

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YOĞUN BAKIMDA YATAN COVID-19'LU HASTALARDA
BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ LDH, CRP, D-DİMER,
FİBRİNOJEN, TROMBOSİT, LENFOSİT DEĞERLERİNİN
HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE MORTALİTEYLE İLİŞKİSİ**

SEVİLAY ÇAĞANAY

PROF.DR. MUHAMMET FEVZİ POLAT

YOZGAT – 2022

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YOĞUN BAKIMDA YATAN COVID-19'LU HASTALARDA
BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ LDH, CRP, D-DİMER,
FİBRİNOJEN, TROMBOSİT, LENFOSİT DEĞERLERİNİN
HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE MORTALİTEYLE İLİŞKİSİ**

SEVİLAY ÇAĞANAY

PROF.DR. MUHAMMET FEVZİ POLAT

YOZGAT - 2022

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan eder, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

ADI SOYADI

...../...../.....

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YOĞUN BAKIMDA YATAN COVID-19'LU HASTALARDA BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ LDH, CRP, D-DİMER, FİBRİNOJEN, TROMBOSİT, LENFOSİT DEĞERLERİNİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE MORTALİTEYLE İLİŞKİSİ

SEVİLAY ÇAĞANAY
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MUHAMMET FEVZİ POLAT

31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde sebebi bilinmeyen pömoni vakalarının ortaya çıkması ile yeni bir Coronavirüs keşfedilmiştir. Hızla tüm dünyaya yayılan bu hastalığı Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart'ta pandemi ilan etmiştir. Aynı gün Türkiye'de ilk Covid-19 vakası görülmüştür. Dünya çapında ve ülkemizde alınan önlemler ile hastalığın yayılım hızı yavaşlatılmak istenmiştir. Ancak hastalığın yayılım hızının yüksek olması sebebiyle hastanelerde yatak dolum oranı ve mortalite artmıştır. Vaka sayılarının hala yeterli düzeyde azalmaması nedeniyle birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada amacımız yoğun bakımda yatan Covid pozitif hastaların bağımsız risk faktörleri LDH, CRP, Fibrinojen, Trombosit, Lenfosit değerlerinin hastalığın şiddetinde ve mortaliteye etkisini incelemektir.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup 1 Nisan 2019- 1 Mayıs 2020 tarihlerinde Yozgat Şehir Hastanesi yoğun bakımda yatan 75 Covid-19 hastasının laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur.

Çalışmamızda hastaların 30'u kadın (%40), 45'i erkektir (%60). Hastaların yaş ortalaması 68 ($\pm 12,53$)'dir. Hastaların 28 (%37.3)'ünde DM ve pulmoner hastalık görülmüştür. Hipertansiyon 20 (%26.6) , böbrek hastalıkları 20 (%26.6), kardiyak hastalıklar 17 (%22.6), nörolojik hastalıklar 2 (%2.6) ve tiroid hastalıklarına 2 (%2.6) hastada rastlandı. Hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ex olmadan ya da servise çıkmadan önceki LDH,D-dimer, Trombosit, Lenfosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilişkisi anlamlı bir sonuç içermektedir. CRP ve Fibrinojen değerleri arasındaki fark incelendiğinde anlamlı bir sonuç içermemektedir. Hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ile yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeden ya da servise çıkmadan önceki LDH, CRP, D-Dimer, Fibrinojen, Trombosit değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lenfosit değerleri anlamlı çıkmıştır.

2022, 56 SAYFA

ANAHTAR KELİMELEER:Covid-19, LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Lenfosit

ABSTRACT

MASTER THESIS

SEVİLAY ÇAĞANAY

INDEPENDENT RISK FACTORS OF PATIENTS IN INTENSIVE CARE BECAUSE OF COVID-19 LDH, CRP, D-DIMER, FIBRINOGEN, THROMBOCYTE, LYMPHOCYTE VALUES WITH THE SEVERITY OF THE DISEASE AND MORTALTY

**YOZGAT BOZOK UNIVERSITY
SCHOOL OF GRADUATE STUDIES**

**DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY
SUPERVISOR: Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT**

On December 31, 2019, a new Coronavirus was discovered with the emergence of pneumonia cases of unknown cause in Wuhan, China. The World Health Organization declared this disease, which spread rapidly all over the world, as a pandemic on March 11. On the same day, the first Covid-19 case was seen in Turkey. With the measures taken around the world and in our country, it was aimed to slow down the spread of the disease. However, due to the high rate of spread of the disease, service occupancy and mortality have increased in hospitals. Many studies are needed because the number of cases still has not decreased sufficiently. Our aim in the study is to examine the effects of independent risk factors LDH, CRP, Fibrinogen, Platelet, Lymphocyte values on the severity of the disease and mortality in Covid positive patients hospitalized in the intensive care service.

Our study is a retrospective study and was created by evaluating the laboratory parameters of 75 Covid-19 patients hospitalized in the intensive care service of Yozgat City Hospital between April 1, 2019 and May 1, 2020.

In our study, 30 (40%) of the patients were female and 45 (60%) were male. The mean age of the patients was 68 (± 12.53). DM and pulmonary disease were seen in 28 (37.3%) of the patients. Hypertension was found in 20 (26.6%), kidney diseases in 20 (26.6%), cardiac diseases in 17 (22.6%), neurological diseases in 2 (2.6%) and thyroid diseases in 2 (2.6%) patients. The difference between the first blood taken in the intensive care unit and the LDH, D-dimer, Platelet, and Lymphocyte values before they died or went to the service has a significant relationship with mortality. When the difference between CRP and Fibrinogen values is examined, there is no significant result. There was no significant difference between the duration of the patients' stay in the intensive care unit, the first blood taken in the intensive care unit, and the LDH, CRP, D-Dimer, Fibrinogen, and Platelet values before they died or went to the service. Lymphocyte values were significant.

2022, 56 PAGE

KEYWORDS: COVID-19, LDH, CRP, D-dimer, Platelet, Lymphocyte

İÇİNDEKİLER

Tez Onay Sayfası.....	ii
Tez Beyanı.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	V
Önsöz.....	Vi
İçindekiler.....	Vii
Tablolar Listesi.....	İx
Resimler Listesi.....	X
Simgeler ve Kısaltmalar Listesi.....	Xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL (KURAMSAL, KAYNAK) BİLGİLER.....	4
2.1. Covid-19 Tanılaması	4
2.2. Covid-19 Epidemiyolojisi	4
2.3. Covid-19 Virolojisi	5
2.4. Covid-19 Bulaş Yolları	6
2.5. Covid-19 Klinik Bulgular	8
2.6. Covid-19 Bağışıklaması	9
2.7. Covid-19 Tedavisi	11
2.7.1. Remdesevir	12
2.7.2. Hidroksiklorokin	12
2.7.3. Favipiravir	12
2.7.4. Azitromisin	12
2.7.5. Lopinavir/ Ritonavir.....	13
2.7.6. Destek tedavileri	13
2.7.6.1. İmmün Plazma	13
2.7.6.2. İnterlökin-6 (IL- 6) Antagonistleri	13
2.7.6.3. Kortikosteroidler	14

2.8. Covid-19 Tanılamasında Kullanılan Bazı Biyobelirteçler	14
2.8.1. LDH	14
2.8.2. CRP	14
2.8.3. D-dimer	15
2.8.4. Fibrinojen	16
2.8.5. Trombosit	16
2.8.6. Lenfosit	17
3. (MATERYAL ve) YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR.....	32
8. EKLER	46
EK 1.....	46
EK 2	46
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Covid-19 İçin Aşı Adaylarının Örnekleri	11
Tablo 4.1. Tüm Hastaların Demografik Özellikleri Ve Ek Hastalıkları	19
Tablo 4.2. Demografik Veri ve Ek Hastalıkların Ölen Ve Sağ kalan Hastalarda Dağılımı	21
Tablo 4.3. LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit, Lenfosit Değerlerinin Ölen ve Yaşayan Hastalarda Mortaliteye Etkisi.....	22
Tablo 4.4. Ek Hastalıkların Laboratuvar Değerlerinde Mortaliteye Etkisi.....	24
Tablo 4.5. Hastaların Yoğun Bakımda Kalma Süresi.....	24
Tablo 4.6. Laboratuvar Dğerlerinin Yoğun Bakımda Yatış Süresine Etkisi.....	25

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 2.1. Covid-19'un Yapısı	5
Resim 2.2. Covid-19 Bulaş Yolları	7



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
µg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
Kısaltmalar	
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Food and Drug Administration
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ICTV	: Uluslararası Virüs Taksonomisi
IL-6	: İnterlökin-6
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS- CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs
MRNA	: Mesajcı RNA
PCR	: Real- Time Polymerase Chain Reaction
PE	: Pulmoner Emboli
RNA	: Ribonükleik Asit
SARS- CoV	: Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
SARS- CoV-2	: Severe Acute Respiratory Sendrome- Coronavirüs
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü

1. GİRİŞ

Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) salgınlarından sonra Çin'in Wuhan bölgesinde Aralık 2019'da başlayan ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ismi verilen yeni tip bir koronavirüsün sebep olduğu pnömoni salgını tüm dünyaya yayılmıştır (Mattiuzzi ve Lippi, 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığı COVID-19 olarak isimlendirmiştir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) de bu virüsü şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-COV-2) olarak duyurmuştur (Jagtap, More ve Jhan, 2020).

Gelen ilk raporlarda yayılım hızının yüksek olduğu düşünülen SARS-CoV-2'nin epidemiyeye yol açacağı düşünülmüştür (Cascella vd., 2020; Li vd., 2020; Velavan ve Meyer, 2020; Zhao vd., 2020). Ancak Çin'den gelen salgın raporunda 80.000'den fazla enfekte kişi bildirilmiştir. DSÖ 28 Şubat 2020'de salgının epidemiyeye tehdidinin çok yüksek seviyeye geldiğini vurgulamıştır. Çin'den başka 114 ülkenin salgın raporlarında yayılımın çok yüksek olduğu ve 4 binden fazla ölüm bildirilmiştir. Bu raporlarla DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde Covid-19'u pandemi ilan etmiştir (Cascella vd., 2020; Rothan ve Byrareddy, 2020).

Covid-19 salgını hızla yüzlerce ülkeye ve 6 kıtaya birden yayılarak koronavirüslerin neden olduğu ilk pandemi olmuştur. Ülkemizde ilk vakanın 11 Mart 2020'de tespit edilmesiyle salgın etkisini hala sürdürmektedir (Dikmen, Kına, Özkan ve İlhan, 2020).

Koronavirüsler insanlar ve hayvanlarda solunum yollarında hastalık yapan virüslerdir (Karaca, 2020). Bulaşma şekli ilk olarak Wuhan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda hayvandan insana geçmesiyle başlamıştır. Fakat artan hasta sayıları ile hastaların sadece bu döngüyle hastalığa yakalanmadığı düşüncesi güç kazanmıştır. Virüsün insandan insana bulaşabildiği ve semptomatik kişilerin Covid-19'un yayılmasında ana etken olduğu tespit edilmiştir. Semptomlar ortaya çıkmadan önce bulaşma olasılığı çok düşük de olsa görülmektedir. Asemptomatik bireylerin de virüsü bulaştırdığına dair bazı düşünceler mevcuttur (Cascella vd., 2020; Rothan ve Byrareddy, 2020).

Covid-19'un da diğer solunum yolu hastalıklarında olduğu gibi solunum damlacıkları yoluyla bulaştığı düşünülmektedir (Cascella vd., 2020). SARS-CoV-2

virüsünün havada 3 saat asılı kalabileceği belirtilmiştir (Van Doremalen vd., 2020). Bulaştırmacılık süresi tam olarak bilinmemektedir. Semptomların başlamasından bir veya iki gün önce başlayıp, semptomların bitmesiyle sona erdiği düşünülmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Covid-19'un bilinen yaygın semptomları ateş, öksürük, dispne'dir. Bağı ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, tat ve koku kaybı gibi belirtilerle hastaneye başvuranlarda olmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Covid-19 salgını hızla tıbbi tedavi gerektirecek şekilde yayılmış ve hastanelere kısa sürede olağandışı hasta yatışları gerçekleşmiştir. Bu durum hemşire ve hekimler başta olmak üzere bütün sağlık profesyonellerinin iş yükünü önemli ölçüde arttırmıştır (Wang vd., 2020).

Covid-19'un bulaştırmacılığının hızla devam etmesi sebebiyle hastane ve ülke kaynaklarının etkili bir şekilde kullanılması için ve hastalığın prognozunun kötüye gidebileceği yüksek riskli hastaları öngörebilmek için bazı belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (Alkhatip vd., 2021). Hastalığın tanısı için mikrobiyolojik ve radyolojik bulgular incelenirken hastalığın gidişatı ve takibinde hematolojik ve biyokimyasal testler kullanılır (Gürsoy Doruk, Örmən ve Tuncel, 2021). Hastaların prognozunu kötüye gitmesini engellemek ve ölüm oranını azaltmak için kritik hastalar erken fark edilmeli, zamanında ve doğru tedaviye başlanmalıdır (Li vd., 2020).

Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu Covid-19 Çalışma Grubu'na göre enfeksiyona bağlı doku-organ hasarının tanısında, prognozu kötü olan hastayı fark etme yada enfeksiyonu hafif düzeyde atlatacak hastaları belirlemede biyokimyasal ve hematolojik testlerin faydalı olacağı önerilmiştir (Thompson vd., 2020).

Covid-19 acil servise başvuranlarda en güvenilir testin RT-PCR olmasına karşın sonuç süresinin uzun olması sebebiyle hızlı karar vermeyi engelleyebilmektedir. Hasta yatış kararının hızla verilmesi için bir veya birden fazla testin sonucu birlikte değerlendirilmelidir. Acil servise başvuran Covid-19 hastalarının %58,3'ünde C-reaktif protein(CRP) yüksekliği, %57'sinde Laktat Dehidrogenaz(LDH) yüksekliği görülmüştür (Cheng vd., 2020).

Hollanda’da yapılan bir çalışmada “corono score” adlı bir skalayla yaş, cinsiyet, CRP, Ferritin, LDH, Lenfosit sayısı, Nötrofil sayısı ve akciğer röntgeniyle hastaların pozitif veya negatif ayrımını yapmada kullanmışlardır (Kurstjens vd., 2020).

Covid-19’un bir hastada prognozunu kötüye gittiğini gösteren önemli bir mekanizma da hastalığın koagülopatiler ile ilerlemesidir. D-dimer ve Fibrinojen değerleri hiperkoagülasyonun en önemli belirteçleridir. Literatürde acilde bakılan D-dimer ve Fibrinojen değerlerinin mortaliteyi belirlemede etkili olduğu görülmüştür (Küçükceran, Ayrancı, Girişgin ve Koçak, 2021). Ayrıca protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin (aPTT), trombosit sayısında azalma görülmektedir (Chen vd., 2020).

Bu çalışmamızda yoğun bakıma kabul edilen hastaların LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit ve Lenfosit değerlerinin mortalite için bir biyobelirteç olarak öngörüdeki etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın sınırlılıkları retrospektif olması, tek merkezli olması ve katılımcı sayısının az olmasıdır.

2. GENEL (KURAMSAL, KAYNAK) BİLGİLER

1. COVID-19 TANILAMASI

Covid-19 virüsünden şüphe edilen hastalardan burun, boğaz ve trakeadan sürüntü örnekleri alınmalıdır. Bu sürüntü örneği PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) olarak adlandırılmıştır ve bu test gelişmiş laboratuvarlarda yapılabilmektedir. Nefes almada zorluk, düşmeyen ateş gibi prognozu kötüye giden hastalarda diğer bakteriyel veya viral enfeksiyonları ekarte etmek için PCR testi hekim tarafından istenebilir. Fakat her grip olan kişiden bu test alınmamalıdır. Bazı kan testlerinde Covid-19'la ilgili ipuçları bulunabilir. Vakaların 2/3'ünde lenfositlerde azalma (lenfopeni), yarısında ise eozinopeni bulunmaktadır (Karcıoğlu, 2020). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Ulusal Viroloji Laboratuvarı tarafından koronavirüs tanı kiti geliştirilmiştir. Ayrıca bazı serolojik testlerin yapılması (Eliza ya da IgM/IgG hızlı antikor testleri) Covid-19 tanılmasında yardımcı olabilir (Özlü ve Öztaş, 2020).

Hastalığın erken döneminde PCR testleri negatif sonuçlanabilir. Bu hastalarda BT bulguları, tanılama yapmak için önemli bir rol oynar (Kang, Li ve Zhou, 2020). Yapılan bir çalışmada BT'nin Covid-19 tanılmasında %98, PCR'ın erken dönemde %71 duyarlı olduğu saptanmıştır (Fang vd., 2020). Akciğer röntgeninde bir sorun görülmediği durumlarda Covid-19 pnömonisinin olmadığı düşünülemez. Çünkü hastalığın erken döneminde akciğerde oluşan sınırlı tutulumlar röntgende görülmeyebilir (Kanne, Little, Chung, Elicker ve Ketai, 2020). Akciğer grafisi düşük doz radyasyon, taşınabilir cihazlarla hasta başında uygulanarak, hastaların radyoloji ünitesine taşınması sırasında oluşabilecek bulaştırmacılığa engel olması sebepleriyle daha yaygın olarak tercih edilir (Cömert ve Kırıl, 2020).

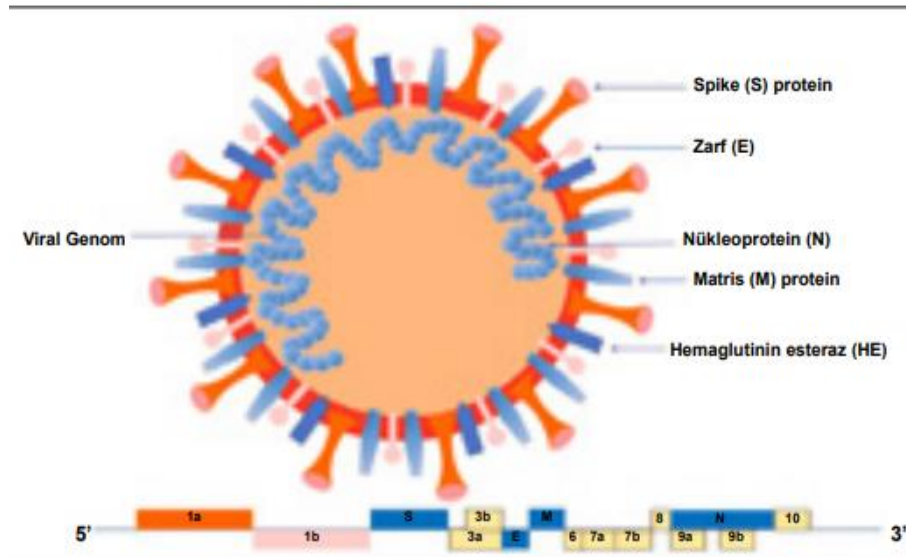
2. COVID-19 EPİDEMİYOLOJİSİ

31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında daha sık rastlanan hastalarda ateş, dispne, tomografide bilateral akciğer infiltrasyonu ile uyumlu belirtiler görülmüştür. Çin'in Covid-19 raporuna göre en çok ölümler ileri yaşlı hastalarda veya kronik hastalığı bulunan vakalarda olmuştur (Sağlık Bakanlığı, 2020). 7 Ocak 2020'de insanlarda görülmeyen yeni bir koronavirüs (2019 n-CoV) olarak tanımlanmışlardır. 2019 n-CoV, SARS CoV'e benzer olması nedeniyle SARS CoV-2 olarak isimlendirilmiş, hastalığın adı Covid-19 kabul edilmiştir. 30 Ocak'ta DSÖ bu hastalığı

“Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu” olarak nitelendirmiştir. 11 Mart’ta hızla tüm dünyaya yayılması sebebiyle pandemi ilan edilmiştir (Buran ve Dikmen, 2021). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısını 22 Ocak’ta yapmıştır. Türkiye’deki İlk Covid-19 vakası 11 Mart’ta görülmüştür (Sağlık Bakanlığı, 2020). DSÖ verilerine göre 12 Nisan 2022 itibariyle Covid-19 virüsünün 497.960.492 kişiyi enfekte ettiği, 6.181.850 kişinin doğrudan ölümüne sebebiyet vermiştir. 4 Nisan 2022 tarihi itibariye 11.250.782.214 doz aşı uygulaması yapılmıştır. Nisan 2022 itibariyle en çok Covid-19 vaka ve ölümün görüldüğü 3 ülke Amerika (79.647.331 vaka, 978.118 ölüm), Hindistan (43.036.928 vaka, 521.710 ölüm) ve Brezilya (30.152.402 vaka, 661.258 ölüm)’dır. Ülkemizde 12 Nisan 2022 itibariyle 14.965.867 vaka görülmüştür. 98.437 hasta Covid-19 nedeniyle vefat etmiştir. 4 Nisan 2022 itibariyle 147.070.173 doz aşı uygulanmıştır (WHO, 2022)

3. COVID-19 VİROLOJİSİ

Coronavirüsler zarf yapısına sahip RNA virüslerindendir. Nükleokapsidi saran zarftan çubuksu uzantılar şeklinde görünen Spike(S) mikroskop ile incelendiğinde güneşin etrafındaki ışık halkası gibi görünmektedir. Bundan dolayı Latince’de taç isminin karşılığı olan ‘korona’ kelimesi ile bağdaştırılarak koronavirüsler olarak adlandırılmıştır (Shereen, Khan, Kazmi, Bashir ve Siddique, 2020). Resim 1.1. de Covid-19’un yapısı gösterilmiştir.



Resim 1.1. Covid-19’un yapısı (Tekol, 2020).

Coronavirüsler insanlarda hafif klinik semptomlarla ortaya çıkabildiği gibi SARS ve MERS salgınlarındaki gibi ciddi enfeksiyonlara da sebep olabilen bir virüstür (Sağlık

Bakanlığı, 2020). Covid 19' a sebep olan SARS- CoV-2(Severe Acute Respiratory Sendrome-Coronavirus) 30 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bir hastanede 3 hastadan alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında tespit edilmiştir (Li vd., 2020).

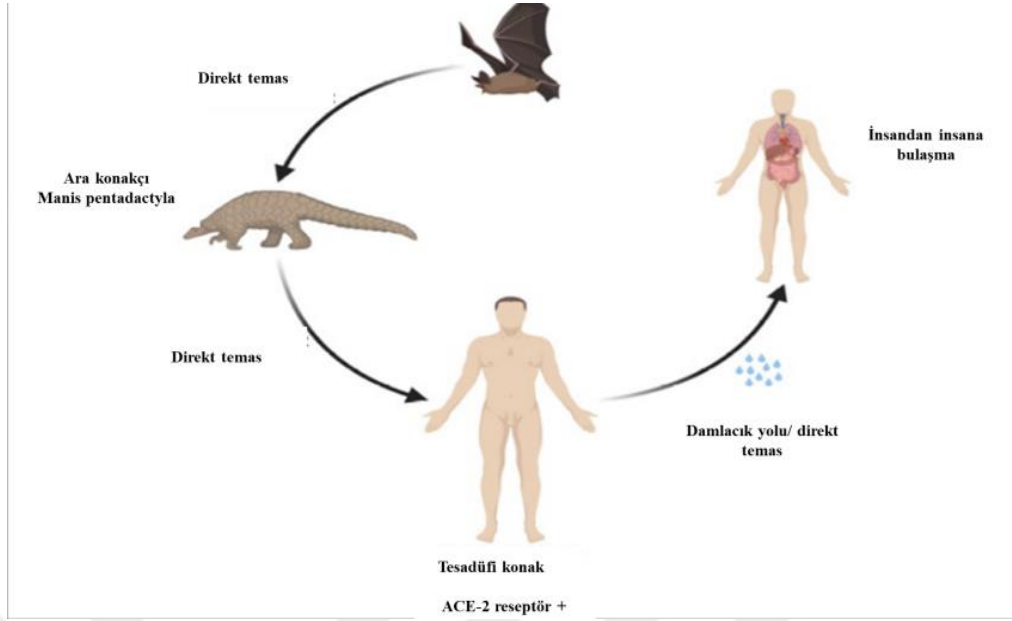
Coronavirüsler tek zincirli, segmentsiz, pozitif polariteli *Coronaviridae* ailesine mensup RNA virüslerindendir (Su vd., 2016). Coronavirüsler insanları enfekte edebildiği gibi bazı hayvanları da enfekte edebilirler. Bu hayvanlardan bazıları yarasa,kedi,kuş,köpek olarak örneklendirilebilir (Lu vd., 2020).Yapılan araştırmalar ile SARS- COV'un misk kedilerinden, MERS- COV'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara geçerek enfeksiyon oluşturduğu keşfedilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Geçmiş yıllarda Coronavirüslerin sadece hayvanları enfekte ettiği düşünülmekteydi. 1965 yılında ilk defa bir hastanın burun boşluğunda tespit edilmesiyle insanları da enfekte ettiği ortaya çıktı (Tyrrell ve Bynoe, 1965).

Coronaviridae ailesinin 4 alt çeşidi vardır, bunlar: alfakoronavirüs, betakoronavirüs , deltakoronavirüs, gamakoronavirüstür. Bu alt çeşitlerin hepsi farklı konaklarda yaşayabilmektedir (Zhang vd, 2020). Alfakoronavirüslerde bulunan HCoV-229E, HCoV-NL63, ile betakoronavirüslerden HCoV-OC43 insalarda eser miktarda solunum yolu enfeksiyonuna sebep olur. Betakoronavirüslere ait diğer bir çeşit olan HCoV-HKU1 insanlarda pnömoniye neden olur. Çalışmalarda SARS-CoV 2 nin betakoronavirüslerle yakın genomlara sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Chen, Liu ve Guo, 2020; Andersen, Rambaut, Lipkin, Holmes ve Garry, 2020).

