

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI



**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE COVID-19 TANISI İLE
DEĞERLENDİRİLEN HASTALARIN TORAKS BT BULGULARI İLE
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. SEZEN ARGİN

Tıpta Uzmanlık Tezi

KONYA, 2021

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE COVID-19 TANISI İLE
DEĞERLENDİRİLEN HASTALARIN TORAKS BT BULGULARI İLE
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. SEZEN ARGİN

Tıpta Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEDAT KOÇAK

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca eğitim, tecrübe, kritik hasta yönetiminde olduğu gibi yaşantıları ile de örnek teşkil eden ve bu yolda ışık tutan kıymetli hocalarım A.B.D. başkanımız Prof. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN başta olmak üzere Prof. Dr. Z. Defne DÜNDAR, Öğretim Üyesi Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN ve Öğretim Üyesi Dr. Kürşat AYRANCI hocalarıma;

Tez konumun belirlenmesinden son cümlesine kadar her alanında en büyük başvuru kaynağım, hasta hayatına verdiği önem ve özenle de örnek aldığım, özel anlarıma da şahitlik ederek bana verdiği değeri hastane dışında dahi gösteren çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Sedat KOÇAK hocama;

En yorucu nöbetlerin bile sonunda güneşin doğacağına olan inancımı artıran ‘acil ekip işidir’ cümlesinin baş kahramanları asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma, güvenlik görevlisi arkadaşlarıma ve daha ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma;

Hayatlarına temas etmekten mutluluk duyduğum intörn arkadaşlarıma;

Meram Tıp Acil YBÜ’nin güzide çalışanlarına;

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettığım, ferdi olmaktan gurur duyduğum, tüm gel-gitlerimin çözümü olan en büyük sermayem aileme;

Yüzümün gülme nedeni, hayat yolumun yoldaşı eşim Ersin ARGİN’a

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Sezen ARGİN

ÖZET

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE COVID-19 TANISI İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALARIN TORAKS BT BULGULARI İLE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sezen ARGİN, Uzmanlık Tezi, Konya, 2021

Giriş ve amaç: Tüm dünyayı etkisi altına alıp milyonlarca kişinin ölümüne sebep olan Covid-19 hastalığının patogenezi ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri de artan hücre içi demir ve ferritindir. Böylece reaktif oksijen türleri açığa çıkarak pıhtılaşma bozukluğu ve akciğer patolojilerine neden olmaktadır. Bu çalışmada Covid-19 hastalarında demir ve ferritin başta olmak üzere bazı hematolojik parametreler ile Toraks BT bulguları karşılaştırılarak, bu hematolojik parametrelerin hastalardaki viral pnömoni gelişimi ile ilişkisi ve pnömoni gelişmesini öngörebilme yeteneği araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesine 01/04/2020 ile 01/12/2020 tarihleri arasında başvuran ve RT-PCR pozitifliği ile Covid-19 tanısı konulan hastalar alındı. Hastaların demografik verileri, vital bulguları, laboratuvar bulguları ile Toraks BT bulguları ve sonlanımları karşılaştırıldı. Sonuçlar SPSS 25.0 paket programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 1473 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların %46,2'si kadın, %53,8'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $58,54 \pm 17,22$ olarak bulundu. Hastaların %58,2'sinde Toraks BT Covid-19 pnömonisi için tipik iken, %30,2'sinde pnömoni bulgusu yoktu. Toraks BT'de tipik bulguları olanların %9,6'sı evde izolasyon, %80,5'i servis yatışı, %9,9'u YBÜ yatışı olarak sonlandı. Toraks BT'si tipik olanlar için Ferritin yüksekliği anlamlı bulundu (ortanca=295,7 ug/L, $p=0,001$). BT'de pnömonisi olmayan hastalarda ise monosit, lenfosit, hemoglobin ve demir yüksekliği anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,032$, $p=0,001$). Ayrıca YBÜ yatışı olan hastalarda lökosit, ferritin, CRP, PCT, laktat değerlerinin yüksekliği ile demir ve hemoglobin düşüklüğü anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). YBÜ yatışı olan hastaların %91,9'unda en az bir ek hastalık bulunmaktaydı ($p=0,001$) ve yaş ortancası 72 idi ($p=0,001$).

Sonuç: Covid-19 tanılı hastaların başvurularında serum demir değerindeki düşüklük ve ferritin, lökosit, CRP, PCT, laktat değerlerindeki yükseklik hastaların Toraks BT'leri ile dökümanite edilebilen viral pnömoni gelişimini ve YBÜ'ne yatış ihtiyacını öngörme potansiyeline sahiptir.

ABSTRACT

COMPARISON OF THORAX CT FINDINGS AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS EVALUATED WITH THE DIAGNOSIS OF COVID-19 IN A UNIVERSITY HOSPITAL

Sezen ARGIN, Master Thesis, Konya, 2021

Aim of the study: There are many studies on the pathogenesis of Covid-19 disease, which affects the whole world and causes the death of millions of people. One of them is increased intracellular iron and ferritin. Thus, reactive oxygen species are released and cause coagulation disorders and lung pathologies. In this study, some hematological parameters, especially iron and ferritin, and Thorax CT findings were compared in Covid-19 patients, and the ability of these hematological parameters to predict the development of viral pneumonia in patients was investigated.

Method: Patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital between 01/04/2020 and 01/12/2020 and were diagnosed with Covid-19 with RT-PCR positivity were included in the study. Demographic data, vital signs, laboratory findings, and Thorax CT findings and outcomes of the patients were compared. The results were statistically evaluated with the SPSS 25.0 package program.

Findings: 1473 patients were included in the study. Of the included patients, 46.2% were female and 53.8% were male. The mean age of all patients was 58.54 ± 17.22 . Thorax CT was typical for Covid-19 pneumonia in 58.2% of the patients, while 30.2% had no signs of pneumonia. Of those with typical findings on thorax CT, 9.6% ended up in isolation at home, 80.5% in service admission, and 9.9% in ICU. Typical for thorax CT were significantly Ferritin height (median = 295.7 ug / L, $p = 0.001$). In patients without pneumonia on CT, the elevation of monocytes, lymphocytes, hemoglobin and iron was significant ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.032$, $p=0.001$, respectively). In addition, high levels of leukocyte, ferritin, CRP, PCT, lactate, and low levels of iron and hemoglobin were found to be significant in patients hospitalized in the ICU ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, respectively). 91.9% of the patients admitted to the ICU had any additional disease ($p=0.001$), and the median age was 72 ($p=0.001$).

Result: Low serum iron levels and high ferritin, leukocyte, CRP, PCT, and lactate levels in patients with a diagnosis of Covid-19 have the potential to predict the development of viral pneumonia, which can be documented by thoracic CT scans, and the need for hospitalization in the ICU.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüs	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Risk Faktörleri	5
2.3.1. Viral Risk Faktörleri	5
2.3.2. Enfekte Kişiyeye Bağlı Risk Faktörleri	5
2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri	6
2.4. Laboratuvar Bulguları	7
2.4.1. Lökosit (WBC)	7
2.4.2. Lenfosit	7
2.4.3. Monosit	8
2.4.4. Prokalsitonin (PCT)	10
2.4.5. C- Reaktif Protein (CRP)	11
2.4.6. Fibrinojen	11
2.4.7. Ferritin ve Serum Demiri	11
2.5. Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT PCR)	12
2.6. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu	18
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri	19
3.1.2. Dışlanma Kriterleri	19
3.2. İstatistiksel Yöntem	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	28
6. Çalışmanın Kısıtlılıkları	31

7. SONUÇ.....	31
KAYNAKLAR	32



TABLÖLAR

Tablo 1. Covid-19 ile ilişkili BT Bulguları için Önerilen Raporlama Dili (12)	14
Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri	20
Tablo 3. Hastaların başvuru anındaki vital bulguları	21
Tablo 4. Hastaların Toraks BT'lerinin Covid-19 pnömonisi açısından sonuçları	21
Tablo 5. Hastaların laboratuvar sonuçları.....	22
Tablo 6. Toraks BT bulguları ile ek hastalıkların karşılaştırılması	23
Tablo 7. Toraks BT bulgularının yaş ve vital bulgular ile karşılaştırılması	24
Tablo 8. Toraks BT sonuçlarının laboratuvar bulguları ile karşılaştırılması.....	24
Tablo 9. Hastaların sonlanımı ile ek hastalıkların karşılaştırılması	25
Tablo 10. Hastaların sonlanımı ile yaş ve vital bulguların karşılaştırılması	26
Tablo 11. Hastaların sonlanımının laboratuvar bulguları ile karşılaştırılması	27
Tablo 12. Hastaların laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon.....	28



ŞEKİLLER

Şekil 1.a. Bir SARS-CoV-2 virüsünün şematik yapısı. b. Hücredeki SARS-CoV-2 küresel viral partiküllerin bir transmisyon elektron mikroskobu görüntüsü.	3
Şekil 2. Yeni Tip Koronavirüsün filogenetik yapısı	4
Şekil 3. Covid-19'da monosit kaynaklı makrofajların hiperaktivasyonu ve hiperinflamasyona katkıda bulunan olası yolları.....	9
Şekil 4. Hiperaktif monositlerin Covid-19'da pıhtılaşmaya katkısı	10
Şekil 5. Covid-19 enfeksiyonu ve Demir düzensizliği	12
Şekil 6. Covid-19 için tipik BT	15
Şekil 7. Covid-19 için tipik BT bulguları ve benzer bulgulara sahip başka hastalıklar	16
Şekil 8. Covid-19 için belirsiz BT	17
Şekil 9. Covid-19 için atipik BT.....	17
Şekil 10. Covid-19 için atipik BT.....	18



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ADAM17: Disintegrin ve meralloproteaz 17

AML: Akut Myeloid Lösemi

ARB: Anjiotensin reseptör blokörleri

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendrom

ARK: Arkadaşları

BAE: Birleşik Arap Emirliği

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BCO: Buzlu cam opasitesi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CK: Kreatin kinaz

COVID-19: Coronavirus Hastalığı 2019

CRP: C- reaktif protein

DAMP: Hasarla ilişkili moleküler modeller

DEA: Demir eksikliği anemisi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GİS: Gastrointestinal sistem

GKS: Glaskow koma skalası

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

Hb: Hemoglobin

IFN γ : İnterferon- γ

IL-6: İnterlökin 6

JAK: Janus kinaz

KML: Kronik Miyeloid Lösemi

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDH: Laktat dehidrogenaz

MDS: Myelodisplastik sendrom

MERS: Ortadoğu solunum yolu sendromu

MERS-CoV: Ortadoğu solunum yetmezliği ile ilgili koronavirüs

NK: Doğal Öldürücü

NTBI: Transferrine bağlı olmayan demir

OAB: Ortalama arteriyel basınç

PAMP: Patojenle ilişkili moleküler modeller

RNA: Ribonükleik asit

RNS: Reaktif nitrojen türleri

ROS: Reaktif oksijen türlerini

RSNA: Kuzey Amerika Radyoloji Derneği

RSS: Reaktif kükürt türleri

RT PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS: Şiddetli akut solunum yetmezliği

SARS-CoV: Şiddetli akut solunum yolu yetmezliği ile ilgili koronavirüs

SpO₂: Parmak ucu oksijen saturasyonu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü

TC: Türkiye Cumhuriyeti

TNF: Tümör nekroz faktörü

WBC: Beyaz kan hücresi, lökosit

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Covid-19 hastalığı, ateş, halsizlik, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve myalji gibi hafif semptomlardan (1) ciddi solunum sıkıntısı, sepsis, ARDS ve ölüme kadar uzanan geniş bir spektrum içerir (2). İlk olarak 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde artan pnömoni vakalarının Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı ile teması olan insanlarda kümelenmesi sonrası ortaya çıktı ve zoonotik olarak yarasalardan insana geçtiği düşünülmektedir (3). Hastalardan izole edilen virüse SARS-CoV virüsüne benzemesinden dolayı SARS-CoV-2 denmiştir.

