İtalya ve Almanya'daki ölümcül vakalar için hastanede kalış süreleri sırasıyla 2-10, 1-6 ve 5-19'dur [53]. 428.977 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde ortalama hastanede kalış süresi 14 gün bulunmuştur. Ayrıca, yaşlı hastaların, özellikle komorbiditeleri ve enfeksiyonları olan 65 yaş ve üstü hastaların yoğun bakım ünitesine kabul oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalar da en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon, diyabet, kardiyopatidir ve daha uzun süre hastanede yattıkları tespit edilmiştir [54]. Yaş ve son dönem böbrek hastalıkları, COVID-19 hastaları arasında ölüm oranı ve hastanede kalış süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca yaş, cinsiyet, travma mekanizması ve hastaneye yatış öyküsü, COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresini etkileyen faktörler olduğu ortaya konmuştur [18].

Çok merkezli yapılan bir çalışmada 10014 hastadan 2469'u ağır veya kritik, 7545'i ağır olmayan hastaydı. Ağır vakalarda erkekler (%62.83) kadınlardan (%37.17) daha fazla bulundu, ağır olmayan vakaların ise %53.04 erkek, %46.6 ise kadındı. Sonuçlar erkek hastaların, kadın hastalara göre ciddi COVID-19 geliştirme riskinin 2.41 kat daha fazla olduğunu göstermiştir [55]. Yine yapılan başka bir çalışmada hastaların % 55'inin erkek ve ortalama yaşın 67 olduğu bulunmuştur. Hastaların %60.5'inin 60 yaş ve olduğu ve en sık görülen komorbiditelerin sırasıyla HT (%48.7), DM (%21.9) ve KVVH (%22.7) olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada hastaların % 25.6'ı ölmüştür ve 50 yaşından küçük hiçbir hastanın ölmediği görülmüştür. Yaş arttıkça, ölümlerin oranı yaklaşık olarak üstel bir şekilde artmıştır [56]. Wei ve arkadaşları yaptığı çalışmada daha genç hastalarla karşılaştırıldığında, daha yaşlı hastalarda altta yatan komorbiditeleri ve laboratuvar anormalliklerinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Yaşlı grupta, genç ve orta yaşlı gruplara kıyasla daha yüksek oranda ARDS, akut kalp hasarı ve kalp yetmezliği gözlenmiş, özellikle en yaşlı hastalarda çoklu organ hasarı daha fazla bulunmuştur [57].

1175 COVID-19 vakasının %50,7 kadın, % 49,3 ü erkek; ortalama yaşları 55 idi. COVID-19 tanısı ile hastaneye yatış oranı ise erkeklerde %45,4, kadınlarda %37,9 bulunmuştur. Kadınlarda ortalama 31,3 ve erkeklerde ortalama 26,8 gün olarak kadınların erkeklerden daha fazla kaldığı tespit edilmiştir [58]. 44.672 doğrulanmış vaka üzerinde yapılan bir diğer çalışma da toplam 1.023 ölüm meydana gelmiştir. En yüksek ölüm oranının %14.8 oranı ile 80 yaş üzeri grupta olduğu görülmüştür. Erkeklerde vaka ölüm oranı %2.8 iken kadınlarda %1.7 bulunmuştur [59]. Hindistanda yapılan bir çalışmada ortalama hastanede kalış süresi 7 gün olarak bulundu ve 80 yaşından büyükler için bu sürenin 17 güne çıktığı gözlemlendi. Bu çalışmada hastanede kalış süresini etkileyen en önemli faktörler oksijen satürasyonu, ikiden fazla komorbiditenin varlığı ve LDH, ferritin, D-dimer, nötrofil-lenfosit oranı gibi bazı laboratuvar parametreleriydi [60]. Yapılan bir diğer çalışmada, COVID-19 hastalarının iyileşme süresinde cinsiyete göre anlamlı bir fark olmadığını, 60 yaş altı hastaların ortalama iyileşme süresi 21 gün olarak bulunurken, 60 yaş ve üzeri COVID-19 hastalarının ortalama iyileşme süresi 24 bulunmuştur [61]. SARS ile koronavirüsün hücreye girişi ACE2'ye bağlıdır ve yaşlı dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre önemli ölçüde daha yüksek ACE2 içeriği tespit edilmiştir. Erkekler ve kadınlar arasındaki genetik ve moleküler farklılıklar, çeşitli kanserlerin farklı insidans, patofizyoloji, klinik belirtiler ve tedavi sonuçlarında rol oynar. Çalışmalar, kadınların SARS-CoV-2 ile daha sık enfekte olduğunu ve hastalıktan kurtulmak için erkeklere göre daha fazla zamana ihtiyaç duyduğunu

gösteriyor. Cinsiyet farklılıklarının neden olduğu COVID-19'un patogenezi araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [62].

2.1.7. COVID-19 ve komorbiditeleri

Diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hipertansiyon, maligniteler ve diğer komorbiditeleri olan COVID-19 hastaları yaşamı tehdit eden bir durum geliştirebilir. SARS-CoV-2, hücrenin içine girmek için konakçı hücrelerin yüzeyinde bulunan ACE-2 reseptörlerini kullanır. Belirli komorbiditeler, güçlü bir ACE-2 reseptörü ekspresyonu ve konakçı hücrelere viral girişi artıran daha yüksek proprotein konvertaz salınımı ile ilişkilidir. COVID-19 da belirli komorbiditelerin daha kötü akciğer hasarı ve ölümlerle enfeksiyon riskini artırdığı görülmüştür [63]. Şimdiye kadar bildirilen en yaygın komorbiditeler hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabettir [49].

Diyabetli insanlar, bozulmuş fagositik hücre yapıları nedeniyle enfeksiyonlara yakalanma eğilimindedir. Ayrıca, diyabetik hastalarda COVID-19 riskini artıran başka faktörler de vardır [64]. Furin, diyabetik hastalarda yüksek seviyelerde eksprese edilen tip 1 membrana bağlı bir proteazdır [65]. Bu proprotein konvertaz, insan proteazlarına SARS-CoV-2 bağımlılığını azaltarak virüsün konak hücre içine girişinde rol oynar. ACE-2 reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2 spike (S) proteini, yüksek furin seviyeleri tarafından aktive edilir. S proteininin bu ön aktivasyonu, hücreye viral girişe izin verir ve insan bağışıklık sisteminden kaçırır [66]. Bu nedenle, artan ACE-2 reseptörleri ve furin ekspresyonu ile düzensiz bir bağışıklık tepkisi, daha yüksek bir akciğer iltihabı oranına ardından daha düşük insülin seviyelerine yol açabilir. Virüsün rahat girişi diyabetik hastalar için hayatı tehdit eden bir duruma yol açar. Ayrıca, T hücrelerinin bozulmuş fonksiyonu ve yüksek interlökin-6 (IL-6) seviyeleri de diyabetiklerde COVID-19 hastalığının gelişmesinde belirleyici bir rol oynar [67]. COVID-19 ile ilgili ortaya çıkan veriler, tüm COVID-19 hastalarının %11-58'inin diyabetli olduğunu ve diyabetik hastalarda %8'lik bir COVID-19 ölüm oranı rapor edildiğini göstermektedir [68,69]. Diyabetik komorbiditesi olan COVID-19 bireylerinde yoğun bakım ünitesine kabul riski, diyabeti olmayan bireylere göre %14,2 daha yüksektir [70].

Hipertansiyonu olan hastalarda tedavi amacıyla sıklıkla ACE-2 inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) kullanılmaktadır. Bu inhibitörler, yüksek miktarda kullanıldıklarında, ACE-2 reseptörünün ekspresyonunu yukarı regüle ederek, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığa yol açarlar [71]. Akciğerlerde reseptör

hücrelerinin daha yüksek ekspresyonu, enfeksiyonu daha savunmasız hale getirir ve ciddi akciğer hasarı ve solunum yetmezliği olasılığını artırır[63]. Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların akut enfeksiyonlarda akut koroner sendrom gelişme riski daha yüksektir. Bu durum miyokard hasarına veya enfarktüs gelişme riskini artırır. Ayrıca, COVID-19 vakalarında artan bir inflamatuvar sitokin oranı, ateroskleroz, prokoagülan aktivasyonu ve iskemi ve tromboza yol açan hemodinamik instabiliteye aracılık edebilir. Önceden var olan kardio vasküler hastalıklar, kalp kası hücrelerinde ACE-2 reseptörlerinin varlığından kaynaklanan şiddetli COVID-19 riskini artıracakı düşünölmektedir [72].

2.2. Labaratuvar Parametreleri

Erken teşhis, COVID-19'u yönetmek ve tedavi etmek için en önemli adımdır. Tanı araçları genellikle moleküler yöntemler, seroloji ve viral költürdür. Hastanede yatan hastaların ilk laboratuvar incelemeleri genellikle tam kan sayımı, pıhtılaşma testi, kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz, prokalsitonin ve elektrolitler gibi serum biyokimyasal testlerinden oluşur [19]. En sık değışen laboratuvar parametrelerini ise arasında uzamış protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), artan fibrinojen ve trombosit sayısı, D-dimer seviyelerinde üç kat artış ve yüksek C-Reaktif Proteinler oluşturmaktadır [20].

2.2.1. Biyokimyasal parametreler

Karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde en sık talep edilen ve klinik uygulamada en çok kullanılan biyokimyasal testlerin başında AST ve ALT gelir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), hepatositlerde yüksek konsantrasyonda bulunur; burada, piruvik asit ve oksaloasetik asit üretmek için sırasıyla alanin ve aspartattan alfa-amino gruplarının ketoglutarik asidin alfa-keto grubuna transferini katalize ederler ve hepatoselüler hasarın bir göstergesidirler [73]. Yani alanin (ALT) ve aspartat (AST) aminotransferazların serum seviyeleri, viral hepatitten yağlı karaciğere kadar çok çeşitli etiyolojiler dahil olmak üzere karaciğer hasarının belirteçleri olarak kabul edilir [74]. COVID-19 da akciğer dışı organların yaralanmasına bağli olarak ortaya çıkan ciddi durum, böbrek ve karaciğer ile ilgili biyokimyasal parametrelerin anormal değerlerini de tetikleyebilir. Guan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya COVID-19 hastalarında ALT ve AST düzeylerinin sırasıyla vakaların %21.3 ve %22.2'sinde yükseldiğini bildirdi [50].

Huang ve arkadaşları tarafından *The Lancet*'te yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) 13 hastanın sekizinde (%62) AST yükselmesi gözlemlenirken, yoğun bakım ünitesinde olmayan 28 hastanın yedisinde (%25) AST yüksekliğı gözlenmiştir [48]. AST ve ALT

düzeylerinin yaş ile karşılaştırılmasında ise 65 yaşından büyük ve küçük yaş grubu COVID hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada AST ve ALT nin yaşlı grupta daha yüksek olduğu görülmüştür [75]. De Ritis oranı olarak da bilinen AST ve ALT'nin serum aktivitelerinin oranı ilk olarak 1957'de Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır [76]. Yaygın olarak karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır ve karaciğer hastalığının şiddetini yansıtır. De Ritis oranı kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardaki değerlendirilmesinde de kullanılır[77]. COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmada, yüksek De Ritis oranı, COVID-19 hastalarında kötü prognoz için 3 kat artmış risk ile ilişkilendirilmiştir [78].

Bilirubin, heme katabolizmasının doğal bir ürünü olmakla beraber, hepatobiliyer bozuklukların bir belirteci olarak hizmet eder. Ayrıca son çalışmalar, bilirubin fizyolojik koşullar altında etkili bir antioksidan olduğunu göstermektedir. Çok sayıda çalışma, düşük serum total bilirubin (TBil) konsantrasyonlarının artmış kardiyovasküler hastalık riski ile de ilişkili olduğunu bildirmiştir [79]. COVID-19 hastalığı ile ilgili olarak da bozulmuş karaciğer fonksiyonun, COVID-19 hastalarında mortalite ile yakından ilişki olduğu düşünülmektedir. Artmış ALT, AST, ALP ve TBIL düzeylerinin araştırıldığı çalışmada total bilirubin seviyeleri ile COVID-19 ciddiyetinin artışının doğru orantılı olduğu bulunmuştur [80].

Ürik asit, pürin metabolizmasının bir parçasıdır; serum ürik asit seviyesi, ürik asit üretimi ve atılımı arasındaki dengeyi yansıtır. Doku hasarı durumunda, hücre içinde depolanan ürik asit hücrelerden salınır ve serum ürik asit düzeyi yükselir, bu durum hiperurisemiye neden olur [81]. Şiddetli COVID-19, oksidatif stres, inflamasyon, endotelial disfonksiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve insülin direnci dahil olmak üzere çoklu patofizyolojik etkilere neden olur [82]. Yapılan çalışmalar yüksek inflamatuvar durumun, yüksek serum ürik asit düzeyleri olan hastalarda başvuru anındaki doku hasarını yansıtabileceğini ve başvurudan sonra yaşanacak ciddi durumlar için ipucu olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmada, başvuru sırasında yüksek serum ürik asit seviyeleri, COVID-19 şiddetinin doğrudan bir biyolojik belirteci olarak hareket edebileceğini belirtmiştir [83].

BUN, kan üre azotudur. BUN seviyesi, böbrek fonksiyonunu ve hipovolemiyi değerlendirmek için kullanılan bir biyobelirteçtir. Özellikle pnömoni hastalarında kullanılan CURB-65 olarak adlandırılan skora sisteminin bir parametresidir [84]. ACE-2'nin COVID-19'un birincil hücresel reseptörü olduğu ve böbrek epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği göz önüne alındığında, BUN ile COVID-19 arasında doğrudan bir etkileşim olması mümkün görülmektedir [85]. Ayrıca COVID-19 hastalarında BUN seviyesindeki yükselme sadece böbrek fonksiyon bozukluğu göstergesi değildir, aynı zamanda inflamatuvar durumu,

katabolizmayı, nitrojen dengesini ve hipovolemi, sepsis veya azalmış kardiyak debiden kaynaklanan renal hipoperfüzyonu da yansıtabilir [86]. Yapılan çalışmada vefat eden hasta gruptaki hastaların ortalama BUN değerinin, hayatta kalan gruptakilerden önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur [87].

Kreatinin, kreatinin anhidrit formudur ve böbrek fonksiyonunun bir belirteci olarak hizmet eder [88]. COVID- 19 ile yapılan çalışmada ölen hastalarda kreatin seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür, bu durum; hastaneye başvuru sırasındaki kötü böbrek fonksiyonunun artan mortalite ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir [89]. EGFR, fizyolojik rolü epitelyal doku gelişimini ve homeostazı düzenlemek olan tirozin kinaz aktivitesine sahip bir membran glikoproteinidir [90]. Yapılan çalışmada başvuru sırasında düşük eGFR'si olan hastalar, klinik bozulma ve ölüm açısından yüksek risk altında kabul edilmeli olduğu sonucuna varılmıştır [91].

Serum LDH'nin virüsteeki faydası ilk kez 1988'de Zaman ve arkadaşları tarafından araştırıldı. Serum LDH seviyesinin, insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte olmuş hastalarda pnömoninin bir belirteci olarak faydalı olduğunu fark ettiler [92]. Laktat dehidrojenaz (LDH), çoğu vücut dokusunun hücrelerinde laktatın piruvata dönüştürülmesinde rol oynayan ve doku yıkımını takiben artan stoplazmik bir enzimdir [93]. Yüksek LDH değeri; kanser, şiddetli enfeksiyonlar, sepsis, karaciğer hastalıkları, hematolojik maligniteler ve diğer birçok durumla ilişkilidir. Buna ek olarak; serum LDH seviyelerinin birçok hastalıkta hücrelölümün spesifik olmayan bir göstergesi olarak görev yaptığını gösteren çok sayıda çalışma vardır [94]. COVID-19; kalp, karaciğer ve böbrek yaralanmaları olmak üzere çoklu organ yaralanmalarına neden olabilen bir hastalıktır. Bu bağlamda birçok çalışma yüksek LDH değerinin COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir [95].

Miyokard hasar COVID-19 yaygın komplikasyonları arasındadır. Pnömoni, bağışıklık sistemini aktive ederek ve dolaşımdaki sitokin ve kemokin seviyelerini yukarı doğru düzenleyerek kontrol edilebilen proinflamatuvar bir hastalıktır. Ancak kontrolsüz enfeksiyon, akut koroner sendrom ile sonuçlanabilen; Troponin I ve CK-MB artışını indükleyebilen aşırı aktif bağışıklık tepkisinin bir sonucu olarak sitokin fırtınasını tetikleyebileceği görülmüştür [96]. Miyokardiyal hasarın bir başka potansiyel mekanizması ise, hipokseminin neden olduğu miyokardiyal iskemi olabilir. Enfeksiyon metabolizmanın artmasına ve kan oksijen saturasyonunun azalmasına nedeniyle, arz ve talep arasındaki bu dengesizlik sebebiyle miyokard iskemisi ile sonuçlanabilmektedir [97]. Yang ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli gözlemsel çalışmada, hayatta kalmayanların %50'sinin ve hayatta kalanların %6'sının miyokard hasarı yaşadığını ve anormal d-dimer, CK-MB, Troponin I ve C-reaktif proteinin kısa vadeli mortalite

için risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır [98]. Çoğu insanda enfeksiyon hafif olsa da, hastalığın şiddetli ve kritik formu gelişirse, kalp hasarı ve ölüm dahil olmak üzere çoklu organ hasarı riski artar. Bu nedenle başta kalp yaralanması olmak üzere çoklu organ hasarının erken teşhisi çok önemlidir. Troponin, her türlü miyokard hasarında olduğu gibi COVID-19'a bağlı miyokard hasarının en iyi göstergelerinden biridir [99]. Mevcut literatür, miyokardiyal hasarın klinik seyri ve prognozu kötüleştirdiğini göstermektedir. Örneğin, bir çalışma, ölen hastaların yarısından fazlasının akut miyokardiyal yaralanmaya sahip olduğunu ve COVID-19'dan en sık etkilenen akciğer dışı organın kalp olduğunu göstermiştir [100].

Kan şekerini karbonhidrat metabolizmasının en küçük yapı taşı olan glikoz oluşturur. Ortalama 8 saatlik bir açlık durumu sonrasında sağlıklı bir bireyin kan glikoz yoğunluğunun 70-100 mg/dl olması beklenmektedir [101]. COVID-19'lu 2041 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, sonuçlar kan şekeri seviyesinin yükselmesinin COVID-19 tanısıyla hastanede yatan hastalarda daha kötü sonuçlara sebep olduğunu ortaya koymuştur[102]. Hiperglisemi ve COVID-19 arasındaki yakın ilişkinin altında yatan mekanizma, ACE2 reseptörlerinin β hücrelerinde de eksprese edilmesi ve bu nedenle, virüs doğrudan pankreasa saldırabilir. Dolayısıyla enfekte COVID-19 hastalarını hiperglisemi geliştirmeye daha yatkın hale getirebileceği düşünülmektedir [103].

Serum sodyum seviyelerinin 135 mmol/L'den düşük olması hiponatremi, yüksek olması ise hipernatremi olarak tanımlanır. Hiponatremi klinik uygulamada görülen en yaygın elektrolit bozukluğudur ve artmış ölüm riski ile ilişkilidir [104]. Hiponatreminin en tanınabilir nedeni, elektrolit bozukluğu olan hastaların yaklaşık %40-50'sinde bulunan uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromudur [105]. Bu yüzdeler travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama veya pnömoni gibi bazı durumlarda daha yüksek olabilir. Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı inflamatuvar hastalıkların, malign hastalıkların, kardiyovasküler veya hepatik hastalıkların sürecinde ve aynı zamanda ARDS gelişiminde ortaya çıkabilir [106]. Çin'in Hubei kentinde yürütülen bir çalışmada, COVID-19 tanısı konan hastaların özellikleri ve sodyum dengesi bozuklukları değerlendirildi. Böylece COVID-19 teşhisi konan 1254 hasta kayıt altına alındı. Bunların %9,9'unda (124 hasta) hiponatremi ve %2,4'ü hipernatremi tespit edilmiştir[107]. Elektrolit dengesi, iç ortamı, genel işleyiş ve homeostaz için gerekli olan optimal durumda tutar. Sodyum, hücre dışı sıvıdaki ana katyon iken, potasyum hücre içi sıvıdaki en bol katyondur ve sayısız fizyolojik süreçte hayati bir rol oynar [108]. Hayatta kalmak için uygun bir potasyum dengesi gerekli olduğundan, serum konsantrasyonunun dar bir aralıkta (3,5–5.0 mmol/L) korunmasında

birçok mekanizma rol oynamaktadır [109]. İstenilen değerin altında olması hipokalemi, üstünde olması hiperkalemi olarak tanımlanmaktadır [110]. Hipokalemi, potasyum alımında azalma, potasyumun hücre dışı sıvılardan hücre içi sıvılara hareketi ve idrar veya gastrointestinal sistem yoluyla aşırı potasyum kaybından kaynaklanabilir. Diüretik kullanımı ve buna bağlı olarak artan idrar potasyum kaybı, hipokaleminin yaygın bir nedenidir. Tersine, hiperkaleminin bozulmuş böbrek fonksiyonu ve renal potasyum atılımını önleyen renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler gibi ilaçların kullanımı ile ilişkili olması daha olasıdır [111]. ABD de 21376 COVID-19 hastası ile yapılan çalışma; hipokalemi, hiperkalemi ve hiponatremi için elektrolit dengesizlikleri sırasıyla %15.8, %13.2 ve %11.4 olarak bulunmuştur [112]. Hipokaleminin, özellikle akciğer veya kalp hastalığı olan COVID-19 hastalarında sık görülen komplikasyon olan akut solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) 'i ve akut kalp hasarını alevlendirdiği bilinmektedir [113]. Dada ayrıntılı bakıldığında; SARS-CoV-2, konakçı reseptörüne yani anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanır ve bu durum ACE2 ekspresyonunu azaltır, böylece artan anjiyotensin II'ye yol açar, bu da böbrekler tarafından potasyum atılımının artmasına ve sonuçta hipokalemiye neden olabilir. Bu durum bize patofizyolojik bir ipucu sağlamaktadır [114].

Birçok viral hastalıkta, serum kalsiyum düzeyinin azaldığı görülmektedir. Bu durum hipokalsemi olarak isimlendirilir. Şiddetli hipokalsemi kramplara, uyuşukluğa, kardiyak aritmiye, nöbetlere, deliryuma, hipotansiyona ve ölüme neden olabilir [115]. COVID-19'da hipokalsemi oldukça sık karşılaşılr ve hastaneye başvuran hastaların %60'ında veya daha fazlasında bildirilmektedir [116]. Ana hücre dışı anyon olarak klorür, plazma tonisitesinin yaklaşık üçte birinden ve negatif yüklerin üçte ikisinden sorumludur. Serum klorür, ozmotik basıncın korunması, asit-baz dengesi, kas aktivitesi ve vücut sıvı dağılımının düzenlenmesi dahil olmak üzere vücutta çok sayıda işlevi yerine getirir. Gelişmekte olan çalışmalar, hipokloremiyi kronik kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda bağımsız bir prognostik belirteç olarak tanımlamıştır [117]. COVID 19 ile ilgili olarak ise klorür için, şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 hastaları arasında istatistiksel bir fark gözlemlenmediği belirtilmiştir [118].

2.2.2. İnflamasyon ve koagülasyon faktörleri

CRP, *streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar sırasında keşfedilmiştir. Pnömonokokal hücre duvarının C-polisakkaritini çökelttiği için C-reaktif madde olarak adlandırılmıştır [119]. CRP, her biri 206 aminoasitten oluşan beş protomerdan oluşan 115.000 daltonluk siklik pentamerik bir proteindir [120]. Karaciğer tarafından üretilir.