4. COVID-19 BULAŞ YOLLARI

Covid-19 hastalığı başlıca damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Enfekte bireylerin öksürük veya hapsırma ile etrafa saçılan damlacıklara sağlıklı bireylerin teması sonrası ellerini ağız, göz veya burun mukozasına götürmesi ile de bulaşabilmektedir. Asemptomatik bireylerin solunum yolu mukozalarında virüs olabileceğinden bu kişilerde bulaştırıcıdır (Sağlık Bakanlığı, 2020). Covid-19'un hayvanlardan insanlara bulaş zinciri Resim 2.2. de verilmiştir.



Resim 2.2. Covid-19 Bulaş Yolları (Akbıyık ve Avşar, 2020).

Hastalardan alınan tam kan, serum, idrar ve dışkı örneklerinde virüsün varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada pediatrik hastaların dışkılarında bir ay boyunca virüsün bulunabildiği tespit edilmiştir (Young vd., 2020; Jiehao vd., 2020). Virüsün fekal-oral yolla bulaşın bildirimi henüz yapılmamıştır. Vajinal sürüntü, sperm veya anne sütünde virüse rastlanmamıştır (Sağlık Bakanlığı, 2020). Yapılan bir çalışmada bakır yüzeylerde 4 saat, karton üzerinde bir gün, plastik ve çelik üzerinde 3 güne kadar virüsün aktifliğini koruduğu görülmüştür (Van Doremalen vd., 2020). Koronavirüsler dış ortamlarda dayanıklı olması ortamın sıcaklığı, nemi, bulaştığı yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Ancak virüsün cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktifliğini kaybettiği genel olarak kabul edilen bir görüştür (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Çin’de yapılan bir çalışma da Covid-19 virüsünün kuluçka süresinin ortalama 6.4 gün (2,1 ile 11,1 gün) olduğunu bulmuştur. Aynı çalışmada bazı olgularda inkübasyon süresinin 14 güne kadar uzayabildiği gözlenmiştir (Backer vd., 2020). Koronavirüslerin bulaştırıcılık süresi tam olarak bilinemediği gibi semptomatik dönemden 1 veya 2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla bulaştırıcılığının bittiği tahmin edilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Koronavirüs hastalığı kadın ve erkekler olmak üzere 2 cinsiyeti de etkilemektedir. Literatüre göre Covid-19 virüsünden erkekler daha çok etkilenmektedir (Güneysu vd., 2020; Rodriguez-Morales vd., 2020). Kadınlarda doğuştan gelen X kromozomu ve cinsiyet

hormonlarının etkisiyle kadınların viral hastalıklara yakalanma oranı erkeklere göre daha düşüktür (Jaillon, Berthenet ve Garlanda, 2019). Covid-19'un erkeklerde daha sık görülmesi diğer hastalıklarda olduğu gibi erkeklerde daha kolay ve hızlı bulaşması ve erkeklerin ömürlerinin daha kısa olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Jin vd., 2020)

SARS-Cov-2'nin bulaşma riski bireysel faktörler, maruz kalma süresine, önlemlerin alınıp alınmamasına göre farklılık gösterir. Eşlik eden ikincil enfeksiyon ev halkı arasında, sağlık çalışanları arasında gerekli önlemlerin alınmadığı durumda gelişebilir (Şirin ve Özkan, 2020).

5. COVID-19 KLİNİK BULGULAR

Koronavirüsler hayvan ve insanlarda üst solunum yolunu enfekte edebilen virüslerdir (Karaca, 2020). İngiltere'de Docherty ve arkadaşlarının (2020) yaptığı geniş bir kohort çalışmasında en sık görülen belirtilerden öksürük(%70) olup, bunu ateş (%69) ve dispne (%65) takip etmiştir. Aynı çalışmada Covid-19 belirtilerini 3 grupta kümelemişlerdir. Bunlar: Solunum (öksürük, balgam, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kulak ağrısı ve göğüs ağrısı), sistemik(miyalji, eklem ağrısı ve yorgunluk),enterik (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal) olarak sınıflandırılmıştır (Docherty vd., 2020). Çin'de yapılan 72.314 kişiyle yapılan bir çalışmada 80 yaş ve üzeri olan hastalarda gençlere göre tablonun daha ağır olduğu ve mortalitenin 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Wu ve McGoogan, 2020). İspanya'da yapılan bir çalışmada 375 hastanın üzerinde Covid-19'un bıraktığı cilt tutulumları prospektif olarak araştırılmıştır. Bu hastaların üzerinde görülen cilt döküntülerini beşe ayırmışlardır. %47 'si makülopapüller döküntü, %19'u akral eritem, %19'u ürtikeral eritem, %9'u diğer veziküler döküntüler, %6'sı da nekroz veya livedodur (Galvan Casas vd., 2020). Yapılan bir araştırmada Covid-19'a yakalanan erkeklerin kadınlara göre hastalığı daha ağır atlattığı bulunmuştur. Aynı çalışmada ölen hastaların %64.9'unda eşlik eden bir kronik hastalık (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, KOAH vb.) bulunmuştur (Jin vd., 2020).

Hastaneye yatışı yapılan Covid-19 pozitif vakalarda lenfopeni, aminotransaminazlarda ve laktat dehidrogenazda yükselme, ferritin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızlarında yükselme gözlemlenmiştir (Cai vd., 2020). CRP, interlökinler, tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler de olmak üzere birçok inflamatuvar belirteçler Covid-19 vakalarında artma eğilimindedirler. Rutin yapılan

kan testlerinin yanında hastalarda sitokin testlerinin de uygulanması enfeksiyonun ilerleyişini gözlemlemek için fayda sağlayabilir (Doruk, Örmən ve Tuncel, 2021). Yuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır şiddetli gruptaki vakalar, hastaneye yatışın 3.gününden itibaren orta şiddetli vakalara göre daha yüksek IL-6 ve LDH seviyelerinin olduğunu bulmuştur. Bu hastaların CRP ve IL-6 değerlerinde şiddetli bir yükselme görülmüş sonrasında iki grupta da 6 ve 9.günler arasında anlamlı bir düşme eğilimi göstermiştir (Yuan vd., 2020). Cheng ve arkadaşlarının (2020) yaptığı bir metaanaliz çalışmasında şiddetli hastalar şiddetli olmayanlara göre, ölen hastaların yaşayan hastalara göre yüksek ferritin düzeylerine sahip olduğu görülmüştür (Cheng vd., 2020). Çin’de yapılan retrospektif bir çalışmada ölen hastaların D-dimer düzeyleri yaşayan hastalara göre 9 kat fazla görülmüştür. Çalışmada D-dimer değerinin 1 µg/ml’den yüksek olması hastalığın prognozunu kötüye gittiğini göstermiştir (Xu vd., 2020).

Literatüre göre akciğer röntgeninin Covid-19 pnömonisini kesin olarak göstermesi düşük bir ihtimaldir (%30-%60) (Ye, Zhang, Wang, Huang ve Song, 2020). Covid-19 pnömonisinde bazı tipik bulgular bilgisayarlı tomografide görülebilir (Xu vd., 2020). Toraks BT’de Covid-19 pnömonisi için bilateral, çoğunlukla alt loblarda lokalize buzlu cam görünümü spesifiktir. Radyolojik bulgulardaki değişkenlere göre hastalığın evresi tahmin edilebilir. Hastalığın başlangıcından 0-4 gün arasındaki erken evrede tek taraflı veya bilateral alt loblarda subplevral buzlu cam görünümü yaygındır. 5 ve 8. günler arasındaki progresyon evresinde enfeksiyon şiddetlenmeye başlar, toraks BT’de kaldırım taşı görünümü, bilateral multilober dağılımlı buzlu cam görünümü ve konsolidasyon gözlenir. Hastalığın tepe evresi yani 9-13.günlerde akciğerdeki tutulum en yüksek seviyeye ulaşır konsolidasyon yoğun şekilde gözlenir. 14.günden sonra konsolidasyonun absorbe olmasıyla yoğun buzlu cam görünümü bulunur (Akçay, Özlü ve Yılmaz, 2020).

6. COVID – 19 BAĞIŞIKLAMASI

Aşılar antijen gibidirler ama vücutta hastalık etkisi yaratmazlar. Patojenlerin etkilerinin fiziksel, kimyasal, biyolojik yollarla zayıflatılmış veya öldürülmüş haliyle yapıldığı için etkili immün yanıtı uyarma kabiliyetini de korumaktadır (Ho, 2013).

Dünya tarihinde suların temizlenmesi ve aşılama halk sağlığına ve uluslararası toplum sağlığında önemli rolü olan etkenlerdir. Enfeksiyon hastalıkları dünya çapında her yaşta insan sağlığını etkileyebilmektedir ve ülkelere mali yükü çok fazla olmaktadır. Enfeksiyon hastalıklarını önleme ve tedavi için son zamanlarda yeni ilaçlar geliştirilmiş ve

büyük başarılar sağlanmıştır. Halk sağlığının temel hedefi olan “hastalanmamak” ilkesi ile enfeksiyon hastalıklarından korunmada en etkili yöntem aşılamalardır (Erkekoğlu, Köse, Balcı ve Yürün, 2020).

Covid-19 virüsünün yayılım hızı dikkate alındığında yayılımın durması için toplumun %60-72’sinin aşılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bütün dünya üzerinde sağlık sistemini oldukça zorlayan ve sosyoekonomik hayatı kesintiye uğratan pandeminin kontrol edilmesi ve sonlandırılabilmesi için acilen geliştirilen aşılar ihtiyaç duyulmaktadır (Yavuz, 2020).

Bir aşının geliştirilmesinin maliyeti 200-500 milyon dolar arasındadır ve ortalama 5-18 yıl sürmektedir (Kis, Shattock, Shah ve Kontoravdi, 2019). Fakat Covid-19 gibi bir pandemide aday aşı için ülkelerin benzeri görülmemiş finansal kaynak ayırması oldukça normaldir (Yavuz, 2020).

Covid-19 aşısını üretmek için nükleik asit temelli aşılar (mRNA ve DNA aşıları), inaktif virüs aşıları, vektör aşıları, protein temelli aşılar ve virüs benzeri partikül aşıları, canlı attenue virüs aşıları denenmektedir (Callaway, 2020).

DSÖ verilerine göre 30 Mart 2022 tarihi itibarıyla dünya genelinde toplam 11.054.362.790 doz aşı uygulanmıştır (WHO, 2022). Covid-19 virüsü ile ilgili aşı çalışmaları hız kesmeden devam etmektedir. Çeşitli ülkelerde kullanım onayı almış ve Faz-3 çalışmalarında yüksek düzey etkinliğe sahip aşılardan (Pfizer/Biontech, Moderna, Oxford/Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Sputnik V, Coronovac) ne kadar etkili olacağı varyant virüslere karşı olan etkinlikleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Bazı Covid-19 aşıları Tablo 1.1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Covid-19 İçin Aşı Adaylarının Örnekleri (Kaya, 2021)

Aşı Türü	Örnek Üretici Kurum ve Aşılari
İnaktif Virüs Aşısı	Sinovac (CoronaVac), Sinopharm, Bharat/Biontech (Covaxin)
mRNA Temelli Aşılar	Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA1273)
DNA Temelli Aşılar	Osaka Üniversitesi, Ege Üniversitesi
Vektör Aşıları	Astra Zeneca/Oxford, Gamelaya Enstitüsü (Sputnik V), Johnson & Johnson, CanSino
Protein Alt Ünite Aşıları, Virüs Benzeri Partikül Aşıları	Novavax, VBI Vaccines, Medicago, SpyBiotech
Canlı Attenuate Virüs Aşıları	Codegenix

7. TEDAVİSİ

Covid-19'un tedavisinde şuan da Remdesevir dışında kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Buna karşın SARS- ve MERS-CoV tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar bilimsel olarak çalışılmaktadır. 1 Mayıs 2020'de Remdesevir adlı ilaca Food and Drug Administration (FDA) tarafından acil kullanım izni verilmiştir. Oda havasında saturasyonu % 94 'ün altındakilere, mekanik ventilasyon yada ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (ECMO) ihtiyacı olan yetişkin ve çocuk hastalarda kullanılmasına izin verilmiştir (FDA, 2020).

Aseptomatik vakalar, hafif semptomlular, pnömonisi olmayanlar, kronik hastalığı olmayan ve 50 yaşından genç hastalar evde tedavi edilebilir. Altta yatan kronik hastalığı bulunanlar, 50 yaş üzeri olgular, ağır pnömonisi olan hastalar, laboratuar testlerinde kötü prognoz belirteçleri yüksek olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi önerilir (Sağlık Bakanlığı, 2020).

7.1. REMDESEVİR

Geniş sprektrumlu antiviraldir. Ebola, SARS-CoV, MERS-CoV gibi bazı salgınlarda antiviral etkinliği görülmüştür. Viral RNA transkripsiyonunu hızlı sonlandırdığı düşünülmektedir (Sheahan vd., 2020).

Remdesevirin önerilen tedavi dozu mekanik ventilasyona bağlı hastalar ve ECMO hastaları için ilk 2 gün 200 mg, sonrasında 10 gün 100 mg'dır. Ağır olmayan hastalarda 5 gün tedavi önerilmektedir (EMA, 2020).