Çin'den sonra ilk aylarda hızla Tayland, Japonya, Güney Kore, Singapur ve İran'a yayıldı (4) (5). Bunu İspanya, İtalya, ABD, BAE ve Birleşik Krallık olmak üzere geniş bir yayılım izledi (6) ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edildi (7). 4 Ağustos 2021 itibariyle dünyada 190 milyondan fazla kişi Covid-19'a yakalanmış, 4 milyondan fazla kişi ise bu hastalık nedeniyle ölmüştür (8).

Hastalığın tanısı, klinik şüphe ve temas öyküsü halinde standart tanı yöntemi olarak kullanılan Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu(RT PCR) ile konulur (9). Toraks BT'de Covid-19'u düşündürecek spesifik bulguların olması nedeniyle Toraks BT tanıya yardımcı en önemli görüntüleme yöntemidir (10). Bu bulgular; bilateral, multilobüler, yuvarlak buzlu cam opasiteleridir (BCO) (11).

Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA) uzmanları Covid-19 pnömonisinde BT'yi tarama olarak önermemekte, ancak BT'de Covid-19 için spesifik bulguların olup olmadığını raporlamada standart bir dil kullanılması için fikir birliği beyanında bulunmuştur (12). Bu beyana göre BT bulguları 4 grupta kategorize edilmiştir; tipik, atipik, belirsiz ve pnömoni negatif. Çoğunlukla BT bulguları tipik olanlarda hastalık daha ciddi seyrederken, pnömoni bulgusu olmayanlarda daha hafif seyretmektedir.

Yapılan pek çok yayında hastalarda lökosit (WBC), nötrofil, CRP, LDH, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, ferritin, CK, IL-6'nın artışı ve/veya lenfosit, eozinofil, monosit ve trombosit'in azalması hastalığın mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (13) (12) (14).

Edeas ve ark.'nın çalışmasına göre SARS-CoV-2, Covid-19 hastalarında sitokin fırtınasını içeren inflamatuvar bir duruma neden olur. Böylece hücre içi demir ve ferritin artar. Hücre içi demir fazlalığı, programlanmış hücre ölümü süreci olan ferroptozu yol açar. Aşırı demir yüklenmesi ayrıca hücre dışı ve hücre içi mitokondri işlevini (akciğer ve bağırsaklarda) ve kan pıhtılaşmasını etkileyebilir (15).

Bu çalışmada bir niversite hastanesinin Acil Servisine ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine Covid-19 şüpheli semptomlarla başvuran ve RT-PCR testi pozitif gelen hastalarda, serum demir ve ferritin düzeyleri başta olmak üzere hematolojik parametreler ile Toraks BT bulguları karşılaştırıldı. Anılan hematolojik parametlerin Toraks BT'deki viral pnömoni bulgularının ciddiyeti ile ilişkisi olup olmadığı, Covid-19'un akciğer tutulumunu öngörmeye rolleri olup olmadığı araştırıldı.



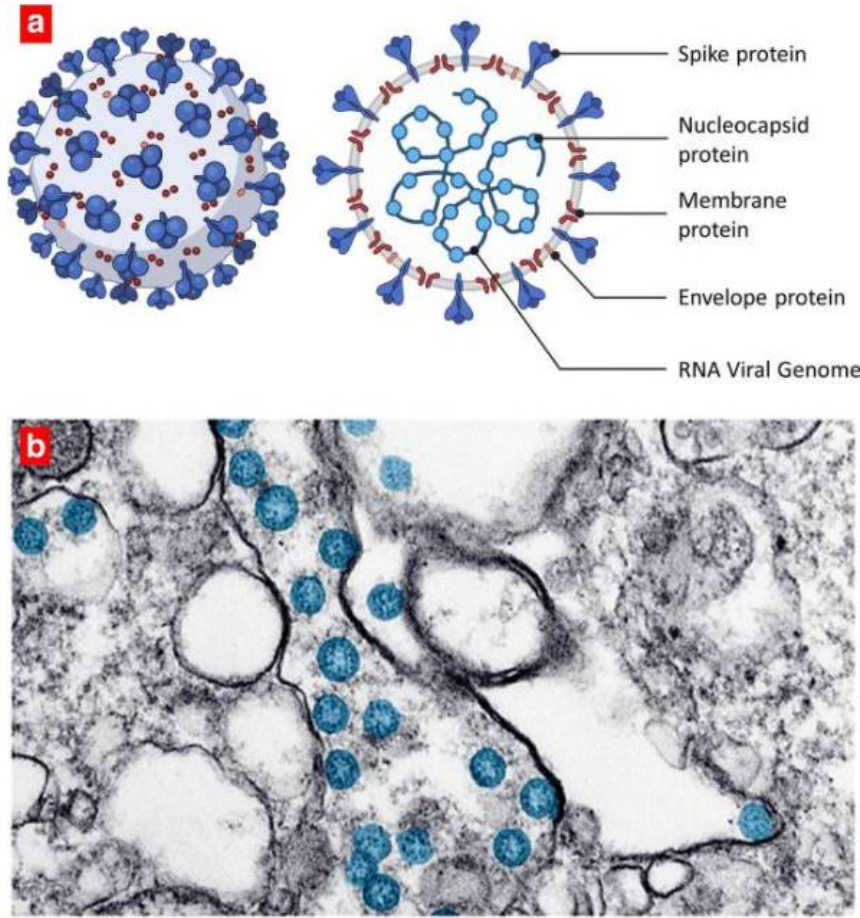
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüs

Zarflı RNA virüslerinden olan Koronavirüsler, tek zincirli, pozitif polaritelidir. Yüzeylerinde şekil 1 de gösterildiği gibi ‘corona’ yani ‘taç’ adı verilen çıkıntıları vardır. Bu nedenle Koronavirüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir (16).

Koronavirüs genomunun dört temel protein yapı vardır. Bunlar diken (spike;S) membran (M), Zarf (envelope;E) ve nükleokapsittir(N). Virüs S proteini ile hücreye tutunur ve bulaş sağlanır (17).

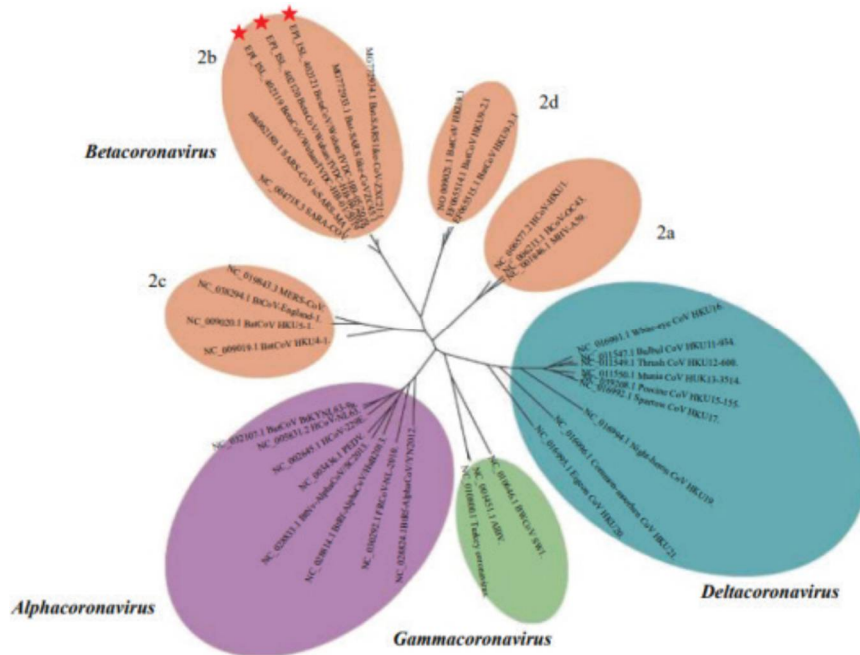
Şekil 1.a. Bir SARS-CoV-2 virüsünün şematik yapısı. b. Hücredeki SARS-CoV-2 küresel viral partiküllerin bir transmisyon elektron mikroskobu görüntüsü.



Virüs mavi renktedir. ABD Hastalık Kontrol Merkezinden alınmıştır (18) (19).

Coronaviridea ailesinin alt ailesi olan Orthocoronavirinea'nın dört cinsi bulunmaktadır; Alfa, Beta, Gama ve Delta. Bronkoalveolar lavaj sıvısından genomu izole edilen yeni cins koronavirüs; Coronaviridea ailesinin Orthocoronaviridea alt ailesinin Betacoronavirüs cinsinde yer almaktadır (Şekil 2) (20).

Şekil 2. Yeni Tip Koronavirüsün filogenetik yapısı



Betacoronavirüs cinsinde Covid-19'dan sorumlu virüs'ün yanı sıra SARS-CoV ve MERS-CoV da bulunmaktadır. Bilindiği gibi SARS-CoV 2003 yılında Ağır Akut Solunum Sendromuna (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) neden olmuş ve yüzlerce insanın ölümüyle sonuçlanmıştır (21). 2012 yılında ise MERS-CoV ortaya çıkmış Orta Doğu Solunum Sendromuna (Middle East Respiratory Syndrom,MERS) neden olmuştur. SARS gibi yüzlerce insanın ölümüyle sonuçlanmıştır (22).

2019 yılı Aralık ayında ortaya çıkan ve önce eyaletleri sonra tüm dünyayı etkileyerek pandemiye neden olan Covid-19 hastalığı etkeni yeni tip koronavirüse SARS-CoV'a benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 de denmektedir (23).

2.2 Epidemiyoloji

31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde pnömoni vakalarının artması sonucu yapılan araştırmalarda vakaların Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında fazlaştığı ortaya çıkmıştır (24). Bulaş etkeni tam bilinmemekle birlikte bu pazarda satılan vahşi hayvanlar olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2, yarasalar koronavirüslerine yakın benzerlik gösteriyor ve yarasaların birincil kaynak olduğu varsayılıyor (25).

Çin Halk Sağlığı yetkilileri, önceki zoonotik koronavirüs salgılarından elde edilen deneyimlerden yararlanarak hazırlık ve müdahale faaliyetlerini başlatmış, ilk olarak Pazar kapatılıp dezenfekte edildi. Diğer Çin şehirleri ve diğer bazı ülkeler Wuhan'dan gelen yolcuları tespit edip izolasyon başlattı (26).

Bu önlemlere rağmen Ocak ayı itibarıyla sağlık çalışanlarında da vakalar görülmeye başladı ve ölümlere neden oldu. Sonraki günlerde diğer ülkelere de vaka bildirimi oldu ve

hastalık hızla yayıldı. Hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020’de pandemi olarak ilan edildi (27).

Ülkemizde ilk vaka 10 Mart 2020’de tespit edildi (27) . 04.08.2021 itibariyle dünyada güncel vaka sayısı 198 778 175, ölüm sayısı 4 235 559 iken (8) ülkemizde güncel vaka sayısı 5 514 373, ölüm sayısı 50 450 dir (28) . Bu sayılar her geçen saniye daha da artmaktadır.