CRP bir akut faz proteinidir; inflamasyon ve doku hasarının hassas bir sistemik belirtecidir [121]. Plazmadaki CRP'nin yarı ömrü 19 saattir, ancak travma veya cerrahi gibi tek bir uyarandan sonra CRP konsantrasyonlarının klinik yarı ömrü başlangıca dönene kadar birkaç gün gerektirir. Yapısında fosfokolin barındıran fosfolipid, apoptotik veya hasar görmüş plazma membranlarına ve plazma proteinlerine bağlanıp sağlam hücreye bağlanmama üzerine kurulu bir mekanizmaya sahiptir [122]. Dolayısıyla COVID-19 enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan hiperinflamatuvar durum, C-reaktif protein değerlerinde bir artışa neden olduğu düşünülmektedir [124]. Yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarında C-reaktif protein konsantrasyonunu artıran her birim için ciddi olaylar geliştirme riskinin %5 arttığı bulunmuştur [125]. CRP nin lenfosit değerine bölünmesiyle bulunan CLR oranı inflamatuvar durumun bir göstergesi olarak kullanılan yeni bir belirteçtir [126]. Yapılan çalışmada; COVID-19 hastası olanlarda, yoğun bakıma yatanlarda yatmayanlara göre, CLR'de anlamlı düzeyde yükseklik tespit edilmiştir [127].

Pnömoni, özellikle şiddetli pnömoni, anormal pıhtılaşmaya yol açabilir. Son zamanlarda, bazı çalışmalar şiddetli COVID-19'un yaygın olarak koagülopati ile komplike olduğunu ve yüksek D-dimer ve fibrin/fibrinojen bozunma ürünlerinin düzeylerinin şiddetli COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. COVID-19, virüsü temizlemek için doğuştan gelen bağışıklık sistemini harekete geçirebilir; bununla birlikte, aşırı bağışıklık tepkileri inflamatuvar fırtınalara neden olabilir, mikrosirkülasyona zarar verebilir, kan pıhtılaşma sistemini aktive edebilir ve yayılmış intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) yol açabilir [21]. Koagülopati, trombotik olaylara bağlı olarak gelişir ve şiddeti ne olursa olsun COVID-19 hastalarında yaygın olarak gözlenmiştir. Şiddetli COVID-19 hastalarının %95'inden fazlasında yüksek D-dimer ve fibrinojen seviyesi tespit edilmiştir. Bununla beraber protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal veya sadece biraz uzadığı görülmüştür [128]. D-Dimer, çapraz bağlı fibrin fibrinolitik sistem tarafından parçalandığında dolaşıma salınan fibrinden türetilmiş bir parçadır [129]. D-dimer, in vivo yarılanma ömrü 4-8 saat olan stabil bir moleküldür ve fibrin bozulmaya başladığında daha yüksek plazma seviyelerine ulaşır. Bu nedenle akut koşullarda çok faydalıdır [130]. Venöz tromboembolizm, akut iskemik inme, alt ekstremitelerde ani arter tıkanıklığı, pulmoner emboli, akut aort diseksiyonu, semptomatik abdominal aort anevrizması, şiddetli travma, karaciğer hastalığı, kanser gibi birçok durumda yüksek D-dimer düzeyi görülebilir [131]. COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda ise başvuru sırasında yüksek D-dimer seviyelerin veya zamanla artan D-dimer seviyelerinin yüksek mortalite ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir [132].

İlk olarak 1937'de bir at dalağından izole edilen ferritin, %20'den fazla demir içeren kristalize olabilen bir protein olarak tanımlandı [133]. Ferritin, "apoferritin kabuğu" adı verilen ve demiri içi boş merkezinde depolayan küresel bir molekül tarafından oluşturulan ve dolayısıyla ferritin olarak adlandırılan yaklaşık 10-12 nm çapında büyük bir moleküldür [134]. COVID-19 ile ilgili mevcut bilgiler yaralanmaya yanıt olarak sitokinlerin, C-reaktif protein ve ferritin de dahil olmak üzere karaciğer tarafından savunma proteinlerinin üretimini uyarmasını düşündürmektedir [135]. Zhou ve arkadaşları, ferritin seviyesindeki artışın COVID-19'un kötüleşmesi ile ilişkili olduğunu ortaya koydu [49]. Aynı zamanda ferritin, patojen enfeksiyonlarından konakçıyı korumanın en eski sistemlerinden biri olan demir metabolizmasının önemli bir bileşenidir. Demir, hem mitokondriyal düzeyde enerji üretimi, hem de sitoplazmik ve nükleer düzeyde nükleik asit replikasyonu için gerekli bir mikro besindir [136,137]. Oksijen taşınması, enerji üretimi ve DNA sentezi dahil olmak üzere hayati hücresel süreçlerde yer alan birçok protein ve enzimin temel fonksiyonel bileşenleri olan hem ve demir kükürt kümelerinin sentezi için gereklidir [138].

Fibrinojen, doku hasarı sırasında trombin tarafından enzimatik olarak fibrine dönüştürülen, kanın pıhtılaşmasına ve kanamanın durmasına neden olan bir glikoprotein kompleksidir.[139]. 29 disülfür bağıyla birbirine bağlanmış üç çift polipeptit zincirine sahip büyük, karmaşık, lifli bir glikoprotein yapısına sahiptir. Fibronektin, albümin, trombospondin gibi birçok proteini birbirine bağlar[140]. COVID-19 hastalarının laboratuvar parametreleri, kritik hastalarda önemli ölçüde yüksek fibrinojen seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir [141].

Prokalsitonin (PCT), tiroidin medüller C bezleri tarafından üretilen 116 amino asitli bir polipeptittir. Bir prohormondur ve kemikteki osteoklastlar üzerindeki etkileri yoluyla kalsiyum homeostazında rolü olan 32 amino asitlik hormon kalsitonin üretmek üzere metabolize eder [142]. Yüksek serum PCT'si genellikle sepsis ve septik şoklu hastalarda bulunur. PCT bakteriyel ve viral pnömoni ayırımında kullanılabilir [143].Yapılan bir meta-analizde yüksek serum PCT'sinin şiddetli COVID-19 ile ilişkili olduğu bulunmuştur [144].

Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) kanın pıhtılaşma süresinin hesaplandığı bir testtir. Pnömoni, özellikle şiddetli pnömoni, anormal pıhtılaşmaya yol açabilir. Son zamanlarda, bazı çalışmalar şiddetli COVID-19'un yaygın olarak koagülopati ile komplike olduğunu şiddetli COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. SARS-CoV-2, virüsü temizlemek için doğuştan gelen bağışıklık sistemini harekete geçirebilir; bununla birlikte, aşırı bağışıklık tepkileri inflamatuvar fırtınalara neden olabilir, kan pıhtılaşma sistemini aktive edebilir ve yayılmış intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) yol açabilir [145]. Yapılan çalışmada kabul INR

seviyesinin hayatta kalanlarda hayatta kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [21].

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), içsel ve ortak pıhtılaşma yolunun aktivitesini tahmin eden bir pıhtılaşma tarama testidir. Test, pıhtılaşma faktörü eksikliğini taramak, fraksiyone olmayan heparin tedavisini izlemek ve lupus antikoagülanının varlığını saptamak için kullanılır [146].

2.2.3. Hematolojik veriler

Kırmızı kan hücreleri (RBC'ler), oksijenin uzak dokulara verilmesi yoluyla aerobik solunum için elzemdir. Çoğu COVID-19 hastası tarafından nefes darlığı ve zindelik azalması rapor edilmiştir ve bunun, bu hastalıkta kırmızı kan hücrelerine (RBC) oksijen alımının değişmesi ve/veya oksijen bağlanması ve/veya oksijen salınımı ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir [147].

Hemoglobin (Hb), dokulara oksijen verilmesinden sorumlu olan kırmızı kan hücrelerinde bulunan proteindir. Yeterli doku oksijenasyonunu için hemoglobin seviyesi korunmalıdır [148]. COVID-19 hastalarında, özellikle komplikasyon ve ölüm riski taşıyan popülasyonlarda düşük hemoglobin, hastaların, enfeksiyon sırasında hiper-metabolik durumlar nedeniyle artan periferik doku oksijen taleplerini desteklemek için hemoglobin kapasitesinin azalmasından madur olabileceğini göstermektedir [149].

"Hematokrit (HCT)" terimi, İngilizce "hemato-" ve Yunanca "krites" sözcüklerinden türetilmiştir. HCT, tam kana göre paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin (RBC) hacmini ölçer. Bu nedenle, paketlenmiş hücre hacmi (PCV) olarak da bilinir. Hematokrit, toplam kan hacmine (kırmızı kan hücreleri ve plazma) kıyasla kırmızı kan hücrelerinin hacmini ölçer[148].

Ortalama alyuvar hacmi (MCV), ortalama alyuvar hemoglobini (MCH) ve ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), ilk olarak 1929'da Wintrobe tarafından kırmızı kan hücrelerinin boyutunu (MCV) ve hemoglobin içeriğini (MCH, MCHC) tanımlamak için yapılan çalışmada bulundu. Kırmızı hücre indeksleri olarak adlandırılan bu değerler, anemilerin etiyolojisinin aydınlatılmasında faydalıdır. MCV kırmızı kan hücrelerinin boyutunu tanımlar. MCH, kırmızı kan hücresi başına hemoglobin miktarını ölçer. MCHC, birim hacim başına hemoglobin miktarını gösterir. MCH' nin aksine MCHC, hemoglobin içeriğini hücre hacmiyle ilişkilendirir [150].

RDW, eritrositlerin heterojenitesini gösteren bir parametredir ve sistemik inflamasyon RDW artışına neden olabilmektedir. Diğer bir çalışmada RDW, COVID-19 hastalarında yoğun

bakıma yatan hastalarda yatmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ek olarak, orta düzeydeki COVID-19 vakalarıyla karşılaştırıldığında, şiddetli hastalarda RBC sayısı daha düşük ve RDW daha yüksekti [151].

Beyaz kan hücresi (WBC) sayımları, kemik iliği işlevini izlemek ve enfeksiyonları taramak için kullanılır. İltihaplanmaya neden olan ana hücreler olan lökositler olarak da bilinen beyaz kan hücreleri (WBC), bağışıklık sisteminin askeridir ve her türlü enfeksiyon ve iltihapla savaşmak için ihtiyaç duyulan bölgeye gider [152]. Acar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 şiddetiyle WBC değerinin orantılı şekilde attığı tesbit edilmiştir [153].

COVID-19 enfeksiyonundan etkilenen; hastalarda en iyi tanınan hematolojik bulgu lenfopenidir ve lenfopeni şiddeti sonuca bağlı olarak ciddi vakaların %85'inde görülür [154]. Lenfopeni varlığı mutlak lenfosit sayısı $< 1.0 \times 10^9 /L$ ile tanımlanır ve yaygın olarak viral enfeksiyona karşı yetersiz bir immünolojik yanıt olarak kabul edilir [155]. Lenfositler, görünimleri tek tip olan ancak işlevleri farklı olan ve T, B ve doğal öldürücü (NK) hücreleri içeren beyaz kan hücreleridir [156]. Lenfositler, insan vücudundaki ana immün aktif hücrelerdir, fizyolojik stres ve sistemik inflamasyonun erken bir belirtecidirler [157]. Yapılan çalışmalara bakıldığında, çoğu hastanın toplam lenfosit sayısında önemli bir düşüş görülmüştür, bu da lenfositlerin (özellikle T lenfositlerin) SARS-CoV-2'nin muhtemel hedefi olduğunu düşündürmektedir. COVID enfeksiyonunda virüs partikülleri solunum yolu yoluyla yayılmaya başlar ve çevredeki enfekte olmamış hücrelere bulaşır. Bu, bir sitokin fırtınasının başlamasına ve sonuç olarak bir dizi ciddi bağışıklık tepkisini tetiklemesine yol açar. Bu süreç, bağışıklık hücrelerinde, özellikle lenfositlerde bazı değişikliklere neden olur ve ardından bağışıklık sistemi işlev bozukluğuna yol açar [19]. Bu nedenle, dolaşımdaki lenfositlerin sayısının azalması, COVID-19 hastalığının ciddiyeti için tanısal bir belirteç olarak düşünülebilir [158]. Yapılan çalışmada bu durumu destekler niteliktedir; ilk tanıda lenfosit düzeyi düşük olan hastalar daha ağır hastadır ve lenfosit oranındaki ilerleyici düşüş kötü bir prognoza işaret eder [159].

Nötrofiller, kemik iliğinden ayrıldıktan sonra kısa bir ömre sahip doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir ve hareketsiz, hazır veya aktif durumda bulunurlar [160]. Nötrofilin birincil işlevi, fagositoz yoluyla patojenlerin ve kalıntıların temizlenmesidir [161]. Ayrıca, viral enfeksiyon inaktivasyonu için nötrofil ekstra selüler tuzakların serbest bırakılması ve virüs replikasyonunu kısıtlamak için sitokin üretimi gibi farklı bir dizi başka bağışıklık rolüne de sahiptirler [162].

NLR, yani nötrofil/lenfosit oranı, bakteriyel enfeksiyonların şiddetini belirlemek, pnömoni ve tümör hastalarının prognozu için yaygın olarak kullanılan bir indekstir [163]. Bilim insanları, yoğun bakım ünitesine kabul edilen ağır COVID-19 hastalarını diğerleriyle karşılaştırmış;

ağır COVID-19 hastalarının en düşük lenfosit sayısına, en yüksek nötrofil sayısına ve NLR'ye sahip olduğunu bildirmişlerdir [164]. Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada NLR değerinin, şiddetli COVID-19 için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir [127].

Monositler, kandaki viral enfeksiyona karşı savunmada kritik öneme sahip önemli bağışıklık hücreleridir. Bunu, virüslerin saptanması, enfekte olmuş dokulara göç; makrofajlara ve dendritik hücrelere farklılaşma; fagositoz ve hücre içi öldürme yoluyla patojen klirensini içeren çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla başarırlar [165]. Bazofiller, kemik iliğindeki miyeloid hematopoietik progenitörlerden türetilen hücrelerdir. Bazofiller, anafilaksi, alerjik rinit, astım, ürtiker ve gıda alerjileri dahil tüm alerjik hastalıklarda önemli rol oynarlar. Bununla birlikte, bakteriyel solunum yolu enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkilerinin başlatılmasında da rol oynamaktadırlar [166].

İlk olarak 1879'da Paul Ehrlich tarafından tanımlanan eozinofiller, homeostatik koşullar altında dolaşımdaki lökosit havuzunun küçük bir bölümünü oluşturan granülosit alt kümesidir. Eozinofiller, kemik iliği öncü hücreleridirler. Eozinofiller, bir dizi düzenleyici veya proinflamatuvar sitokin ve kemokin kaynağıdır [167]. Eozinofiller, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerini düzenlemek için gerekli olan sitokinler ve kemokinler için tamamlayıcı rol oynarlar. COVID-19 ile ilgili mekanizmada ise normalde, virüsün neden olduğu akciğer enfeksiyonunun akut fazında, virüs enfeksiyonuna direnmek için enfekte dokularda eozinofiller birikir ve bu da periferik kandaki eozinofillerin azalmasına neden olur [168]. Trombositler, hemostaz, pıhtılaşma, vasküler bütünlüğün korunması, anjiyogenez, doğuştan gelen bağışıklık, inflamatuvar yanıt, tümör biyolojisi ve benzerlerinde önemli bir rol oynayan insan vücudundaki önemli bağışıklık hücreleridir. Sayısı ve aktivitesindeki değişiklikler, çeşitli hastalıklarla yakından ilişkilidir [169].

Hem COVID-19 hem de SARS hastalarında geniş alveolar hasar meydana gelir ve viral bir enfeksiyon ile yüksek oksijen akışı akciğer dokusu hasarına neden olur. Akciğer dokusunun ve pulmoner endotel hücrelerinin yaralanması, trombositlerin akciğerde aktivasyonuna, tutulmasına ve hasarlı bölgede trombüs oluşumuna yol açar [159]. PLR, trombosit-lenfosit sayısının oranını ifade eder. Yeni bir inflamasyon indeksi türü olarak PLR esas olarak sistemik inflamasyon seviyesini yansıtır. Önceki çalışmalar, PLR'nin tümörler, diyabet, koroner kalp hastalığı ve bağ dokusu hastalıkları ile yakından ilişkili olduğunu ve PLR'deki artışın tümör boyutu, lenf nodu infiltrasyonu, uzak metastaz ve prognoz ile ilişkili olduğunu ve toplum kökenli pnömoninin klinik tanısı için kullanılabileceğini doğrulamıştır [170]. MPW trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösterir. Artan MPV değerlerinin, akut koroner sendrom, inme ve venöz

tromboembolizm dahil olmak üzere çeşitli trombotik bozuklukların bir belirteci olarak kullanılmaktadır. PDW, trombositlerin boyutundaki değişimi yansıtır. Trombosit yıkımı arttığında PDW artar ve yeni oluşan immatür trombositlerin boyutlarında farklılıklar vardır. Eklenen enfeksiyonlar nedeniyle COVID-19'da sepsis riski artıyor. Trombosit yıkımı ile birlikte üretimi artar ve yeni olgunlaşmamış trombositler dolaşıma girer. Böylece PDW ve MPV de etkilenir [171].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma; retrospektif, kesitsel, tek merkezli olarak Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya 1 Mart 2020 ile 31 Ocak 2021 tarihleri arasında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tanısı 18 yaş ve üstü erişkin 1036 hasta dahil edildi. Çalışma sadece hastanede pozitif COVID-19 servisine yatışı yapılan COVID-19 pozitif hastalarla yapılmış, yoğun bakıma alınan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, hastanede yatış süresi ile biyokimyasal parametreleri, inflamasyon ve koagülasyon faktörleri ve hematolojik verileri hastane bilgi işletim sisteminden geriye dönük olarak tarandı. Ayrıca nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLT) ve CRP/lenfosit oranı (CLR) hesaplandı. Bu çalışma yataklı tedavi gören COVID-19 hastalarının hastanede kalış süresinin yaş ve cinsiyetleri ile ilgisini ve biyokimyasal parametreleri, inflamasyon, koagülasyon faktörleri ve hematolojik verileri içeren bulgularının hastanede kalma süresi, yaş ve cinsiyetle ilişkisini belirlemek amacıyla yapıldı.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya 1 Mart 2020 ile 31 Ocak 2021 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Pursaklar Devlet Hastanesi COVID-19 yataklı servisine COVID-19 hastalığı için yatışı yapılan PCR testi pozitif olan ardışık 1036 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar kadın ve erkek olmak üzere cinsiyetlerine, 18-45,46-64 ve 65 yaş üstü olmak üzere yaş gruplarına ve 7 güne eşit ve daha az, 7 günden çok olmak üzere hastanede yatış sürelerine göre gruplara ayrılmıştır. Hastalar yatış günlerine ve yaşlarına göre ayırırken istatistiksel olarak sayısal anlamda uygun olacak şekilde gruplara ayrılmaya çalışılmıştır. Bu gruplar çerçevesinde hastaların AST, ALT, De-Tiris oranı (AST/ALT), total bilirubin, ürik asit, bun, kreatinin, EGFR, LDH, Ck-Mb, troponin I, glikoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor'u kapsayan biyokimyasal parametreleri; CRP, CLR oranı, D-dimer, ferritin, fibrinojen, PCT, INR, APTT değerlerini kapsayan inflamasyon ve koagülasyon faktörleri ve RBC, HGB, demir, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WCB, LYM#, NEU#, NLR, MON#, BAS#, EOS#, PLT, PLR, MPV, PDW'den oluşan hematolojik verileri değerlendirilmiştir.

3.2. Çalışma İzinleri

Bu çalışma için ilk olarak Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Çalışma Platformundan izin alınmıştır. Daha sonra verilerin kullanımı için TC Sağlık Bakanlığından

onay alınmıştır (28 Şubat-2021). Ardından Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (karar no: 55/4-2021) alınmıştır

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Araştırmadan elde edilen veriler, IBM SPSS Version 22.0. (IBM Corp.) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov / Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı (n) ile ve sürekli değişkenler ortalama (mean) şeklinde gösterilmiştir. Gruplu karşılaştırmalarda Ki Kare testi, normal dağılıma uygun olmayan sürekli veriler ile iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi, normal dağılıma uygun olan sürekli veriler ile iki grubun karşılaştırılmasında T Testi kullanılmıştır. Biyokimyasal parametreler, İnflamasyon Ve Koagülasyon Faktörleri ve Hematolojik veriler ile hastanede kalınan yer arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı korelasyon katsayılarına bakılarak incelenmiştir. Ve son olarak $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların toplam sayısı 1036 olup cinsiyete göre katılımcı hastalar incelendiğinde %57,4'ü (595 kişi) erkek ve %42,6'sı (441) hasta kadındır. Hastaların yaşları incelendiğinde toplam 1036 hastanın %28,2'si (292 kişi) 18-45 yaş aralığında, %41,2'si (427 kişi) 46-64 yaş aralığında ve %30,6'sı (317 kişi) 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde 7 gün ve daha az sürede hastanede kalanlar 439 kişi olup toplam hastaların %42,4'ünü oluştururken, 7günden fazla hastanede kalan hastaların 597 kişi ile toplam hasta sayısının %57,6'sını oluşturduğu görülmektedir. Hastaların yaşları ve hastanede yatış süreleri gruplanmadan sayısal olarak incelendiğinde, ortalama yaşı 55 ve ortalama hastanede kalış süresinin 9 gün olduğu görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların yaş, cinsiyet ve yatış süresine göre gruplandırılması ve dağılımı

		N	%
Yaş (Ort.55)	18-45	292	28,2%
	46-64	427	41,2%
	65 >	317	30,6%
		1036	100,0%
Cinsiyet	Erkek	595	57,4%
	Kadın	441	42,6%
		1036	100,0%
Yatış Süresi (Ort.9)	Grup ≤7	439	42,4%
	Grup >7	597	57,6%
		1036	100%

Çalışmaya katılan hastaların toplam sayısı 1036 olup cinsiyete göre katılımcı hastalar incelendiğinde %57,4'ü (595 kişi) erkek ve %42,6'sı (441) hasta kadındır. Hastaların yaşları incelendiğinde toplam 1036 hastanın %28,2'si (292 kişi) 18-45 yaş aralığında, %41,2'si (427 kişi) 46-64 yaş aralığında ve %30,6'sı (317 kişi) 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde 7 gün ve daha az sürede hastanede kalanlar 439 kişi olup toplam hastaların %42,4'ünü oluştururken, 7günden fazla hastanede kalan hastaların 597 kişi ile toplam hasta sayısının %57,6'sını oluşturduğu görülmektedir. Hastaların yaşları ve hastanede yatış süreleri gruplanmadan sayısal olarak incelendiğinde, ortalama yaşı 55 ve ortalama hastanede kalış süresinin 9 gün olduğu görülmektedir (Tablo 4.1) .

Tablo 4.2. Değerlendirilen parametrelerin ortalamaları

		ORTALAMA
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	SGOT (AST)	30,48
	SGPT (ALT)	38,51
	AST/ALT	0,23
	T. BİLİRUBİN	0,63
	ÜRİK ASİT	9,32
	BUN	20,10
	KREATİNİN	8,34
	EGFR	91,97
	LDH	246,05
	CK-MB	18,51
	TROPONIN I	9,32
	GLİKOZ	152,95
	SODYUM	123,02
	POTASYUM	4,21
	KALSİYUM	8,72
İNFLAMASYON VE KOAGULASYON FAKTÖRLERİ	KLOR	99,66
	CRP	15,50
	CLR oranı	10,40
	D-DİMER	1,08
	FERRİTİN	541,42
	FİBRİNOJEN	409,02
	PCT	0,22
HEMATOLOJİK VERİLER	INR	1,11
	APTT	23,61
	RBC	4,79
	HGB	13,82
	DEMİR	34,51
	HCT	107,15
	MCV	87,25
	MCH	28,95
	MCHC	33,16
	RDW	13,76
	WCB	6,56
	LYM#	1,92
	NEU#	4,16
	NLR	2,86
	MON#	0,52
	BAS#	0,03
	EOS#	31,62
	PLT	242,95
	PLR	159,26
	MPV	9,22
	PDW	16,32

Hastaların biyokimyasal parametreleri, inflamasyon ve koagulasyon faktörleri ve hematolojik verileri incelenerek tabloda ortalama değerleri gösterilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden glikoz değerinin tüm hastalarda ortalama 152,95 olduğu görülürken, LDH ortalaması 246,05 ve ürik asit değerinin ortalama 9,32 olduğu görülmüştür. İnflamasyon ve koagulasyon faktörleri kategorisinde yer alan CRP değeri ortalama 15,50 iken ferritin ortalama 541,42 ve fibrinojen değerleri ortalaması

ise 409,02'dir. Hematolojik veriler arasında yer alan RBC değeri ortalama 4,79 iken NLR oranı ortalama 2,86 ve PLR oranı ise ortalama 159,26'dır (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Hastanede yatış süresi grupları açısından yaş ve cinsiyet farklılıkları

		YATIŞ SÜRESİ					
		Grup ≤7		Grup >7			
		n	%	n	%	Ki-Kare	p
CİNSİYET	Erkek	261	59,5%	334	55,9%	1,273	0,259
	Kadın	178	40,5%	263	44,1%		
YAŞ	18-45 Yaş	143	32,6%	149	25,0%	13,845	0,001
	46-64 Yaş	187	42,6%	240	40,2%		
	65 Yaş ve Üzeri	109	24,8%	208	34,8%		

Yatış süreleri açısından yapılan karşılaştırmada cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı söylenebilir ($p=0,259>0,05$). Yaş grupları arasında hastanede yatış süreleri açısından anlamlı bir farklılık olduğu söylenebilir ($p<0,0001$). 7 gün ve daha az hastanede kalan hastaların %42,6'sı 46-64 yaş arasındayken %32,6'sı 18-45 yaş aralığındadır. 7 günden uzun süre hastanede kalan hastalarda ise %40,2'si 46-64 yaş arasındayken %34,8'i 65 yaş ve üzeri ve %25'i 18-45 yaş aralığındadır. Hastanede kalma süresi 7 günden fazla olan hasta grubunda, bir hafta ve daha az hastanede kalan hastalara göre 65 yaş ve üzeri hasta oranı daha yüksektir denebilir (Tablo 4.3.).