7.2. HİDROKSİKLOROKİN

HIV, Hepatit C, Ebola, SARS CoV, MERS CoV ve Covid-19 virüsü gibi birçok virüse karşı antiviral özellik gösterdiği bulunmuştur. Akciğerler dahil olmak üzere bütün vücutta etkili bir ilaçtır. İlaç hem hücre girişinde hem de girdikten sonra etki etmektedir (Wang vd., 2020).

Hidroksiklorokinin önerilen tedavi dozu 400 mg 2x1 yükleme dozu sonrası 200 mg 2x14 gün olarak uygulandığında diğer tedavi doz önerilerine göre daha etkin bulunmuştur (Yao vd., 2020).

İlacın etkisinin sınırlı olması ve ciddi yan etkilerinin olması sebebiyle kullanımı kısıtlı olmuştur. İlacı tek başına kullanma ya da bazı antibiyotiklerle kombine kullanımı QT uzaması veya ventriküler taşikardiye sebebiyet vermektedir. Bu tedaviyi alan hastalarda yakın takip önemlidir. Hastaların bazal EKG'si çekilerek QT ölçümü yapılmalıdır (Atalay ve Ersan, 2020).

7.3. FAVİPİRAVİR

Bazı Asya ülkeleri bu ilacı influenza virüsünde kullanmaktadır. İnfluenzadan başka arena-, bunya-, flavi- ve filovirüsler, ebola gibi virüslere karşı antiviral özellik göstermiştir (Bhimraj vd., 2020).

Türkiye'de önerilen dozu prognozu kötüye giden veya pnömonisi olan vakalarda ilk gün 2x1600 mg sonraki diğer 4 gün 2x600 mg olarak düzenlenmiştir (Mutlu, Uygun ve Erden, 2020).

7.4. AZİTROMİSİN

Çoğunlukla hidroksiklorokinle kullanılan bir antibiyotiktir. Tedavi dozu 1.gün 500 mg, sonraki 4 gün 250 mg olarak önerilmektedir (Molina vd., 2020).

7.5. LOPİNAVİR/RİTONAVİR

HIV/AIDS tedavisinde proteaz enzimlerinin işlevini inhibe etmiştir. Bu enzim coronavirüsün poliprotein oluşumunda önemli bir enzimdir. Bu yüzden Covid-19 tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada 199 hasta 14 gün boyunca klasik tedavi alan hastalarla kıyaslanmıştır. 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunamadığından bu ilaca olan umut azalmıştır (Sheahan vd., 2020).

7.6. DESTEK TEDAVİLERİ

Hastalığın ilk 5-7 günü içinde tedavi olması amacıyla etkinliği kanıtlanmayan antiviraller verilir. Büyük çoğunlu bu ilaçlarla tedavi edilebilirken yaklaşık olarak %15’inde şikayetler artar veya hastaların kan serum değerlerinde hastalığın şiddetlendiğini gösteren değişiklikler olur. Bu 5 ila 10 gün süren dönemde hastalarda Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) yani sitokin fırtınası gelişebilir. Bu sendromla birlikte hastaların proinflamatuvar sitokinlerinde artış, immün yetersizlik ve doku hasarı gelişir (Atalay ve Ersan, 2020).

7.6.1. İMMÜN PLAZMA

İyileşen kişilerin kanlarından alınan plazmayla pasif bağışıklık sağlayarak enfeksiyonu önlemede ve tedavide yararlı olabileceği düşünülmüştür. Plazmada bulunan antikorlar organ hasarını azaltabilir ve patojenlerin üremesini durdurabilir (Atalay ve Ersan, 2020).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın hazırladığı rehber göre semptomlar ortaya çıktıktan sonra 7-14 gün içinde immün plazmanın kullanılmasını önermektedir. Sitokin fırtınasının olduğu durumlarda kullanımını uygun bulmamıştır (Sağlık Bakanlığı, 2020).

7.6.2. İNTERLÖKİN-6 (IL-6) ANTAGONİSTLERİ,

Vücutta bulunan neredeyse tüm hücrelerde IL-6 reseptörleri bulunmaktadır. IL-6 bağışıklık hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasında etkilidir. Sağlıklı bireylerin kanında IL-6 çok az miktarda bulunur. Fakat bu durum sitokin fırtınası geliştiğinde ciddi ölçüde artar (Uchiechowski ve Dempke, 2020). IL-6 reseptörleriyle sitokinlerin kendilerini durdurması için bazı ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlara örnek olarak Tocilizumab, sarilumab, situximab verilebilir. Hastalarda IL-6 düzeyinin artması hastalığın şiddetinin arttığını gösterir (Liao vd., 2020).

7.6.3. KORTİKOSTEROİDLER

SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür. Kortikosteroidlerin etkisini araştıran çalışmalarda ilacın türü, uygulama dozu, başlama zamanı gibi durumlar farklılık gösterebilmektedir. Bu yüzden elde edilen veriler birbirleriyle uyuşmamaktadır. Bu yüzden tedavide hasta bazlı düşünmeli, riskler ve faydaları dikkatli düşünülmelidir. Çin Covid-19 tanı ve tedavi kılavuzu “hastanın solunum sıkıntısı ve akciğer görüntüsü incelenerek metil-prednizolon 1-2mg/kg/gün 3-5 gün veya daha az uygulanabilir” olarak yayınlamıştır (Shang vd., 2020).

8. COVID-19 TANILAMASINDA KULLANILAN BAZI BİYOBELİRTEÇLER

8.1. LDH

LDH vücuttaki çeşitli dokularda bulunan sitoplazmik bir enzimdir (Friedman, Chopra ve Travis, 2014). LDH hücrelerde laktatın piruvata dönüştürülmesinde rol oynar. Doku yıkımı durumunda artar. Ağır enfeksiyonlar, sepsis, bazı karaciğer hastalıkları veya kanser gibi durumlarda LDH düzeyi artmaktadır. Literatürde hücre ölümünün spesifik olmayan göstergesi olarak serum LDH düzeylerinin arttığı kanıtlanmıştır (Kolev, Uetake, Takagi ve Sugihara, 2008; Uchida, Ohya, Bessho ve Toyoda, 2009). Yapılan bir çalışmada Covid-19’da LDH için eşik değeri 210 U/L önerilmiştir (Ferrari, Motta, Strollo, Banfi ve Locatelli, 2020).

8.2. CRP

CRP, ilk bulunan akut faz reaktanıdır ve adını *Streptococcus pneumoniae*’nin C polisakkaritine bağlanmasından almıştır. Başlıca sentezlendiği yer karaciğerdir (Çayakar,2019). Sağlıklı bir insanda kanda bulunması gereken ortalama değeri 0, 8 mg/dl’dir (Pepys ve Hirschfield, 2003). CRP kadınlarda oral kontraseptif kullananlarda, sigara içenlerde, metabolik sendrom,obesite ya da diabetes mellitus gibi hastalarda normalin üstünde bulunabilir (Çayakar, 2019).Covid-19 enfeksiyonun başlangıcında CRP’nin yüksek değerlere ulaştığı bilinmektedir (Talan, 2021)

CRP seviyesinin erken dönemde artması sebebiyle, kan testlerinin en az akciğer tomografisi kadar önemli olduğu bilinmektedir.Yapılan bir çalışmada CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve granülosit/lenfosit oranı düzeyleri bilgisayarlı tomografide görünen tutulumlarla eş değer olarak artış göstermiştir (Tan vd., 2020). New York’ta 1000

hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada yoğun bakıma yatması gereken hastaların CRP düzeylerinin yataklı servislerde takip edilen hastaların CRP düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur (Argenziano vd., 2020). Başka bir çalışmada yüksek CRP düzeyinin invaziv mekanik ventilasyon oranını arttırdığı görülmüştür. Aynı çalışmada CRP düzeyinin 32,5 mg/dl üzerinde olması hastaları solunum yetmezliği gelişmesine doğru götürmektedir (Herold vd., 2020). Feng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kliniği ağırlaşan hastaların CRP düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (Feng vd., 2020). Covid-19'un tanı ve takibinde yüksek CRP düzeyleri bu çalışmalardan da anlaşılabileceği üzere bir hayli önem arz etmektedir (Çayakar, 2019).

8.3. D-DİMER

D-dimer, koagülasyon sisteminde fibrin pıhtısının yıkımıyla oluşan bir üründür. D-dimer pıhtı oluşumuyla birlikte üretilir. Ayrıca pıhtılaşma nedensiz olarak oluştuğunda yada mevcut hastalıkların bir sonucu olarak oluştuğunda D-dimer uygun olmayan trombotik olayları gösteren bir ölçüt haline gelir (Blombäck, Hessel, Hogg ve Therkildsen, 1978). Plazma fibrinojenin %2-3'lük bölümü normalde çapraz bağlı fibrin ve fibrin yıkım ürününe dönüştükten sonra yıkıldığından sağlıklı insanlarda plazmada D-dimer miktarı eser miktarda bulunur. Yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebilen D-dimer seviyesinin normal değeri 200-500 ng/ml olarak kabul edilir (Dempfle, 2005). Vücuttan dışarı atımı böbrek, karaciğer ve retiküloendotelyal sistem ile olur. Yarılanma zamanı ortalama 8 saattir (Hargett ve Tapson, 2008).

COVID-19 hastalarının yaklaşık yarısında D-dimer düzeyi yüksek seyretmiştir. Hastane içi mortalitede bağımsız bir risk faktörü olarak öngörülmüştür. D-dimer yüksekliğinin arterio-venöz pulmoner emboli ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. D-dimer değeri yüksek olan hastalarda antikoagülan tedaviye başlanmalıdır (Zhou vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada 94 Covid pozitif hasta ile 40 sağlıklı insanın pıhtılaşma fonksiyonları karşılaştırıldığında Covid-19 hastalarında D-dimer değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Han vd., 2020). Selçuk Üniversitesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada 149 COVID-19 pozitif hastanın 43'ünde D-dimer yükseliği tespit edilmiştir (Sümer vd., 2020)

8.4. FİBRİNOJEN

Fibrinojen akut faz reaktanıdır ve olası bir enfeksiyon durumunda ilk 24 saatte 3-4 katına çıkar ve 3 gün sonra en yüksek seviyeye ulaşır (Ay, Gürbilek ve Vatansev, 1998).

Pulmoner Emboli(PE) ve Derin Ven Trombozu (DVT) olan hastalarla yapılan bir çalışmada fibrinojen düzeyleri PE hastalarında daha yüksek bulunmuş, DVT hastalarında normal düzeylerde bulunmuştur. Bu durum tromboembolik olaylarda fibrinojen seviyelerinin değişkenliğini göstermiştir (Klovaite, Nordestgaard, Tybjærg-Hansen ve Benn, 2013).

Covid-19 hastalığında kötü prognoz göstergelerinden biri koagülopatidir. Covid-19'da inflamasyon artışı, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve hareketsizliğe bağlı kan akımında yavaşlama gibi bazı risk faktörlerinin pıhtılaşma sistemini etkinleştirmesi ile venöz ve arteriyel sistemde tromboza eğilim olmaktadır (Bikdeli vd., 2020; Connors ve Levy, 2020). Koagülopati Covid-19 hastalığının ağır geçmesiyle ilişkilendirilmekte, trombo-inflamasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Koagülopati, D-dimer ve fibrinojende artma, protrombin zamanı(PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTZ) ve trombosit düzeylerindeki küçük değişiklikler ile ortaya çıkar (Connors ve Levy, 2020).

Araştırmalarda Covid-19 hastalarında fibrinojen yüksekliği bildirildiği gibi fibrinolizisin tamamen durduğu ve kötü prognozla ilişkilendirilen ağır vakalarda bildirilmiştir (Al-Samkari vd., 2020; Wright vd., 2020).

8.5. TROMBOSİT

Trombositler diskoid şekilli küçük hücrelerdir. Üretildikten sonra vücutta yaklaşık olarak 7 gün yaşayabilmektedir (Hartwig, 2003; Italiano, 2003). Sitoplazma, granül ve organellerden oluşurlar, kan damarlarıyla taşınarak damar sisteminin kontrolünü sağlarlar (Hartwig, 2006).

Trombositlerin temel görevi homeostazisi sağlamaktır. Damar duvarının hasarı ile zarar gören bölgede bir tıkaç oluştururlar (Ersöz, 1997).

Covid-19 olgularında trombositopeni hastalığın ciddiyetinin önemli göstergelerindendir. 1779 kişinin incelendiği bir metaanaliz çalışmasında hastaların %55'inde trombositopeni görülmüştür (Lippi, Plebani ve Henry, 2020).

Trombositopeni mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Kemik iliği tutulumuna bağlı olduğu düşünülse de lenfosit ve hemoglobin hariç diğer hücrelerin değişmediği görülmüştür. Bunun sebebini viral enfeksiyonu engellemek için pulmoner trombüs oluşumunda kullanılmasına bağlamışlardır (Tahcil, 2020).