2.3. Risk Faktörleri

Covid-19 risk faktörlerini viral, çevresel ve enfekte kişiye bağlı risk faktörleri olarak 3 gruba ayırmak mümkündür. Viral risk faktörlerini; viral yük, bulaşabilirlik oluşturmaktadır. Çevresel risk faktörlerini; kalabalık, mesleki risk, hayvan teması ve düşük eğitim seviyesi gibi faktörler oluşturmaktadır. Enfekte kişiye bağlı risk faktörlerini ise; yaş, cinsiyet, obezite ve özellikle diyabet, hipertansiyon, immünsüpresif hastalık, malignite gibi komorbid hastalıklar oluşturmaktadır (29).

2.3.1. Viral Risk Faktörleri

Viral yük; Hao Xu ve ark.nın yaptığı çalışmalarda SARS-CoV-2 reseptörü ağız, dil ve solunum yolu epitel hücrelerinde bulunur (30). Vücuda giren virüs 37 güne kadar yayılabilme özelliğine sahiptir (31). Asemptomatik kişiler semptomatik hastalardan daha fazla olduğu için daha fazla bulaştırıcılık oranına sahiptir (32). Paola Rizzo ve ark.nın yaptığı çalışmaya göre vücuda giren yüksek sayıda virüs bağışıklık tepkisi oluşturup şiddetli inflamasyon ve sitokin fırtınasına neden olarak kansere ve hatta hayati tehlikeye sebep olabilir (33). Sonuç olarak vücuda giren virüs miktarı arttıkça hastalık riski ve bulaştırıcılık artar.

Bulaşabilirlik; virüs damlacık ve temas yoluyla bulaşmaktadır. Bulaştırıcılıkta enfekte asemptomatik vakalar daha çok etkindir. Kuluçka döneminde de bulaşabildiği gibi (34) cam, çelik yüzeyler, telefon gibi çok kullanılan yerlerde uzun süre kalabilir (35) ve temas yoluyla bulaşabilir.

2.3.2. Enfekte Kişiye Bağlı Risk Faktörleri

Yaş; yaş ilerledikçe virüse yakalanma riski artmaktadır. 50 yaş ve üzeri Covid-19 açısından hassas gruptadır (24). Özellikle genç kesim asemptomatik olmakta ve bulaştırıcılıkta en önemli etken olmaktadır (27). Yaşlılarda az çalışan bağışıklık sistemi, komorbid hastalıkların bulunması, akciğer fonksiyonlarının azalması gibi nedenlerle virüs çoğalması artmakta ve proinflamatuvar yanıtın artmasıyla semptomların kötüleşmesi, ARDS ve ölüm riski yükselmektedir (36).

Cinsiyet; Covid-19 erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Bir çok ülkede erkek kesim iş hayatında daha etken olmakla birlikte, kalabalık ve riskli bölgelerde daha fazla bulunmaktadır. Paulo ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha çok akciğer ve karaciğerde bulunan ADAM17 proteini, çözünür ACE-2 miktarını artırır ve virüsün hücre içine girişini engeller. Östradiol ADAM17 seviyesini arttırarak virüsün hücre içine girişine engel olmaktadır (33).

Komorbidite; diyabet, hipertansiyon, obezite, malignite, kardiyovasküler hastalıklar, immünsüpresif hastalıkları, akciğer hastalıkları virüsün etkisini artıran hastalıklardır. Diyabet, hipertansiyon dünyada en sık görülen kronik hastalıklardandır. Artan glukoz seviyeleri sitokin fonksiyon bozukluğu, pulmoner mikroanjipati ve pulmoner inflamasyon ile Covid-19 hastalarında mortaliteyi artırır (37). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan losartan gibi ARBlerinin ACE2 reseptör miktarını artırdığı ve virüsün hücre içine girişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (38). Zhou ve ark.nın çalışmasına göre virüs miyositte hasar oluşturup mononükleer enflamatuar hücreleri uyarır. Bu durum hastalığın seyrini daha da kötüleştirir (39). Bir başka çalışmada ise miyosit ve vasküler fibroblastlarda ACE2 ekspresyonu nedeniyle kardiyovasküler hastalığı olanlar Covid-19'a daha çok duyarlıdır (40). Malignitesi olan hastalarda ise bağışıklık sisteminin zayıflaması ve kemoterapötiklerin etkisi ile Covid-19 hastalığının daha mortal olduğu düşünülmektedir (41).

2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri

Kalabalık; daha önce belirtildiği gibi virüs ilk olarak Çin Deniz Ürünleri Pazar yerinde bulunan insanlarda pnömoni ile ortaya çıktı. Damlacık yoluyla bulaştığı için yayılımında kapalı ve kalabalık ortamlar büyük risk faktörüdür. Özellikle spor salonları, okullar, metro, tren, otobüs gibi toplu ulaşım araçları, avm, marketler kalabalık ortamların (42) en önemli örnekleridir. Ayrıca Milli bayramlar, ibadethaneler, düğün salonları gibi toplumu ilgilendiren olaylar da risk teşkil etmektedir. Ülkemizde vaka sayılarının azalmasında Sağlık Bakanlığı ve yönetimin getirdiği ara ara kısıtlamalar ve tam kapanmanın yeri çok büyüktür.

Mesleki risk; sağlık çalışanları, kuryeler, taksi ve otobüs sürücüleri, kuaförler, garsonlar risk altındaki en önemli mesleki gruplardır. Covid-19 2020 sonlarında meslek hastalığı ilan edildi. Sağlık çalışanları, maske, eldiven, gözlük, tulum gibi koruyucu ekipman kullanmasına rağmen en riskli meslek içinde yer alır. Bulaşın nedeni kardiyo pulmoner resüsitasyon, trakeal entübasyon, derin trakeal aspirasyon, invaziv/ invaziv olmayan mekanik

ventilasyon gibi solunum yolunu ilgilendiren işlemlerin yapılıyor olmasıdır (43). Dünyada ve ülkemizde çok sayıda sağlık çalışanı enfekte oldu ve bunların bir kısmı maalesef ölümlerle sonuçlandı.

Düşük eğitim seviyesi; eğitim düzeyi düştükçe virüsün bilinçsizce yayılımı artmaktadır. Bu da maske kullanmama, sosyal mesafe kuralına uymama, el hijyenine dikkat etmeme, izolasyon önlemlerine uymama, temaslı eşyaların tekrar kullanımı (44) gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır.

2.4. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları, hastaların seyrini tahmin ve takip etmede önemli belirteçlerdir. Bu tetkiklere bakarak hastalığın şiddetini, hastaların ayaktan takip edilme, yatarak tedavi etme ya da YBÜ desteği almasını belirlemede fayda sağlamaktadır.

Covid-19 hastalarının yönetiminden ortaya çıkan veriler, hemopoietik sistem dahil olmak üzere çoklu sistem tutulumu olduğunu düşündürmektedir. Hematolojik belirteçlerden lenfopeni ve nötrofilinin prognostik önemi vardır. Hiperferritinemi ve yüksek laktat dehidrojenaz da artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (45).

Henry ve ark.nın 3377 hastanın laboratuvar sonuçlarıyla ilgili yaptığı bir araştırmada hastalar şiddetli ve mortal olanlar ve şiddetli olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış. Şiddetli ve mortal olanlar hastalarda, diğer gruba göre beyaz kan hücresi (WBC) sayısı önemli ölçüde artarken, lenfosit ve trombosit sayıları azalmıştır. Ayrıca şiddetli ve mortal grupta kardiyak, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri ve serum ferritin düzeyi önemli derecede yüksek saptanmış (46).

2.4.1. Lökosit (WBC)

Lökositler kemik iliğinde üretilip kan ve lenf dokusunda bulunurlar. Vücudu enfeksiyon ve diğer hastalıklara karşı korumakla görevlidir ve bağışıklık sisteminin en önemli parçasından biridir. Yapılan pek çok çalışmada lökosit sayılarındaki artış Covid-19 hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur (14). Granülositler (nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller), Monositler ve Lenfositler (T hücreleri ve B hücreleri) lökosit türleridir (47).

2.4.2. Lenfosit

Lenfositler vücudu virüs, bakteri, parazit ve kanserlere karşı koruyan bağışıklık sistemi elemanıdır. Kemik iliğinde geliştikten sonra olgun lenfositler kanda ve lenf dokusunda

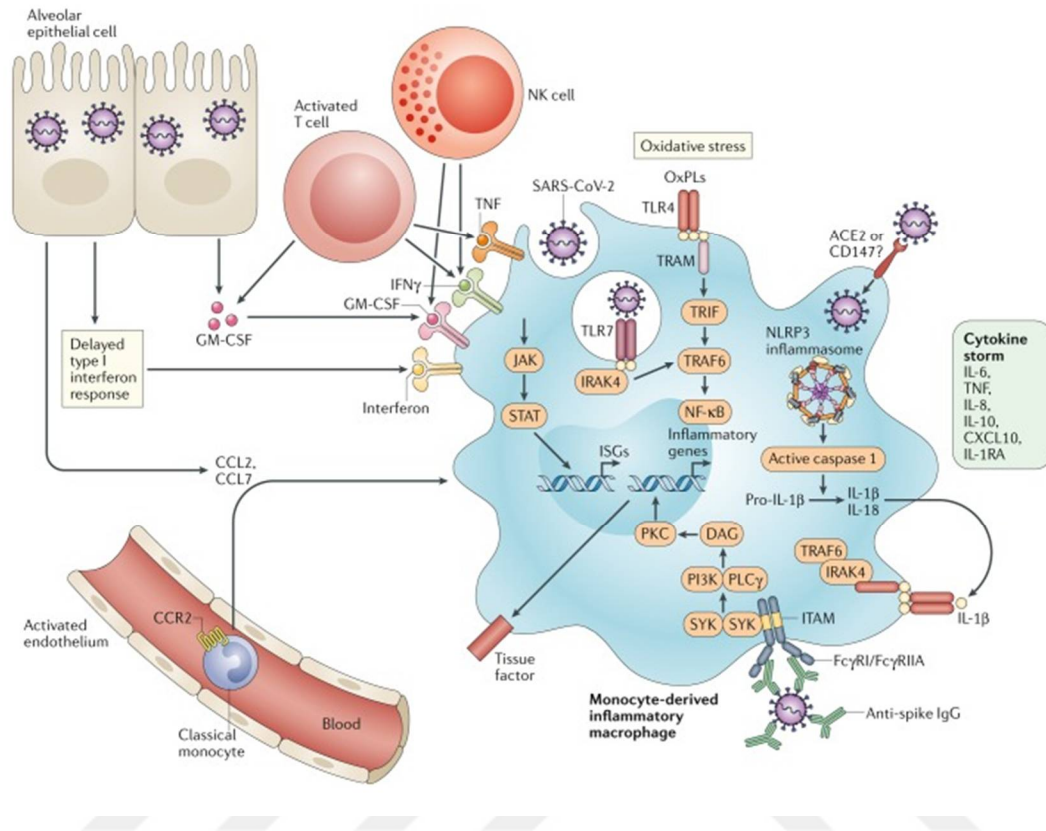
bulunur. Bulunduğu yere göre T, B ve doğal öldürücü (NK) hücrelerine farklılaşır (48). Covid-19 hastalarında sitokin seviyelerinin artması ile lenfosit sayılarında azalma yaparak hastalık yayılımını arttırır ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (49)

2.4.3. Monosit

Monositler de bağışıklık sisteminin bir parçasıdır ve kanda bulunan büyük hücrelerdir. Hücre çeperlerine bulunan yalancı ayaklar ile dokuya geçip makrofajlara dönüşür. Merad ve Martin'nin yaptığı bir çalışmada monosit ve makrofaj iki şekilde Covid-19 da etkindir (50).