Tablo 4.4. Yaş, cinsiyet ve hastanede kalma süresi arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi

	PEARSON KORELASYONU	P	N
YAŞ	0,140**	<0,001	1036
CİNSİYET	0,09	0,77	1036

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Hastanede Yatış süresi ile yaş arasında 0,01 anlamlılık düzeyinde pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (korelasyon katsayısı= 0,140; $p<0,0001$). Yaş arttıkça hastanede yatış süresinin de artış gösterdiği söylenebilir. Hastanede Yatış süresi ile cinsiyet arasında bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Yatış süreleri arasında biyokimyasal parametreler açısından farklılığın değerlendirilmesi

	YATIŞ SÜRESİ					
	Grup ≤7		Grup >7		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
SGOT (AST)	32,80	40,82	29,24	17,71	0,96	0,408*
SGPT (ALT)	40,35	55,33	37,20	28,15	3,48	0,243*
AST/ALT ORANI	0,19	0,47	0,26	0,59	12,03	0,040*
T. BİLİRUBİN	0,65	0,44	0,61	0,31	4,67	0,252*
ÜRİK ASİT	13,82	81,54	6,54	12,26	0,09	0,938*
BUN	18,89	12,04	20,80	15,31	0,44	0,282*
KREATİNİN	8,27	2,43	8,39	5,19	0,28	0,722*
EGFR	91,65	24,17	92,20	22,93	1,32	0,746*
LDH	240,40	163,04	249,86	146,77	0,21	0,396*
CK-MB	20,27	16,19	17,71	12,02	2,08	0,460*
TROPONİN I	13,82	81,54	6,54	12,26	41646,00	0,399**
GLİKOZ	159,54	106,71	149,15	75,72	3,53	0,296*
SODYUM	125,09	40,36	121,58	36,91	88536,50	0,004**
POTASYUM	4,20	0,54	4,22	0,52	0,21	0,627*
KALSİYUM	8,66	0,59	8,75	0,66	0,38	0,604*
KLOR	100,13	6,17	99,40	4,82	0,39	0,705*

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Mann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde yatış süreleri arasında biyokimyasal parametrelerden AST/ALT açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir (p=0,04). Bir hafta ve daha az süreli hastanede kalan hastaların AST/ALT ortalaması 0,19 iken bir haftadan fazla süreli hastanede kalan hastaların ortalaması 0,26'dır. Biyokimyasal parametrelerden sodyum değerleri incelendiğinde hastanede yatış süreleri arasında sodyum değerleri ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir (p=0,004). Diğer biyokimyasal parametreler açısından hastanede yatış süresi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı söylenebilir (p>0,05) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.6. Yatış süreleri arasında inflamasyon ve koagülasyon faktörleri açısından farklılığın değerlendirilmesi

	YATIŞ SÜRESİ					
	Grup ≤7		Grup >7		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
CRP	15,04	9,96	15,84	10,45	<0,001	0,229*
CLR ORANI	9,92	9,94	10,75	10,23	0,53	0,197*
D-DİMER	0,99	2,40	1,15	2,58	113483,50	0,360**
FERRİTİN	531,30	475,70	547,06	442,19	4544,00	0,557**
FİBRİNOJEN	386,43	365,97	424,01	383,17	57485,00	0,127**
PCT	0,22	0,08	0,23	0,09	120403,50	0,184**
INR	1,10	0,22	1,12	0,38	45322,00	0,178**
APTT	23,86	4,75	23,43	3,82	62672,50	0,084**

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Mann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)

İnflamasyon ve koagülasyon faktörleri incelendiğinde parametreler açısından hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.7. Yatış süreleri arasında hematolojik veriler açısından farklılığın değerlendirilmesi
YATIŞ SÜRESİ

	Grup ≤ 7		Grup >7		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart S	Ortalama	Standart S		
RBC	4,78	0,58	4,79	0,53	3,55	0,932*
HGB	13,87	1,75	13,78	1,68	0,74	0,419*
DEMİR	38,33	36,02	32,13	32,33	156,50	0,497**
HCT	101,85	64,55	110,78	78,04	90023,50	0,357**
MCV	87,62	6,37	86,98	6,13	0,46	0,108*
MCH	29,08	2,45	28,86	2,39	120702,50	0,207**
MCHC	33,18	1,04	33,15	1,05	<0,001	0,666*
RDW	13,62	1,67	13,86	1,89	115486,00	0,017**
WCB	6,64	3,52	6,50	2,99	101797,00	0,988**
LYM#	1,89	1,00	1,95	1,20	124327,50	0,631**
NEU#	4,21	2,84	4,13	2,36	123123,00	0,459**
NLR ORANI	2,83	2,59	2,88	2,85	125120,50	0,757**
MON#	0,52	0,41	0,52	0,41	126258,00	0,949**
BAS#	0,03	0,09	0,04	0,19	122494,50	0,368**
EOS#	33,26	47,33	30,42	44,98	118645,50	0,284**
PLT	236,40	86,21	247,71	103,42	122121,00	0,339**
PLR ORANI	153,62	95,08	163,36	115,36	123702,00	0,538**
MPV	9,19	0,73	9,24	0,84	125443,00	0,810**
PDW	16,23	2,18	16,39	2,47	123430,50	0,591**

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Mann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)

Hematolojik veriler incelendiğinde hastanede yatış süresi grupları arasında RDW değeri açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,017$). Hastanede bir hafta ve daha az süreli kalan hastaların RDW değeri ortalaması 13,62 iken bir haftadan uzun süreli hastanede kalan hastaların RDW değeri ortalamaları 13,86'dır. Diğer hematolojik veriler açısından hastanede yatış süresi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı söylenebilir ($p>0,05$) (Tablo 4.7.)

Tablo 4.8. Hastanede kalma süresi ile biyokimyasal parametreler, inflamasyon ve koagülasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi

		Pearson Korelasyonu	P	N
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	SGOT (AST)	-0,141	0,054	187
	SGPT (ALT)	-0,025	0,432	978
	AST/ALT oranı	0,018	0,564	978
	T. BİLİRUBİN	-0,058	0,225	447
	ÜRİK ASİT	-0,047	0,243	606

Tablo 4.8.'in devamı

	BUN	0,026	0,664	279
	KREATİNİN	-0,024	0,539	647
	EGFR	-0,026	0,471	790
	LDH	0,043	0,223	789
	CK-MB	-0,099	0,409	71
	TROPONİN I	-0,047	0,243	606
	GLİKOZ	-0,061	0,260	342
	SODYUM	-0,032	0,333	907
	POTASYUM	-0,004	0,908	832
	KALSİYUM	0,143	0,298	55
	KLOR	-0,021	0,908	33
İNFLAMASYON VE KOAGULASYON FAKTÖRLERİ	CRP	0,024	0,454	980
	CLR oranı	0,006	0,847	1019
	D-DİMER	0,019	0,553	982
	FERRİTİN	0,138*	0,048	204
	FİBRİNOJEN	0,111**	0,003	717
	PCT	0,024	0,445	1019
	INR	0,009	0,813	637
	APTT	-0,084*	0,021	748
HEMATOLOJİK VERİLER	RBC	-0,053	0,088	1019
	HGB	-0,084**	0,008	1019
	DEMİR	-0,187	0,253	39
	HCT	0,001	0,984	880
	MCV	- 0,068*	0,030	1019
	MCH	-0,054	0,084	1019
	MCHC	0,007	0,818	1019
	RDW	0,057	0,071	1019
	WCB	0,011	0,750	912
	LYM#	0,073*	0,020	1019
	NEU#	-0,013	0,676	1019
	NLR	-0,005	0,885	1019
	MON#	-0,028	0,376	1019
	BAS#	-0,013	0,675	1019
	EOS#	-0,036	0,249	1007
	PLT	0,022	0,478	1019
	PLR	0,000	0,998	1019
	MPV	0,025	0,431	1019
	PDW	0,017	0,596	1016

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Hastanede yatış süreleri ile biyokimyasal parametreler, inflamasyon ve koagulasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasında korelasyon katsayıları incelenmiş olup tabloda gösterilmiştir. biyokimyasal parametreler ile hastanede yatış süresi arasında korelasyon katsayılarına bakılarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. İnflamasyon ve koagulasyon

faktörlerinden ferritin değeri ile hastanede yatış süresi arasında 0,05 anlamlılık düzeyinde pozitif yönde bir ilişki olduğu söylenebilir (korelasyon katsayısı=0,138; p=0,048). Fibrinojen değeri ile hastanede yatış süresi arasında 0,01 anlamlılık düzeyinde pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir (korelasyon katsayısı= 0,111; p=0,003). APTT parametresi ile hastanede yatış süresi arasında 0,01 anlamlılık düzeyinde negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (korelasyon katsayısı=-0,084; p=0,021). APTT değeri arttıkça hastanede yatış süresinin azaldığı söylenebilir. Hematolojik verilerden HGB değişkeni ile hastanede yatış süresi arasında 0,01 anlamlılık düzeyinde negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir (korelasyon katsayısı= -0,084; p=0,008). MCV değeri ile hastanede yatış süresi arasında 0,05 anlamlılık düzeyinde negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir (korelasyon katsayısı= -0,068; p=0,030). LYM# değeri ile hastanede yatış süresi arasında 0,05 anlamlılık düzeyinde pozitif yönde bir ilişki olduğu söylenebilir (korelasyon katsayısı= 0,073; p=0,020). LYM# değeri arttıkça hastanede yatış süresinde de artış olacağı söylenebilir. Diğer hematolojik veriler ile hastanede yatış süresi arasında korelasyon katsayıları incelenerek bir ilişki tespit edilememiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Yaş grupları arasında biyokimyasal parametreler açısından farklılığın değerlendirilmesi

	YAŞ GRUPLARI							
	18-45 Yaş		46-64 Yaş		65 Yaş ve Üzeri		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
SGOT (AST)	26,51	12,41	36,27	43,86	31,20	14,91	2,61	0,108*
SGPT (ALT)	34,66	58,28	40,15	33,21	39,85	32,70	0,02	0,183*
AST/ALT ORANI	0,40	0,60	0,18	0,46	0,14	0,57	55,00	<0,0001*
T. BİLİRUBİN	0,60	0,34	0,59	0,29	0,72	0,48	3,09	0,016*
ÜRİK ASİT	3,31	3,60	6,11	22,31	17,73	84,68	6,91	<0,0001*
BUN	14,16	9,91	16,92	8,05	28,33	18,43	15,20	<0,0001*
KREATİNİN	8,69	2,03	8,28	2,46	8,19	6,57	3,69	0,361*
EGFR	111,26	16,57	93,45	17,02	73,51	21,71	23,63	<0,0001*
LDH	201,47	109,35	252,23	168,85	279,24	156,36	9,70	<0,0001*
CK-MB	13,19	5,10	18,18	13,12	22,00	16,06	8,02	0,013*
TROPONİN I	3,31	3,60	6,11	22,31	17,73	84,68	80,91	<0,0001**
GLİKOZ	123,03	74,24	160,33	96,48	161,85	83,27	11,73	0,001*
SODYUM	130,00	25,09	125,05	40,52	114,78	42,90	43,75	<0,0001**
POTASYUM	4,09	0,41	4,22	0,50	4,30	0,63	28,63	<0,0001*
KALSİYUM	8,71	0,88	8,83	0,69	8,68	0,57	1,46	0,906*
KLOR	99,00	1,41	98,84	2,76	100,12	6,34	1,20	0,810*

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Kruskal Wallis Testi (Normal dağılmayan veriler)

Yaş grupları incelendiğinde biyokimyasal parametreler arasında AST/ALT oranı açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). 18-45 yaş aralığındaki hastalarda ortalama değer 0,40 olup 46-64 yaş aralığında ortalama değer 0,18 ve 65 yaş üzerindeki hastalarda ise ortalama değer 0,14 olarak görülmektedir. T. bilirubin değerleri açısından yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu söylenebilir ($p=0,016$). 18-45 yaş arası hastaların değer ortalaması 0,60 iken 65 yaş üzeri hastaların ortalama değeri 0,72'dir. Ürik asit, BUN, EGFR, LDH, troponin I, sodyum ve potasyum değerleri açısından yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). CK-MB değeri açısından yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu söylenebilir ($p=0,013$). 18-45 yaş arası hastaların ortalama değeri 13,19 iken 65 yaş üzeri hastaların ortalama değeri 22'dir. Glikoz değerleri açısından yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). 18-45 yaş arasındaki hastaların ortalama glikoz değeri 123,03 iken 46-64 yaş arası hastaların ortalama değeri 160,33 ve 65 yaş üzeri hastaların ortalama değeri 161,85'dir (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Yaş grupları arasında inflamasyon ve koagulasyon faktörleri açısından farklılığın değerlendirilmesi

	YAŞ GRUPLARI							
	18-45 Yaş		46-64 Yaş		65 Yaş ve Üzeri		İstatistikler (t / U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
CRP	11,15	7,80	14,25	6,91	21,15	13,11	41,84	<0,0001*
CLR ORANI	7,37	7,36	9,29	7,53	14,67	13,41	61,78	<0,0001*
D-DİMER	0,73	1,57	0,80	1,14	1,79	4,00	111,36	<0,0001**
FERRİTİN	421,82	407,59	574,14	457,26	548,22	461,55	3,50	0,174**
FİBRİNOJEN	343,09	362,07	390,75	365,75	478,80	390,92	22,09	<0,0001**
PCT	0,21	0,07	0,23	0,09	0,22	0,08	16,29	<0,0001**
INR	1,09	0,23	1,10	0,38	1,14	0,33	17,88	<0,0001**
APTT	23,15	2,93	24,35	3,73	23,56	5,53	32,96	<0,0001**

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Kruskal Wallis Testi (Normal dağılmayan veriler)

Yaş grupları arasında inflamasyon ve koagulasyon faktörlerinden CRP, CLR oranı, D-dimer, fibrinojen, PCT, INR ve APTT değerleri açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). CRP değerleri incelendiğinde 18-45 yaş arası hastaların CRP değerleri ortalaması 11,15 iken 46-64 yaş arası hastaların ortalaması 14,25 ve 65 yaş üzeri hastaların ortalama değeri 21,15'dir. CLR oranı incelendiğinde 18-45 yaş arası hastaların CLR oranı ortalaması 7,37 iken 65 yaş ve üzeri hastalarda bu oran 14,67'dir. Fibrinojen değeri incelendiğinde 18-45 yaş arası hastalarda ortalama değer 343,09 iken 46-64 yaş arası hastalarda 390,75 ve 65 yaş üzeri hastalarda ise ortalama değeri 478,80'dir. Ferritin değeri

açısından yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı söylenebilir ($p=0,174$)(Tablo 4.10.) .

Tablo 4.11. Yaş grupları arasında hematolojik veriler açısından farklılığın değerlendirilmesi

	YAŞ GRUPLARI							
	18-45 Yaş		46-64 Yaş		65 Yaş ve Üzeri		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
RBC	4,93	0,52	4,81	0,53	4,62	0,56	0,88	<0,0001*
HGB	14,19	1,70	13,83	1,69	13,47	1,68	<0,001	<0,0001*
DEMİR	29,00	24,57	43,56	46,42	28,00	18,15	0,53	0,766**
HCT	84,27	47,28	112,63	77,95	117,50	78,70	28,15	<0,0001**
MCV	87,25	6,10	86,76	6,13	87,92	6,46	1,42	0,197*
MCH	28,84	2,38	28,81	2,38	29,25	2,48	8,90	0,012**
MCHC	33,03	1,11	33,19	1,01	33,24	1,02	2,76	0,014*
RDW	13,63	1,69	13,73	1,70	13,92	2,02	3,10	0,212**
WCB	5,88	2,93	6,53	2,81	7,29	3,86	30,62	<0,0001**
LYM#	1,85	1,05	1,93	1,02	1,98	1,31	1,21	0,547**
NEU#	3,53	2,35	4,21	2,38	4,68	2,88	50,42	<0,0001**
NLR ORANI	2,40	2,32	2,82	2,48	3,33	3,32	26,74	<0,0001**
MON#	0,43	0,27	0,51	0,36	0,61	0,54	18,46	<0,0001**
BAS#	0,04	0,16	0,04	0,20	0,03	0,02	6,39	0,041**
EOS#	39,67	54,84	30,03	44,83	26,50	37,12	7,18	0,028**
PLT	227,89	80,95	236,27	103,94	258,18	97,09	14,09	0,001**
PLR ORANI	147,89	82,40	165,54	116,64	161,20	113,80	4,05	0,132**
MPV	9,15	0,81	9,18	0,78	9,33	0,81	8,89	0,012**
PDW	16,08	2,36	16,16	2,26	16,76	2,40	16,31	<0,0001**

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Kruskal Wallis Testi (Normal dağılmayan veriler)

Yaş grupları arasında hematolojik parametrelerden RBC, HGB, HCT, WBC, NEU#, NLR oranı, MON# ve PDV değerlerinin çok anlamlı düzeyde ($p<0,0001$) farklılık gösterdiği görülmektedir. Ayrıca MCH, MCHC, BAS#, EOS#, PLT ve MPV parametrelerinin de belirgin şekilde farklılık ($p<0,05$) gösterdiği görülmektedir(Tablo 4.11.).

Tablo 4.12. Yaş ile biyokimyasal parametreler, inflamasyon ve koagülasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi

		PEARSON KORELASYONU	P	N
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	SGOT (AST)	0,113	0,124	187
	SGPT (ALT)	0,038	0,241	978
	AST/ALT oranı	-0,196**	<0,0001	978
	T. BİLİRUBİN	0,148**	0,002	447
	ÜRİK ASİT	0,317**	<0,0001	268

Tablo 4.12.'nin devamı

	BUN	0,434**	<0,0001	279
	KREATİNİN	-0,050	0,203	647
	EGFR	-0,686**	<0,0001	790
	LDH	0,217**	<0,0001	789
	CK-MB	0,282*	0,017	71
	TROPONİN	0,127**	0,002	606
	GLİKOZ	0,153**	0,005	342
	SODYUM	-0,170**	<0,0001	907
	POTASYUM	0,143**	<0,0001	832
	KALSİYUM	-0,137	0,318	55
	KLOR	0,240	0,179	33
İNFLAMASYON VE KOAGULASYON FAKTÖRLERİ	CRP	0,397**	<0,0001	980
	CLR oranı	0,313**	<0,0001	1019
	D-DİMER	0,186**	<0,0001	982
	FERRİTİN	0,055	0,436	204
	FİBRİNOJEN	0,153**	<0,0001	717
	PCT	0,051	0,103	1019
	INR	0,014	0,716	637
	APTT	-0,070	0,056	748
HEMATOLOJİK VERİLER	RBC	-0,238**	<0,0001	1019
	HGB	-0,188**	<0,0001	1019
	DEMİR	-0,139	0,397	39
	HCT	0,150**	<0,0001	880
	MCV	0,038	0,226	1019
	MCH	0,060	0,056	1019
	MCHC	0,070*	0,025	1019
	RDW	0,077*	0,014	1019
	WCB	0,174**	<0,0001	912
	LYM#	0,048	0,122	1019
	NEU#	0,171**	<0,0001	1019
	NLR oranı	0,146**	<0,0001	1019
	MON#	0,163**	<0,0001	1019
	BAS#	-0,026	0,413	1019
	EOS#	-0,122**	<0,0001	1007
	PLT	0,033	0,295	1019
	PLR oranı	0,059	0,058	1019
	MPV	0,086**	0,006	1019
	PDW	0,113**	<0,0001	1016

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır .

**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır .

Yaş ile biyokimyasal parametreler, inflamasyon ve koagulasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasında korelasyon katsayıları incelenmiş olup tabloda gösterilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden t. bilirubin, ürik asit, BUN, LDH, CK-MB, Troponin I, glukoz ve potasyum arasında 0,01 anlamlılık düzeyinde pozitif yönde bir ilişki olduğu

söylenbilir. Yani yaş arttıkça bu parametrelerde artış gözlemlenmiştir. Buna karşın AST/ALT oranı, EFGR ve sodyum (korelasyon katsayıları sırası ile =-0,196; -0,686 ve -0,170; $p<0,0001$) yaşla negatif korelasyon göstermişlerdir. Diğer bir ifade ile bu parametreler yaşla birlikte çok anlamlı bir şekilde azalma göstermişlerdir. İnflamasyon ve Koagülasyon faktörlerinden CRP, CLR, D-dimer ve Fibrinojen (korelasyon katsayıları sırası ile =0,397; 0,313; 0,186 ve 0,153; $p<0,0001$) ile yaş arasında çok anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. Yaşla birlikte bu parametrelerde artışlar görülmüştür. Hematolojik verilerden HCT, WBC, NEU#, NLR, MON#, MPV ve PDV parametreleri ile yaş arasında $p<0,0001$ düzeyinde çok anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Yaş ile birlikte bu hematolojik parametrelerde de artış görülmüştür. Ancak RBC, HBG ve EOS# parametrelerinde negatif korelasyon görülmüştür (korelasyon katsayıları sırası ile =-0,238; -0,188 ve -0,122; $p<0,0001$) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.13. Cinsiyetler arasında biyokimyasal parametreler açısından farklılığın değerlendirilmesi

	CİNSİYET					
	Erkek		Kadın		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
SGOT (AST)	35,28	33,23	21,88	9,53	6,38	<0,0001*
SGPT (ALT)	43,58	51,55	31,75	20,90	12,95	<0,0001*
AST/ALT ORANI	0,24	0,51	0,22	0,60	<0,001	0,668*
T. BİLİRUBİN	0,71	0,38	0,53	0,35	2,95	<0,0001*
ÜRİK ASİT	5,27	2,15	5,27	1,92	0,02	0,997*
BUN	21,29	13,74	18,89	14,63	<0,001	0,159*
KREATİNİN	8,25	5,41	8,48	2,07	6,17	0,456*
EGFR	94,60	21,85	88,35	25,01	7,48	<0,0001*
LDH	249,74	158,33	241,09	146,87	4,14	0,429*
CK-MB	18,33	12,93	18,74	14,15	0,02	0,897*
TROPONİN I	11,91	66,72	5,67	8,49	43945,50	0,771**
GLİKOZ	153,26	76,06	152,60	100,15	0,29	0,945*
SODYUM	123,21	35,92	122,78	41,45	98341,00	0,505**
POTASYUM	4,20	0,46	4,23	0,61	21,16	0,512*
KALSİYUM	8,73	0,64	8,69	0,64	0,05	0,830*
KLOR	99,51	3,27	99,97	8,13	6,67	0,859*

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Mann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)

Cinsiyetler arasında biyokimyasal parametreler açısından yapılan incelemede, SGOT(AST), AGOT(ALT) ve T. Bilirubin değerleri ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Erkeklerde SGOT(AST) değeri ortalaması 35,28 iken kadınlarda 21,88 ve erkeklerde SGOT(ALT) değeri ortalaması 43,8 iken

kadınlarda ise 31,75 olduğu görülmektedir. T Bilirubin değeri açısından cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada erkeklerin ortalama değeri 0,71 iken kadınların ortalama değeri 0,53 olarak görülmüştür. AST/ALT oranı, Ürik Asit, BUN ve Kreatinin değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı söylenebilir ($p>0,05$). EGFR değeri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). Erkeklerin ortalama değeri 94,60 iken kadınların ortalama değerinin 88,35 olduğu görülmüştür. LDH, CK-MB, Troponin I, Glikoz, Sodyum, Potasyum, Kalsiyum ve Klor değişkenleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$)(Tablo 4.13.).