8.6. LENFOSİT

Lenfositler kemik iliğinde üretildikten sonra lenfoid dokularda farklılık gösteren bağışıklık sistemi hücreleridir. Bu hücreler T ve B Lenfositlerden oluşmaktadır (Aydın vd., 2015).

Genç Covid-19 hastalarında lenfopeni hastalığın şiddetli geçmesiyle oluşur. Lenfopeninin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. COVID-19 virüsünün lenfositlere etkisi ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin salınımının lenfopeniye neden olduğu düşünülmektedir (Huang ve Pranata, 2020).

Gülüm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %25,9'unda lenfopeni görülmüştür (Gülüm, Balcı, Çimen, Aslan ve Tamer, 2021).

3. (MATERYAL VE) YÖNTEM

Katılımcılar

Bu çalışmaya PCR testi pozitif çıkmış olan ve hastanın prognozuna göre yoğun bakımda tedavi gören hastalar dahil edilmiştir.

Veri Toplama Aracı

Çalışmamızın veri toplama aracı retrospektif bir çalışmadır. Hastanenin veri tabanı, veri toplama aracımızdır.

İstatistiksel Analiz

Veri tabanından elde edilen veriler öncelikle Microsoft Office 2019 programına geçirilmiştir. İstatistiksel analiz ise Statiscal Package for Social Sciences (SPSS 20.0) programında yapılmıştır. Verilerin parametrik dağılımı, Shapiro-Wilk testi ile bakılmıştır. Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler parametrik dağılan verilerde Independent Sample T-Test ve parametrik dağılmayan verilerde Mann Whitney-U Testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar için anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edilmiştir.

Yöntem

Yapılan çalışma, retrospektif çalışma türüne örnektir. Yozgat Şehir Hastanesinin veri tabanından Sağlık Bakanlığının (E-92198657-000-4234) numaralı belgesi ile gereken izinler alınmıştır. Hastalar ölen ve yaşayan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Ölen grupta hastaların yoğun bakıma giriş kanları ile ölmeden önceki son kan değerleri, yaşayan grupta yoğun bakıma giriş kanları ile yataklı servise çıkmadan önceki son kan değerlerinde LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit, Lenfosit değerleri karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 75 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo 4.1.de gösterilmiştir. Hastaların 30'u kadın (%40), 45'i erkektir (%60). Hastaların yaş ortalaması 68 ($\pm 12,53$) idi. Ek hastalıklar bakımından incelendiğinde hastaların 28 (%37.3) en sık görülen komorbiditeler DM ve pulmoner hastalıklar olmuştur. Ardından HT 20 (%26.6) hastada , böbrek hastalıkları 20 (%26.6) hastada , kardiyak hastalıklar 17 (%22.6) hastada, nörolojik hastalıklar 2 (%2.6) hastada ve tiroid hastalıklarına 2 (%2.6) hastada rastlandı.

Tablo 4.1. Tüm Hastaların Demografik Özellikleri Ve Ek Hastalıkları

Değişken	
Yaş (Yıl) (x, $\pm$ ss)	68 ($\pm 12,53$)
Cinsiyet (n,%)	
Kadın	30 (%40)
Erkek	45 (%60)
Ek hastalıklar (n,%)	
DM	28 (%37.3)
HT	20 (%26.6)
Kardiyak Hastalık	17 (%22.6)
Pulmoner Hastalık	28(%37.3)
Nörolojik Hastalık	2 (%2.6)
Böbrek Hastalığı	20 (%26.6)
Tiroid Hastalıkları	2(%2.6)

Demografik veri ve ek hastalıkların ölen ve sağ kalan hastalarda dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir. Sağ kalan hastaların yaş ortalaması 65,88($\pm 13,812$)'dir. Ölen hastaların yaş ortalaması 71,54 ($\pm 10,268$). Ölen grupta; 11 kadın (%31,4), 24 erkek hasta (%68,6) vardır. Yaşayan grupta; 19 kadın (%47,5), 21 erkek (%52,5) vardır.

Ek hastalıklar bakımından incelenildiğinde hastaların diabetes mellitus öyküleri; ölen grupta kadınlarda 5 (%45,5) kişide, erkeklerde 9 (%37,5) kişide diabetes mellitus hikayesi mevcuttur. Yaşayan grupta kadınlarda 5 (%12,5) kişide, erkeklerde 9

(%22.5)kişide diabetes mellitus bulunmaktadır. Hastaların hipertansiyon öykülerinde; ölen grupta kadınlarda 8 (%22.85) kişide, erkeklerde ise 11 (%31.42) kişi de hipertansiyon mevcuttur. Yaşayan grupta; kadınlarda 10 (%25) kişi aynı şekilde erkeklerde de 10 (%25) kişide hipertansiyon hikayesi gözlemlenmiştir.

Ölen grupta kadınlarda, 1(%2.85) kişide aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (AKH), 2(%5.71)kişide kalp yetmezliği, 1(%2.85) kişide koroner arter hastalığı gözlemlenmiştir. Erkeklerde, 1(%2.85) kişide aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (AKH), 1(%2.85) kişide kalp yetmezliği, 3(%8.57) kişide koroner arter hastalığı gözlenmiştir.Hastaların pulmoner hastalık hikayelerinde; ölen grupta kadınlarda 5(%14.28) kişide aynı şekilde erkeklerde 5 (%14.28) kişide astım gözlemlenmiştir.

Yaşayan grupta kadınlarda 9(%22.5)kişide astım gözlemlenmiştir. Erkeklerde 9 (%22.5) kişide astım gözlemlenmiştir.

Hastaların serebral hastalık öykülerinde ölen grupta 2 (%5.71) erkek hastada SVO gözlenmiştir.

Hastaların böbrek hastalıkları hikayelerinde ölen grupta kadınlarda, 2(%5.71) kişide akut böbrek yetmezliği ve 1(%2.85) kişide kronik böbrek yetmezliği mevcuttur. Erkeklerde, 7(%20) kişide akut böbrek yetmezliği ve 7(%20) kişide kronik böbrek yetmezliği mevcuttur. Yaşayan grupta kadınlarda 2(%5) kişide kronik böbrek yetmezliği mevcuttur. Erkeklerde 1(%2.5) kişide akut böbrek yetmezliği gözlemlenmiştir.

Hastaların guatr hikayelerine bakıldığında ölen grupta kadınlarda 1(%2.85) kişide guatr hikayesi mevcuttur. Erkeklerde ise guatr hikayesi mevcut değildir. Yaşayan grupta 1(%2.5)kadında guatr hikayesi mevcuttur.

Tablo 4.2. Demografik Veri Ve Ek Hastalıkların Ölen Ve Sağ Kalan Hastalarda Dağılımı

Değişken	Sağ kalan	Ölen
Yaş (Yıl) (x, ± ss)	65,88(±13,812)	71,54 (±10,268)
Cinsiyet		
Kadın (n,%)	19 (%47.5)	11 (%31.4)
Erkek	21(%52.5)	24 (%68.6)
Ek hastalıklar (n,%)		
DM	14 (%35)	14 (%40)
HT	20 (%50)	19 (%54.28)
Kardiyak Hastalık	8 (%20)	9 (%25.71)
Pulmoner Hastalık	18 (%45)	10 (%28.57)
Nörolojik Hastalık	0 (%0)	2 (%5.71)
Böbrek Hastalığı	3 (%7.5)	17 (%48.57)
Tiroid Hastalıkları	1(%2.5)	1(%2.85)

Hastaların kan tetkikleri ölen grup ve yaşayan grup olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Ölen grupta hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeden önceki son kanları kıyaslanmıştır. Yaşayan grupta ise yoğun bakımda alınan ilk kanı ile yataklı servise çıkmadan önceki son kanları karşılaştırılarak LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit ve Lenfosit değerleri hesaplanmış ve bu durumun mortaliteyle ilgisi Tablo 4. 3.de gösterilmiştir.

Hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanlarında; LDH, D-dimer, Trombosit ve Lenfosit değerleri arasında mortaliteyle ilişkisi anlamlı bir sonuç içermektedir ($p<0.05$). CRP ve Fibrinejen değerleri incelendiğinde anlamlı bir sonuç içermemektedir.

Hastaların yoğun bakımda alınan son kanları ile ölmeden ya da servise çıkmadan önceki kanlarında; LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit, Lenfosit değerleri arasında mortaliteyle ilişkisi anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.3. LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit, Lenfosit Değerlerinin Ölen Ve Yaşayan Hastalarda Mortaliteye Etkisi

	İLK KAN			SON KAN		
	ORTALAMA- LARI	TEST GÜCÜ	TEST DEĞERİ	ORTALAMA- LARI	TEST GÜCÜ	TEST DEĞERİ
LDH (u/L)	641,62 (±588,24)	2,640*	0,010*	1764,84 (±5271,59)	-6,293**	0,010**
CRP (mg/dL)	16,09 (±10,90)	-0,786**	0,432**	31,12 (±173,41)	-5,411**	0,001**
D-DİMER (µg/ml)	3954,52 (±7633,64)	-1,636**	0,102**	5220,77 (±10553,7)	-4,402**	0,001**
FİBRİNOJEN (mg/dL)	608,89 (±196,05)	-0,482*	0,631*	486,56 (±189,42)	2,393*	0,019*
TROMBOSİT (x10 ³ /µL)	234,45 (±88,75)	-0,707*	0,482*	215,76 (±128,44)	-5,093**	0,01**
LENFOSİT (%)	6,6 (±4,64)	-0,871**	0,384**	7,52 (±6,23)	-4,281**	0,001**

*: IndependentSample T-Test

**: Mann Whitney U

Ek hastalık hikayeleri ile laboratuvar değerlerinin mortaliteyle ilişkisine bakıldığında hastaların ek hastalıkları; diyabet, hipertansiyon, guatr, böbrek hastalıkları, kalp rahatsızlıklarıdır. Ek hastalıklar ile kan değerlerindeki LDH, CRP,D-dimer, Fibrinojen, Trombosit ve Lenfosit değerlerinin arasındaki fark hesaplanmış ve bu durumun mortaliteyle ilgisi Tablo 4.4’ de gösterilmiştir.

Diyabet ile hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeyen ya da servise çıkmadan önceki LDH, CRP, D-Dimer, Fibrinojen, Lenfosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi anlamlı bir sonuç içermemektedir ($p>0.05$). Trombosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi anlamlı bir sonuç içermektedir ($p<0.05$).

Hipertansiyon ile hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeyen ya da servise çıkmadan önceki LDH, D-Dimer değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi anlamlı bir sonuç içermemektedir ($p>0.05$). CRP, Fibrinojen, Lenfosit, Trombosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi anlamlı bir sonuç içermemektedir ($p>0.05$).

Guatr ile hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeyen ya da servise çıkmadan önceki LDH, CRP, D-Dimer, Fibrinojen, Trombosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi bulunamamıştır ($p>0.05$).

Böbrek Rahatsızlıkları ile hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeyen ya da servise çıkmadan önceki CRP, Fibrinojen, Lenfosit, değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi anlamlı bir sonuç içermemektedir ($p>0.05$). Trombosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Böbrek rahatsızlıkları ile hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeyen ya da servise çıkmadan önceki LDH değerinde anlamlı bir sonuç bulunmuş ($p<0.05$), D-Dimer değerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$).

Pulmoner rahatsızlıklar ile hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeyen ya da servise çıkmadan önceki CRP, Fibrinojen, Trombosit değerlerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$). Lenfosit değerinde anlamlı bir sonuç bulunmuştur ($p<0.05$). LDH ve D-Dimer değerleri arasındaki farkın mortaliteye etkisi anlamlı değildir ($p>0.05$).