Birincisi; enfekte alveolar epitelyum hücreleri çeşitli sitokinlerle (tip 1 interferon) monositleri kandan akciğere alınımını sağlar. Monositler, Janus kinaz (JAK)-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yollarının aktivasyonu yoluyla proinflamatuvar makrofajlara farklılaşır. Aktive edilmiş doğal öldürücü (NK) hücreler ve T hücreleri ayrıca granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktörü (TNF) ve interferon- γ (IFN γ) üretimi yoluyla monosit türevli makrofajların alınmasını ve aktivasyonunu teşvik eder. Aktive edilmiş monosit türevli makrofajlar, büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokin salarak Covid-19 sitokin fırtınasına katkıda bulunur (şekil3).

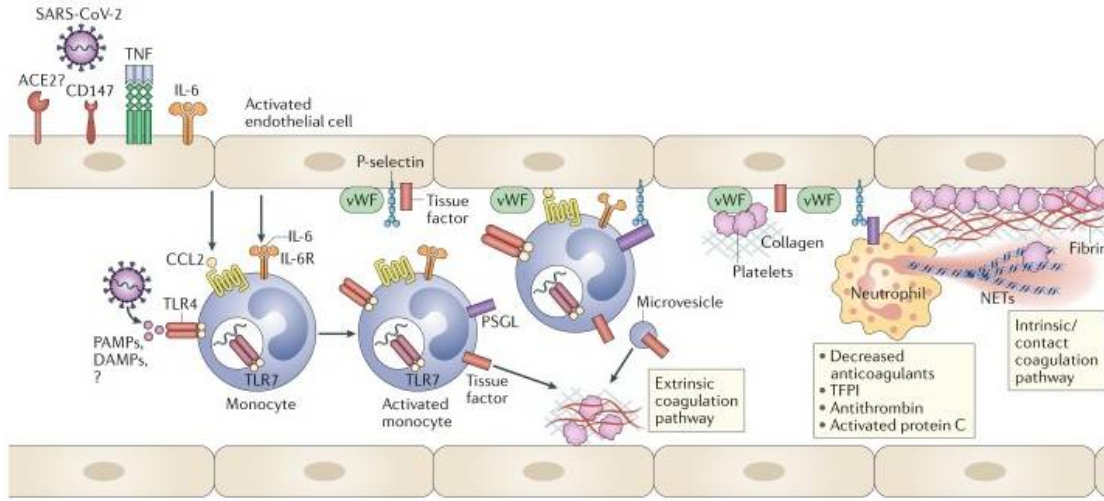
Şekil 3. Covid-19'da monosit kaynaklı makrofajların hiperaktivasyonu ve hiperinflamasyona katkıda bulunan olası yolları



İkincisi; Viral patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler), hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'ler) ve sitokinler gibi dolaşımdaki proinflatuar uyaranlar, doku faktörü membran ekspresyonunu indükleyerek yanıt veren kan monositlerinin aktivasyonunu tetikler. Endotel hücreleri sitokinler ve viral partiküller tarafından aktive edilir ve monosit kemoatraktanlar ve adezyon molekülleri üretir.

Virüsün neden olduğu endotel hasarı, endotel hücreleri üzerindeki doku faktörünü de açığa çıkarabilir. Aktive monositler endotel hücrelerine alınır. Aktive monositler, monosit türevli mikroveziküller ve endotelyal hücreler tarafından açığa çıkan doku faktörü, dış pıhtılaşma yolu, fibrin birikmesine ve kan pıhtılaşmasına yol açar (şekil4).

Şekil 4. Hiperaktif monositlerin Covid-19'da pıhtılaşmaya katkısı



Kanda dolaşan monositler virüsün uyardığı çeşitli sitokinlerle dokulara alınıp makrofaja dönüşür. Bundan yola çıkarak Covid-19 hastalarında viral yük arttıkça monosit azalır denilebilir.

2.4.4. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik öncüsüdür. Sağlıklı bireylerde tiroide üretilmekte ve sistemik dolaşıma girmeden önce kalsitonine dönüşmektedir. Sağlıklı bireylerde değeri düşüktür. Enfeksiyon durumunda ise diğer organlar (dalak, böbrek, pankreas gibi) da PCT üretmektedir (51). Tiroid dışı yerlerde üretilen PCT'nin kalsitonine dönüşme potansiyeli yoktur. Bundan dolayı enfeksiyon gibi durumlarda dolaşımda PCT değeri yüksektir (52).

Son zamanlarda, birkaç çalışma, yüksek PCT seviyelerinin Covid-19'un şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir (53) (54). Hu ve ark.nın 'Covid-19 hastalarında prokalsitonin seviyeleri' isimli çalışmalarında ortalama serum PCT düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre dört kattan fazla olduğunu ve kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre sekiz kattan fazla olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, ölüm vakalarında, hastalık kötüleştikçe serum PCT seviyeleri arttı. PCT'nin Covid-19'da hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini ve SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların ciddiyetinin belirlenmesine katkıda bulunabileceğini, ayrıca seri PCT ölçümünün prognozu tahmin etmede fayda sağladığını öne sürdü (55).

2.4.5. C- Reaktif Protein (CRP)

Akut inflamatuvar bir protein olan CRP homopentamerik olarak üretilip enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında monomerik CRP'ye dönüştürülür. Başlıca karaciğer olmak üzere düz kas hücreleri, endotel, makrofaj, lenfosit, yağ dokusunda da üretilmektedir. Enfeksiyon, romatoidartrit, kardiyovasküler olaylarda 1000 kat kadar artmaktadır. Yüksekliği prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (56). Covid-19 hastalarında yapılan pek çok çalışmada da aynı şekilde CRP değeri yüksekliği hastalığın kötü gidişatına işaret etmekte ve mortalite ve prognozla ilişkilendirilmiştir (57) (14).

2.4.6. Fibrinojen

Bir glikoprotein olan fibrinojen üç çift polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Endotel hasarında trombin tarafından parçalanarak pıhtılaşmanın en bol bileşeni olan fibrini oluşturur. Ayrıca pıhtılaşma ve fibrinoliz sırasında salınan çeşitli fibrinojen ve fibrin parçalanma ürünleri, hücre yapışması ve yayılmasında etkindir. Böylece vazokonstriktör ve kemotaktik aktivite gösterir (58). Kanser hastalarında, kardiyovasküler hastalıklarda fibrinojen düzeyleri artmakta (59) olup Covid-19 hastalarında da seviyeleri yüksek bulunmuştur. D-dimer seviyeleri ile birlikte olan artışı antikaogülasyon tedavileri gerektirmiş olup artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (60)

2.4.7. Ferritin ve Serum Demiri

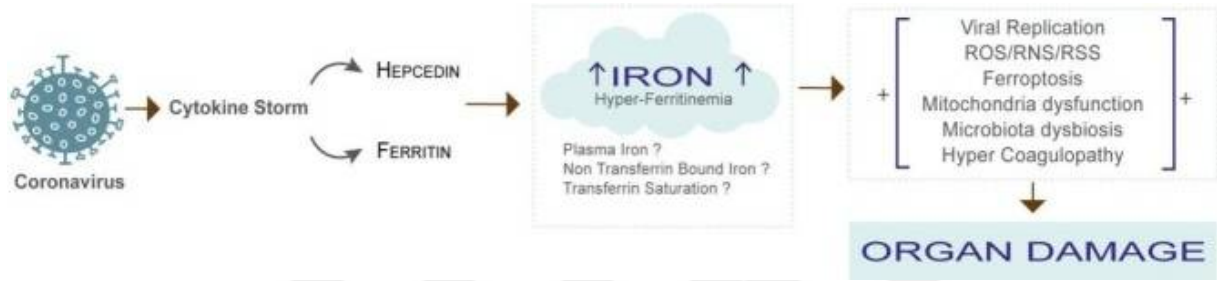
Ferritin, ağırlıklı olarak toplam vücut demir depolarının bir serum belirteci olarak kullanılır ve demir homeostazı için gerekli olup çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar.

Demir, sistemik oksijen transferinde rol oynayan ve birçok biyolojik fonksiyonda elektron verici veya alıcı olarak görev yapan temel bir eser elementtir. Ferritin, hücrede esas olarak ferrik durumunda (Fe^{3+}) birincil demir depolama bölgesidir. Ferritin, çekirdeğinde 4500'e kadar demir molekülü taşıyabilir (61).

Serum ferritin düzeyi demir eksikliği veya aşırı demir yükü ile ilgili hastalıkların teşhisinde ve izlenmesinde kullanılmaktadır (62). Genel olarak, sistemik inflamasyonlar artmış serum ferritin seviyeleri ile ilişkilidir. Artmış bir inflamatuvar durum sırasında sitokinler, özellikle IL-6, ferritin ve hepsidin sentezini uyarır (63).

Edeas ve ark. çalışmasına göre SARS-CoV-2, Covid-19 hastalarında sitokin fırtınasını içeren inflamatuvar bir duruma neden olur. IL-6, ferritini ve hepsidin sentezini uyarır. Hepsidin, enterositlerde ve makrofajlarda demiri sekestre ederek hücre içi ferritin artışına yol açar ve enterositlerden ve makrofajlardan demir çıkışını önler (64)(şekil 5). Fazla hücre içi demir, moleküler oksijen ile etkileşime geçerek Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları ile reaktif nitrojen türleri(RNS) ve reaktif kükürt türleri(RSS) yoluyla reaktif oksijen türlerini(ROS) üretir (65). Hücre içi demir fazlalığı, programlanmış hücre ölümü süreci olan ferroptozu yol açar. Aşırı demir yüklenmesi ayrıca hücre dışı ve hücre içi mitokondri işlevini (akciğer ve bağırsaklarda) ve kan pıhtılaşmasını etkileyebilir (15).

Şekil 5. Covid-19 enfeksiyonu ve Demir düzensizliği



Hiperferritineminin, süreçte serbest demir salan hasarlı dokudan artan ferritin sızıntısından kaynaklanabilecek bir demir toksisitesi durumu ile ilişkili olduğu varsayılabilir. Bu olasılığı dışlamak için bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, Edeas ve ark. transferrin doygunluğu, plazma demir seviyeleri, transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) ve hepsidin dahil olmak üzere Covid-19 hastalarında birlikte var olan demir parametrelerinin araştırılmasını, hücre içi aşırı demir yükünü gelecekteki kontrollü klinik çalışmalarda dikkate alınmasını önermektedir (15).

2.5. Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT PCR)

Virüslerin tespiti için nükleik asit testleri arasında PCR yöntemi “altın standart” olarak kabul edilir (66). RT PCR testi; hızlı tespit, yüksek hassasiyet ve özgüllükten dolayı SARS-CoV-2 tespitinde ön plana çıkmaktadır (66). RT PCR, RNA analizinde etkili ve güçlü bir araçtır. İzole edilen RNA’ların sayımında iki yöntem kullanılır; birincisi “geleneksel” yöntem jel elektroforezi ile ölçümü yaparken ikincisi “gerçek zamanlı” ölçüm yöntemi ile RNA ayırımı yaptırdıktan sonra floresan boyalarla veya ara boyaların düzenli monitörize takibi ile ölçüm yapar (67).

Gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), Covid-19 uyumlu belirti ve semptomlar (ateş, yorgunluk, titreme) gösteren hastaların klinik örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sını tespit etmek için küresel olarak kullanılan moleküler tabanlı bir testtir (68). Test için örnekler nazal sürüntü, kombine nazofarengeal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) numunelerinden alınır. Teşhis için tercih edilen birincil yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler yoluyla üst solunum yolu örneklerinin toplanmasıdır (69).