Tablo 4.14. Cinsiyetler arasında inflamasyon ve koagulasyon faktörleri açısından farklılığın değerlendirilmesi

	Erkek		Kadın		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
CRP	16,51	10,24	14,16	10,12	1,62	<0,0001*
CLR ORANI	11,14	10,51	9,40	9,47	1,67	0,006*
D-DİMER	1,10	2,77	1,05	2,10	107486,50	0,017**
FERRİTİN	676,16	471,53	332,58	330,62	2511,50	<0,0001**
FİBRİNOJEN	523,28	401,34	262,37	281,37	33521,00	<0,0001**
PCT	0,21	0,08	0,24	0,08	100046,50	<0,0001**
INR	1,15	0,42	1,05	0,09	34617,00	<0,0001**
APTT	24,12	4,65	22,88	3,44	53595,00	<0,0001**

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Mann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)

Cinsiyetler arasında İnflamasyon ve Koagulasyon faktörleri açısından tüm parametreler için anlamlı farklılık olduğu görülmektedir. CRP, Ferritin, Fibrinojen, PCT, INR ve APTT değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). Erkeklerde CRP değeri ortalaması 16,51 iken kadınlarda 14,16'dır. Ferritin değerleri incelendiğinde erkeklerde ortalama değer 676,16 iken kadınlarda 332,58'dir. Fibrinojen değerleri ortalaması incelendiğinde erkeklerde Fibrinojen değeri ortalaması 523,28 iken kadınlarda 262,37'dir. CLR oranı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,006$). CLR oranı incelendiğinde erkeklerde 11,14 iken kadınlarda ise bu oran ortalaması 9,40 olarak tespit edilmiştir. D-Dimer değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,017$). Erkeklerde ortalama değer 1,10 iken kadınlarda 1,05'dir (Tablo 4.14.).

Tablo 4.15. Cinsiyetler arasında hematolojik veriler açısından farklılığın değerlendirilmesi

	CİNSİYET					
	Erkek		Kadın		İstatistikler (t /U)	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
RBC	4,95	0,53	4,56	0,50	1,64	<0,0001*
HGB	14,53	1,51	12,86	1,48	<0,001	<0,0001*
DEMİR	28,24	19,17	39,36	41,11	173,00	0,691**
HCT	106,10	66,57	108,49	80,44	89459,50	0,116**
MCV	88,12	5,42	86,08	7,03	13,79	<0,0001*
MCH	29,42	2,12	28,32	2,64	88596,50	<0,0001**
MCHC	33,37	0,98	32,87	1,05	1,17	<0,0001*
RDW	13,48	1,61	14,13	1,97	99952,50	<0,0001**
WCB	6,66	3,32	6,42	3,09	95588,50	0,120**
LYM#	1,90	1,10	1,96	1,16	122662,50	0,365**
NEU#	4,28	2,67	4,00	2,43	118175,50	0,061**
NLR	2,97	2,78	2,71	2,68	115746,50	0,017**
MON#	0,53	0,39	0,51	0,42	119983,50	0,138**
BAS#	0,03	0,13	0,04	0,18	117645,50	0,041**
EOS#	33,30	46,64	29,30	45,02	116708,00	0,125**
PLT	232,18	93,27	257,52	99,34	105088,50	<0,0001**
PLR	155,07	103,39	164,93	112,36	116459,50	0,025**
MPV	9,15	0,77	9,31	0,83	113531,50	0,004**
PDW	16,28	2,35	16,37	2,35	123911,50	0,629**

* T Testi (Normal dağılıma uygun veriler), **Mann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)

Hematolojik veriler açısından yapılan incelemede, RBC, HGB, MCV, MCH ve RDW değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). RBC değeri ortalama erkeklerde 4,95 iken kadınlarda 4,56'dır. RDW değeri ortalaması erkeklerde 13,48 olup kadınlarda 14,13'dür. Demir ve HCT değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). WCB, LYM#, NEU# parametreleri açısından da cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). NLR açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,17$). MON#, EOS# ve PDW değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). BAS# parametresi açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,41$). PLT değeri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,0001$). Erkeklerde PLT değeri ortalaması 232,18 iken kadınlarda 257,52'dir. PLR açısından da kadın ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık olduğu söylenebilir ($p=0,25$). Erkeklerde PLR oranı 155,07 iken kadınlarda 164,93'dür. MPV parametresi açısından cinsiyetler arasında anlamlı

bir farklılık olduğu söylenebilir ($p=0,004$). MPV değeri erkeklerde 9,15 iken kadınlarda 9,31'dir (Tablo 4.15.).

Tablo 4.16. Cinsiyet ile biyokimyasal parametreler, inflamasyon ve koagülasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi

		Pearson Korelasyonu	P	N
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	SGOT (AST)	-0,231**	0,002	187
	SGPT (ALT)	-0,141**	<0,0001	978
	AST/ALT	-0,014	0,668	978
	T. BİLİRUBİN	-0,231**	<0,0001	447
	ÜRİK ASİT	0,000	0,997	268
	BUN	-0,085	0,159	279
	KREATİNİN	0,026	0,507	647
	EGFR	-0,132**	<0,0001	790
	LDH	-0,028	0,434	789
	CK-MB	0,016	0,897	71
	TROPONİN I	-0,060	0,142	606
	GLİKOZ	-0,004	0,945	342
	SODYUM	-0,005	0,869	907
	POTASYUM	0,024	0,497	832
	KALSİYUM	-0,030	0,830	55
	KLOR	0,042	0,816	33
İNFLAMASYON VE KOAGULASYON FAKTÖRLERİ	CRP	-0,114**	<0,0001	980
	CLR	-0,085**	0,006	1019
	D-DİMER	-0,010	0,748	982
	FERRİTİN	-0,371**	<0,0001	204
	FİBRİNOJEN	-0,344**	<0,0001	717
	PCT	0,159**	<0,0001	1019
	INR	-0,153**	<0,0001	637
HEMATOLOJİK VERİLER	APTT	-0,144**	<0,0001	748
	RBC	-0,352**	<0,0001	1019
	HGB	-0,482**	<0,0001	1019
	DEMİR	0,167	0,309	39
	HCT	0,016	0,630	880
	MCV	-0,162**	<0,0001	1019
	MCH	-0,226**	<0,0001	1019
	MCHC	-0,238**	<0,0001	1019
	RDW	0,178**	<0,0001	1019
	WCB	-0,037	0,267	912
	LYM#	0,024	0,446	1019
	NEU#	-0,053	0,092	1019
	NLR	-0,047	0,134	1019
	MON#	-0,026	0,400	1019
	BAS#	0,013	0,682	1019
	EOS#	-0,043	0,173	1007

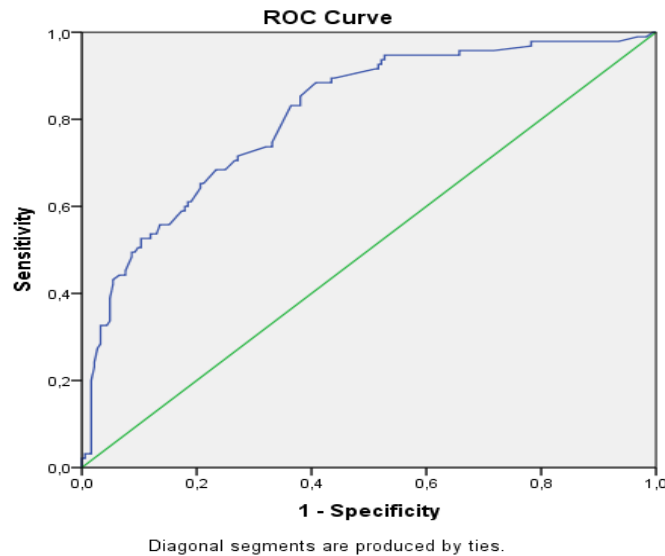
TABLO 4.16.'NIN DEVAMI

	PLT	0,130**	<0,0001	1019
	PLR	0,045	0,147	1019
	MPV	0,102**	0,001	1019
	PDW	0,019	0,553	1016

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır .

**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır .

Cinsiyet ile biyokimyasal parametreler, inflamasyon ve koagülasyon faktörleri ve hematolojik veriler arasında korelasyon katsayıları incelenmiş olup tabloda gösterilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, T. Bilurubin ve EFGR arasında negatif korelasyon bulunmuştur (korelasyon katsayıları sırası ile =-0,231; -0,141; 0,231 ve -0,132; $p<0,0001$). Diğer bir ifade ile COVID-19 hastalarından kadınlarda erkeklere göre bu parametrelerde çok anlamlı düzeyde azalmalar gözlemlenmiştir. Benzer şekilde inflamasyon ve koagülasyon faktörlerinden CRP, CLR, ferritin, fibrinojen INR ve APTT değerlerinde cinsiyetler arasında çok anlamlı ($p<0,0001$) negatif korelasyon ve PCT değerinde ise pozitif korelasyon görülmüştür. Yani kadınlarda CRP, CLR, ferritin, fibrinojen INR ve APTT değerleri erkeklere göre azalma gözlenirken, PCT değerinin erkeklere göre kadınlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Hematolojik verilerden RBC, HGB, MCV, MCH ve MCHC parametrelerinde negatif, RDV, PLT ve MPV parametrelerinde pozitif yönde korelasyon gözlemlenmiştir ($p<0,0001$). Yani kadın COVID-19 pozitif kadınlarda erkeklere göre daha düşük RBC, HGB, MCV, MCH ve MCHC seviyesine sahipken daha yüksek RDV, PLT ve MPV değerlerine sahip oldukları görülmüştür (Tablo 4.16.).



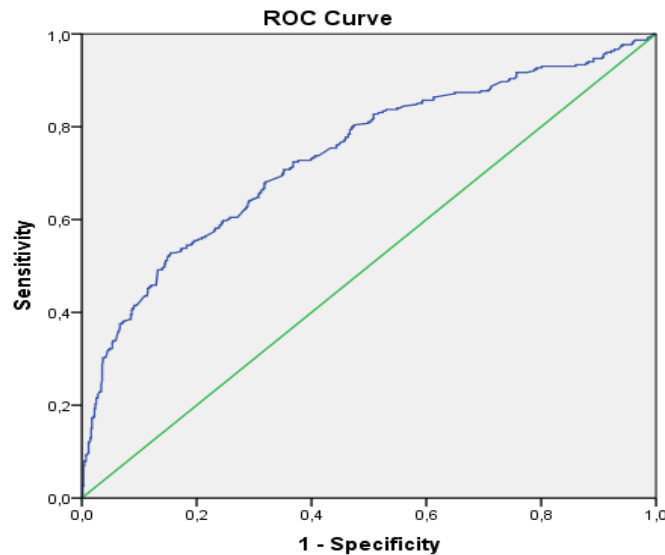
Şekil 4.1. 65 yaş ve üzeri kişilerde BUN değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı

Tablo 4.17. 65 yaş ve üzeri kişilerde BUN değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı için sınır değer tablosu.

Sınır Değer	AUC	Standart Hata	p değeri	%95 Güven Aralığı	Sensitivite	Spesifite
38,45	0,810	0,027	$p < 0,0001$	0,757- 0,863	0,200	0,016

Test sonucu değişken(ler)i: BUN

65 yaş ve üzeri kişilerde BUN değerleri incelendiğinde yapılan ROC eğrisi analizinin anlamlı olduğu görülmüş ve AUC değeri 0,810 olarak saptanmıştır. Eğride optimum AUC için sınır değer 38,45 olarak belirlenmiştir (sensitivite=0,200 spesifite=0,016)



Diagonal segments are produced by ties.

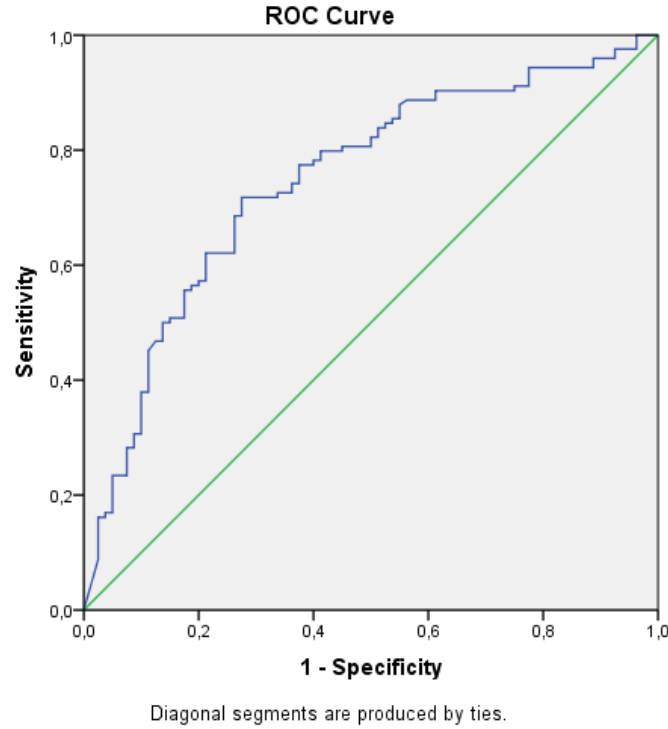
Şekil 4.2. 65 yaş ve üzeri kişilerde CRP değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı

Tablo 4.18. 65 yaş ve üzeri kişilerde CRP değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı için sınır değer tablosu.

Sınır Değer	AUC	Standart Hata	p Değeri	%95 Güven Aralığı	Sensitivite	Spesifite
41,09	0,737	0,018	0,000	0,702-0,773	0,070	0,003

Test sonucu değişken(ler)i: CRP

65 yaş ve üzeri kişilerde CRP değerleri incelendiğinde yapılan ROC eğrisi analizinin anlamlı olduğu görülmüş ve AUC değeri 0,737 olarak saptanmıştır. Eğride optimum AUC için sınır değeri 41,09 olarak belirlenmiştir (sensitivite=0,070 spesifite=0,003).



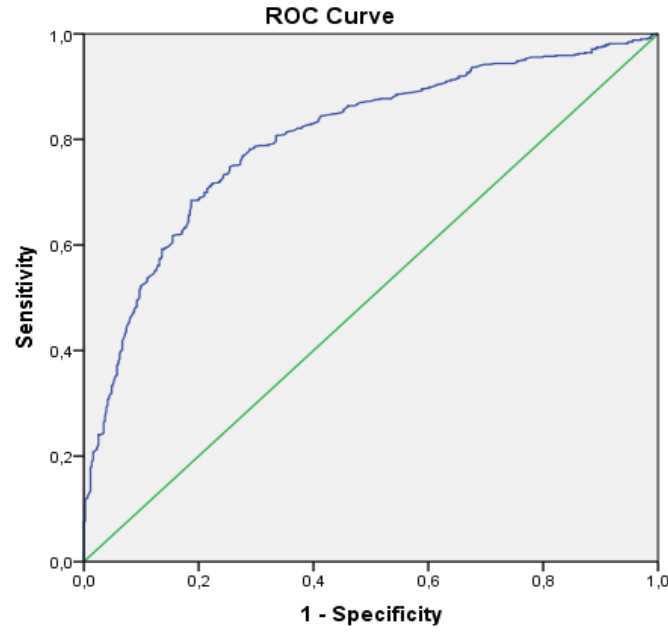
Şekil 4.3. Erkeklerde ferritin değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı

Tablo 4.19. Erkeklerde ferritin değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı için sınır değeri tablosu.

Sınır Değer	AUC	Standart Hata	p Değeri	%95 Güven Aralığı	Sensitivite	Spesifite
1172,9	0,747	0,035	$p < 0,0001$	0,678 - 0,816	0,161	0,025

Test sonucu değişken(ler)i: Ferritin.

Erkek hastalarda ferritin değerleri incelendiğinde yapılan ROC eğrisi analizinin anlamlı olduğu görülmüş ve AUC değeri 0,747 olarak saptanmıştır. Eğride optimum AUC için sınır değeri 1172,9 olarak belirlenmiştir (sensitivite=0,161 spesifite=0,025).



Şekil 4.4. Erkeklerde HBG değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı

Tablo 4.20. Erkeklerde HBG değeri ROC eğrisi altında kalan AUC alanı için sınır değer tablosu.

Sınır Değer	AUC	Standart Hata	p Değeri	%95 Güven Aralığı	Sensitivite	Spesifite
16,15	0,803	0,014	$p < 0,0001$	0,776-0,830	0,118	0,002

Test sonucu değişken(ler)i: HGB

Erkek hastalarda HGB değerleri incelendiğinde yapılan ROC eğrisi analizinin anlamlı olduğu görülmüş ve AUC değeri 0,803 olarak saptanmıştır. Eğride optimum AUC için sınır değer 16,15 olarak belirlenmiştir (sensitivite=0,118 spesifite=0,002).

5. TARTIŞMA

Her ne kadar literatürde COVID-19 ile ilgili yayınlar hem nicel hem de içerik bakımından hızla artmış olsada hastanede kalma süresi, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin rutin laboratuvar parametreleri ile olan ilişkileri henüz tam olarak ortaya konmamıştır [172]. COVID-19 hastalığı şiddeti asemptomatikten kritik sistemik ve multiorgan patolojilere kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gözlenmektedir. Bu nedenle hastalığın ciddiyetini ve prognozunu tahmin edebilecek biyokimyasal biyobelirteçlerin tanımlanması esastır. Tam kan sayımı (CBC), pıhtılaşma ve fibrinolizi araştıran testler; protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş kısmi protrombin zamanı (aPTT), D-dimer ve inflamasyonla ilgili parametreler; nötrofil/lenfosit oranı (NLR), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), ferritin, prokalsitonin, COVID-19 hastalarında yaygın olarak istenen testlerdir [173]. COVID-19, kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok hayati organa ciddi şekilde zarar verebilir. Bu nedenle alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK), kreatinin ve albüminin biyokimyasal parametrelerini analiz etmek bu organların fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için gereklidir [70]. Alt solunum yolu, SARS-CoV-2 atağının birincil bölgesidir ve laktat dehidrojenaz (LDH) akciğer hasarının önemli bir belirtecidir, bu nedenle çoğu COVID-19 hastasında bu enzimin seviyesi yükselir [48]. COVID-19 ve Trombositopeni de COVID-19 prognozu işaret eden belirteçlerden biridir. Trombosit sayısı < 50 000 ise mortalite artmaktadır. Trombositopeni gelişme mekanizmaları 1. Trombositler kemik iliğinde olgunlaştıkları gibi, akciğere göç eden megakaryositler de trombosit olgulaşmasında rol alır. COVID-19 enfeksiyonunda akciğer tutulumu sonucu, bu olgunlaşma sekteye uğramaktadır. 2. SARS Cov2, endoteldeki ACE-2 reseptörlerine bağlanarak endotel hasarı meydana getirir. Trombosit aggregasyonu sonucu, trombositopeni, yaygın damar içi koagülasyon (DIC) ve trombozlar ile sonuçlanır [174].

COVID-19 hastalarının hastanede ve kalış sürelerini etkileyen faktörlerin araştırılması çalışmamızın ilk kısmını oluşturmaktadır. Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi'nden başvuran ve servise yatırılmasına karar verilen 1036 COVID-19 hastasından hastaneye ilk yatışta kan alındı. Bu hastaların hastanede kalma süreleri, yaş ve cinsiyet faktörlerinin kendi aralarında ve laboratuvar verileri ile olan ilişkileri istatistiksel olarak ortaya kondu. Yatış süreleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken yaş grupları arasında hastanede yatış süreleri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Yaş arttıkça hastanede kalma süresin artmaktadır; 65 yaş üstü grupta hastanede kalma süresi bir haftadan fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda yaşlılığın >7 gün hastanede kalış süresi ile pozitif

korelasyon gösterdiğini belirledik. Her ne kadar bir faktörün hastanede kalış süresine potansiyel olarak karmaşık ve çelişkili bir katkısı olduğundan, COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu bilinen faktörlerin kalış süresi ile otomatik olarak ilişkilendirilemeyeceği belirtilse de [175] yaş ve son dönem böbrek hastalıkları, COVID-19 hastaları arasında ölüm oranı ve hastanede kalış süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür [17]. Ayrıca yaş, cinsiyet, travma mekanizması ve hastaneye yatış öyküsü, COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresini etkileyen faktörler olduğu ortaya konmuştur. COVID-19 'da ortalama hastanede kalış süresinin Çin'de 14 gün, Çin dışında ise 5 gün olduğu bildirilmektedir [176]. Çalışmamızda yatış süreleri açısından yapılan karşılaştırmada cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını gördük. Buna karşın hastanede yatan 1792 COVID-19 hastası ile yapılan retrospektif çalışmada ileri yaş ve erkek cinsiyetin COVID-19 hastalarında kötü prognoz için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Ayrıca durumu kritik hastalar içerisinde erkek ve yaşlı hastaların yüzdesinin daha fazla olduğu, hastanede kalış süresinin 40 yaş altında 22 gün iken 80 yaş üzerinde olanlarda 34 güne çıktığını belirtmişlerdir [177]. Çin'deki COVID-19 hastaları üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada erkek COVID-19 hastalarının oransal olarak daha fazla olduğu (%60) buna karşın kadınların hastalığı daha şiddetli geçirdikleri ve hastanede kalma sürelerini daha uzun olduğu belirtilmektedir [178]. SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında olduğu gibi COVID-19 virüsünün de hücreye girişinin ACE2'ye bağlı olduğu ve yaşlı dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bir ACE2 içermesinin bu durumun nedeni olabileceği ileri sürülmektedir [179]. Güney Afrikada COVID-19 hastaları üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada ileri yaş ve erkek cinsiyetin 14 günden fazla hastanede kalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [180]. Bizim bulgularımızı destekler nitelikte Mori ve ark. yaşlıların gençlere göre hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğunu ve hastalık sürelerinin yaşla pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır [181].

Çalışmamızda hastanede 7 günden az ve fazla kalan hasta gruplarında değerlendirdiğimiz parametrelerden sadece 3 parametrede AST/ALT oranı, sodyum ve hematolojik parametrelerden RDW'de farklılıklar görülmüştür. Yedi günden daha fazla yatan hastalarda AST/ALT oranının anlamlı şekilde yüksek ve düşük sodyum (hiponatremi) düzeyine sahip oldukları görülmüştür. ALT ve AST genellikle karaciğer hastalığı şüphesi olduğunda istenir ve karaciğer hücrelerinden dolaşıma salınmaları hepatosellüler hasarı veya ölümü gösterebilir. Aminotransferaz ALT, amino gruplarını transfer ederek a-keto asitlerin geri dönüşümlü bir şekilde amino asitlere dönüşümünü katalize eder. Karaciğer ALT

aktivitesi, kalp veya iskelet kası ile karşılaştırıldığında kabaca 10 kat daha yüksektir, bu nedenle yüksek serum ALT aktivitesi, parankimal karaciğer hastalığının iyi bir göstergesi olarak yaygın olarak kabul edilir. ALT hepatositlerin sitozolünde bulunduğundan, artan serum seviyeleri normal olarak hepatosit zarının bütünlüğünde bir bozulmaya işaret eder. Buna karşılık, AST, hem hepatosit sitoplazmasında hem de mitokondride bulunur; mAST, insan karaciğerindeki toplam AST aktivitesinin yaklaşık %80'i ile daha yaygın izoenzimdir [182]. AST, karaciğer ve iskelet kasında en yüksek aktiviteyi gösterir ancak aynı zamanda kalp kası, beyin, böbrekler, akciğerler, pankreas, eritrositler ve lökosit dahil olmak üzere birçok dokuda meydana gelir ve bu nedenle ALT'ye kıyasla karaciğer hasarı için daha az spesifiktir [183]. COVID-19 hastalarında karaciğer yetmezliğine dahil olan mekanizmalar belirsiz olmasına rağmen karaciğerdeki safra kanallarını oluşturan epitel hücreleri kolanjiyositlerin ACE2 reseptörünü bakımından zengin olduğu ve SARS-CoV-2 virüsünün doğrudan bu hücreleri enfekte ederek karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir [184]. COVID-19'lu hastaların %2-11'inde altta yatan kronik karaciğer hastalığı olduğu ve COVID-19'lu hastaların %14-%53'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu geliştiği görülmüştür [185]. Fan ve arkadaşlarının raporu çalışmamızı destekler nitelikte olup, COVID-19 hastalarında artan AST ve ALT düzeyleri ile hastanede kalma süreleri arasında pozitif korelasyon gözlemlemişlerdir [186]. Her ne kadar bulguların pratik sonuçları net bir şekilde açıklanamasa da COVID-19'da anormal karaciğer fonksiyonunun yaygın olduğunu ve daha yüksek bir AST seviyesinin daha uzun hastanede kalışla ilişkili olduğunu gösterilmiştir [187].