Kardiyovasküler rahatsızlıklar ile hastaların yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeyen ya da servise çıkmadan önceki LDH, CRP, D-Dimer, Fibrinojen, Lenfosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgisi anlamlı bir sonuç içermemektedir ($p>0.05$). Trombosit değerleri arasındaki farkın mortaliteyle ilgili bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Ek Hastalıkların Laboratuvar Değerlerinde Mortaliteye Etkisi

Ek hastalıklar	LDH	CRP	D-dimer	Fibrinojen	Lenfosit	Trombosit
DM	Z: -0,805 P: 0,421 *	Z: -0,668 P: 0,504 *	Z: -0,427 P: 0,669 *	Z: -0,898 P: 0,369 *	Z: -0,728 P: 0,466 *	Z: -2,914 P: 0,004 *
HT	Z: -1,214 p: 0,225 *	F: 2,847 p: 0,323 **	Z: -0,148 p: 0,882 *	F: 0,652 p: 0,472 **	F: 0,824 p: 0,055 **	F: 2,641 p: 0,361 **
Tiroid hastalıkları	Z: -0,362 p: 0,718 *	Z: -0,559 p: 0,576 *	Z: -0,264 p: 0,264 *	F: 2,256 p: 0,957 **	F: 0,828 p: 0,482 **	F: 1,352 p: 0,504 **
Böbrek hastalıkları	ChiSquare: 6,410 p: 0,041***	F: 0,101 p: 0,904 **	ChiSquare: 0,584 p: 0,747***	F: 0,042 p: 0,958 **	F: 0,208 p: 0,813 **	F: 7,392 p: 0,001 **
Pulmoner hastalıklar	Z: -1,183 p: 0,237 *	F: 1,822 p: 0,409 **	Z: -1,139 p: 0,255 *	F: 1,846 p: 0,250 **	F: 1,437 p: 0,007 **	F: 0,066 p: 0,632 **
Kardiyovas-küler hastalıklar	F: 0,370 p: 0,829 ****	F: 0,075 p: 0,990 ****	F: 0,566 p: 0,688 ****	F: 0,172 p: 0,952 ****	F: 0,139 p: 0,967 ****	F: 4,456 p: 0,003 ****

DM: Diyabetes Mellitus HT: Hipertansiyon

* Mann Whitney U Test

** IndependentSample T-Test

*** Kruskal Wallis Test

**** OneWayAnova

Hastalığın şiddetini yoğun bakımda kalma süreleri ile değerlendirmeyi amaçladık. Katılımcıların yoğun bakımda kalma süresi (ortalama); ölü grupta 9,06 ($\pm 6,553$), yaşayan grupta 7,90 ($\pm 5,891$) gündür. Katılımcıların yoğun bakımda kalma süresi 0-5 gün, 5-15 gün, 15-30 gün arası olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Tablo 4.5' de katılımcıların yoğun bakımda kalma süreleri verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların Yoğun Bakımda Kalma Süresi

	0-5 gün arası	5-15 gün arası	15-30 gün arası
Ölü (n)	15	15	5
Yaşayan (n)	16	21	3

Hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ile yoğun bakımda alınan ilk kanları ile ölmeden ya da servise çıkmadan önceki LDH, CRP, D-Dimer, Fibrinojen, Trombosit, Lenfosit değerlerinin farkına bakılmıştır. LDH değerleri ile yoğun bakım süreleri arasındaki ilişki anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p=0,130, df:2, Chi-Square: 4,081). D-Dimer değerleri ile yoğun bakım süreleri arasındaki ilişkide anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p: 0,209, df:2, Chi-Square: 3,131).

Katılımcıların yoğun bakım süreleri ve CRP değerleri arasındaki farka anlamlı bulunamamıştır (p: 0,207, F: 1,653). Yoğun bakım süreleri Fibrinojen değerleri arasında da anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p: 0,821, F: 0,199). Trombosit değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,003, F: 2,686). Lenfosit değerleri arasındaki fark ise anlamlı bulunmuştur (p: 0,001, F: 7,930). Laboratuvar değerlerinin yoğun bakımda yatış süresine etkisi Tablo 4.6' da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Laboratuvar Değerlerinin Yoğun Bakımda Yatış Süresine Etkisi.

	P değeri	Test Değeri
LDH (u/L)	p=0,130	Chi-Square: 4,081 *
D-dimer (µg/ml)	p: 0,209	Chi-Square: 3,131*
CRP (mg/dL)	p: 0,207	F: 1,653 **
Fibrinojen (mg/dL)	p: 0,821	F: 0,199 **
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	p: 0,003	F: 2,686 **
Lenfosit (%)	p: 0,001	F: 7,930 **

* *Kruskal Wallis Test*

** *OneWayAnova*

5.TARTIŞMA

Covid-19'la mücadelede de diğer hastalılarda olduğu gibi tanı yöntemlerinin çeşitliliği, yaygın ve kolay ulaşılabilir olması büyük önem taşımaktadır. Laboratuvar değerlerinin hastalıkla baş etmedeki rolü büyük önem taşımaktadır. Biz de bu konuyla ilgili olarak literatüre katkıda bulunabilmek için yoğun bakımda 1 Nisan 2020- 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında yatan Covid-19 hastalarında LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen ve Trombosit değerlerinin hastalığın şiddeti ve mortaliteye etkisini inceledik.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 140 kişilik bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 57.0 olarak bulunmuştur. Hastaların %50.7'si erkek, %49.3' ü kadın olarak bildirilmiştir (Zhang vd., 2020). Çin'de yapılan 1099 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların %41.9' u kadın, %58.1' ise erkek olarak bildirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 47 olarak tespit edilmiştir (Guan vd., 2020). Bizim çalışmamızda hastaların %40'ı kadın %60'ı erkek olarak bulunmuştur. Katılımcıların yaş ortalaması 68 ($\pm 12,53$) olup en genç katılımcı 40, en yaşlı katılımcı 94 yaşındadır.

Koronavirüsler anjiyotensin dönüştürücü enzime (ACE-2) bağlanarak hastalığa neden olur. ACE-2 düzeyi kardiyovasküler hastalık gibi durumlarda artmaktadır bu durum kalıcı endotelial görev bozukluğuna bağlıdır. Covid-19'a yakalanma riski kronik hastalığı bulunan veya kalıcı endotelial hasarı olan hastalarda daha yüksektir (He vd., 2020; Mutlu, Sert, Kokulu ve Sarıtaş, 2021). Yoğun bakımda yatan Covid-19 ile enfekte hastaların ek hastalıkları olmakla birlikte genel anlamda yaşlıdırlar. Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar arasında 28 (%37.3) kişide DM, 20 (%26.6) kişide HT hastalığı gözlenmiştir. Ölen hastalarda HT 19 (%54.28) kişide en çok görülen ek hastalık olmuştur. Bunu 14 (%40) kişi ile DM hastalığı takip etmiştir.

Diyabet hastalarının enfeksiyon hastalıklarına yatkın olmasının yanında oluşan herhangi bir enfeksiyon durumunda hiperglisemi riskinin arttığı bilinmektedir. Diyabet tipi fark etmeksizin hastalar enfeksiyonlara ve bununla ilgili yan etkilere yatkın olmaktadır. Doğal hücrel bağışıklığın bozulması, endotelial görev bozukluğu, işlevini yitiren bariyer yapısı nedeniyle proinflatuar hiperkoagulabiliteye dolayısıyla vücudu enfeksiyona açık hale getirmektedir. Diyabet hastalarda bakteriyel veya viral solunum yolu hastalıkları nötrofil disfonksiyonu, T hücresi yanıtlarının azalması ve düzensiz sıvısal bağışıklık sebebiyle yaygındır (Korunum vd., 2007). Diyabetes Mellitus nedeniyle organlarda değişen

fizyolojik mekanizmalar ile Covid-19 enfeksiyonu birleştğinde vücudu organ hasarına kadar götürecek olan sitokin fırtınası riski artmaktadır. Covid pozitif diyabet hastalarında fibrinojen, D-dimer ve CRP düzeyleri diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür (Guo vd., 2020). Çalışmamızda DM hastalığının mortaliteye etkisi incelenmiştir. Trombosit değerinin mortaliteye anlamlı etkisi olduğu görülmüş, LDH, CRP, D-dimer ve Fibrinojen değerlerinin bir etkisi bulunmadığı saptanmıştır.

Covid-19 ve hipertansiyon ilişkisi, akciğer hücreleri viral giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi kullanması, toplumda görülen hipertansiyon yaygınlığı, renin-anjiyotensin blokör ilaçlarının kullanımı gibi sebeplerden literatürde özellikle incelenen bir konu olmuştur (Kreutz vd., 2020). İtalya'da yapılan bir çalışmada 1591 Covid-19 hastası incelenmiş 21-40 yaş grubu hastaların %11'inde HT görülürken, 81-90 yaş grubunun %75'inde HT görülmüştür (Grasselli vd., 2020). Çin'de yapılan bir başka çalışmada 1590 hastanın %16.9' unda hipertansiyon görülmüştür. Ağır hastalarda HT sıklığı daha çok görülmüştür (%12.6- 32.7). Ölüm oranları HT olan grupta daha çok görülmüştür (Guan vd., 2020). Gao ve arkadaşlarının 2877 hasta üzerinde yaptığı çalışmada HT görülme sıklığı %29.5 olarak bulunmuştur. Hipertansiyonu olan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (Gao vd., 2020). Araştırmamızda ölen hastaların %54.28'inde HT hastalığı görülmüştür.

Covid-19 hastalarında semptomlar yaş, cinsiyet, kronik hastalık gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşayan grupta hastaların yaş ortalaması $52,5 \pm 16,6$ yıl ve ölen grupta $69,2 \pm 9,7$ yıldır. Eşlik eden hastalıklardan diyabetes mellitus (DM) ve serebrovasküler olay (SVO) mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır. Hipertansiyon (HT), koronar arter hastalığı (KAH), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve mevcut kanserin olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ölen hastaların %87.5'inde eşlik eden en az bir hastalık görülmüştür. Yaşayan hastalarda ise en az bir eşlik eden hastalığın olduğu grup %30'dur. En çok görülen eşlik eden hastalıklar HT, DM, KAH'tır. Yaşayan hastaların %52.7'si erkek, ölen hastaların ise %68.8'i erkektir. Ölüm oranı bu çalışmada %5.35'tir (Huang vd., 2020). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların yaş ortalaması $56 \pm 14,5$ yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %57.1'i erkektir. Eşlik eden hastalığı bulunanlar çalışmanın %44'ünü oluşturmuştur. KOA, DM, HT, SVO olmasıyla mortalite arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. En sık görülen eşlik eden hastalıklar HT, DM, KAH,

SVO'dur.Çalışmanın mortalite oranı %18.8'dir (Chen vd., 2020). Çalışmamızda hastalar arasında en çok görülen ek hastalıklar DM, HT, pulmoner hastalıklar, kardiyak hastalıklar olarak sıralanmıştır.

Harbalıoğlu ve arkadaşlarının 102 hastayla yaptığı retrospektif kohort çalışmasında yatan hasta grubunda(60 hasta) daha ileri yaş (32,0 (26,0-39,3); 54,0 (38,3-59,3), kan değerlerinde daha yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) (195,0 (156,5-225,3); 248,5 (200,3-334,5) bulunmuştur (Harbalıoğlu, Ömer ve Yıldırım, 2020).

İstanbul'da bir hastanenin 3.basamak yoğun bakımında yatan 101 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların ortalama yaşları $58,45 \pm 15,41$ yıldır. Ortalama yoğun bakımdaki yatış süreleri $12,5 \pm 10,2$ gündür. Hayatta kalmayan hasta grubunda CRP, D-dimer,LDH anlamlı olarak yüksek bulunmuş, lenfosit sayısı ve yüzdesi ile trombosit sayısı değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Erol, Aşar, Sabaz, Bilgin ve Çukurova, 2021).

Selçuk Üniversite Hastane'sinde yapılan bir çalışmada hastaların % 63.1'nin altta yatan kronik bir hastalığı vardı. %16.1'inde trombositopeni, %28.9'unda D-dimer, %49'unda LDH, %30.2'sinde CRP yüksekliği bulunmuştur(Sümer vd.,2020). Covid pozitif hastalarda Lenfosit $< 800/\mu\text{l}$, CRP $> 40 \text{ mg/l}$, D-dimer $> 100\text{ng/ml}$ olması hastalığın seyrinin kötüleştiğini gösterir (Uludağ, 2020).

Çin'den gelen yayınlarda Covid-19 ilişkili bozulan koagülasyon parametrelerinin ilk kanıtı Wuhan'da yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Hastane yatışı yapılan ilk 99 hastanın %36'ında yüksek D-dimer düzeyi saptanmıştır. Hastaların %12'sinde trombositopeni görülmüştür (Chen vd., 2020). Wuhan'da yapılan bir başka çalışmada 138 hasta incelenmiş yoğun bakımda yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek D-dimer seviyeleri (D-dimer: 414 mg/L (191-1324) ve 166 (101-285) ; D-dimer: 414 mg/L [191-1324] ve 166 [101-285]) yayınlanmıştır (Wang vd., 2020).

Qian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 91 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların %24.2'sinde D-dimer yüksekliği saptanmıştır (Qian vd., 2020). Wuhan'da yapılan 99 hastanın incelendiği bir başka çalışmada ise %36.4'ünde D-dimer yüksekliği bulunmuştur (Chen vd., 2020). Bizim çalışmamızda da D-dimer yüksekliğinin mortaliteye etkisi anlamlı bulunmuştur.

Sigaroodi ve arkadaşlarının yaptığı bir derleme çalışmasında literatürdeki araştırmalarda hastaların çoğunda trombosit sayısı ilk başvuruya göre düşük bulunmuştur. Trombosit düşüklüğünün hastalığın şiddetini arttırdığı gözlenmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan ve ölümle sonuçlanan hastalarda bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür (Pourbagheri-Sigaroodi, Bashash, Fateh ve Abolghasemi, 2020).

449 ağır Covid-19 hastasını içeren bir çalışmada (ağır vakalar dakikada solunum sayısı >30 , oda havası oksijen saturasyonu <93 , $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm/ Hg olarak ele alınmıştır) hastalara profilaktik antikoagülan, enoksaparin ve anfraksiyone heparin (AFH) ile tedavi edilmişlerdir. 28 günlük ölüm oranlarında heparin tedavisi alan hastalar ile almayan hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Buna karşın sepsisin neden olduğu koagülopati SIC (Sepsis-Induced Coagulopathy) kriterlerine göre heparin tedavisi alan hastaların ölüm oranları daha düşük görülmüştür (Hidalgo, 2020). Çalışmamıza katılan hastalarda enfeksiyonun şiddeti ve hastalığın prognoza göre düşük ağırlıklı heparin tedivisi almışlardır.