RT PCR negatif olup Toraks Bilgisayarlı Tomografi(BT)'de bilateral buzlu cam opaziteleri (BCO) olan vakalar bildirilmiştir (70). Testin pozitif olması tanı koydururken negatif olması hastalığı dışlamaz.

2.6. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

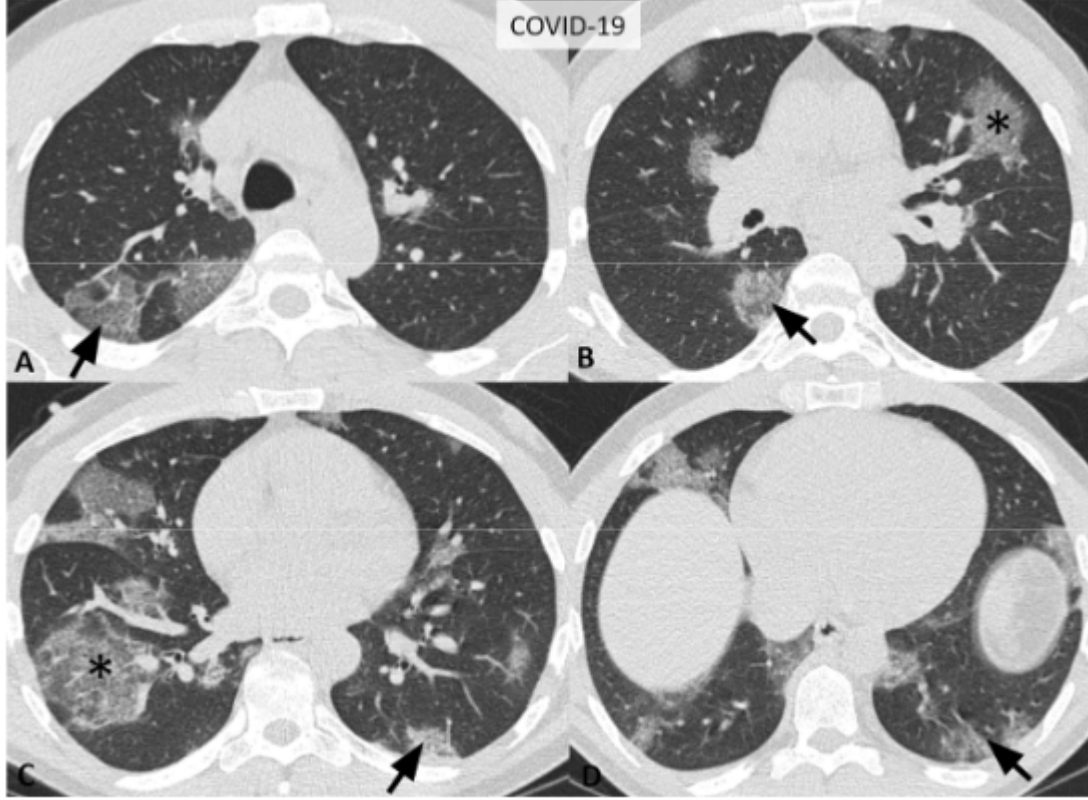
Toraks BT bulguları RT PCR pozitifliğinden önce ortaya çıkabilir. Ayrıca Covid-19'lu bir hastada RT PCR testinin pozitifleşmesi 4 günü bulabilmektedir (71). RT PCR testinin duyarlılığı yayınlar arasında fazlaca değişkenlik göstermektedir (%42-71 arasında) (72) (71). Bu nedenlerden dolayı Covid-19 tanısında en önemli görüntüleme aracı Toraks BT'dir ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, ayaktan, hastanede yatarak veya YBÜ desteği ihtiyacını belirlemede de en önemli yardımcı tetkiktir.

Bir çok yayında Covid-19 için tipik Toraks BT bulguları belirtilmiştir (73) (71). Kuzey Amerika Radyoloji Derneği(RSNA) uzmanları Covid-19 pnömonisinde BT'yi tarama olarak önermemekte ancak BT'de Covid-19 için spesifik bulguların olup olmadığını raporlamada standart bir dil kullanılması için fikir birliği beyanında bulunmuştur (12). Bu beyana göre BT bulguları 4 grupta kategorize edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Covid-19 ile İlişkili BT Bulguları için Önerilen Raporlama Dili (12)

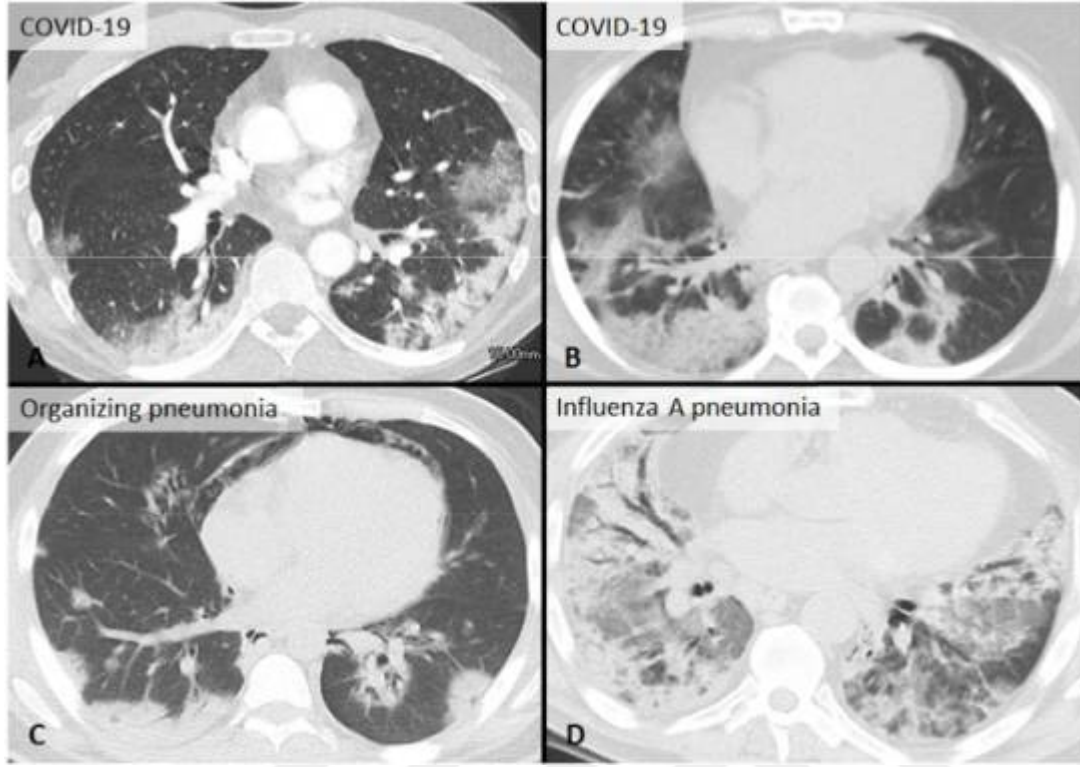
Kategori	Gerekçe	BT Bulguları	Önerilen Raporlama Dili
Tipik görünüm	Covid-19 pnömonisi için daha yüksek seçicilik gösteren bulgular	Periferik, bilateral BCO (tek başına veya konsolidasyonla, veya intralobüler çizgilerle beraber) Yuvarlak morfolojiye sahip multifokal BCO (tek başına veya konsolidasyonla veya intralobüler çizgilerle beraber) Ters hale işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları (geç dönemde)	Covid-19 pnömonisi için sık olarak bildirilen bulgular mevcuttur. Influenza pnömonisi ve organize pnömoni (örn. ilaç toksisitesi veya bağ doku hastalığına bağlı) benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz görünüm	Covid-19 pnömonisi için nonspesifik bulgular	Tipik bulguların yokluğu ve şunların varlığı: Spesifik dağılım göstermeyen ve yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, yaygın, perihiler veya tek taraflı BCO veya konsolidasyon yuvarlak olmayan ve periferik dağılım göstermeyen az sayıda çok küçük BCO	Bulgular Covid-19 pnömonisinde görülebilir ancak nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon-dışı hastalıkta bulunabilir
Atipik görünüm	Covid-19 pnömonisinde nadir olarak raporlanmış veya hiç raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yokluğu ve şunların varlığı: BCO olmaksızın izole lobar veya segmental konsolidasyon Ayrık küçük nodüller (sentrilobüler, tomurcuklanmış ağaç) Kavitasyon Düzgün septal kalınlaşma ve plevral effüzyon	Bulgular Covid-19 pnömonisi için atipiktir veya nadir bildirilmiştir. Başka tanıları düşünülmelidir.
Pnömoni için negatif	Pnömoni bulgusu yok	Pnömoniyi telkin eden BT bulgusu yok	Pnömoniyi düşündürecek BT bulgusu yoktur (Not: Covid-19 pnömonisinin erken aşamasında BT negatif olabilmektedir)

Şekil 6. Covid-19 için tipik BT



Pozitif RT-PCR (A-D) olan 52 yaşındaki bir erkek hastada akciğerlerin opaksız, ince kesit aksiyel görüntülerinde bilateral, multifokal yuvarlak (yıldız) ve periferik BCO (oklar) ile interlobüler septal kalınlaşma ve intralobüler çizgilerin süperpozisyonu görülüyor.

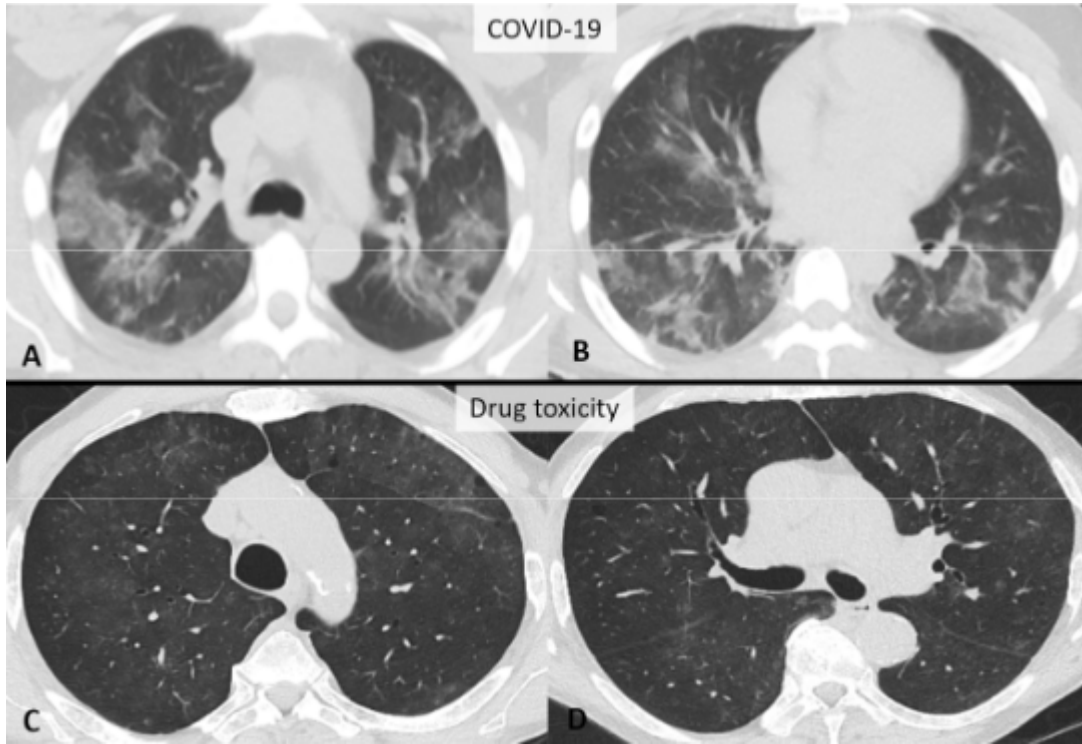
Şekil 7. Covid-19 için tipik BT bulguları ve benzer bulgulara sahip başka hastalıklar



Dört hastanın aksiyel görüntülerinde posterior, periferik ve yuvarlak BCO ve konsolidasyon; Covid-19 (A, B), dermatomiyozite sekonder organize pnömoni (C) ve influenza A pnömonisi (D).