Çalışmamızda 7 günden daha uzun süre hastanede kalan hastalarda 7 günden daha az kalanlara göre daha düşük sodyum yani hiponatremi gözlemledik. Temel elektrolit anormallikleri, özellikle hiponatremi, COVID-19'da olumsuz prognozun bir işaretidir ve hastaneye yatıştan sonra bile bazal elektrolit değerlendirmesi, şiddetli COVID-19 riskini değerlendirmek için faydalı olacağı ileri sürülmektedir [188]. Bazen COVID-19'lu hastalar, serum sodyum seviyelerinin 135 mmol/L'den düşük olmasıyla tanımlanan hiponatremi gibi elektrolit bozukluğu göstermektedir ve artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [104]. Akbar ve ark meta analiz çalışmalarında hiponatreminin, COVID-19 hastalarında %37 duyarlılık ve %82 özgüllük ile kötü sonuç ile ilişkilendirmiş ve hiponatreminin COVID-19 risk faktörleri araştırılırken prognostik modellerde dikkate alınması gereken bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir [189]. Çin'in Hubei kentinde 1254 COVID-19 hastası ile yapılan çalışmada yapılan bir başka çalışmada hastaların %9,9'u hiponatremiye (serum

sodyumu 135 mmol/L'nin altında) ve %2,4'ü hipernatremiye (145 mmol/L'nin üzerindeki sodyum) görülmüştür. Bu hastalarda hiponatremi varlığı yaşlılık, çeşitli komorbiditelerin varlığı ve şiddetli pnömoni tanısı ile ilişkilendirilmiştir [190]. Bunların aksine bazı çalışmalarda COVID-19 hastalarında hastanede kalma süresi düşük sodyum yerine yüksek sodyum ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin Pillai ve ark hastanede 14 günden daha uzun süre kalmayı yüksek sodyum (hipernatremi), yüksek potasyum (hiperkalemi), yüksek nötrofil (nötrofili) ve ileri yaş ile ilişkilendirmişlerdir [180]. Çalışmamızda hastanede 7 günden daha fazla kalan hastalarda artmış RDW gözlemlendi. Buna karşın Zinellu ve ark., meta analiz çalışmalarında RDW düzeyi ile hastanede kalma süresi arasında anlamlı bir ilişki bulamamış ancak yüksek RDW değerlerinin COVID-19 hastalığının şiddeti ve mortalitesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermişlerdir [191]. RDW'nin COVID-19 bağlamında öngörücü önemi, solunum yetmezliği ve sistemik inflamasyonun eritropoezi üzerindeki etkisini yansıtabileceğinden kaynaklanmaktadır [192]. Pratikte, yüksek RDW seviyeleri, beslenme yetersizliğinin veya mega-loblastik aneminin erken evresini talasemiden ayırt etmek için bir tanı aracı olsa da COVID-19 değerlendirilen önemli hematolojik parametrelerden biri olmuştur. Hematopoez ve RBC sağkalımı arasındaki dengesizlik, çoklu mekanizmalarla ortaya çıkan enflamasyon ve RDW yaşlanma, gebelik veya eritropoietin uyarımı ve egzersizi takiben diğer fizyolojik olaylar sayılabilir [193]. Çalışmamızda fibrinojen, ferritin ve LYM düzeyinin hastanede kalma süresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini buna karşın HBG, APTT ve MCV parametrelerinin negatif korelasyon gösterdiğini gözlemledik. Çalışmamızda CRP ve D-Dimer gibi inflamasyon ve koagülasyon parametrelerinin hastanede kalış süresi 7 günden fazla olanlarda az olanlara göre artmış olduğu gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bir akut faz reaktanı olan CRP nin hastanede uzun süre kalmanın önemli bir göstergesi olmasının yanı sıra agresif COVID-19 hastalarında hastaneye başvuru anında değerlendirilerek zamanında müdahale için fırsat sağlayacak bir parametre olabileceğini ileri sürülmektedir [194]. Hastanede 12 günden uzun süre kalan COVID-19 hastalarında daha yüksek vücut kitle indeksi ve artmış AST, LDH, fibrinojen, CRP ve ESR seviyeleri gözlemlenmiştir [195]. COVID-19 hastalarında 4 g/L'nin üzerindeki fibrinojen düzeylerinin hastalık şiddetini öngörmeye önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir [196]. COVID-19 daki yüksek fibrinojen seviyeleri mortalite ile yakından ilişkilidir ve bunun nedeni yüksek D-dimer seviyelerinin neden olduğu hiperkoagülasyondur. Hem D-dimer hem de fibrinojen pıhtılaşma ve inflamasyonun göstergeleri olsa da, D-dimer'in hastane içi mortaliteyi fibrinojenden daha fazla öngörmektedir. Bunun nedeni fibrinojenin

inflamasyonun erken evresinde pik yapma ve daha sonra azalma eğiliminde olmasıdır [197]. Bu nedenle çalışmalarda fibrinojen düzeyinden ziyade D-Dimer/ fibrinojen düzeyleri değerlendirilmektedir. Anca yapılan birçok çalışmada bu parametrelerin hastanede kalış süresini etkileyen parametreler olabileceği belirtilmiştir. Sözgelimi; Çetin ve ark., CRP ve HGB'nin COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilebilecek laboratuvar parametreleri olduğunu belirtmişlerdir [176]. Benzer şekilde Liu ve ark. lenfopeniyi hastanede uzun süreli kalış için, artmış CRP ve lenfopeniyi ise hastalık şiddeti için bir risk faktörü olarak gözlemlemişlerdir [114]. Çalışmamızda hastanede 7 günden fazla kalan hastalarda LYM düzeyinin arttığını görmekteyiz. Lenfopeni ve inflamatuvar kaskadın aşırı aktivasyonu, COVID-19'un önemli özellikleri olup ciddi hastalık ve ölüm için risk faktörüdür. Lenfopeniye bağlı olarak gelişebilecek ikincil bakteriyel enfeksiyonlar daha uzun hastanede kalma süresine neden olabilir [198]. Alttı yatan patolojiden bağımsız olarak hem anemi hem de hiperferritinemi COVID-19 da mortalitenin güçlü belirleyicileridir. Son veriler, COVID-19 hastalarının anemi varlığını gösteren düşük hemoglobin ve patolojik olarak artan ferritin seviyelerine sahip olduklarını göstermektedir. Düşük hemoglobin konsantrasyonu yani anemi dokuya oksijen iletimini azaltır ve bu nedenle çoklu organ yetmezliğinin gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, anemi, demir metabolizması ve COVID-19'un ilerlemesi arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkilerin yaş, cinsiyet ve kronik durumların varlığına göre farklılık gösterip göstermediğini anlamak çok önemlidir. Yapılan meta analiz çalışmalarında düşük hemoglobin düzeyine sahip COVID-19 hastalarının hastalığı daha şiddetli geçirdikleri ortaya konmuştur [149]. Çalışmamızı destekler nitelikte Bellmann-Weiler ve ark., düşük hemoglobin düzeyine sahip anemik hastaların hastanede kalma sürelerinin daha uzun olduğunu ve daha kötü klinik bir tabloya sahip olduklarını göstermektedir [199]. Richardson ve ark., New York City bölgesinde COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan 5700 hastanın raporunda, ferritin seviyeleri patolojik olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir [200]. Çalışmamızda APTT düzeylerinin yatış süresi ile negatif korelasyon gösterdiği yani 7 günden daha fazla hastanede kalanlarda APTT süresinin azaldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar APTT'nin pıhtılaşma zamanı için iyi bir belirteç olmadığı, D-dimer ve protrombin zamanının COVID-19 hastalarda anti-pıhtılaşma dozlarını düzenlemek için daha hassas göstergeler olabileceğini göstermişlerdir [201].

Bu çalışmanın amaçlarından birisi de hastanede yatan farklı yaş gruplarındaki COVID-19 yetişkin hastalarında yaşa bağlı olarak laboratuvar verilerini karşılaştırmaktır.

Yaşlanma ile birlikte antijenlere karşı daha yüksek inflamatuvar yanıt artarken enfeksiyonları bastırmadaki etkinlik düşer ve bunun sonucu olarak bağışıklık sistemi zayıflar [202]. Yaşlı insanlarda bu kötü prognozun daha yüksek komorbidite prevalansına mı bağlı olduğunu yoksa bu grubun biyolojik arka planındaki değişikliklerle mi ilişkili olduğunu henüz bilinmiyor. COVID-19 hastaları arasında yaşa bağlı olarak klinik bakımdan farklılıklar görülmektedir. Kuskusuz bu farklılığın en önemli nedeni diyabet, kardiyovasküler, akciğer ve böbrek hastalığı gibi komorbiditelerin yaşlı hastalarda genç olanlara göre daha çok görülmesidir [203]. Bağışıklık sistemi, konak-viral etkileşimlerde merkezi bir rol oynar ve yaşlanma, bağışıklık sistemini etkileyen bir dizi değişikliği indüklemeye yeteneğine sahiptir. İmmün sistem, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı etkileyen, yaşlıların bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasızlığını ve mortalitesini artıran yaşa bağlı bir süreçtir. Timus ve lenf düğümleri gibi bağışıklık organları yaşla birlikte yavaş yavaş atrofi olur ve yaşlanma, çeşitli bağışıklık hücrelerinin fenotipi ve işlevleri üzerinde derin bir etkiye sahiptir [204]. Çalışmamızda en yüksek AST ve ALT değerlerinin 45-64 yaş aralığında görülmekte ve genel olarak AST/ALT oranının yaşla birlikte azaldığı görülmektedir. Çalışmamızda yaş grupları arasında direkt paralellik olmasa da yaşa bağlı olarak AST ve ALT düzeylerinin arttığı görülmektedir. Buna karşın De Ritis oranının yaşa bağlı olarak belirgin şekilde düştüğü görülmüştür. Genel olarak, AST serum değerlendirmesi karaciğer-safra hastalığı, miyokard enfarktüsü ve iskelet kası yıkımının teşhisi ve izlenmesi için endikedir. Bu nedenle, ara sıra kullanılmasına rağmen, De Ritis oranı (AST/ALT) karaciğer hasarının iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [205]. Neumann-Podczaska ve ark yaptığı çalışmada yaşa bağlı olarak AST ve ALT düzeyinin arttığını göstermişlerdir [206]. Buna karşın, Hu ve ark., 60 yaş altı ve 60 yaş üstü COVID-19 hastaları arasında AST, ALT ve de Ritis oranında farklılık olmadığını ortaya koymuşlardır [48]. Akut karaciğer ve böbrek yaralanmaları, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu sendromu yaşlı COVID-19 hastalarında oldukça sık görülen komplikasyonlardır [203, 207]. Çalışmamızda artan yaşla orantılı olarak LDH düzeyinin arttığını görmekteyiz. Bu durum yaşla birlikte COVID-19 da miyokardial hasarın arttığını göstermektedir. Muhtemelen altta yatan kronik kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile yaşlı COVID-19 hastalarında akut kalp hasarı gençlere göre daha sık görülen görülmektedir [207]. Altmış yaş üstü ve altı COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmada LDH seviyelerinin yaşa bağlı olarak belirgin şekilde arttığı görülmüştür [48]. Benzer şekilde yaş ortalaması 66 ve 81 olan iki farklı yaş grubundaki COVID -19 hastalarında yaşla birlikte LDH seviyesinde belirgin artış olduğu görülmüştür [178]. COVID

19 hastaları farklı yaş gruplarına ayrılarak laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada en belirgin farklılığın LDH düzeyinde olduğu yaşla doğru orantılı olarak LDH düzeyinin arttığı görülmüştür [208]. Bulgularımızla paralellik gösteren bir review çalışmasında Neumann-Podczaska ve ark., yaşlı COVID-19 hastalarında LDH ve CK-MB seviyesinin arttığı bildirilmiştir [206]. COVID-19 hastalarında böbrek fonksiyonlarının takibi ve böbrek üzerinde daha az yan etkisi olan tedavinin seçimi açısından büyük önem taşır. Yaşlanma ile birlikte böbrek fonksiyon kaybı ortaya çıktığı bir gerçektir [209]. Çalışmamızda da COVID-19 hastalarında BUN ve ürik asit değerlerinin yaşla birlikte çok belirgin bir şekilde artarken EGFR değerlerinin düştüğü görülmüştür. Bu durum yaşlı erişkin gruplarda daha yaygın akut böbrek hasarının (AKI akut kidney injury) bir belirtisi olabilir. Yaşa bağlı artmış BUN düzeyi daha önceki çalışmayla paralellik göstermektedir [210]. Daha önceki çalışmalar 70 yaş ve üzeri yaşlı erişkinlerde AKI (Akut kidney injury) insidansının anlamlı olarak daha yüksek (%11.8'e karşı %5.3) olduğunu göstermiştir [208]. COVID-19'un neden olduğu sepsis, sitokin fırtına sendromu, virusün doğrudan böbrek hücrelerini istilas ve diyabet ve tansiyona bağlı önceden var olan kronik böbrek hasarındaki artış COVID-19 a bağlı böbrek hasarının başlıca nedenlerini oluşturmaktadır [211].

Çalışmamızda CRP, CLR, D-Dimer, Fibrinojen, PCT ve INR değerlerinin yaşla birlikte çok belirgin şekilde arttığını gözlemledik. Özellikle COVID-19'lu yaşlı hastalarda organ fonksiyonu ve inflamatuvar yanıtın laboratuvar testleri ile izlenmesi önemlidir [178]. Bu durum daha yaşlı hastalarda COVID-19 un pıhtılaşma anormalliklerine neden olabileceğini düşündürmektedir. Aslında, fibrinojen, faktör V, faktör VII, faktör VIII, faktör IX ve faktör XIII gibi bazı pıhtılaşma faktörleri, yaşlanmayla birlikte artar ve daha yaşlı hastalar bir hiper pıhtılaşma durumuna sahip olma eğilimindedir [212]. Çalışmamızda enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen (innate immunity) bağışıklıkta önemli bir rolü olan CRP'nin yaş arttıkça belirgin bir şekilde arttığı (en genç grupta 11,15 iken en yaşlı grupta 21,15) olduğu görülmüştür [213]. Bu durum yaşla birlikte COVID-19 enfeksiyonu sırasında inflamatuvar sürecin yoğunluğunu ve hastanın vücudunda sistemik hasara neden olabileceğini göstermektedir. Otuzbeş çalışmayı içeren bir review çalışmasının sonuçlarına göre yaşlı hastaların genç popülasyona kıyasla daha yüksek mortalite oranları ile birlikte gençlere göre daha yüksek CRP(≥ 5 mg/L), kan üre nitrojeni veya laktat dehidrojenaz ve daha yüksek trombosit sayısı olduğunu ortaya koymuşlardır [214]. Altmışbeş yaş altı ve üstü 1116 COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada COVID-19 mortalitesi yaşlılarda genç hastalara

göre daha yüksek olduğu ve yaşlılarda bu mortalitenin CRP düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [215]. Yine bulgularımızı destekler nitelikte Hu ve ark., CRP ve PCT değerlerinin 60 yaş üstü COVID-19 hastalarında 60 yaş altındakilere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu belirtmişlerdir [107]. Bu durumun yaşlı COVID-19 hastalarında bağışıklık fonksiyonunda düşüşe bağlı olarak proinflamatuar yanıtların kontrol edilmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir [216]. Ayrıca çalışmamızda yaşa bağlı olarak D-Dimerde çok belirgin artışların olduğu görülmektedir ki bu bulgular farklı yaş grupları içeren COVID-19 hastalarında yaşa bağlı olarak artan D-Dimer ($\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$) ve protrombin zamanı (≥ 16 s) bulguları ile örtüşmektedir [208]. Guo ve ark., farklı yaş grubundaki COVID-19 hastalarından daha yaşlı olanlarda D-Dimer, CRP değerlerinin daha yüksek ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)'nın daha uzun olduğunu gözlemlemişlerdir [178]. Farklı yaş gruplarında hem kan glukoz düzeyleri hem de CRP düzeyinin yaşla birlikte anlamlı düzeyde arttığını gözlemledik. Suudi Arabistanda 2017 COVID-19 hastası ile yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında hastalığın şiddetini belirlemede yüksek HbA1C (%77.4) ve CRP (%71.3) düzeyinin en önemli laboratuvar belirteçleri olduğu görülmüştür [217]. Wei ve arkadaşları yaptıkları çalışmada daha genç ve orta yaşlı gruplarla karşılaştırıldığında, yaşlı hastalarda daha yüksek nötrofil sayısı ve serum C-reaktif protein (CRP), AST, LDH, kan şekeri, üre azotu ve kreatinin ile birlikte daha düşük sayıda lenfosit, hemoglobin ve kreatinine sahip olduklarını bulmuşlardır [57]. Yüksek D-dimer, sık pıhtılaşma bozukluğu olan COVID-19 hastalarında kötü bir prognostik faktör olarak rapor edilmiştir [218].

Çalışmamızda yaş grupları arasında hematolojik bakımdan önemli farklılıkların olduğu yaşla birlikte RBC, HbG, BAS ve EOS da azalmalar buna karşın HCT, MHC, MHCH, WBC, NEU, N/L, MON, PLT, MPV ve PDV de anlamlı derecede artışlar görülmüştür. Bazofil ve eozinofillerin COVID-19'da rolleri hakkında çok az şey bilinse de eozinofillerin enfeksiyon sırasında immunitiyi artırabileceği ve viral antijene özgü CD8+ T hücrelerini aktive ettiği bilinmektedir [220]. Tüm dünyada 30 000'den fazla COVID-19 hastasından alınan hematolojik veriler kullanılarak yapılan bir çalışmada yaşa bağlı olarak görülen en önemli hematolojik değişikliklerin eozinofil ve bazofil düzeylerinde olduğu ve bu parametrelerin özellikle 25 yaş üstü erkeklerde arttığı görülmüştür [219]. Avcı ve Gürsoy 65 Yaş üstü ve altı hastaları kapsayan 1822 kişi ile yaptıkları bir çalışmada elde edilen bazı veriler çalışmamızla paralellik göstermektedir; sözgelimi yaşla birlikte düşük RBC, hemoglobin, bazofil sayısında düşüş, NEU, WBC ve monosit sayısında artış

gözlemlemişlerdir. Buna karşın bazı parametrelerde bulgularımızla örtüşmemektedir; çalışmamızda yaşlı hastalarda HCT ve PLT değerinde artış gözlemlenirken Avcı ve Gürsoy yaptığı çalışmada bu parametrelerde düşüş gözlemlemişlerdir [221]. Çalışmamızda yaşlılarda WBC ve NEU seviyesinin belirgin şekilde arttığını gözlemledik. Daha önceki çalışmalarda bulgularımızı destekler nitelikte olup yaşlı COVID-19 hastalarında gençlere göre mantar ve bakteriyel enfeksiyonların daha yaygın olduğu buna bağlı olarak da daha yüksek WBC ve NEU seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir [203, 222]. Xiang ve ark. yapmış oldukları meta analiz çalışmasında 60 yaş ve üzeri, erkek, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, kalp ve kas hasarı, artmış beyaz kan hücresi sayısı, nötrofiller ve IL-6 seviyeleri, lenfopeni, artmış CRP ve PCT seviyeleri trombositopeni dahil pıhtılaşma disfonksiyonu, uzamış PT ve artmış D-dimer seviyesinin COVID-19 hastalarında ölümün önemli belirleyicileri olduğunu ortaya koymuşlardır [223]. COVID-19 da yükselmiş WBC düzeylerinin yüksek nötrofillerden ve azalmış lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarından kaynaklandığını ve ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir [224]. Benzer şekilde çalışmamızda da yaşla birlikte nötrofiller artarken eozinofillerde azalma görülmüştür. Durumu kritik olan COVID-19 hastalarında hasarlı hücrelerin proinflamatuvar makrofajlar ve granülositlerin aracılık ettiği akciğerlerde inflamasyona yol açması nedeni ile WBC düzeyinin arttığı görülür [100].

Çalışmamızda yaşa bağlı olarak PLT seviyesinde artış olduğunu gördük. Benzer şekilde Hu ve ark., yaşlı COVID-19 hastalarında genç olanlara göre daha yüksek PLT seviyesi olduğunu göstermişlerdir [107]. Çalışmamızda virüs istilasının neden olduğu sitokin fırtınası ve sürekli inflamatuvar yanıtla ilişkili olan nötrofili [225] yaşa bağlı olarak belirgin bir artış göstermiştir ve bu bulgular Gomez-Belda ve ark., nın yaptıkları çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir[208]. Çalışmamızda yaşla birlikte EOS düzeyinin düştüğünü gördük. Virüs kaynaklı enfeksiyonun akut fazı sırasında, eozinofiller enfekte olmuş dokuda depolanarak enfeksiyona direnir ve bunun sonucunda periferik kandaki eozinofillerde azalma olur. Du ve ark. ayrıca, hastaların %81.2'sinin başvuru sırasında çok düşük eozinofil sayılarına sahip olduğunu ve bunun kötü bir prognoza işaret edebileceğini belirtmişlerdir [226]. Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle kolayca hesaplanan NLR, çeşitli çalışmalarda ölüm olasılığını öngörebilen inflamatuvar bir belirteç olarak gösterilmiştir [227, 198]. Yaşla birlikte çalışmamızda görülen yüksek NLO'nun nedeni inflamatuvar yanıtla nötrofillerin üretimini uyarıp, lenfositlerin apoptozunun

hızlanması olabilir. NLO'nun COVID-19'un şiddetinde oldukça yüksek özgünlük ve duyarlılık gösterdiğini ve prognostik değerinin olduğu ortaya konmuştur [228].

COVID-19 sıklığı cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Daha ileri yaşlarda kadınların genel popülasyonda daha baskın olmasına rağmen, erkeklerin oranının tüm yaş gruplarında önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmektedir [50]. Aynı zamanda erkeklerde ölüm oranının kadınlara göre daha yüksek olduğu [229] bunun nedeninin de farklılıklar (kromozomal, hormonal, vb.) ve cinsiyete özgü davranışsal faktörlerin yanı sıra önceden var olan komorbidite oranları veya bu faktörlerin kombinasyonu olarak açıklanmaktadır [230,231]. Bu nedenle, laboratuvar tahlillerinin sonuçlarının cinsiyete ve yaşa göre değişir [219].

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ACE-2 ve transmembran proteaz serin 2'nin (TMPRSS2) virüsün hücreye geçişi için anahtar faktörlerdir [230]. Dolayısı ile hem ACE-2 reseptörünün yüksek ekspresyonuna sahip organlar virüsten daha fazla etkilenmekte hem de hastalarda daha fazla viral yüke neden olmaktadır. Dünya çapında erkek hastalarda 1,77 kat gibi daha yüksek ölüm oranının [231] nedeninin erkek cinsiyette kadınlara göre daha yüksek ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonları görülmesi ile ilişkilendirilmiştir [232]. Hayvan deney modellerinde ACE2 ekspresyonunun seks hormonlarından etkilendiği bulunmuştur; dişi farelerde, yumurtalık ameliyatı veya östrojen reseptör antagonistlerinin uygulanması, SARS-CoV-1 enfeksiyonunun ölüm oranını arttırdı [233]. Bu moleküler mekanizmaların dışında kadınlar erkeklerden daha güçlü doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığa ve viral enfeksiyonlara karşı genel olarak daha fazla direnç sahiptir [234].