Yapılan çalışmalar Covid-19 hastalarında hastalığın şiddeti ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (Chen vd., 2020). New York'ta 1000 hastanın dahil edildiği retrospektif tek merkezli yapılan çalışmada yoğun bakım yatışı yapılan hastalarda CRP ve diğer enfeksiyon belirteçleri yataklı serviste yatanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Argenziano vd., 2020). 89 hastayla yapılan başka bir çalışmada solunum yetmezliği gelişmesi ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında hastaların CRP düzeyinin belirleyici olduğu, CRP düzeyinin 32.5 mg/dl ve üzeri olmasının solunum yetmezliği gelişmesinde belirleyici bir seviye olduğu bulunmuştur (Herold vd., 2020). Wuhan'da 63 ağır Covid-19 hastanın incelendiği retrospektif kohort çalışmasında yüksek CRP düzeylerinin organ yetmezliği ve mortaliteyi önceden görebilmekte etkili olabileceğini göstermiştir (Ali vd., 2021).

Covid pozitif hastalarda hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyonla ilgili test sonuçlarında ve akut faz reaktanlarında anormal değişimler görülmektedir. Bu değişimler birden çok test sonuçlarında görülebilir. Hematolojik değişimlere lenfopeni, lökositoz, lökopeni, hafif trombositopeni örnek olarak gösterilebilir (Zhang vd., 2020). Wuhan'da yapılan 41 kişinin dahil edildiği çalışmada hastaneye başvuru sırasında alınan kanlarda hastaların %25'inde lökopeni, %63'ünde lenfopeni, %5'inde trombositopeni

gözlemlenmiştir (Huang vd., 2020). Trombositopeni covid pozitif hastalarda hastalığın ciddiyeti açısından önemli bir değerdir. Guan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %33.7' sinde lökopeni, %83.2'sinde lenfopeni, %36.2'sinde trombositopeni olduğunu gözlemlemiştir. Aynı çalışmada hastaların %60.7'sinde CRP yüksekliği bulunmuştur (Guan vd., 2020).

Covid-19'lu hastalarda lenfopeni oluşmasının birçok sebebi olabileceği düşünülmüştür. Virüsün doğrudan T lenfositleri etkilediği ve hücrel bağışıklığı baskıladığı yönünde hipotezler vardır. Lenfositlerin yüzeyinde anjiyotensin kovertin enzim 2 (ACE-2) reseptörü bulunması bu hipotezi güçlendirmektedir. Diğer yandan koronavirüsün lenfatik organlara zarar verdiği de düşünülmektedir. Lenfositlerin zarar gören bölgeye toplanması kanda düşük olmasına neden olabilir. Proinflamatuvar sitokinler de lenfosit sayısının düşmesine neden olabilir (Ciaccio, 2020). Çin'de yapılan bir çalışmada akut akciğer hasarının şiddeti arttıkça lenfopeninin arttığı gözlemlenmiştir (Liu vd., 2020).

İleri yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kanser, respiratuar yetmezlik, D-dimer ve CRP yüksekliği, lenfopeni, ve eşlik eden diğer enfeksiyonlar mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyon öncesi yetersiz beslenme, ek hastalıklar, uzayan yoğun bakım yatış süreleri mortalitenin diğer sebeplerindendir (Phua vd., 2020; Ruan, Yang, Wang, Jiang ve Song, 2020). Bizde çalışmamızda uzayan yoğun bakım yatış süresinin mortaliteye etkili olduğunu gördük.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde tedavi alan hastaların ilk ve son kan karşılaştırmalarında LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit, Lenfosit değerlerinin mortalite ile ilişkisi anlamlı çıkmıştır. Hastalığın şiddetini yoğun bakımda yatış süresi ile değerlendirmeye çalıştığımız araştırmamızda LDH, CRP, D-dimer, Fibrinojen, Trombosit değerlerinin hastalığın şiddetini etkilemediği, Lenfosit değerlerinin ise hastalığın şiddetinde anlamlı bir etkisi olduğunu gördük. Çalışmamız literatürle benzer sonuçları vermiştir.

Çalışmamızın sınırlılıkları retrospektif olması, hastaların alınan ilk kanlarında veya son kanlarında çalışmada kullanacağımız biyobelirteçlerin hemolizli çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakılması, katılımcı sayısının fazla olmaması, tek merkezli bir çalışma olması olarak sıralayabiliriz.

Çalışmamızda araştırdığımız basit laboratuvar değerleriyle yoğun bakıma yatışlarda hasta önceliğine karar vermede klinisyenlere fikir vereceğini düşünmekteyiz. Hasta sayılarının artması durumunda yoğun bakıma ihtiyacı olan hastaların önceliğine karar vermede insanlığa büyük bir katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Buna bağlı olarak çalışmamızın yoğun bakım hastalarının maliyetinin ülke ekonomisine etkisi göz önünde bulundurularak yoğun bakımda yatış sürelerine karar vermede etkisinin büyük olacağını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- Administration D. remdesivir EUA Letter of Authorization. 2020. Erişim: 21 Aralık 2021. řuradan Eriřilebilir [https://www.fda.gov/media/137564/ download](https://www.fda.gov/media/137564/download).
- Akbıyık, A. & Avşar, Ö. (2020). Coronavirüs Enfeksiyonu Hastalığının (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 109-116.
- Akçay, ř., Özlü, T. & Yılmaz, A. (2020). Radiological Approaches to COVID-19 Pneumonia. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(3), 604-610.
- Ali, A., Noman, M., Guo, Y., Liu, X., Zhang, R., Zhou, J., ... & Men, D. (2021). Myoglobin and C-Reactive Protein Are Efficient and Reliable Early Predictors of COVID-19 Associated Mortality. *Scientific Reports*, 11(1), 1-13.
- Alkhatip, A. A. A. M. M., Kamel, M. G., Hamza, M. K., Farag, E. M., Yassin, H. M., Elayashy, M., ... & Helmy, M. (2021). The Diagnostic and Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert review of molecular diagnostics*, 21(5), 1-10.
- Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C., Fogerty, A. E., Waheed, A., ... & Rosovsky, R. P. (2020). COVID-19 and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Blood*, 136(4), 489-500
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The Proximal Origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, 26(4), 450-452
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. (2020) Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective Case Series. *BMJ*. 369, 1996.
- Atalay, S., & Ersan, G. (2020). COVID-19 Tedavisi. *Tepecik Eęit. ve Arařt. Hast. Dergisi*, 30, 126-134.
- Ay, M., Gürbilek, M. & Vatansev, H. (1998). Akut Faz Proteinleri. *Genel Tıp Derg*, 8(3), 125-32.

- Aydın, İ., Ağilli, M., Aydın, F. N., Kurt, Y. G., Çaycı, T., Taş, A., ... & Koçak, N. (2015). The Reference Ranges of Neutrophil-lymphocyte ratio in Different Age Groups. *Gülhane Tıp Dergisi*, 57(4), 414.
- Backer, J. A., Klinkenberg, D., & Wallinga, J. (2020). Incubation Period Of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections Among Travellers From Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*, 25(5), 2000062.
- Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Laverigne, V., Baden, L., Cheng, V. C. C., ... & Falck-Ytter, Y. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines On The Treatment and Management Of Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Disease*, ciaa478.
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., ... & Lip, G. Y. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic disease: Implications For Prevention, Antithrombotic Therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college Of Cardiology*, 75(23), 2950-2973
- Blombäck, B., Hessel, B., Hogg, D., & Therkildsen, L. (1978). A Two-Step Fibrinogen–Fibrin Transition In Blood Coagulation. *Nature*, 275(5680), 501-505.
- Buran, D., & Dikmen, A. U. (2021). Ülkemizde ve Dünyada COVID-19 Epidemiyolojisi. *Turkey Health Literacy Journal*, 2(2), 119-126.
- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Liu, L. (2020). Experimental Treatment With Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*, 6(10), 1192-1198.
- Callaway, E. (2020). The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*, 580(7805), 576-577.
- Casella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S., & Di Napoli, R. (2021). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Erişim Tarihi: 18.11.2021
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and Clinical Characteristics Of 99 Cases Cf 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.

- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging Coronaviruses: Genome Structure, Replication, and Pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418-423.
- Cheng, L., Li, H., Li, L., Liu, C., Yan, S., Chen, H., & Li, Y. (2020). Ferritin In The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), e23618.
- CHMP. Remdesivir Gilead, INN-remdesivir. Erişim: 21 Aralık 2021. řuradan Eriřilebilir: www.ema.europa.eu/contact.
- Ciaccio, M., & Agnello, L. (2020). Biochemical Biomarkers Alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*, 7(4), 365-372.
- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). Thromboinflammation and The Hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18(7), 1559-1561.
- Cömert, S. ř., & Kırıl, N. (2020). COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 31, 16-22
- Çayakar, A. (2019). Sedimantasyon & CRP-Geçmişten Geleceęe. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2), 85-96.
- Dempfle, C. E. (2005). Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. In *Seminars in vascular medicine*, 315-320. New York, Thieme Medical Publishers.
- Dikmen, A. U., KINA, M. H., Özkan, S., & İlhan, M. N. (2020). COVID-19 Epidemiyolojisi: Pandemiden Ne öğrendik. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4, 29-36.
- Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H., Pius, R., Norman, L., ... & ISARIC4C Investigators. (2020). Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *MedRxiv*.
- Erkekoğlu, P., Köse, S. B. E., Balcı, A., & Yirün, A. (2020). Aşı kararsızlığı ve COVID-19'un Etkileri. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 208-220.
- Erol, A. T., Aşar, S., Sabaz, M. S., Bilgin, B. Ö., & Çukurova, Z. (2021). İstanbul'daki Üçüncü Basamak bir Merkezin Yoğun Bakım Ünitesindeki COVID-19 Hastalarında 28 Günlük Mortalite için Risk Faktörleri. *Med J Bakirkoy*, 17(1), 100-7.

- Ersöz, G. (1997). Trombosit Aktivasyonu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 50(3), 163-172.
- Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity Of Chest CT For COVID-19: Comparison To RT-PCR. *Radiology*, 296(2), 115-117.
- Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. (2020) COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 201(11), 1380-1388.
- Ferrari, D., Motta, A., Strollo, M., Banfi, G., & Locatelli, M. (2020). Routine Blood Tests As a Potential Diagnostic Tool for COVID-19. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1095-1099.
- Galván Casas, C., Catala, A. C. H. G., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., ... & García-Doval, I. (2020). Classification of The Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 183(1), 71-77.
- Gao, C., Cai, Y., Zhang, K., Zhou, L., Zhang, Y., Zhang, X., ... & Li, F. (2020). Association of Hypertension and Antihypertensive Treatment With COVID-19 Mortality: A Retrospective Observational Study. *European Heart Journal*, 41(22), 2058-2066.
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., ... & Zoia, E. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes Of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323(16), 1574-1581.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Guneyssu, F., Yurumez, Y., Guclu, E., Koroglu, M., Karacan, A., Guner, N. G., & Durgun, Y. (2020). The Diagnostic Process of Covid-19 In The Emergency Department: Laboratory and Imaging Methods. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66, 58-64.
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., ... & Hu, D. (2020). Diabetes Is A Risk Factor For The Progression and Prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, 36(7), 3319.

- Gülüm, C., Balcı, Ş., Çimen, M. B. Y., Aslan, G., & Tamer, L. (2021) COVID-19 Hastalarında İmmün Yanıtta Rol Alan Hücrelerin İmmün Fenotipik Özellikleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2021; 19(2): 130-138.
- Gürsoy Doruk, Ö., Örmən, M., Tuncel E.P., 2021. COVID-19’da biyokimyasal ve hematolojik parametreler. *J DEU Med*, 35 (Özel Sayı 1), 71-80.
- Harbalıoğlu, H., Genç, Ö. &Yıldırım, A. (2021). COVID-19 Tanısı Alan Hastalarda Yatarak Tedavi Görmeyi Öngörmeye 3 Prediktör: Yaş, Laktat Dehidrogenaz ve Nötrofil/Lenfosit Oranı. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 14(1), 57-62.
- Hargett, C. W. & Tapson, V. F. (2008). Clinical Probability and D-dimer Testing: How Should We Use Them In Clinical Practice?. In *Seminars In Respiratory and Critical Care Medicine*, 29(1), 15-24.
- Hartwig, J. & Italiano Jr, J. (2003). The Birth Of the Platelet. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(7), 1580-1586.
- Hartwig, J. H. (2006). The Platelet: Form and Function. In *Seminars in Hematology*, 43(1), 94-100.
- He, L. Mäe, M. A. Sun, Y. Muhl, L. Nahar, K. Liébanas, E. V. ... &Betsholtz, C. (2020). Pericyte-Specific Vascular Expression Of SARS-CoV-2 Receptor ACE2–Implications For Microvascular Inflammation and Hypercoagulopathy In COVID-19 Patients. *BioRxiv*.
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. (2020) Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*.146(1):128-36.
- Hidalgo, A. (2020). A NET-thrombosis Axis in COVID-19. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 136(10), 1118-1119.
- Hidalgo, A. (2020). A NET-thrombosis axis in COVID-19. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 136(10), 1118-1119.
- Ho, R. J. (2013). *Biotechnology and Biopharmaceuticals: Transforming Proteins and Genes Into Drugs*. <https://books.google.com.tr>.