BT’de Covid-19, organize pnömoni ve influenza pnömonisinden ayırt edilemeyebilir.

Şekil 8. Covid-19 için belirsiz BT



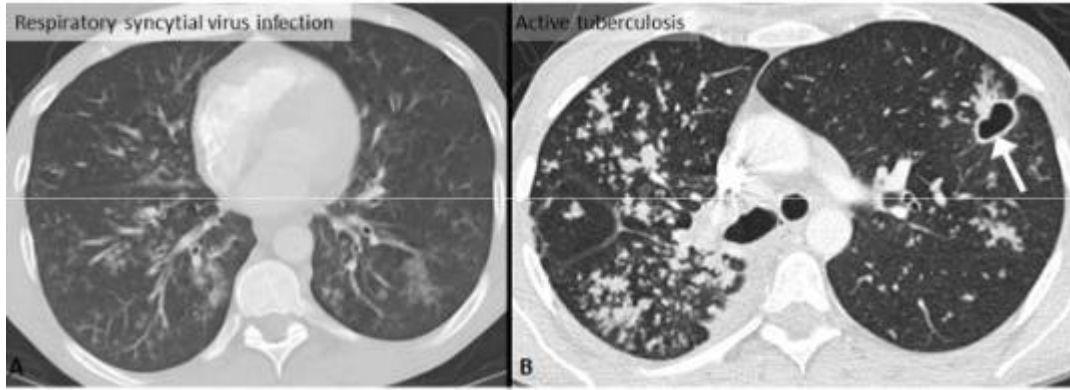
Covid-19 pnömoni (A, B) ve ilaç toksisitesinden kaynaklanan akut akciğer hasarında (C, D), yuvarlak olmayan ve spesifik bir dağılımı bulunmayan yamalı BCO'lar.

Şekil 9. Covid-19 için atipik BT



Belirgin BCO olmaksızın segmental konsolidasyon. Bu hasta Covid-19 için pozitif test edilmesine karşın, görüntüleme özellikleri tipik değildir ve Covid-19 ya da sekonder bir enfeksiyöz süreçle ilişkili pnömoniyi gösterebilir.

Şekil 10. Covid-19 için atipik BT



Respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonu (A) ve aktif tüberkülozda (B) tomurcuklanmış ağaç opasiteleri ve sentrilobüler nodüller. (B)'de ayrıca küçük bir kavite var (ok).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu onayı sonrası Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Araştırma retrospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya 01.04.2020 ile 01.12.2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne Covid şüpheli semptomlarla başvuran hastalardan ve Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Covid polikliniğine başvuran hastalardan, Covid-19 RT-PCR testi pozitif olanlar ve klinik gereklilik nedeniyle Toraks BT görüntülemesi yapılanlar dahil edildi.

Covid-19 tanısı almış ve Toraks BT çekilmiş hastaların başvuru anındaki Glaskow Koma Skalası (GKS) skoru, WBC, hemoglobin (HB), monosit, lenfosit, demir, ferritin, CRP, prokalsitonin, laktat değerleri ve Toraks BT bulguları ile hastalara ait başvuru anındaki ateş, tansiyon, nabız gibi vital bulguları, tüm demografik verileri hastane bilgi sistemi olan HBYS ENLİL® üzerinden elde edilmiştir.

Hastaların Toraks BT bulguları; Kuzey Amerika Radyoloji Derneği uzmanlarının Covid-19 ile ilişkili BT bulguları için önerilen raporlama temel alınarak, hastane Radyoloji Ana Bilim Dalı tarafından raporlanıp ENLİL sistemine kaydedilen elektronik dosyadan alındı ve hastalar Toraks BT bulgularına göre dört gruba ayrıldı. .

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

- Acil Servise ya da Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran Covid-19 şüpheli semptomları olan hastalar
- PCR testi pozitif olanlar
- Toraks BT görüntülemesi olanlar
- 18 yaşından büyük olanlar

3.1.2. Dışlanma Kriterleri

- Gebe olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Travma hastaları
- ENLİL sisteminde epikrizleri yetersiz olan hastalar
- Toraks BT görüntülemesi olmayan hastalar
- Toraks BT'de Covid pnömonisi düşündüren bulguları olsa da, PCR testi negatif olan hastalar
- Covid-19 şüphesi ile gelip PCR testi veya Toraks BT'si olmadan eksitus olan hastalar
- Covid-19 tanısı olup aktif GİS kanama ile gelen hastalar
- Covid-19 tanısı olup MDS, AML, KML gibi hastalıkların akut döneminde olan hastalar

3.2. İstatistiksel Yöntem

Veri toplama aşaması sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edildi. Verilerin analiz işlemleri The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) yazılımı aracılığıyla yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek), minimum ve maksimum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları

Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman Korelasyon Katsayılarının değerlendirilmesinde 0.05-0.30 arası düşük veya önemsiz düzeyde ilişki, 0.30-0.40 arası düşük orta derecede ilişki, 0.40-0.60 arası orta düzeyde ilişki, 0.60-0.70 iyi derecede ilişki, 0.70-0.75 arası çok iyi derecede ilişki ve 0.75-1.00 arası mükemmel ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir (74). İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 1490 hasta dâhil edildi. Bunlardan 12 hasta KML, MDS, AML gibi hematolojik hastalıkların akut döneminde olmasından dolayı (lökositoz, lökopeni, lenfositoz, lenfopeni nedeninin kendi hastalığından kaynaklandığı için) ve 2 hasta başvuruda gastrointestinal sistem(GİS) kanama tanısı aldığı için çalışmadan çıkarıldı. Üç hasta ise başvurusundan itibaren 12 saat içinde eksitus ile sonuçlandı. Toplam vaka sayısı içerisindeki eksitus oranı çok düşük olmasından dolayı istatistiksel değerlendirilmeye alınmadı. Çalışmaya kriterleri sağlayan 1473 hasta dâhil edildi. Dâhil edilen hastanın %46,2'si (n=680) kadın, %53,8'i (n=793) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 58,54±17,22 olarak bulundu. Dâhil edilen hastaların %68,2'sinde (n=1004) en az bir ek hastalık bulunmaktaydı [ortanca 2,00 (1,00-2,00)]. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	n	%
Yaş (Mean±SD)	58,54±17,22	
Cinsiyet		
Kadın	680	46,2
Erkek	793	53,8
Çoklu Ek Hastalık		
Yok	469	31,8
Var	1004	68,2
Hipertansiyon		
Yok	1012	68,7
Var	461	31,3
Diyabetes Mellitus		
Yok	1096	74,4
Var	377	25,6
Akciğer Hastalığı		
Yok	1260	85,5
Var	213	14,5
Malignite		
Yok	1321	89,7
Var	152	10,3

Kardiyovasküler Hastalık		
Yok	1230	83,5
Var	243	16,5
Diğer Ek Hastalıklar		
Yok	1090	74,0
Var	383	26,0

Dâhil edilen hastaların başvuru anındaki GKS ortancası 15,00 (15,00-15,00), parmak ucu oksijen satürasyon (SpO₂) ortancası 94,00 (90,00-97,00) idi. Hastaların başvuru anındaki vital bulgularına ait özellikler Tablo 3’de sunuldu.

Tablo 3. Hastaların başvuru anındaki vital bulguları

Özellik	Ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek)	Min-Max
Glaskow Koma Skalası (GKS)	15,00 (15,00-15,00)	3,00-15,00
Spo2 (%)	94,00 (90,00-97,00)	40,00-100,00
Ateş (°C)	36,50 (36,10-37,00)	35,00-39,50
Nabız (dk)	90,00 (80,00-102,00)	50,00-192,00
Ortalama Arter Basıncı (OAB) (mmHg)	93,00 (83,33-100,00)	56,67-153,33

1473 hastanın BT’leri Covid-19 pnömonisi açısından değerlendirildiğinde, %58,2’si (n=857) Covid-19 pnömonisi için tipik, %6,9’u (n=102) Covid-19 pnömonisi için atipik, %4,7’si (n=69) Covid-19 pnömonisi için belirsiz bulgular içermekteydi. Kalan %30,2 (n=445) hastanın tomografisi pnömoni açısından negatif idi. Hastaların çekilen Toraks BT sonuçları Tablo 4’te gösterildi.

Tablo 4. Hastaların Toraks BT'lerinin Covid-19 pnömonisi açısından sonuçları

Toraks BT Sonuçları	n	%
COVID-19 Pnömonisi İçin Tipik	857	58,2
COVID-19 Pnömonisi İçin Atipik Bulgular	102	6,9
COVID-19 Pnömonisi İçin Belirsiz Bulgular	69	4,7
Pnömoni Negatif	445	30,2

Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvurusundaki kan tetkikleri sonucu Tablo 5'te incelendi. Hastaların WBC ortancası 5,87 (4,46-7,81), hemoglobin ortancası 13,40 g/dl (12,00-14,60) idi. 1473 hastanın CRP ortancası 31,72 mg/L (8,92-79,80), prokalsitonin ortancası 0,08 ug/L (0,04-0,16) olarak bulundu.

Tablo 5. Hastaların laboratuvar sonuçları

Parametre	Ortanca (1.-3.çeyreklik)	Min-Max
WBC ($10^3/uL$)	5,87 (4,46-7,81)	0,11-56,00
Monosit ($10^3/uL$)	0,40 (0,29-0,55)	0,01-9,30
Lenfosit ($10^3/uL$)	1,12 (0,77-1,61)	0,07-50,10
Hb (g/dL)	13,40 (12,00-14,60)	6,00-20,10
Demir (ug/dL)	38,00 (28,70-54,25)	12,30-258,90
Ferritin (ug/L)	234,00 (102,65-504,20)	2,72-36,472,00
CRP (mg/L)	31,72 (8,92-79,80)	0,08-429,90
Pokalsitonin (ug/L)	0,08 (0,04-0,16)	0,01-139,44
Laktat (mmol/L)	1,80 (1,30-2,30)	0,10-14,30

Yapılan tetkiklerin ardından 1473 hastanın %75,3'ünün (n=1109) Covid-19 servisine yatırıldığı, %16,3'ünün (n=240) evde izolasyon önerilerek taburcu edildiği, %8,4'ünün (n=124) Covid-19 yoğun bakım ünitesine yatırıldığı görüldü.

Hastaların Toraks BT sonuçlarının cinsiyet, ek hastalık ve sonlanım durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 6'te gösterildi. Toraks BT'de atipik bulgu olan hastalarda birden fazla ek hastalık bulunması istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

BT'de pnömoni negatif olan hastalarda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık olmaması anlamlıydı (sırasıyla p=0,001, p=0,001). Ayrıca Toraks BT'de atipik bulgulara sahip hastaların %84,3'ünde diyabetes mellitus yoktu (p=0,001).

Toraks BT'de tipik bulgulara sahip hastaların servis yatışı olarak sonlanımı, evde izolasyon veya YBÜ ihtiyacı olanlara göre anlamlıydı (p=0,001). BT bulguları tipik olan hastaların %80,5'i servis yatışı gerektirmekteydi.