X kromozomu çok sayıda bağışıklıkla ilgili gen içerdiğinden dişiler patojenleri erkeklerden daha hızlı temizleyebilir ve aşırı indükleyerek etkinliğini artırabilirler. X kromozomu, seks hormonları ve hastalığa yatkınlık genlerinin diferansiyel ekspresyonu virüs enfeksiyonlarında cinsiyete özgü farklılıkların ortaya çıkmasına neden olabilir [235]. Dahası kadınların COVID-19'a erken yanıtta rol oynayan yüksek tip I interferon seviyelerinin daha yüksek olduğu ve bu nedenle olarak erkeklerden daha az mortaliteye sahip oldukları düşünülmektedir [236].

Çalışmamızda erkeklerde kadınlara göre belirgin şekilde yüksek AST, ALT, görülürken düşük EFGR gözledik. İnflamasyonel parametrelerden CRP, CLR, D-Dimer, Ferritin, Fibrinojen, INR ve APTT değerlerinde de erkeklerde belirgin derecede artış görülmüştür. Aynı şekilde hematolojik parametrelerden RBC, HBG, MCV, MCVH, NLR erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın çalışmamızda RDW, BAS,

PLT, PLR ve MPV değerlerinin erkeklerde kadınlara göre daha düşük olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda BUN ve kreatinin değerinin erkeklerde daha yüksek ama EFGR değerinin çok anlamlı şekilde daha düşük olduğunu görüyoruz. Bunun nedeni erkeklerde kadınlara göre akut böbrek hasarının daha yaygın görülmesi olabilir [237]. Pekin de yapılan çalışmada bizim çalışmamızı destekler nitelikte erkeklerin hemoglobin seviyeleri kadınlara göre daha yüksekti. Bununla birlikte bizden farklı olarak erkek hastalarda serum kreatinin ve nötrofiller de yükseldiği görülmüştür [238]. Bizim çalışmamızda hematokrit değerinde cinsiyetler arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Hoechter ve arkadaşları bizim sonucumuzla örtüşür şekilde sonuca ulaşmışlardır [239].

Çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri ALT ve AST erkeklerde kadınlara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın Yazar ve ark., De Ritis oranının COVID-19 hastalarında kullanılabilecek önemli bir parametre olabileceğini, kadın COVID-19 hastalarında erkek hastalara göre De Ritis'in anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [240]. Bu bulguyu destekler şekilde Mera ve ark. farklı karaciğer hastalıkları olan kadınların erkeklerden daha yüksek serum AST/ALT oranlarına sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu durum, De Ritis oranının yeni COVID-19 hastalık tipinde önemli bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir [241]. Wang ve ark., retrospektif çalışmaları sonucunda bizim sonuçlarımızla benzer şekilde anlamlı düzeyde olmasa da erkeklerde kadınlardan daha yüksek AST ve ALT ve T. Bilurubin değerleri gözlemlemişlerdir [222]. Raimondi ve ark., yaptıkları retrospektif COVID-19 çalışmasında erkeklerde daha yüksek AST, ALT, T. Bilurubin, APTT, PCT, üre ve kreatinin gözlemlemişlerdir [242]. Prokalsitonin (PCT), paratiroid hormonunun etkisine karşı çıkarak kalsiyum ve fosfor homeostazını düzenleyen bir hormon olan kalsitoninin öncüsüdür. Şiddetli COVID-19 vakalarında prokalsitonin seviyeleri daha yüksektir. Birkaç meta-analiz, yüksek PCT düzeyleri olan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin beş kat daha yüksek olabileceğini göstermiştir [243]. Serum PCT seviyeleri sağlıklı kişilerde düşüktür ve 0,5 ng/mL'ye eşit veya daha yüksek PCT seviyesi tipik olarak bakteriyel bir enfeksiyonun değil, viral enfeksiyonun bir işareti olarak kabul edilir [244]. Meng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu şekilde COVID-19 hastalarında erkeklerin kadınlara göre daha yüksek PCT seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada kreatinin ve kan üre nitrojen seviyeleri erkeklerde kadınlara kıyasla tutarlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur [245].

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu erkek cinsiyette PCT hariç tüm enflamasyon ve koagülasyon parametrelerinin kadınlara göre çok anlamlı düzeyde yüksek çıktığı görülmüştür. Benzer şekilde erkeklerde yüksek APTT ve CRP ve bizim bulgularımızın aksine erkeklerde yüksek PCT değerleri gözlemlenmiştir [225]. Yoğun bakım hastalarında erkeklerde CRP ve kreatinin seviyelerinin kadınlara göre anlamlı derecede yüksek çıktığı görülmüştür [246]. Gao ve ark., (2021) review çalışmalarında ciddi klinik seyri olan COVID-19 hastalarında daha ileri yaş ve erkek cinsiyetin yanında tromboembolizm, pıhtılaşma bozuklukları, lökositoz, lenfopeni, eozinopeni, yüksek serum D-dimer seviyeleri, LDH, AST ve ALT, BUN ve kreatin, Troponin I, CRP, PCT, IL-6, IL-1 β , KL-6 ve ferritin gibi laboratuvar parametreleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır [247]. Çalışmamızda kadınlarda erkeklere göre daha yüksek RDW görülmüştür. Bulgularımız RDW nin özellikle yaşla birlikte arttığını gösteren [243] ve daha yaşlı kadın COVID-19 hastalarında kontrole göre daha yüksek RDW içerdiğini rapor eden [248] çalışmalarla örtüşmektedir. Hastanede yatan erkek yaşlı COVID-19 hastalarında kontrole göre daha yüksek ölüm oranı ile birlikte daha yüksek WBC, mutlak nötrofil sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NL oranı), eozinofil sayısı, MCH, MCV ve RDW görülmüştür [192]. Çalışmamızda erkeklerde eozinofil seviyesinin kadınlara göre daha yüksek fakat bazofil seviyesinin daha düşük olduğunu gözlemledik. Daha önce yapılan araştırmalar kadın cinsiyet hormonlarının hem in vitro hem de in vivo da eozinofil düzeyini düzenlediğini göstermektedir [249]. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), inflamasyonun iyi bilinen bir belirteçidir ve özellikle 50 yaşından büyük hastalarda COVID-19'un şiddetini yansıtır gibi görünmektedir [204, 223]. Tek merkezli bir retrospektif analiz, daha fazla erkeğin NLR'sinin 11.75'in üzerinde olduğunu ve bunun daha düşük bir hayatta kalma oranı ile ilişkili olduğunu gözlemledi. . 50 yaş ve altı kadınlarda, aynı yaştaki erkeklere ve daha yaşlı kadınlara kıyasla daha yüksek NLO vardır. Erkeklerde NLR, 50 yaşından büyük kadınlardan daha yüksek bulunmuştur [250].

Mevcut araştırmada elde edilen sonuçlar, COVID-19 hastalığının kadınlarda erkeklere kıyasla RBC, hematokrit değerlerinde artışa neden olduğu görülmüştür [251]. Estradiol bağışıklık sistemine yardımcı olduğundan, belirli virüslerin ortadan kaldırılmasına izin verdiğinden ve sitokinlerin seviyesini düzenleyebildiğinden (IL-6, IL-2 ve IL-8) bu cinsiyet farkı cinsiyet hormonlarıyla ilgili olabilir düşünülmektedir [252]. Bizim çalışmamızda ise RBC azalırken hematokrit artmıştır. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. WBC, viral enfeksiyonları kontrol etmek için önemlidir; ağır enfekte COVID-19

hastalarında T, B ve NK hücrelerinde ekspresyonun artması nedeniyle bu hücrelerde yüksek oranda apoptoz sonucunda lökopeni ve lenfopeni oluşur. Öte yandan hafif semptomları olan (ateş, öksürük, nefes darlığı) veya hastaneye yatış gerektirmeyen hastalarda ise WBC'lerinin normal değerlerin üzerine çıktığı gösterilmiştir [253]. Bu nedenle, bu, hastalıktan iyileşmeyi öngörebilen bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmada bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte, hem erkeklerde hem de kadınlarda normal değerlerin üzerinde WBC ve lenfositlerde bir artış olduğunu göstermektedir, bu da bağışıklık sisteminin viral enfeksiyonu kontrol etmek için hücre suşlarını arttırdığını ve bu konuda cinsiyetler arasında bir farklılık olmadığını düşündürmektedir [254].



6. SONUÇ

Sonuç olarak, AST/ALT'nın hem hastanede yatış süresini hem de yaşı etkileyen önemli bir parametre olduğu görülmüştür. Ayrıca erkek cinsiyetin başta inflamatuvar ve koagülasyon parametreleri olmak üzere hemen hemen bütün laboratuvar parametrelerinde kadınlara göre daha olumsuz sonuçlara sahip oldukları gözlemlendi. Salgın süreçlerinde hastane hizmetlerine yönelik talebin tahmin edilmesi, hastaneye yatırılması gereken hasta sayısı ve her bir kişinin ne kadar süreyle hastanede bakıma ihtiyaç duyacağını bir tahminini önemlidir. Hastanede kalma süresinin hangi parametrelerle ilgili olduğunun belirlenmesi ile tahmini salgın eğrilerine dayalı olarak birçok ortamda hastaneye yatış oranını modellemek mümkündür ve elde ettiğimiz verilerin literatüre bu anlamda katkı sağlayacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. WHO-China Joint Mission, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), (2020). [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19)).
2. Hui, D. S., I Azhar, E., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., Ippolito, G., Mchugh, T. D., Memish, Z. A., Drosten, C., Zumla, A., and Petersen, E. (2020). The Continuing 2019-Ncov Epidemic Threat of Novel Coronaviruses To Global Health - The Latest 2019 Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases. Official Publication Of The International Society For Infectious Diseases*, 91, 264–266.
3. İnternet: URL: <https://COVID19.who.int>. Son Erişim Tarihi: 29.10.2022.
4. İnternet: URL: <https://COVID19.saglik.gov.tr/>. Son Erişim Tarihi: 29.10.2022.
5. Pan, A., Liu, L., Wang, C., Guo, H., Hao, X., Wang, Q., Huang, J., He, N., Yu, H., Lin, X., Wei, S., and Wu, T. (2020). Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak İn Wuhan, China. *JAMA*, 323(19), 1915–1923.
6. McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., Kapikian, A. Z., and Chanock, R. M. (1967). Recovery in Tracheal Organ Cultures of Novel Viruses From Patients With Respiratory Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 57(4), 933.
7. İnternet: URL: <https://sarkac.org/2020/03/sars-cov-2-pandemi-surecinde-nasil-degisiyor/>. Son Erişim Tarihi :14.11.2022.
8. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., and Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics Of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069.
9. Dietz, L., Horve, P. F., Coil, D. A., Fretz, M., Eisen, J. A., and Van Den Wymelenberg, K. (2020). 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Built Environment Considerations to Reduce Transmission. *Msystems*, 5(2), E00245-20.
10. Atzrodt, C. L., Maknojia, I., Mccarthy, R., Oldfield, T. M., Po, J., Ta, K., Stepp, H. E., and Clements, T. P. (2020). A Guide to COVID-19: A Global Pandemic Caused by the Novel Coronavirus SARS-Cov-2. *The FEBS Journal*, 287(17), 3633–3650.
11. Wu Z, Mcgoogan JM. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak İn China: Summary of a Report of 72314 Cases From The Chinese Center For Disease Controland Prevention. *JAMA*.323, 1239–1242.
12. Moledina, S. M., Maini, A. A., Gargan, A., Harland, W., Jenney, H., Phillips, G., Thomas, K., Chauhan, D., and Fertleman, M. (2020). Clinical Characteristics and Predictors of Mortality in Patients with COVID-19 Infection Outside Intensive Care. *International Journal Of General Medicine*, 13, 1157–1165.

13. Berenguer, J., Ryan, P., Rodríguez-Baño, J., Jarrín, I., Carratalà, J., Pachón, J., Yllescas, M., Arriba, J. R. (2020). Characteristics And Predictors Of Death Among 4035 Consecutively Hospitalized Patients With COVID-19 In Spain. *Clinical microbiology and infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(11), 1525–1536.
14. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., and China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733.
15. Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., B Pearson, C. A., Group, C. W., Jombart, T., Procter, S. R., and Knight, G. M. (2020). COVID-19 Length Of Hospital Stay: A Systematic Review and Data Synthesis. *BMC Medicine*, 18(1), 270.
16. Liu, X., Zhou, H., Zhou, Y., Wu, X., Zhao, Y., Lu, Y., Tan, W., Yuan, M., Ding, X., Zou, J., Li, R., Liu, H., Ewing, R. M., Hu, Y., Nie, H., and Wang, Y. (2020). Risk Factors Associated With Disease Severity And Length Of Hospital Stay in COVID-19 Patients. *The Journal Of Infection*, 81(1), E95–E97.
17. Alwafi, H., Naser, A. Y., Qanash, S., Brinji, A. S., Ghazawi, M. A., Alotaibi, B., Alghamdi, A., Alrhmani, A., Fatehaldin, R., Alelyani, A., Basfar, A., AlBarakati, A., Alsharif, G. F., Obaid, E. F., AND Shabrawishi, M. (2021). Predictors of Length of Hospital Stay, Mortality, and Outcomes Among Hospitalised COVID-19 Patients in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 14, 839–852.
18. Roshanaei, G., Abdolmaleki, S., Saatian, M., Farzian, M., Bathaei, T., and Khoshravesh, S. (2021). Factors Affecting Hospital Length of Stay in Trauma Patients Before and During The COVID-19 Pandemic: A Regional Trauma Center in Iran. *Archives of Trauma Research*, 10(4), 221-221.
19. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., and Wu, J. (2020). Coronavirus Infections and Immune Responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424–432.
20. Harenberg, J., and Favaloro, E. (2020). COVID-19: Progression of Disease and Intravascular Coagulation–Present Status and Future Perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1029-1036.
21. Luo, H. C., You, C. Y., Lu, S. W., and Fu, Y. Q. (2021). Characteristics of Coagulation Alteration in Patients with COVID-19. *Annals of Hematology*, 100(1), 45–52.
22. Seyed Hosseini, E., Riahi Kashani, N., Nikzad, H., Azadbakht, J., Hassani Bafrani, H., and Haddad Kashani, H. (2020). The Novel Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism Of Action, Detection And Recent Therapeutic Strategies. *Virology*, 551, 1–9.
23. Rajapakse, N., and Dixit, D. (2021). Human and Novel Coronavirus Infections in Children: a Review. *Paediatrics and International Child Health*, 41(1), 36-55.

24. Letko, M., Marzi, A., and Munster, V. (2020). Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5(4), 562–569.
25. Cui, J., Li, F., and Shi, Z. L. (2019). Origin and Evolution of Pathogenic Coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181–192.
26. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., & Wu, J. (2020). Coronavirus Infections and Immune Responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424–432.
27. Li F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, 3(1), 237–261.
28. Masters P. S. (2006). The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 66, 193–292.
29. Tyrrell, D. A. J., and Bynoe, M. L. (1966). Cultivation of Viruses From a High Proportion of Patients with Colds. *Lancet*, 76-7.
30. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., and Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154.
31. Donnelly, C. A., Fisher, M. C., Fraser, C., Ghani, A. C., Riley, S., Ferguson, N. M., and Anderson, R. M. (2004). Epidemiological and Genetic Analysis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, 4(11), 672–683.
32. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., Zhao, K., Chen, Q.J., Deng, F., Liu, L.L., Yan, B., Zhan, F.X., Wang, Y.Y., Xiao, G.F., and Shi, Z.L. (2020). A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*, 579(7798), 270-273.
33. Poon, L. L., Chu, D. K., Chan, K. H., Wong, O. K., Ellis, T. M., Leung, Y. H., Lau, S.K., Woo, P.C., Suen, K.Y., Yuen, K.Y., Guan, Y., Peiris, J.S. (2005). Identification of a Novel Coronavirus in Bats. *Journal of Virology*, 79(4), 2001-2009.
34. Ferrara, J. L., Abhyankar, S., and Gilliland, D. G. (1993). Cytokine Storm of Graft-Versus-Host Disease: a Critical Effector Role for Interleukin-1. *Transplantation Proceedings*, 25(1 Pt 2), 1216–1217
35. Atak, Yücel, A., Bayrakal, V., Baskın, H. (2020). Sitokin Fırtınası ve COVID-19. *Türkiye Klinikleri*; p.15-21.
36. Zhang, Y., Li, J., Zhan, Y., Wu, L., Yu, X., Zhang, W., Ye, L., Xu, S., Sun, R., Wang, Y., and Lou, J. (2004). Analysis of Serum Cytokines in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infection and Immunity*, 72(8), 4410-4415.
37. Cillóniz, C., Shinya, K., Peng, X., Korth, M. J., Prohl, S. C., Aicher, L. D., Carter, V. S., Chang, J. H., Kobasa, D., Feldmann, F., Strong, J. E., Feldmann, H., Kawaoka, Y., and Katze, M. G. G. (2009). Lethal Influenza Virus Infection in Macaques is Associated with Early Dysregulation of Inflammatory Related Genes. *PLoS Pathogens*, 5(10), e1000604.

38. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., and Zhang, S. (2020). The use of Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of People with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of Clinical Immunologists from China. *Clinical Immunology*, 214, 108393.
39. Kaur, S., Bansal, R., Kollimuttathuillam, S., Gowda, A. M., Singh, B., Mehta, D., and Maroules, M. (2021). The Looming Storm: Blood and Cytokines in COVID-19. *Blood Reviews*, 46, 100743.
40. ARDS Definition Task Force, Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., and Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307(23), 2526–2533.
41. Meyer, N. J., Gattinoni, L., and Calfee, C. S. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet*, 398(10300), 622–637.
42. Cohen, D. S., Matthay, M. A., Cogan, M. G., and Murray, J. F. (1992). Pulmonary Edema Associated with Salt Water Near-Drowning: New Insights. *The American Review Of Respiratory Disease*, 146(3), 794–796.
43. Ware, L. B., and Matthay, M. A. (2001). Alveolar Fluid Clearance is Impaired in the Majority of Patients with Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(6), 1376–1383.
44. Lemos-Filho, L. B., Mikkelsen, M. E., Martin, G. S., Dabbagh, O., Adesanya, A., Gentile, N., Esper, A., Gajic, O., Gong, M. N., and US Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS) (2013). Sex, Race, and the Development of Acute Lung Injury. *Chest*, 143(4), 901–909.
45. Landi, F., Barillaro, C., Bellieni, A., Brandi, V., Carfi, A., D'Angelo, M., Fusco, D., Landi, G., Lo Monaco, R., Martone, A. M., Marzetti, E., Pagano, F., Pais, C., Russo, A., Salini, S., Tosato, M., Tummolo, A., Benvenuto, F., Bramato, G., Catalano, L., Bernabei, R. (2020). The New Challenge of Geriatrics: Saving Frail Older People From the SARS-COV-2 Pandemic Infection. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 24(5), 466–470.
46. Hashimoto, T., Perlot, T., Rehman, A., Trichereau, J., Ishiguro, H., Paolino, M., Sigl, V., Hanada, T., Hanada, R., Lipinski, S., Wild, B., Camargo, S. M., Singer, D., Richter, A., Kuba, K., Fukamizu, A., Schreiber, S., Clevers, H., Verrey, F., Rosenstiel, P., Penninger, J. M. (2012). ACE2 Links Amino Acid Malnutrition to Microbial Ecology and Intestinal Inflammation. *Nature*, 487(7408), 477–481.
47. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., and Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154.
48. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. (2020). Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.

49. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., and Cao, B. (2020). Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a Retrospective Cohort Study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062.
50. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., Wang, J. L., Liang, Z. J., Peng, Y. X., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y.H., Peng, P., Wang, J., M., Liu, J., Y., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., J., Qiu, S., Q., Luo, J., Ye, C., J., Zhu SY, Zhong NSChina Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720.
51. CDC COVID-19 Response Team (2020). Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(14), 422–426.
52. Van, Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020).and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567.
53. Jamshidi, B., Jamshidi Zargaran, S., Bekrizadeh, H., Rezaei, M., and Najafi, F. (2021). Comparing Length of Hospital Stay During COVID-19 Pandemic in the USA, Italy and Germany. *International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care*, 33(1), mzab050.
54. Alimohamadi, Y., Yekta, E. M., Sepandi, M., Sharafoddin, M., Arshadi, M., and Hesari, E. (2022). Hospital Length of Stay for COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 17(1), 856.
55. Barek, M. A., Aziz, M. A., and Islam, M. S. (2020). Impact of Age, sex, Comorbidities and Clinical Symptoms on the Severity of COVID-19 Cases: A Meta-Snalysis with 55 Studies and 10014 Cases. *Heliyon*, 6(12), e05684.
56. Rivera-Izquierdo, M., Del Carmen Valero-Ubierna, M., R-delAmo, J. L., Fernández-García, M. Á., Martínez-Diz, S., Tahery-Mahmoud, A., Rodríguez-Camacho, M., Gámiz-Molina, A. B., Barba-Gyengo, N., Gámez-Baeza, P., Cabrero-Rodríguez, C., Guirado-Ruiz, P. A., Martín-Romero, D. T., Láinez-Ramos-Bossini, A. J., Sánchez-Pérez, M. R., Mancera-Romero, J., García-Martín, M., Martín-delosReyes, L. M., Martínez-Ruiz, V., Lardelli-Claret, P., Jiménez-Mejías, E. (2020). Sociodemographic, Clinical and Laboratory Factors on Admission Associated with COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients: A Retrospective Observational Study. *PloS One*, 15(6), e0235107.
57. Wei, C., Liu, Y., Liu, Y., Zhang, K., Su, D., Zhong, M., and Meng, X. (2020). Clinical Characteristics and Manifestations in Older Patients with COVID-19. *BMC Geriatrics*, 20(1), 395.

58. Fortunato, F., Martinelli, D., Lo Caputo, S., Santantonio, T., Dattoli, V., Lopalco, P. L., and Prato, R. (2021). Sex and Gender Differences in COVID-19: an Italian Local Register-Based Study. *BMJ Open*, 11(10), e051506.
59. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly*, 2(8), 113–122.
60. Thiruvengadam, G., Lakshmi, M., and Ramanujam, R. (2021). A Study of Factors Affecting the Length of Hospital Stay of COVID-19 Patients By Cox-Proportional Hazard Model in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Journal of Primary Care and Community Health*, 12, 21501327211000231.
61. Barman, M. P., Rahman, T., Bora, K., and Borgohain, C. (2020). COVID-19 Pandemic and its Recovery Time of Patients in India: A Pilot Study. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 14(5), 1205–1211.
62. Guo, A., Lu, J., Tan, H., Kuang, Z., Luo, Y., Yang, T., Xu, J., Yu, J., Wen, C., and Shen, A. (2021). Risk Factors on Admission Associated with Hospital Length of Stay in Patients with COVID-19: a Retrospective Cohort Study. *Scientific Reports*, 11(1), 7310.
63. Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K., Ahmed, Z., and Younas, S. (2020). COVID-19 and Comorbidities: Deleterious Impact on Infected Patients. *Journal of Infection and Public Health*, 13(12), 1833–1839.
64. Rao, S., Lau, A., and So, H. C. (2020). Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care*, 43(7), 1416-1426.
65. Fernandez, C., Rysä, J., Almgren, P., Nilsson, J., Engström, G., Orho-Melander, M., Ruskoaho, H., and Melander, O. (2018). Plasma Levels of the Proprotein Convertase Furin and Incidence of Diabetes and Mortality. *Journal of Internal Medicine*, 284(4), 377-387.
66. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., and Li, F. (2020). Cell Entry Mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(21), 11727-11734.
67. Kulcsar, K. A., Coleman, C. M., Beck, S. E., and Frieman, M. B. (2019). Comorbid Diabetes Results in Immune Dysregulation and Enhanced Disease Severity Following MERS-CoV Infection. *JCI Insight*, 4(20).
68. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., and Zhou, Y. (2020). Prevalence of Comorbidities in the Novel Wuhan Coronavirus (COVID-19) Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94(1), 91-95.
69. Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., Greninger, A. L., Pipavath, S., Wurfel, M. M., Evans, L., Kritek, P. A., West, T. E., Luks, A., Gerbino, A., Dale, C. R., Goldman, J. D., O'Mahony, S., & Mikacenic, C.