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Huang, I., & Pranata, R. (2020). Lymphopenia In Severe Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, 8(36), 1-10.
- Huang, J., Cheng, A., Kumar, R., Fang, Y., Chen, G., Zhu, Y., & Lin, S. (2020). Hypoalbuminemia predicts The Outcome Of COVID-19 Independent of Age and Comorbidity. *Journal of medical virology*, 92(10), 2152-2158.
- Jagtap, V. S., More, P., & Jha, U. (2020). A Review Of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Based on Current Evidence. *The Pharma Innovation Journal*, 9(4), 7-10.
- Jaillon, S., Berthenet, K., & Garlanda, C. (2019). Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 56(3), 308-321.
- Jiehao, C., Jin, X., Daojiong, L., Zhi, Y., Lei, X., Zhenghai, Q., ... & Mei, Z. (2020). A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1547-1551.
- Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., ... & Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in public health*, 8 (152), 1-6.
- Kang, Z., Li, X., & Zhou, S. (2020). Recommendation of Low-dose CT In the Detection and Management of COVID-2019. *Europen Radiology*. 30(8), 4356-4357.
- Kanne, J. P., Little, B. P., Chung, J. H., Elicker, B. M., & Ketani, L. H. (2020). Essentials For Radiologists on COVID-19: an Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*, 296(2), 113-114.
- Karaca, B. (2020). Erişkin Yaş grubunda Covid-19 Klinik bulguları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1 (Özel Sayı), 85-90.
- Karcioğlu, Ö. (2020). What is Coronaviruses, and How Can We Protect ourselves?. *Anka Tıp Dergisi*, 2(1), 66-71.
- Kaya, O. (2021). Covid-19 Aşıları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, (1), 31-35.

- Kis, Z., Shattock, R., Shah, N., & Kontoravdi, C. (2019). Emerging Technologies for Low-Cost, Rapid Vaccine Manufacture. *Biotechnology Journal*, 14(1), 1800376.
- Klovaite, J., Nordestgaard, B. G., Tybjaerg-Hansen, A., & Benn, M. (2013). Elevated Fibrinogen Levels Are Associated With Risk of Pulmonary Embolism, But not With Deep Venous Thrombosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(3), 286-293.
- Koh, D. & Sng, J. (2010). Lessons From the Past: Perspectives on Severe Acute Respiratory Syndrome. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 22(3), 132-136.
- Kolev, Y., Uetake, H., Takagi, Y., & Sugihara, K. (2008). Lactate Dehydrogenase-5 (LDH-5) Expression in Human Gastric Cancer: Association With Hypoxia-inducible Factor (HIF-1 α) Pathway, Angiogenic Factors Production and Poor Prognosis. *Annals of surgical oncology*, 15(8), 2336-2344.
- Kornum, J. B., Thomsen, R. W., Riis, A., Lervang, H. H., Schønheyder, H. C., & Sørensen, H. T. (2007). Type 2 Diabetes and Pneumonia Outcomes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes care*, 30(9), 2251-2257.
- Kreutz, R., Algharably, E. A. E. H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., ... & Burnier, M. (2020). Hypertension, The Renin–Angiotensin system, and The Risk of Lower Respiratory Tract Infections and Lung Injury: Implications for COVID-19: European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. *Cardiovascular Research*, 116(10), 1688-1699.
- Kurstjens, S., Van Der Horst, A., Herpers, R., Geerits, M. W., Kluiters-de Hingh, Y. C., Göttgens, E. L., ... & Kusters, R. (2020). Rapid Identification of SARS-CoV-2-Infected Patients at the Emergency Department Using Routine Testing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(9), 1587-1593.
- Küçükceran, K., Ayranci, M. K., Girişgin, A. S., & Koçak, S. (2021). Predictive Value of D-dimer/Albumin Ratio and Fibrinogen/Albumin Ratio For in-hospital Mortality in Patients With COVID-19. *International journal Of Clinical Practice*, 75 (7), e14263.

- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., et al. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207.
- Li, X., Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S., & Zhou, F. (2020). Predictive Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, 24(1), 1-10.
- Liao, Y., Wang, X., Huang, M., Tam, J. P., & Liu, D. X. (2011). Regulation of the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and Dual-Specificity Phosphatase 1 Feedback Loop Modulates the Induction of Interleukin 6 and 8 In Cells Infected With Coronavirus Infectious Bronchitis Virus. *Virology*, 420(2), 106-116.
- Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia Is Associated With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections: A Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, 506, 145-148.
- Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., ... & 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.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.
- Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2020). Which Lessons Shall We Learn From the 2019 Novel Coronavirus Outbreak?. *Annals Of Translational Medicine*, 8(3), 48.
- Molina, J. M., Delaugerre, C., Le Goff, J., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L., & de Castro, N. (2020). No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit With The Combination Of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With Severe COVID-19 Infection. *Medecine Et Maladies Infectieuses*, 50(4), 382-387.
- Mutlu, H., Sert, E. T., Kokulu, K., & Sarıtaş, A. (2021). Anxiety Level in Pre-hospital Emergency Medical Services Personnel During Corona Virus Disease-2019 Pandemic. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, 20(1), 43-48.

- Mutlu, O., Uygun, İ., & Erden, F. (2020). Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 167-173.
- Nehring, S. M., Goyal, A., Bansal, P., & Patel, B. C. (2020). C reactive protein (CRP). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>.
- Özlü, A., & Öztaş, D. (2020). Yeni Corona Pandemisi (Covid-19) İle Mücadelede Geçmişten Ders Çıkartmak. *Ankara Medical Journal*, 20(2), 468-481.
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive Protein: A Critical Update. *The Journal Of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C. M., Divatia, J. V., . . . Du, B. (2020). Intensive Care management Of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Challenges and Recommendations. *Lancet Respir Med*, 8(5), 506-517.
- Pourbagheri-Sigaroodi, A., Bashash, D., Fateh, F., & Abolghasemi, H. (2020). Laboratory Findings in COVID-19 Diagnosis and Prognosis. *Clinica Chimica Acta*, 510, 475-482.
- Qian, G. Q., Yang, N. B., Ding, F., Ma, A. H. Y., Wang, Z. Y., Shen, Y. F., ... & Chen, X. M. (2020). Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients With COVID-19 in Zhejiang, China: A Retrospective, Multi-Centre Case Series. *QJM: An International Journal of Medicine*, 113(7), 474-481.
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., ... & Sah, R. (2020). Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Travel medicine and Infectious Disease*, 34, 101623.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The Epidemiology and Pathogenesis Of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *Journal Of Autoimmunity*, 109, 102433.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based On an Analysis Of Data Of 150 Patients From Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 846-848.

- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., ... & Altaf, M. (2020). Comorbidity and Its Impact on Patients With COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1069-1076.
- Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., & Cao, B. (2020). On The Use Of Corticosteroids For 2019-nCoV Pneumonia. *The Lancet*, 395(10225), 683-684.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., ... & Baric, R. S. (2020). Comparative Therapeutic Efficacy Of Remdesivir and Combination Lopinavir, Ritonavir, and Interferon Beta Against MERS-CoV. *Nature Communications*, 11(1), 1-14.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 İnfection: Origin, Transmission, and Characteristics Of Human Coronaviruses. *Journal Of Advanced Research*, 24, 91.
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C., Zhou, J., ... & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination and Pathogenesis Of Coronaviruses. *Trends In Microbiology*, 24(6), 490-502.
- Sümer, Ş., Ural, O., Aktuğ-Demir, N., Çifci, Ş., Türkseven, B., Kılınçer, A., ... & Demir, L. S. (2020). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İzlenen COVID-19 Olgularının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 33(2), 122-127.
- Şirin, H., & Özkan, S. (2020). Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 Epidemiyolojisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 28, 6-13.
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. Erişim: 19.08. 2021.https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
- Talan L. (2021). COVID-19 Sürecinde Biyobelirteç Olarak CRP/Prokalsitonin. A, Kurt Y. COVID-19 Sürecinde Biyobelirteçlerin Klinik Pratikte Kullanımı, 54-56, Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., ... & Li, X. (2020). C-reactive Protein Correlates With Computed Tomographic Findings and Predicts Severe COVID-19 early. *Journal Of Medical Virology*, 92(7), 856-862.

- Tekol, S. D. (2020). SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 31, 8-12.
- Thachil, J. (2020). What Do Monitoring Platelet Counts In COVID-19 Teach Us?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 2071-2072.
- Thompson, S., Bohn, M. K., Mancini, N., Loh, T. P., Wang, C. B., Grimmer, M., ...& Horvath, A. R. (2020). IFCC Interim Guidelines On Biochemical/Hematological Monitoring Of COVID-19 Patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(12), 2009-2016.
- Tyrrell, D. A. J., & Bynoe, M. L. (1965). Cultivation Of a Novel Type Of Common-Cold Virus In Organ Cultures. *British Medical Journal*, 1(5448), 1467-1470.
- Uchida, N., Ohya, K., Bessho, T., & Toyoda, H. (2009). Lactate Dehydrogenase Leakage As A Marker For Apoptotic Cell Degradation Induced By Influenza Virus Infection In Human Fetal Membrane Cells. *Intervirology*, 52(3), 164-173.
- Uciechowski, P., & Dempke, W. C. (2020). Interleukin-6: A Masterplayer In The Cytokine Network. *Oncology*, 98(3), 131-137.
- Uludağ, Ö. (2020). Koronavirüs Enfeksiyonları ve Yeni Düşman: COVID-19. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 118-127.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... & Munster, V. J. (2020). Aerosol And Surface Stability Of SARS-CoV-2 As Compared With SARS-CoV-1. *New England Journal Of Medicine*, 382(16), 1564-1567.
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 Epidemic. *Tropical Medicine and International Health*, 25(3), 278–280.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics Of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia In Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ...& Xiao, G. (2020). Remdesivir And Chloroquine Effectively Inhibit The Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) In Vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.

- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease. Erişim Tarihi : 31.03.2022. řu adresten eriřilebilir: <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease. Erişim: 13.04.2022. řu adresten eriřilebilir: <https://covid19.who.int/>.
- Wright, F. L., Vogler, T. O., Moore, E. E., Moore, H. B., Wohlauser, M. V., Urban, S., ... & McIntyre Jr, R. C. (2020). Fibrinolysis Shutdown Correlation With Thromboembolic Events In Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons*, 231(2), 193-203.
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics Of and Important Lessons From The coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak In China: Summary Of A Report Of 72.314 Cases From The Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242.
- Xu, J., Yang, X., Yang, L., Zou, X., Wang, Y., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical Course and Predictors of 60-day Mortality In 239 Critically Ill Patients With COVID-19: a Multicenter Retrospective Study From Wuhan, China. *Critical Care*, 24(1), 1-11.
- Xu, Y. H., Dong, J. H., An, W. M., Lv, X. Y., Yin, X. P., Zhang, J. Z., ... & Gao, B. L. (2020). Clinical and Computed Tomographic Imaging Features Of Novel Coronavirus Pneumonia Caused by SARS-CoV-2. *Journal of Infection*, 80(4), 394-400.
- Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., ... & Liu, D. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*, 71(15), 732-739.
- Yavuz, E. (2020). COVID-19 Aşıları. *Türkiye Aile Hekimlięi Dergisi*, 24(4), 223-234.
- Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT Manifestations of New Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Pictorial Review. *European Radiology*, 30(8), 4381-4389.
- Young, B. E., Ong, S. W. X., Kalimuddin, S., Low, J. G., Tan, S. Y., Loh, J., ... & Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. (2020). Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama*, 323(15), 1488-1494.

- Yuan, J., Zou, R., Zeng, L., Kou, S., Lan, J., Li, X., ... & Wang, Z. (2020). The Correlation Between Viral Clearance and Biochemical Outcomes of 94 COVID-19 Infected Discharged Patients. *Inflammation Research*, 69(6), 599-606.
- Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., ... & Gao, Y. D. (2020). Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730-1741.
- Zhang, Y., Geng, X., Tan, Y., Li, Q., Xu, C., Xu, J., ... & Wang, H. (2020). New Understanding of The Damage of SARS-sCoV-2 Infection Outside The Respiratory System. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110195.
- Zhang, Z. L., Hou, Y. L., Li, D. T., & Li, F. Z. (2020). Laboratory Findings of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 80(6), 441-447.
- Zhao, S., Lin, Q., Ran, J., Musa, S. S., Yang, G., Wang, W., et al. (2020). Preliminary Estimation of The Basic Reproduction Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) In China, From 2019 To 2020: A Data-Driven Analysis In The Early Phase Of The Outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, 214–217.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & 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.

7. EKLER

EK1. Etik Kurul Onayı/İzni

EK-2. Kurum İzni