Tablo 6. Toraks BT bulguları ile ek hastalıkların karşılaştırılması

Özellik	Tipik Bulgular Ortanca n (%)	Atipik Bulgular Ortanca n (%)	Belirsiz Bulgular Ortanca n (%)	Pnömoni Yok Ortanca n (%)	χ^{2**}	p
Cinsiyet						
Kadın	386 (45,0)	44 (43,1)	36 (52,2)	214 (48,1)	2,478	0,479
Erkek	471 (55,0)	58 (56,9)	33 (47,8)	231 (51,9)		
Çoklu Ek Hastalık						
Yok	231 (27,0)	24 (23,5)	21 (30,4)	193 (43,4)	39,997	0,001
Var	626 (73,0)	78 (76,5)*	48 (69,6)	252 (56,6)		
Hipertansiyon						
Yok	551 (64,3)	69 (67,6)	43 (62,3)	349 (78,4)*	28,678	0,001
Var	306 (35,7)	33 (32,4)	26 (37,7)	96 (21,6)		
Diyabetes Mellitus						
Yok	594 (69,3)	86 (84,3)*	52 (75,4)	364 (81,8)	29,738	0,001
Var	263 (30,7)	16 (15,7)	17 (24,6)	81 (18,2)		
Akciğer Hastalığı						
Yok	734 (85,6)	83 (81,4)	53 (76,8)	390 (87,6)	7,277	0,064
Var	123 (14,4)	19 (18,6)	16 (23,2)	55 (12,4)		
Malignite						
Yok	769 (89,7)	88 (86,3)	61 (88,4)	403 (90,6)	1,776	0,620
Var	88 (10,3)	14 (13,7)	8 (11,6)	42 (9,4)		
Kardiyovasküler Hastalık						
Yok	707 (82,5)	80 (78,4)	49 (71,0)	394 (88,5)*	18,540	0,001
Var	150 (17,5)	22 (21,6)	20 (29,0)	51 (11,5)		
Diğer Ek Hastalıklar						
Yok	633 (73,9)	73 (71,6)	54 (78,3)	330 (74,2)	0,979	0,803
Var	224 (26,1)	29 (28,4)	15 (21,7)	115 (25,8)		
Sonuç						
Evde İzolasyon	82 (9,6)	7 (6,9)	5 (7,2)	146 (32,8)	164,749	0,001
Servis Yatışı	690 (80,5)*	73 (71,6)	55 (79,7)	291 (65,4)		
YBÜ Yatışı	85 (9,9)	22 (21,6)	9 (13,0)	8 (1,8)		

*= Farkın kaynaklandığı grubu göstermekte.

**= Ki-kare testi kullanılmıştır.

Hastaların, yaş ve vital bulguları ile Toraks BT bulgularının karşılaştırılması Tablo 7’de gösterildi. Hastaların Toraks BT bulguları ile yaş, GKS, SpO₂, ateş ve OAB değerleri arasında anlamlı ilişki vardı.

Toraks BT’de pnömoni görülmeyen hastalarda yaşın küçük olması, GKS skorunun ve SpO₂ değerinin yüksek olması ile ateşin daha düşük olması anlamlıydı (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,021).

Hastalardan OAB yüksek olanların ise Toraks BT'sinde COVID-19 açısından tipik pnömoni bulguları görülme oranı diğer bulguların görülme oranından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı bulundu (p=0,006).

Tablo 7. Toraks BT bulgularının yaş ve vital bulgular ile karşılaştırılması

Özellik	Tipik Bulgular (n=857)	Atipik Bulgular (n=102)	Belirsiz Bulgular (n=69)	Pnömoni Negatif (n=445)	χ^{2**}	p
	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Ortanca (1.-3. çeyrek)		
Yaş	62,00(51,00-72,00)	68,00(51,75-78,00)	68,00 (45,50-77,00)	52,00 (36,00-66,50)*	101,534	0,001
GKS	15,00 (15,00-15,00)	15,00 (15,00-15,00)	15,00 (15,00-15,00)	15,00 (15,00-15,00)*	32,704	0,001
SpO ₂ (%)	93,00 (90,00-96,00)	93,00 (88,75-96,00)	94,00 (90,00-96,00)	96,00 (93,00-98,00)*	127,510	0,001
Ateş(°C)	36,50 (36,10-37,00)	36,40 (36,1-36,90)	36,50 (36,00-37,00)	36,40 (36,10-36,80)*	9,732	0,021
Nabız(dk)	90,00 (80,00-102,00)	92,50 (80,00-103,00)	89,00 (80,00-110,00)	88,00 (78,00-101,00)	4,467	0,215
OAB(mmHg)	93,33 (84,66-101,66)*	90,00 (82,83-96,75)	93,33 (86,16-100,00)	91,33 (83,33-99,00)	12,496	0,006

*= Farkın kaynaklandığı grubu göstermekte.

**=Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

Hastanın laboratuvar değerleri ile Toraks BT bulgularının karşılaştırılması Tablo 8'de gösterildi. Pnömoni negatif olan hastalarda laboratuvar değerlerinden monosit, lenfosit, hemoglobin ve demir değeri yüksekliği anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,032, p=0,001). Buna ek olarak pnömoni negatif hastaların CRP, PCT ve laktat seviyesi düşüklüğü de anlamlıydı (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001).

Ferritin değeri yüksek olan hastaların ise Toraks BT'sinde Covid-19 pnömonisi açısından tipik bulgular görülme oranı anlamlı idi (p=0,001).

Tablo 8. Toraks BT sonuçlarının laboratuvar bulguları ile karşılaştırılması

Özellik	Tipik Bulgular (n=857)	Atipik Bulgular (n=102)	Belirsiz Bulgular (n=69)	Pnömoni Yok (n=445)	χ^{2**}	p
	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Ortanca (1.-3. çeyrek)		
WBC (10 ³ /uL)	5,80 (4,35-7,81)	6,27 (4,80-9,02)	5,47 (4,35-6,55)	5,91 (4,63-7,72)	5,595	0,133
Monosit	0,36	0,40	0,36	0,47	84,757	0,001

(10³/uL)	(0,26-0,50)	(0,29-0,60)	(0,25-0,53)	(0,35-0,62)*		
Lenfosit	1,07	1,01	0,98	1,32	57,948	0,001
(10³/uL)	(0,71-1,50)	(0,62-1,42)	(0,78-1,26)	(0,92-1,85)*		
Hb	13,30	13,20	13,30	13,60	8,778	0,032
(g/dL)	(12,00-14,40)	(11,45-14,60)	(11,85-14,55)	(12,20-14,95)*		
Demir	334,90	37,35	34,60	48,20	112,73	0,001
(ug/dL)	(27,50-48,55)	(27,92-56,77)	(28,25-51,35)	(34,60-67,25)*	6	
Ferritin	295,70	224,85 (91,57-	164,00	136,30 (57,55-	120,43	0,001
(ug/dL)	(149,10-595,80)*	677,22)	(92,07-450,65)	297,10)	5	
CRP	47,13	37,88	35,24	8,21	246,34	0,001
(mg/L)	(20,34-99,60)	(11,32-86,65)	(14,02-78,36)	(3,00-31,29)*	1	
PCT	0,09	0,10	0,08	0,06	32,627	0,001
(ug/L)	(0,04-0,18)	(0,05-0,35)	(0,05-0,16)	(0,03-0,12)*		
Laktat	1,80	1,90	1,70	1,60	20,330	0,001
(mmol/L)	(1,40-2,40)	(1,40-2,72)	(1,20-2,40)	(1,20-2,10)*		

*= Farkın kaynaklandığı grubu göstermekte.

**=Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

Hastaların taburculuk veya yatış durumuna göre cinsiyet ve ek hastalıklarının değerlendirilmesi Tablo 9’da gösterildi. Covid-19 YBÜ’ne yatan hastalara bakıldığında bir veya birden fazla ek hastalık bulunması anlamlı idi ($p=0,001$). Hastalıklar tek tek incelendiğinde; hipertansiyon, diyabetes mellitus, akciğer hastalığı, malignite, kardiyovasküler hastalık veya diğer ek hastalıklardan herhangi biri bulunmayan hastaların bulunanlara göre daha fazla oranda evde izolasyon önerilmesinden kaynaklı istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,007$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$).

Tablo 9. Hastaların sonlanımı ile ek hastalıkların karşılaştırılması

Özellik	Evde İzolasyon n (%)	Servis Yatışı n (%)	YBÜ Yatışı n (%)	χ^{2**}	p
Cinsiyet					
Kadın	101(42,1)	523 (47,2)	56 (45,2)	2,101	0,350
Erkek	139 (57,9)	586 (52,8)	68 (54,8)		
Çoklu Ek Hastalık					
Yok	153 (63,8)	306 (27,6)	10 (8,1)	154,124	0,001
Var	87 (36,3)	803 (72,4)	114 (91,9)*		
Hipertansiyon					
Yok	202 (84,2)*	743 (67,0)	67 (54,0)	40,604	0,001
Var	38 (15,8)	366 (33,0)	57 (46,0)		
Diyabetes Mellitus					

Yok	222 (92,5)*	790 (71,2)	84 (67,7)	50,007	0,001
Var	18 (7,5)	319 (28,8)	40 (32,3)		
Akciğer Hastalığı					
Yok	217 (90,4)*	946 (85,3)	97 (78,2)	10,028	0,007
Var	23 (9,6)	163 (14,7)	27 (21,8)		
Malignite					
Yok	233 (97,1)*	988 (89,1)	100 (80,6)	25,570	0,001
Var	7 (2,9)	121 (10,9)	24 (19,4)		
Kardiyovasküler Hastalık					
Yok	226 (94,2)*	919 (82,9)	85 (68,5)	40,268	0,001
Var	14 (5,8)	190 (17,1)	39 (31,5)		
Diğer Ek Hastalık					
Yok	209 (87,1)*	811 (73,1)	70 (56,5)	41,635	0,001
Var	31 (12,9)	298 (26,9)	54 (43,5)		

*= Farkın kaynaklandığı grubu göstermekte.

**= Ki-kare testi kullanılmıştır.

***= Sütun yüzdesi verilmiştir.

Hastaların, evde izolasyon önerilmesi veya Covid-19 servisine, Covid-19 YBÜ'ne yatırılma durumu ile yaş ve vital bulgularının karşılaştırılması Tablo 10'da gösterildi. Tablo 10 incelendiğinde hastalardan, yaşı büyük olanların, GKS skoru düşük olanların, SpO₂'si düşük olanların, ateş ve nabızı yüksek olanların Covid-19 YBÜ'ne yatışının daha fazla olmasından kaynaklı anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,001). OAB ile hastaların sonlanım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,579).

Tablo 10. Hastaların sonlanımı ile yaş ve vital bulguların karşılaştırılması

Özellik	Evde İzolasyon (n=240) Ortanca (1.-3. çeyrek)	Servis Yatışı (n=1109) Ortanca (1.-3. çeyrek)	YBÜ Yatışı (n=124) Ortanca (1.-3. çeyrek)	χ^2 **	p
Yaş	42,00 (32,25-55,00)	62,00 (50,00-72,00)	72,00 (64,25-79,00)*	225,551	0,001
GKS	15,00 (15,00-15,00)	15,00 (15,00-15,00)	14,00 (12,00-15,00)*	637,540	0,001
SpO₂(%)	96,00 (94,00-98,00)	94,00 (91,00-97,00)	80,00 (70,00-90,00)*	264,916	0,001
Ateş(°C)	36,50 (36,10-36,80)	36,50 (36,10-36,95)	37,00 (36,30-37,87)*	35,122	0,001
Nabız(/dk)	90,00 (80,00-100,75)	88,00 (80,00-100,00)	103,00 (90,00-115,75)*	53,153	0,001
OAB(mmHg)	93,33	92,66	91,00	1,093	0,579

(86,66-99,58)	(83,33-100,00)	(80,00-103,00)
---------------	----------------	----------------

*= Farkın kaynaklandığı grubu göstermekte.