- (2020). COVID-19 in Critically ill Patients in the Seattle Region—Case Series. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2012-2022.
70. Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and Multi-Organ Injuries in the Treatment of COVID-19. *Lancet* 2020;395(10228):e52.
 71. Fang, L., Karakiulakis, G., and Roth, M. (2020). Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection?. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), e21.
 72. Bonow, R. O., Fonarow, G. C., O’Gara, P. T., and Yancy, C. W. (2020). Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiology*, 5(7), 751-753.
 73. Kew M. C. (2000). Serum Aminotransferase Concentration as Evidence of Hepatocellular Damage. *Lancet (London, England)*, 355(9204), 591–592.
 74. Niu, H., and Zhou, Y. (2021). Nonlinear Relationship Between AST-to-ALT Ratio and the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus: A Follow-Up Study. *International Journal of General Medicine*, 14, 8373–8382.
 75. Chen, T., Dai, Z., Mo, P., Li, X., Ma, Z., Song, S., Chen, X., Luo, M., Liang, K., Gao, S., Zhang, Y., Deng, L., and Xiong, Y. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(9), 1788–1795.
 76. Liu, Y., Zhao, P., Cheng, M., Yu, L., Cheng, Z., Fan, L., and Chen, C. (2018). AST to ALT Ratio and Arterial Stiffness in Non-Fatty Liver Japanese Population: a Secondary Analysis Based on a Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 275.
 77. Lee, K., and Yang, J. H. (2013). Which Liver Enzymes are Better Indicators of Metabolic Syndrome in Adolescents: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 11(4), 229–235.
 78. Pranata, R., Huang, I., Lim, M. A., Yonas, E., Vania, R., Lukito, A. A., Nasution, S. A., Siswanto, B. B., and Kuswardhani, R. (2021). Elevated De Ritis Ratio Is Associated With Poor Prognosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 8, 676581.
 79. Wu, Y., Li, M., Xu, M., Bi, Y., Li, X., Chen, Y., Ning, G., and Wang, W. (2011). Low Serum Total Bilirubin Concentrations are Associated with Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Chinese. *Journal of Diabetes*, 3(3), 217-224.
 80. Lei, F., Liu, Y. M., Zhou, F., Qin, J. J., Zhang, P., Zhu, L., Zhang, X. J., Cai, J., Lin, L., Ouyang, S., Wang, X., Yang, C., Cheng, X., Liu, W., Li, H., Xie, J., Wu, B., Luo, H., Xiao, F., Chen, J., Yuan, Y. (2020). Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*, 72(2), 389–398.
 81. Ghazanfari, T., Salehi, M. R., Namaki, S., Arabkheradmand, J., Rostamian, A., Rajabnia Chenary, M., Ghaffarpour, S., Kaboudanian Ardestani, S., Edalatifard, M., Naghizadeh, M. M., Mohammadi, S., Mahloujirad, M., Izadi, A., Ghanaati, H., Beigmohammadi, M. T., Vodjgani, M., Mohammad Shirazi, B., Mirsharif, E. S., Abdollahi, A., Mohammadi,

- M., Faghihzadeh, S. (2021). Interpretation of Hematological, Biochemical, and Immunological Findings of COVID-19 Disease: Biomarkers Associated with Severity and Mortality. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, 20(1), 46–66.
82. Govender, N., Khaliq, O. P., Moodley, J., & Naicker, T. (2021). Insulin Resistance in COVID-19 and Diabetes. *Primary Care Diabetes*, 15(4), 629–634.
 83. Fukushima, T., Chubachi, S., Namkoong, H., Otake, S., Nakagawara, K., Tanaka, H., Lee, H., Morita, A., Watase, M., Kusumoto, T., Masaki, K., Kamata, H., Ishii, M., Hasegawa, N., Harada, N., Ueda, T., Ueda, S., Ishiguro, T., Arimura, K., Saito, F., Yoshiyama, T., Nakano, Y., Mutoh, Y., Suzuki, Y., Murakami, K., Okada, Y., Koike, R., Kitagawa, Y., Kimura, A., Imoto, S., Miyano, S., Ogawa, S., Kanai, T., Fukunaga, K.; Japan COVID-19 Task Force (2022). *International Journal of Infectious Diseases*, 122, 747–754.
 84. Lim, W. S., van der Eerden, M. M., Laing, R., Boersma, W. G., Karalus, N., Town, G. I., Lewis, S. A., and Macfarlane, J. T. (2003). Defining Community Acquired Pneumonia Severity on Presentation to Hospital: an International Derivation and Validation Study. *Thorax*, 58(5), 377–382.
 85. Liu, Y. M., Xie, J., Chen, M. M., Zhang, X., Cheng, X., Li, H., Zhou, F., Qin, J. J., Lei, F., Chen, Z., Lin, L., Yang, C., Mao, W., Chen, G., Lu, H., Xia, X., Wang, D., Liao, X., Yang, J., Huang, X., Zhang, B. H., Yuan, Y., Cai, J., Zhang, X. J., Wang, Y., Zhang, X., She, Z. G., Li, H. (2021). Kidney Function Indicators Predict Adverse Outcomes of COVID-19. *Med (New York, N.Y.)*, 2(1), 38–48.e2.
 86. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., Wang, Y., Wang, X. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Critical Illness Patients with 2019 Coronavirus Disease in the Early Stage. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 206.
 87. Küçükceran, K., Ayrancı, M. K., Girişgin, A. S., Koçak, S., and Dündar, Z. D. (2021). The Role of the BUN/Albumin Ratio in Predicting Mortality in COVID-19 Patients in the Emergency Department. *The American Journal of Emergency Medicine*, 48, 33–37.
 88. Bagheri, B., Radmard, N., Faghani-Makrani, A., and Rasouli, M. (2019). Serum Creatinine and Occurrence and Severity of Coronary Artery Disease. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 73(3), 154–156.
 89. Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H., Wooster, L., Rotter, J. I., Guo, X., and Malhotra, R. (2020). Predictors of Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1875–1883.
 90. Mendelsohn, J., and Baselga, J. (2006). Epidermal Growth Factor Receptor Targeting in Cancer. *Seminars in Oncology*, 33(4), 369–385.
 91. Mirijello, A., Piscitelli, P., de Matthaeis, A., Inglese, M., D'Errico, M. M., Massa, V., Greco, A., Fontana, A., Copetti, M., Florio, L., Leone, M. A., Prencipe, M. A., Aucella, F., and De Cosmo, S. (2021). Low EGFR Is a Strong Predictor of Worse Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5224.

92. Zaman, M. K., and White, D. A. (1988). Serum Lactate Dehydrogenase Levels and Pneumocystis Carinii Pneumonia. *American Review of Respiratory Disease*, 137, 796-800.
93. Komolafe, O., Pereira, S. P., Davidson, B. R., and Gurusamy, K. S. (2017). Serum C-Reactive Protein, Procalcitonin, and Lactate Dehydrogenase for the Diagnosis of Pancreatic Necrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
94. Uchide, N., Ohyama, K., Bessho, T., and Toyoda, H. (2009). Lactate Dehydrogenase Leakage as a Marker for a Apoptotic Cell Degradation Induced By Influenza Virus Infection in Human Fetal Membrane Cells. *Intervirolgy*, 52(3), 164–173.
95. Dong, X., Sun, L., and Li, Y. (2020). Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase for in-Hospital Mortality in Severe and Critically Ill Patients with COVID-19. *International Journal of Medical Sciences*, 17(14), 2225–2231.
96. De Jong, M. D., Simmons, C. P., Thanh, T. T., Hien, V. M., Smith, G. J., Chau, T. N., Hoang, D. M., Chau, N. V., Khanh, T. H., Dong, V. C., Qui, P. T., Cam, B. V., Ha, d., Guan, Y., Peiris, J. S., Chinh, N. T., Hien, T. T., and Farrar, J. (2006). Fatal Outcome of Human Influenza A (H5N1) is Associated with High Viral Load and Hypercytokinemia. *Nature Medicine*, 12(10), 1203–1207.
97. Xiong, T. Y., Redwood, S., Prendergast, B., and Chen, M. (2020). Coronaviruses and the Cardiovascular System: Acute and Long-Term Implications. *European Heart Journal*, 41(19), 1798–1800.
98. Yang, C., Liu, F., Liu, W., Cao, G., Liu, J., Huang, S., Zhu, M., Tu, C., Wang, J., and Xiong, B. (2021). Myocardial Injury and Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *International Journal of Cardiology*, 326, 230–236.
99. Deng, P., Ke, Z., Ying, B., Qiao, B., and Yuan, L. (2020). The Diagnostic and Prognostic Role of Myocardial Injury Biomarkers in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 510, 186–190.
100. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., and Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802–810.
101. Savaş, H. B., and Gültekin , F. (2017). İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(3), 116-125.
102. Wu, J., Huang, J., Zhu, G., Wang, Q., Lv, Q., Huang, Y., Yu, Y., Si, X., Yi, H., Wang, C., Liu, Y., Xiao, H., Zhou, Q., Liu, X., Yang, D., Guan, X., Li, Y., Peng, S., Sung, J., and Xiao, H. (2020). Elevation of Blood Glucose Level Predicts Worse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: a Retrospective Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), e001476.
103. Šestan, M., Marinović, S., Kavazović, I., Cekinović, Đ., Wueest, S., Turk Wensveen, T., Brizić, I., Jonjić, S., Konrad, D., Wensveen, F. M., & Polić, B. (2018). Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity*, 49(1), 164–177.e6.

104. Corona, G., Giuliani, C., Parenti, G., Norello, D., Verbalis, J. G., Forti, G., Maggi, M., and Peri, A. (2013). Moderate Hyponatremia is Associated with Increased Risk of Mortality: Evidence from a Meta-Analysis. *PloS One*, 8(12), e80451.
105. Berni, A., Malandrino, D., Parenti, G., Maggi, M., Poggesi, L., and Peri, A. (2020). Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: May all Fit Together?. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(8), 1137–1139.
106. Cuesta, M., and Thompson, C. J. (2016). The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD). Best Practice and Research. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 30(2), 175–187.
107. Hu, W., Lv, X., Li, C., Xu, Y., Qi, Y., Zhang, Z., Li, M., Cai, F., Liu, D., Yue, J., Ye, M., Chen, Q., and Shi, K. (2021). Disorders of Sodium Balance and its Clinical Implications in COVID-19 Patients: a Multicenter Retrospective Study. *Internal and Emergency Medicine*, 16(4), 853–862.
108. Terry, J. (1994). The Major Electrolytes: Sodium, Potassium, and Chloride. *Journal of Intravenous Nursing: the Official Publication of the Intravenous Nurses Society*, 17(5), 240–247.
109. Clase, C. M., Carrero, J. J., Ellison, D. H., Grams, M. E., Hemmelgarn, B. R., Jardine, M. J., Kovesdy, C. P., Kline, G. A., Lindner, G., Obrador, G. T., Palmer, B. F., Cheung, M., Wheeler, D. C., Winkelmayer, W. C., Pecoits-Filho, R., and Conference Participants (2020). Potassium Homeostasis and Management of Dyskalemia in Kidney Diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 97(1), 42–61.
110. Noori, M., Nejadghaderi, S. A., Sullman, M., Carson-Chahhoud, K., Kolahi, A. A., and Safiri, S. (2022). Epidemiology, Prognosis and Management of Potassium Disorders in COVID-19. *Reviews in Medical Virology*, 32(1), e2262.
111. Viera, A. J., and Wouk, N. (2015). Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *American Family Physician*, 92(6), 487–495.
112. Mallow, P. J., Belk, K. W., Topmiller, M., and Hooker, E. A. (2020). Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients by Risk Factors: Results From a United States Hospital Claims Database. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 7(2), 165.
113. Lippi, G., South, A. M., and Henry, B. M. (2020). Electrolyte Imbalances in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(3), 262–265.
114. Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., Jiang, C., Liu, L. (2020). Clinical and Biochemical Indexes From 2019-nCoV Infected Patients Linked to Viral Loads and Lung Injury. *Science China Life Sciences*, 63(3), 364–374.
115. Llach, F., Weidmann, P., Reinhart, R., Maxwell, M. H., Coburn, J. W., and Massry, S. G. (1974). Effect of Acute and Long-Standing Hypocalcemia on Blood Pressure and

- Plasma renin Activity in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38(5), 841–847.
116. Di Filippo, L., Formenti, A. M., Rovere-Querini, P., Carlucci, M., Conte, C., Ciceri, F., Zangrillo, A., and Giustina, A. (2020). Hypocalcemia is Highly Prevalent and Predicts Hospitalization in Patients with COVID-19. *Endocrine*, 68(3), 475–478.
 117. Ji, Y., and Li, L. (2021). Lower Serum Chloride Concentrations are Associated with Increased Risk of Mortality in Critically ill Cirrhotic Patients: an Analysis of the MIMIC-III Database. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 200.
 118. Lippi, G., and Plebani, M. (2020). Procalcitonin in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 505, 190.
 119. Tillett, W. S., D., M., and Francis, T. (1930). *Serological Reactions In Pneumonia with A Non-Protein Somatic Fraction Of Pneumococcus*. 52(4), 561-571.
 120. Mitaka, C. (2005). Clinical Laboratory Differentiation of Infectious Versus Non-Infectious Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 351, 17-29.
 121. Mortensen, R. F. (2001). C-Reactive Protein, Inflammation, and Innate Immunity. *Immunologic Research*, 24(2), 163-176.
 122. Hack, C. E., Wolbink, G.-J., Schalkwijk, C., Spaaijer, H., Hermans, W., and Bosch, H. (1997). A Role For Secretory Phospholipase A2 and C-Reactive Protein In The Removal of Injured Cells. *Immunology Today*, 18(3), 111-115.
 123. Pérez-García, N., García-González, J., Requena-Mullor, M., Rodríguez-Maresca, M. Á., and Alarcón-Rodríguez, R. (2022). Comparison of Analytical Values D-Dimer, Glucose, Ferritin and C-Reactive Protein of Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5354.
 125. Wang, G., Wu, C., Zhang, Q., Wu, F., Yu, B., Lv, J., Li, Y., Li, T., Zhang, S., Wu, C., Wu, G., and Zhong, Y. (2020). C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(5), 153.
 126. Balta, O., Altınayak, H., Gürler Balta, M., Astan, S., Uçar, C., Kurnaz, R., Zengin, E. C., and Eren, M. B. (2022). Can C-Reactive Protein-Based Biomarkers be Used as Predictive of 30-day Mortality in Elderly Hip Fractures? A Retrospective Study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 28(6), 849-856.
 127. Lagunas-Rangel F. A. (2020). Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1733–1734.
 128. Qi, X., Keith, K. A., and Huang, J. H. (2021). COVID-19 and Stroke: A Review. *Brain Hemorrhages*, 2(2), 76–83.

129. Kearon, C., Ginsberg, J., and Douketis, J. (2006). An Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: a Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 144(11), 812-821.
130. Schutte, T., Thijs, A., and Smulders, Y. (2016). Never Ignore Extremely Elevated D-Dimer Levels: They are Specific for Serious Illness. *The Netherlands Journal of Medicine*, 74(10).
131. Akyıldız, H. Y., Sözüer, E., Akcan, A., Küçük, C., Artis, T., Biri, İ., and Yılmaz, N. (2010). The Value of D-Dimer Test in the Diagnosis of Patients with Nontraumatic Acute Abdomen. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 16(1), 22-26.
132. Connors, J. M., and Levy, J. H. (2020). COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033–2040.
133. Cermák, J., and Neuwirt, J. (1986). A Half Century since the Isolation of Crystalline Ferritin by Professor Laufberger. *Vnitřní Lekarství*, 32(9), 833-835.
134. Granick, S., & Michaelis, L. (1942). Ferritin And Apoferritin. *Science (New York, N.Y.)*, 95(2469), 439–440.
135. Mahroum, N., Alghory, A., Kiyak, Z., Alwani, A., Seida, R., Alrais, M., and Shoenfeld, Y. (2022). Ferritin - From Iron, Through Inflammation and Autoimmunity, to COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, 126, 102778.
136. Cassat, J. E., and Skaar, E. P. (2013). Iron in Infection and Immunity. *Cell Host and Microbe*, 13(5), 509-519.
137. Drakesmith, H., and Prentice, A. (2008). Viral Infection and Iron Metabolism. *Nature Reviews Microbiology*, 6(7), 541-552
138. Girelli, D., Marchi, G., Busti, F., and Vianello, A. (2021). Iron Metabolism in Infections: Focus on COVID-19. *Seminars in Hematology*, 58(3), 182–187.
139. Demelo-Rodríguez, P., Cervilla-Muñoz, E., Ordieres-Ortega, L., Parra-Virto, A., Toledano-Macías, M., Toledo-Samaniego, N., ... and Galeano-Valle, F. (2020). Incidence of Asymptomatic Deep Vein Thrombosis in Patients with COVID-19 Pneumonia and Elevated D-Dimer Levels. *Thrombosis Research*, 192, 23-26.
140. Weisel, J. W. (2005). Advances in Protein Chemistry. *Academic Press*, 70, 247-299.
141. Thachil, J., and Agarwal, S. (2020). Understanding the COVID-19 Coagulopathy Spectrum. *Anaesthesia*, 75(11), 1432-1436.
142. Becker, K. L., Nylén, E. S., White, J. C., Müller, B., and Snider, R. H., Jr (2004). Clinical Review 167: Procalcitonin and the Calcitonin gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: a Journey from Calcitonin back to its Precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(4), 1512–1525.
143. Creamer, A. W., Kent, A. E., and Albur, M. (2019). Procalcitonin in Respiratory Disease: Use as a Biomarker for Diagnosis and Guiding Antibiotic Therapy. *Breathe (Sheffield, England)*, 15(4), 296–304.

144. Hariyanto, T. I., Japar, K. V., Kwenandar, F., Damay, V., Siregar, J. I., Lugito, N., Tjiang, M. M., and Kurniawan, A. (2021). Inflammatory and Hematologic Markers as Predictors of Severe Outcomes in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 41, 110–119.
145. Tang, N., Li, D., Wang, X., and Sun, Z. (2020). Abnormal Coagulation Parameters are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 18(4), 844–847.
146. Bronić, A., Margetić, S., Coen Herak, D., Milić, M., Krešić, B., Radišić Biljak, V., and Leniček Krleža, J. (2021). Reporting of Activated Partial Thromboplastin time (aPTT): Could we Achieve Better Comparability of the Results?. *Biochemia Medica*, 31(2), 020708.
147. Grau, M., Ibershoff, L., Zacher, J., Bros, J., Tomschi, F., Diebold, K. F., Predel, H. G., and Bloch, W. (2022). Even Patients with Mild COVID-19 Symptoms after SARS-CoV-2 Infection Show Prolonged Altered Red Blood Cell Morphology and Rheological Parameters. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(10), 3022–3030.
148. Walker, H. K., Hall, W. D., & Hurst, J. W. (Eds.). (1990). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. (3rd ed.). Butterworths.
149. Taneri, P. E., Gómez-Ochoa, S. A., Llanaj, E., Raguindin, P. F., Rojas, L. Z., Roa-Díaz, Z. M., Salvador, D., Jr, Groothof, D., Minder, B., Kopp-Heim, D., Hautz, W. E., Eisenga, M. F., Franco, O. H., Glisic, M., and Muka, T. (2020). Anemia and Iron Metabolism in COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35(8), 763–773.
150. Sarma, P. R. (1990). Red Cell Indices. in H. K. Walker (Eds.) et. al., *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. (3rd ed.). Butterworths.
151. Taneri, P. E., Gómez-Ochoa, S. A., Llanaj, E., Raguindin, P. F., Rojas, L. Z., Roa-Díaz, Z. M., Salvador, D., Jr, Groothof, D., Minder, B., Kopp-Heim, D., Hautz, W. E., Eisenga, M. F., Franco, O. H., Glisic, M., and Muka, T. (2020). Anemia and Iron Metabolism in COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35(8), 763–773.
152. Erdur, A., Kurt, Ş., Uçan, M., Çam, H., Ak, E., Sert, E., and Cander, B. (2020). Evaluation of WBC, RDW and MPV Rates in the First Blood of Patients Admitted to the Emergency Department with Gastrointestinal System Bleeding. *Eurasian Journal of Critical Care*, 2(3), 228 - 231.
153. Acar, E., Demir, A., Yıldırım, B., Kaya, M. G., and Gökçek, K. (2021). The Role of Hemogram Parameters and C-Reactive Protein in Predicting Mortality in COVID-19 Infection. *International Journal of Clinical Practice*, 75(7), e14256.
154. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Disease: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762–768.

155. Van Wolfswinkel, M. E., Vliegenthart-Jongbloed, K., de Mendonça Melo, M., Wever, P. C., McCall, M. B., Koelewijn, R., Van, Hellemond, J., J., and van Genderen, P. J. (2013). Predictive value of lymphocytopenia and the Neutrophil-lymphocyte Count Ratio for Severe Imported Malaria. *Malaria Journal*, 12(1), 1-8.
156. Larosa, D. F., and Orange, J. S. (2008). 1. Lymphocytes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2 Suppl), S364–S412.
157. Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., and Liu, L. (2020). Clinical and Biochemical Indexes from 2019-nCoV Infected Patients Linked to Viral Loads and Lung Injury. *Science China. Life Sciences*, 63(3), 364–374.
158. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., and Zhang, L. (2020). Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: a Descriptive Study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513.
159. Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H., Wei, L. Y., Chen, X., Li, X. M., Liu, X. Y., Liu, H. M., Guo, Z., Ren, H., and Wang, Q. (2020). Platelet-to-Lymphocyte Ratio is Associated with Prognosis in Patients with Coronavirus Disease-19. *Journal of Medical Virology*, 92(9).
160. Lamichhane, P. P., & Samarasinghe, A. E. (2019). The Role of Innate Leukocytes During Influenza Virus Infection. *Journal of Immunology Research*, 2019, 8028725.
161. Rosales, C. (2020). Neutrophils at the Crossroads of Innate and Adaptive Immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), 377-396.
162. Barr, F. D., Ochsenbauer, C., Wira, C. R., and Rodriguez-Garcia, M. (2018). Neutrophil Extracellular Traps Prevent HIV Infection in the Female Genital Tract. *Mucosal Immunology*, 11(5), 1420-1428.
163. Berhane, M., Melku, M., Amsalu, A., Enawgaw, B., Getaneh, Z., and Asrie, F. (2019). The Role of Neutrophil to Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia: a Cross-Sectional Study at Ayder and Mekelle Hospitals, Ethiopia. *Clinical Laboratory*, 65(4), 10.
164. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069.
165. De Jong, E., Strunk, T., Burgner, D., Lavoie, P. M., and Currie, A. (2017). The Phenotype and Function of Preterm Infant Monocytes: Implications for Susceptibility to Infection. *Journal of Leukocyte Biology*, 102(3), 645-656.
166. Muñoz Carrillo, J. L., Castro García, F. P., Gutiérrez Coronado, O., Moreno García, M. A., and Contreras Cordero, J. F. (2017). *Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens*. IntechOpen, 100 (34).

167. Rosenberg, H. F., and Foster, P. S. (2021). Eosinophils and COVID-19: Diagnosis, Prognosis, and Vaccination Strategies. *Seminars in Immunopathology*, 43(3), 383–392.
168. Sun, S., Cai, X., Wang, H., He, G., Lin, Y., Lu, B., Chen, C., Pan, Y., and Hu, X. (2020). Abnormalities of Peripheral Blood System in Patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 507, 174–180.
169. Jenne, C. N., and Kubes, P. (2015). Platelets in Inflammation and Infection. *Platelets*, 26(4), 286–292.
170. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., and Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207.
171. Aydınılmaz, F., Aksakal, E., Pamukcu, H. E., Aydemir, S., Doğan, R., Saraç, İ., Aydın, S. Ş., Kalkan, K., Gülcü, O., and Tanboğa, İ. H. (2021). Significance of MPV, RDW and PDW with the Severity and Mortality of COVID-19 and Effects of Acetylsalicylic Acid Use. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211048808.
172. Orcun, A., Madenci, O. C., Idris, O., Yildiz, Z., Batirel, A., and Saracoglu, K. T. (2021). Efficiencies of Laboratory Parameters in COVID-19 Patients Follow up. *Journal of Critical and Intensive Care*, 12(3), 91.
173. Pourbagheri-Sigaroodi, A., Bashash, D., Fateh, F., and Abolghasemi, H. (2020). Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*, 510, 475–482.
174. İnternet:URL:https://www.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/uploads/docs/corona/1586249787_covid-kanhucreleri.pdf. Son Erişim Tarihi: 29.10.2022.
175. Leclerc, Q. J., Fuller, N. M., Keogh, R. H., Diaz-Ordaz, K., Sekula, R., Semple, M. G., ISARIC4C Investigators, CMMID COVID-19 Working Group, Atkins, K. E., Procter, S. R., & Knight, G. M. (2021). Importance of Patient Bed Pathways and Length of Stay Differences in Predicting COVID-19 Hospital Bed Occupancy in England. *BMC Health Services Research*, 21(1), 566.
176. Çetin, Ş., Ulgen, A., Şıvgın, H., and Wentian, L. İ. (2021). A Study on Factors Impacting Length of Hospital Stay of COVID-19 Inpatients. *Journal of Contemporary Medicine*, 11(3), 396–404.
177. Zheng, H., Tan, J., Zhang, X., Luo, A., Wang, L., Zhu, W., Hébert, H. L., Meng, W., Smith, B. H., Colvin, L. A., and Hu, J. (2020). Impact of Sex and Age on Respiratory Support and Length of Hospital Stay Among 1792 Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *British Journal of Anaesthesia*, 125(4), e378–e380.
178. Guo, T., Shen, Q., Guo, W., He, W., Li, J., Zhang, Y., Wang, Y., Zhou, Z., Deng, D., Ouyang, X., Xiang, Z., Jiang, M., Liang, M., Huang, P., Peng, Z., Xiang, X., Liu, W.,

- Luo, H., Chen, P., and Peng, H. (2020). Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology*, 66(5), 467–475.
179. Xie, X., Chen, J., Wang, X., Zhang, F., & Liu, Y. (2006). Age- and Gender-Related Difference of ACE2 Expression in Rat Lung. *Life Sciences*, 78(19), 2166–2171.
 180. Pillai, J., Mistry, P., Le Roux, D. A., Motaung, K., Mokgatle, M., Gaylard, P., Cengiz, N., & Basu, D. (2022). Laboratory Parameters Associated With Prolonged Hospital Length Of Stay In COVID-19 Patients In Johannesburg, South Africa. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 112(3), 201–208.
 181. Mori, H., Obinata, H., Murakami, W., Tatsuya, K., Sasaki, H., Miyake, Y., Taniguchi, Y., Ota, S., Yamaga, M., Suyama, Y., & Tamura, K. (2021). Comparison of COVID-19 Disease Between Young and Elderly Patients: Hidden Viral Shedding of COVID-19. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of The Japan Society of Chemotherapy*, 27(1), 70–75.
 182. Rej R. (1978). Aspartate Aminotransferase Activity and Isoenzyme Proportions in Human Liver Tissues. *Clinical Chemistry*, 24(11), 1971–1979.
 183. Thomas, L. (1998). Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST). *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 2, 55-65.
 184. Garrido, I., Liberal, R., & Macedo, G. (2020). Review Article: COVID-19 and Liver Disease-What We Know on 1st May 2020. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 52(2), 267–275.
 185. Mantovani, A., Beatrice, G., & Dalbeni, A. (2020). Coronavirus Disease 2019 and Prevalence of Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(6), 1316–1320.
 186. Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., Zhang, Y., Huang, S., Liu, Z., and Cheng, J. (2020). Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(7), 1561–1566.
 187. Gu, X., Li, X., An, X., Yang, S., Wu, S., Yang, X., and Wang, H. (2020). Elevated Serum Aspartate Aminotransferase Level Identifies Patients with Coronavirus Disease 2019 and Predicts The Length of Hospital Stay. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(7), e23391.
 188. Tezcan, M. E., Dogan Gokce, G., Sen, N., Zorlutuna Kaymak, N., & Ozer, R. S. (2020). Baseline Electrolyte Abnormalities Would Be Related to Poor Prognosis in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *New Microbes and New Infections*, 37, 100753.
 189. Akbar, M. R., Pranata, R., Wibowo, A., Irvan, Sihite, T. A., & Martha, J. W. (2021). The Prognostic Value of Hyponatremia for Predicting Poor Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 666949.

190. Hu, C., Li, J., Xing, X., Gao, J., Zhao, S., and Xing, L. (2021). The Effect of Age on The Clinical and Immune Characteristics of Critically Ill Patients with COVID-19: A Preliminary Report. *Plos One*, 16(3), e0248675.
191. Zinellu, A., and Mangoni, A. A. (2021). Red Blood Cell Distribution Width, Disease Severity, and Mortality in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 286.
192. Bellan, M., Azzolina, D., Hayden, E., Gaidano, G., Pirisi, M., Acquaviva, A., Aimaretti, G., Aluffi Valletti, P., Angilletta, R., Arioli, R., Avanzi, G. C., Avino, G., Balbo, P. E., Baldon, G., Baorda, F., Barbero, E., Baricich, A., Barini, M., Barone-Adesi, F., Battistini, S., Beltrame, M., Bertoli, M., Bertolin, S., Bertolotti, M., Betti, M., Bobbio, F., Boffano, P., Boglione, L., Borrè, S., Brucoli, M., Calzaducca, E., Cammarata, E., Cantaluppi, V., Cantello, R., Capponi, A., Carriero, A., Casciaro, G. F., Castello, L. M., Ceruti, F., Chichino, G., Chirico, E., Cisari, C., Cittone, M. G., Colombo, C., Comi, C., Croce, E., Daffara, T., Danna, P., Della, Corte, F., De, Vecchi, S., Dianzani, U., Di, Benedetto, D., Esposto, E., Faggiano, F., Falaschi, Z., Ferrante, D., Ferrero, A., Gagliardi, I., Galbiati, A., Gallo, S., Garavelli, P. L., Gardino, C. A., Garzaro, M., Gastaldello, M. L., Gavelli, F., Gennari, A., Giacomini, G. M., Giaccone, I., Giali, V., Giolitti, F., Gironi, L. C., Gramaglia, C., Grisafi, L., Inserra, I., Invernizzi, M., Krengli, M., Labella, E., Landi, I. C., Landi, R., Leone, I., Lio, V., Lorenzini, L., Maconi, A., Malerba, M., Manfredi, G. F., Martelli, M., Marzari, L., Marzullo, P., Mennuni, M., Montabone, C., Morosini, U., Mussa, M., Nerici, I., Nuzzo, A., Olivieri, C., Padelli, S. A., Panella, M., Parisini, A., Paschè, A., Patrucco, F., Patti, G., Pau, A., Pedrinelli, A. R., Percivale, I., Ragazzoni, L., Re, R., Rigamonti, C., Rizzi, E., Rognoni, A., Roveta, A., Salamina, L., Santagostino, M., Saraceno, M., Savoia, P., Sciarra, M., Schimmenti, A., Scotti, L., Spinoni, E., Smirne, C., Tarantino, V., Tillio, P. A., Tonello, S., Vaschetto, R., Vassia, V., Zagaria, D., Zavattaro, E., Zeppegnò, P., Zottarelli, F., Sainaghi, P. P. (2021). Simple Parameters from Complete Blood Count Predict In-Hospital Mortality in COVID-19. *Disease Markers*, 2021, 8863053.
193. Lee, J. J., Montazerin, S. M., Jamil, A., Jamil, U., Marszalek, J., Chuang, M. L., and Chi, G. (2021). Association Between Red Blood Cell Distribution Width and Mortality and Severity Among Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, 93(4), 2513–2522.
194. An, X. S., Li, X. Y., Shang, F. T., Yang, S. F., Zhao, J. Y., Yang, X. Z., & Wang, H. G. (2020). Clinical Characteristics and Blood Test Results in COVID-19 Patients. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 50(3), 299–307.
195. An, X. S., Li, X. Y., Shang, F. T., Yang, S. F., Zhao, J. Y., Yang, X. Z., and Wang, H. G. (2020). Clinical Characteristics and Blood Test Results in COVID-19 Patients. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 50(3), 299–307.
196. Bi, X., Su, Z., Yan, H., Du, J., Wang, J., Chen, L., Peng, M., Chen, S., Shen, B., & Li, J. (2020). Prediction of Severe Illness Due to COVID-19 Based on an Analysis of Initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet Count. *Platelets*, 31(5), 674–679.
197. Thachil, J. (2020). The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 1849–1852.

198. Ertekin, B., Yortanlı, M., Özelbaykal, O., Doğru, A., Girişgin, A. S., & Acar, T. (2021). The Relationship between Routine Blood Parameters and the Prognosis of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *Emergency Medicine International*, 2021, 7489675.
199. Bellmann-Weiler, R., Lanser, L., Barket, R., Rangger, L., Schapfl, A., Schaber, M., Fritsche, G., Wöll, E., & Weiss, G. (2020). Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2429.
200. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., Hirschwerk, D.A., Kim, E. J, Kozel, Z. M., Marrast, L. M., Mogavero, J. N., Osorio, G. A., Qiu, M., Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059.
201. Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., Charney, A. W., Narula, J., Fayad, Z. A., Bagiella, E., Zhao, S., and Nadkarni, G. N. (2020). Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(1), 122–124.
202. Nikolich-Zugich J. (2018). The Twilight of Immunity: Emerging Concepts in Aging of the Immune System. *Nature Immunology*, 19(1), 10–19.
203. Tan, X., Zhang, S., Xu, J., Zhou, M., Huang, Q., Duan, L., Lv, Z., Xia, H., Xiao, W., Yin, Z., and Jin, Y. (2020). Comparison of Clinical Characteristics Among Younger and Elderly Deceased Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Aging*, 13(1), 16–26.
204. Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., and Yang, D. (2020). Overlapping and Discrete Aspects of the Pathology and Pathogenesis of the Emerging Human Pathogenic Coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 491–494.
205. De Ritis, F., Coltorti, M., & Giusti, G. (1957). An Enzymic Test for the Diagnosis of Viral Hepatitis; the Transaminase Serum Activities. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2(1), 70–74.
206. Neumann-Podczaska, A., Al-Saad, S. R., Karbowski, L. M., Chojnicki, M., Tobis, S., and Wieczorowska-Tobis, K. (2020). COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging and disease*, 11(4), 988–1008.
207. Song, J., Hu, W., Yu, Y., Shen, X., Wang, Y., Yan, J., Yang, X., Gong, S., & Wang, M. (2020). A Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes in Elderly and Younger Patients with COVID-19. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e925047.

208. Gómez-Belda, A. B., Fernández-Garcés, M., Mateo-Sanchis, E., Madrazo, M., Carmona, M., Piles-Roger, L., and Artero, A. (2021). COVID-19 in Older Adults: What are the Differences with Younger Patients?. *Geriatrics and Gerontology International*, 21(1), 60–65.
209. Weinstein, J. R., & Anderson, S. (2010). The Aging Kidney: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 17(4), 302–307.
210. Dadras, O., SeyedAlinaghi, S., Karimi, A., Shamsabadi, A., Qaderi, K., Ramezani, M., Mirghaderi, S. P., Mahdiabadi, S., Vahedi, F., Saeidi, S., Shojaei, A., Mehrtak, M., Azar, S. A., Mehraeen, E., and Voltarelli, F. A. (2022). COVID-19 Mortality and Its Predictors in The Elderly: A Systematic Review. *Health Science Reports*, 5(3), e657.
211. Fanelli, V., Fiorentino, M., Cantaluppi, V., Gesualdo, L., Stallone, G., Ronco, C., and Castellano, G. (2020). Acute Kidney Injury in SARS-CoV-2 Infected Patients. *Critical Care*, 24(1), 155.
212. Mari, D., Coppola, R., & Provenzano, R. (2008). Hemostasis Factors and Aging. *Experimental Gerontology*, 43(2), 66–73.
213. Slaats, J., Ten Oever, J., van de Veerdonk, F. L., and Netea, M. G. (2016). IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS pathogens*, 12(12), e1005973.
214. Dadras, O., Afsahi, A. M., Pashaei, Z., Mojdeganlou, H., Karimi, A., Habibi, P., Barzegary, A., Fakhfour, A., Mirzapour, P., Janfaza, N., Dehghani, S., Afroughi, F., Dashti, M., Khodaei, S., Mehraeen, E., Voltarelli, F., Sabatier, J. M., and SeyedAlinaghi, S. (2022). The Relationship Between COVID-19 Viral Load and Disease Severity: A Systematic Review. *Immunity, Inflammation and Disease*, 10(3), e580.
215. Umeh, C., Watanabe, K., Tuscher, L., Ranchithan, S., & Gupta, R. (2022). Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Between Young and Older Patients: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Cureus*, 14(1), e21785.
216. Gotts, J. E., and Matthay, M. A. (2016). Sepsis: Pathophysiology and Clinical Management. *Bmj*, 353.
217. Mahboub, B., Bataineh, M. T. A., Alshraideh, H., Hamoudi, R., Salameh, L., and Shamayleh, A. (2021). Prediction of COVID-19 Hospital Length of Stay and Risk of Death Using Artificial Intelligence-Based Modeling. *Frontiers in Medicine*, 8, 592336.
218. Poissy, J., Goutay, J., Caplan, M., Parmentier, E., Duburcq, T., Lassalle, F., Jeanpierre, E., Rauch, A., Labreuche, J., Susen, S., and Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group (2020). Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*, 142(2), 184–186.
219. Ten-Caten, F., Gonzalez-Dias, P., Castro, Í., Ogawa, R., Giddaluru, J., Silva, J., Martins, F., Gonçalves, A., Costa-Martins, A. G., Araujo, J. D., Viegas, A. C., Cunha, F. Q., Farsky, S., Bozza, F. A., Levin, A. S., Pannaraj, P. S., de Silva, T. I., Minoprio, P., Pinheiro da Silva, F., Andrade, B. B., and Nakaya, H. I. (2021). In-Depth Analysis of Laboratory Parameters Reveals The Interplay Between Sex, Age, and Systemic

Inflammation in Individuals With COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 105, 579–587.

220. Samarasinghe, A. E., Melo, R. C., Duan, S., LeMessurier, K. S., Liedmann, S., Surman, S. L., Lee, J. J., Hurwitz, J. L., Thomas, P. G., and McCullers, J. A. (2017). Eosinophils Promote Antiviral Immunity in Mice Infected with Influenza A Virus. *Journal of Immunology*, 198(8), 3214–3226.
221. Avci, S., and Gursoy, V. (2022). Comparison of hematological and Inflammatory Mortality Predictors Between Older and Younger COVID-19 Patients. *Signa Vitae*, 18(1), 68-75.
222. Wang, M., Jiang, N., Li, C., Wang, J., Yang, H., Liu, L., Tan, X., Chen, Z., Gong, Y., Yin, X., Zong, Q., Xiong, N., and Zhang, G. (2021). Sex-Disaggregated Data on Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 680422.
223. Xiang, G., Xie, L., Chen, Z., Hao, S., Fu, C., Wu, Q., Liu, X., and Li, S. (2021). Clinical Risk Factors for Mortality of Hospitalized Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(3), 2723–2735.
224. Henry, B. M., de Oliveira, M., Benoit, S., Plebani, M., and Lippi, G. (2020). Hematologic, Biochemical and Immune Biomarker Abnormalities Associated with Severe Illness and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021–1028.
225. Wang, L., Lv, Q., Zhang, X., Jiang, B., Liu, E., Xiao, C., Yu, X., Yang, C., & Chen, L. (2020). The Utility of MEWS for Predicting The Mortality in The Elderly Adults with COVID-19: A Retrospective Cohort Study with Comparison to Other Predictive Clinical Scores. *PeerJ*, 8, e10018.
226. Du, R. H., Liang, L. R., Yang, C. Q., Wang, W., Cao, T. Z., Li, M., Guo, G. Y., Du, J., Zheng, C. L., Zhu, Q., Hu, M., Li, X. Y., Peng, P., and Shi, H. Z. (2020). Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-Cov-2: A Prospective Cohort Study. *The European Respiratory Journal*, 55(5), 2000524.
227. Haybar, H., Pezeshki, S., and Saki, N. (2019). Evaluation of Complete Blood Count Parameters in Cardiovascular Diseases: an Early Indicator of Prognosis?. *Experimental and Molecular Pathology*, 110, 104267.
228. Yang, A. P., Liu, J. P., Tao, W. Q., and Li, H. M. (2020). The Diagnostic and Predictive Role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients. *International Immunopharmacology*, 84, 106504.
229. Dudley, J. P., and Lee, N. T. (2020). Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and The Republic of Korea. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of The Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 863–865.

230. Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., and Klein, S. L. (2020). Impact of Sex and Gender on COVID-19 Outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*, 11(1), 29.
230. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., and Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8.
231. Haitao, T., Vermunt, J. V., Abeykoon, J., Ghamrawi, R., Gunaratne, M., Jayachandran, M., Narang, K., Parashuram, S., Suvakov, S., and Garovic, V. D. (2020). COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(10), 2189–2203.
231. Yanez, N. D., Weiss, N. S., Romand, J. A., & Treggiari, M. M. (2020). COVID-19 Mortality Risk for Older Men and Women. *BMC Public Health*, 20(1), 1742
232. Mukherjee, S., & Pahan, K. (2021). Is COVID-19 Gender-Sensitive?. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: the Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 16(1), 38–47.
233. Channappanavar, R., Fett, C., Mack, M., Ten Eyck, P. P., Meyerholz, D. K., and Perlman, S. (2017). Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 198(10), 4046–4053.
234. Klein, S. L., and Flanagan, K. L. (2016). Sex Differences in Immune Responses. *Nature reviews. Immunology*, 16(10), 626–638.
235. Schurz, H., Salie, M., Tromp, G., Hoal, E. G., Kinnear, C. J., and Möller, M. (2019). The X Chromosome and Sex-Specific Effects in Infectious Disease Susceptibility. *Human Genomics* 13:2.
236. Trouillet-Assant, S., Viel, S., Gaymard, A., Pons, S., Richard, J. C., Perret, M., Villard, M., Brengel-Pesce, K., Lina, B., Mezidi, M., Bitker, L., Belot, A., and COVID HCL Study group (2020). Type I IFN Immunoprofiling in COVID-19 Patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 206–208.e2.
237. Su, W., Qiu, Z., Zhou, L., Hou, J., Wang, Y., Huang, F., Zhang, Y., Jia, Y., Zhou, J., Liu, D., Xia, Z., Xia, Z. Y., and Lei, S. (2020). Sex Differences in Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality Among Severe Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Aging*, 12(19), 18833–18843.
238. Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., and Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8, 152.
239. Hoechter, D. J., Becker-Pennrich, A., Langrehr, J., Bruegel, M., Zwissler, B., Schaefer, S., Spannagl, M., Hinske, L. C., and Zoller, M. (2020). Higher Procoagulatory Potential but Lower DIC Score in COVID-19 ARDS Patients Compared to Non-COVID-19 ARDS Patients. *Thrombosis Research*, 196, 186–192.

240. Yazar H, Kayacan Y, Ozdin M. (2022) De Ritis Ratio and Biochemical Parameters in COVID-19 Patients. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(6):1676-1680.
241. Mera, J. R., Dickson, B., and Feldman, M. (2008). Influence of Gender on The Ratio of Serum Aspartate Aminotransferase (AST) to Alanine Aminotransferase (ALT) in Patients With and Without Hyperbilirubinemia. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(3), 799–802.
242. Raimondi, F., Novelli, L., Ghirardi, A., Russo, F. M., Pellegrini, D., Biza, R., Trapasso, R., Giuliani, L., Anelli, M., Amoroso, M., Allegri, C., Imeri, G., Sanfilippo, C., Comandini, S., Hila, E., Manesso, L., Gandini, L., Mandelli, P., Monti, M., Gori, M., Senni, M., Lorini, F. L., Rizzi, M., Barbui, T., Paris, L., Rambaldi, A., Cosentini, R., Guagliumi, G., Cesa, S., Colledan, M., Sessa, M., Masciulli, A., Gavazzi, A., Buoro, S., Remuzzi, G., Ruggerenti, P., Callegaro, A., Gianatti, A., Farina, C., Bellasi, A., Sironi, S., Fagioli, S., HPG23 COVID-19 Study Group (2021). COVID-19 and Gender: Lower Rate but Same Mortality of Severe Disease in Women-an Observational Study. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 96.
243. Lippi, G., Salvagno, G., Guidi, G. Red Blood Cell Distribution Width is Significantly Associated with Aging and Gender. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2014) 52:e197–9.
244. Tang, H., Huang, T., Jing, J., Shen, H., and Cui, W. (2009). Effect of Procalcitonin-Guided Treatment in Patients with Infections: a Systematic Review and Meta-analysis. *Infection*, 37(6), 497-507.
245. Meng, Y., Wu, P., Lu, W., Liu, K., Ma, K., Huang, L., Cai, J., Zhang, H., Qin, Y., Sun, H., Ding, W., Gui, L., and Wu, P. (2020). Sex-Specific Clinical Characteristics and Prognosis of Coronavirus Disease-19 Infection in Wuhan, China: A Retrospective Study of 168 Severe Patients. *Plos Pathogens*, 16(4), e1008520.
246. Jirak, P., Mirna, M., Van Almsick, V., Shomanova, Z., Mahringer, M., Lichtenauer, M., Kopp, K., Topf, A., Sieg, F., Kraus, J., Gharibeh, S. X., Hoppe, U. C., Fiedler, L., Larbig, R., Pistulli, R., Motloch, L. J., and Dieplinger, A. M. (2022). Gender-Specific Differences in the Intensive Care Treatment of COVID-19 Patients. *Journal of Personalized Medicine*, 12(5), 849.
247. Gao, Y. D., Ding, M., Dong, X., Zhang, J. J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y. L., Fu, W., Li, W., Liang, H. L., Cao, Y. Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H. Y., Brüggén, M. C., Van De Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., and Akdis, C. A. (2021). Risk Factors For Severe and Critically Ill COVID-19 Patients: A Review. *Allergy*, 76(2), 428–455.
248. Ramachandran, P., Gajendran, M., Perisetti, A., Elkholy, K. O., Chakraborti, A., Lippi, G., and Goyal, H. (2022). Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Frontiers in Medicine*, 8, 582403.
249. Kadel, S., and Kovats, S. (2018). Sex Hormones Regulate Innate Immune Cells and Promote Sex Differences in Respiratory Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 1653.

250. Yan, X., Li, F., Wang, X., Yan, J., Zhu, F., Tang, S., Deng, Y., Wang, H., Chen, R., Yu, Z., Li, Y., Shang, J., Zeng, L., Zhao, J., Guan, C., Liu, Q., Chen, H., Gong, W., Huang, X., Zhang, Y. J., Liu, J., Dong, X., Zheng, W., Nie, S., Li, D. (2020). Neutrophil to Lymphocyte Ratio As Prognostic and Predictive Factor in Patients with Coronavirus Disease 2019: a Retrospective Cross-Sectional Study. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2573-2581.
251. Cavezzi, A., Troiani, E., and Corrao, S. (2020). COVID-19: Hemoglobin, Iron, and Hypoxia Beyond Inflammation. A Narrative Review. *Clinical Practice*, 10 (2): 1271.
252. De Farias Lelis, D., de Freitas, D. F., Machado, A. S., Crespo, T. S., and Santos, S. H. S. (2019). Angiotensin-(1-7), Adipokines and Inflammation. *Metabolism*, 95, 36-45.
253. Ish, P., Malhotra, N., Agrawal, S., and Gupta, N. (2020). Relative Lymphocytosis in COVID-19—a Ray of Hope. *Advances in Respiratory Medicine*, 88(3), 287-288.
254. Girón-Pérez, D. A., Benitez-Trinidad, A. B., Ruiz-Manzano, R. A., Toledo-Ibarra, G. A., Ventura-Ramón, G. H., Covantes-Rosales, C. E., Ojeda-Durán, A. J., Díaz-Reséndiz, K., Mercado-Salgado, U., and Girón-Pérez, M. I. (2021). Correlation of Hematological Parameters and Cycle Threshold in Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(4), 873–880.