**=Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

Hastaların sonlanımı ile laboratuvar değerleri Tablo 11’de sunuldu. Covid-19 YBÜ’ne yatırılan hastalarda servis yatışı ya da evde izolasyon önerilen hastalara göre WBC, CRP, PCT ve laktat değerlerinin yüksekliği ile Hb ve serum demir düzeyindeki düşüklük anlamlıydı (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001,p=0,001, p=0,001,p=0,001,p=0,001). Hastaların monosit ve lenfosit değerleri ile sonlanımı arasında da anlamlı fark vardı. Başvuruda monosit ve lenfosit değeri yüksek olan hastalara daha fazla oranda evde izolasyon önerildi (sırasıyla p=0,001, p=0,001).

Tablo 11. Hastaların sonlanımının laboratuvar bulguları ile karşılaştırılması

Özellik	Evde İzolasyon (n=240) Ortanca (1.-3. çeyrek)	Servis Yatışı (n=1109) Ortanca (1.-3. çeyrek)	YBÜ Yatışı (n=124) Ortanca (1.-3. çeyrek)	χ^{2**}	p
WBC (10³/uL)	5,80 (4,41-7,08)	5,70 (4,36-7,52)	9,26 (5,72-11,77)*	60,795	0,001
Monosit (10³/uL)	0,46 (0,35-0,61)*	0,39 (0,28-0,54)	0,34 (0,22-0,49)	32,755	0,001
Lenfosit (10³/uL)	1,42 (0,99-1,94)*	1,10 (0,77-1,59)	0,64 (0,45-1,18)	105,395	0,001
Hb (g/dL)	14,30 (13,10-15,40)	13,30 (12,00-14,40)	12,55 (10,92-14,07)*	70,989	0,001
Demir (ug/dL)	47,35 (36,90-66,57)	36,60 (28,10-52,00)	32,85 (25,80-50,07)*	64,674	0,001
Ferritin (ug/dL)	114,55 (48,07-252,22)	238,70 (112,75-492,80)	712,05 (387,72- 1582,75)*	170,160	0,001
CRP (mg/L)	6,36 (2,49-24,26)	34,87 (11,76-77,78)	123,23 (76,23-181,50)*	284,560	0,001
PCT (ug/dL)	0,05 (0,03-0,08)	0,08 (0,04-0,16)	0,45 (0,15-1,76)*	202,510	0,001
Laktat (mmol/L)	1,50 (1,12-2,10)	1,80 (1,30-2,30)	2,40 (1,80-4,15)*	75,612	0,001

*= Farkın kaynaklandığı grubu göstermekte.

**=Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

Hastaların laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon Tablo 12’de gösterildi. Tablo12’ye göre hastaların CRP değeri ile ferritin değeri arasında, CRP değeri ile PCT değeri arasında, PCT değeri ile ferritin değeri arasında ve WBC değeri ile monosit değeri arasında

anlamli pozitif yönde orta kuvvette korelasyon vardır (sirasıyla $r=0,554$ $p=0,000$, $r=0,526$ $p=0,000$, $r=0,464$ $p=0,000$, $r=0,495$ $p=0,000$).

Hastaların CRP değeri ile serum demir değeri arasında ise anlamli negatif yönde orta kuvvette korelasyon vardır ($r=-0,431$ $p=0,000$).

Tablo 12. Hastaların laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon

Özellik		Monosit	Lenfosit	Hb	Demir	Ferritin	CRP	PCT	Laktat
Wbc	r*	0,495	0,231	0,048	-0,042	0,116	0,290	0,228	0,219
	p	0,000	0,000	0,063	0,106	0,000	0,000	0,000	0,000
Monosit	r		0,357	0,198	0,125	-0,149	-0,143	-0,046	0,044
	p		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,077	0,089
Lenfosit	r			0,220	0,246	-0,281	-0,367	-0,297	-0,073
	p			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005
Hb	r				0,226	-0,020	-0,281	-0,190	0,026
	p				0,000	0,435	0,000	0,000	0,318
Demir	r					-0,116	-0,431	-0,220	0,026
	p					0,000	0,000	0,000	0,317
Ferritin	r						0,554	0,464	0,219
	p						0,000	0,000	0,000
CRP	r							0,526	0,228
	p							0,000	0,000
PCT	r								0,204
	p								0,000

*= Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

5. TARTIşMA

Nisan 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasındaki sekiz aylık dönemde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran Covid-19 tanısı almış hastaların, hematolojik parametreleri ile Toraks BT'sindeki viral pnömoni bulguları arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmada, serum ferritin değerinin yüksekliği, buna karşın demir değeri düşüklüğünün viral pnömoniyi ve hastaların yoğun bakım ihtiyaçını öngörmede anlamli parametreler olabileceği tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 1473 hastanın %46,2'si kadın, %53,8'i erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $58,54 \pm 17,22$ olarak bulundu. Chen ve ark'nın Wuhan'da yaptıkları bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 55,5 olarak raporlandı (75). İtalya'da 3988 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında ise YB'ne yatırılan hastaların yaş ortancası 63't (76). Yapılan pek çok çalışmada değişkenlik gösterse de Covid-19'un 50 yaş üzeri erkek popülasyonunda daha fazla olduğu belirtilmiştir (77) (24). Çalışmamızda ayrıca yaş

ilerledikçe Covid-19 YBÜ'ne yatış arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (ortanca yaş 72, $p=0,001$). Wang ve ark.nın Covid-19 pnömonisi ile hastanede yatışı olan 138 hastanın klinik özelliklerini incelediği çalışma da bunu desteklemektedir (78). Buna ek olarak Gao ve ark'nın yaptığı çalışmada da gösterildiği gibi yaş küçüldükçe hastaların Toraks BT tutulumları azalmaktadır (79).

Başvuran hastaların %68,2 sinde bir veya birden fazla ek hastalık mevcuttu ve YBÜ'ne yatırılan hastaların %91,9'unda çoklu ek hastalık bulunmaktadır. Ayrıca ek hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalığı, malignite veya diğer hastalıklardan birinin olmaması hastaları evde izolasyon ile sonuçlandırdı. Bardi ve ark'nın Covid-19 YBÜ'ne alınan 140 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların ortanca yaşı 61, çoğunluğu erkek ve ek hastalık olarak en sık hipertansiyon ve diyabetes mellitus yer almaktadır (80). Çalışmamızın verilerinden de yola çıkarak ileri yaş, erkek hasta, komorbid hastalık olması veya birden fazla ek hastalık olması, Toraks BT de Covid -19 için tipik bulguların olması Covid-19 hastalığı ve hastalık ciddiyeti için önemli risk faktörlerindendir (37) (78) (81).

YBÜ'ne yatırılan 124 hastanın ortanca GKS skoru 14, ortanca SpO_2 %80, ortanca ateş $37^{\circ}C$, ortanca nabız ise 103/dk olarak bulundu (43). BT de Covid-19 bulguları olmayan hastalarda ise yaşı küçük olması, SpO_2 'nin yüksek, GKS skorunun yüksek olması diğer BT bulguları ile karşılaştırıldığında anlamlıydı. Başvuruda satürasyon ve GKS'si düşük; ateş, nabız sayısı ve yaşı büyük hastalar için daha çok dikkat edilmeli ve BT veya YBÜ ihtiyacı olabileceği akılda tutulmalıdır.

OAB değişikliği ile BT tutulumu veya YBÜ ile sonlanım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların büyük oranda servise yatırılmış ve henüz klinik olarak kötüleşmemiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Toraks BT'si Covid-19 pnömonisi açısından tipik olan hastaların %80,5'i covid servisine yatırılırken, %9,9'u YBÜ yatışı gerektirdi. Burada, akciğer tutulumu tipik pnömoni özellikleri göstermesine rağmen hastaların yoğun bakımdan ziyade servise daha çok yatması, hastaların hastalığın erken döneminde kliniğimize başvurmasının bir sonucu olabilir.

Toraks BT'de Covid-19 için atipik bulguların olduğu hastaların %76,5'inde bir veya birden fazla ek hastalık bulunmaktaydı ve anlamlıydı. Bu da Kuzey Amerika Radyoloji Derneği'nin belirttiği gibi diğer hastalıkların ve diğer enfeksiyonların bulguları ile Covid-19 pnömoni bulgularının BT'de net ayrımının yapılmamasından kaynaklanabilir. (12).

Laboratuar değerlerine bakıldığında başvuruda BT’de pnömoni olmayan veya evde izolasyon önerilen hastaların monosit ve lenfosit değeri yüksek iken BT’de tipik bulguları olan veya YBÜ’ne yatırılan hastaların ferritin değeri yüksekti. Ayrıca BT’de pnömoni bulguları olmayan hastaların Hb ve serum demir değeri yüksek iken CRP, PCT ve laktat değerleri düşüktü. YBÜ’ne yatırılan hastalarda ise bunu destekleyen Hb ve serum demir değerinde düşüklük ve CRP, PCT ve laktat değerlerinde yükseklik mevcuttu. WBC yüksekliği sadece YBÜ yatışı olan hastalarda anlamlıydı.

WBC, CRP, PCT, laktat gibi parametrelerin birer enfeksiyon belirteci, hastalığın takibinde yol gösterici olduğu ve yüksekliğinin mortaliteyle ilişkilendirildiği bilinen bir gerçektir (82) (83). Pek çok çalışmada da YBÜ’ne yatırılan hastalarda yüksek bulunmuştur (80) (84).

Edeas ve ark.nın yaptığı çalışmada Covid-19 hastalığında akciğer patolojisi ve pıhtılaşma bozukluğunun artan hücre içi demir iyonuna ve artan ferritin miktarına bağlı olabileceği savunulmuştur (15). Çalışmamızın YBÜ yatışı gerektiren hastalarında ferritin değeri yüksek serum demiri düşüktü. BT’de tipik bulguları olan hastaların ferritin değeri yüksekliği anlamlı iken BT’de tutulumu olmayan hastalarda serum demir değerinin yüksekliği anlamlı idi. Covid-19 hastalarında serum demir değerinin düşüklüğü hastaların YBÜ ihtiyacını öngörmeye kullanılabilir, bu düşüklük ise hücre içinde demir iyonunu artmasına bağlı olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların önceden demir eksikliği olup olmadığı bilinmemektedir. Serum demirinin yanında transferin, demir bağlama kapasitesi gibi parametrelerin de yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Laboratuar değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde CRP ile serum demir değeri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttur. Bu da serum demir değerinin hastalığın ciddiyetini öngörmeye kullanılabilecek önemli parametrelerden biri olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamıza başvurusundan sonraki 12 saat içinde eksitus ile sonuçlanan 3 hasta istatistiksel oran olarak çok az olduğu için dahil edilmedi. Başvurusu eksitus olarak sonuçlanan hasta sayısının az olma nedeni, başvuruda Covid-19 şüphesi ile değerlendirilen fakat çalışma kriterlerinden olan PCR testi ve Toraks BT görüntülemesi yapılamadan hastaların eksitus olmasından kaynaklanabilir.

6. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar bulunmaktadır. Her şeyden önce çalışma tek merkezli, geriye dönük ve sınırlı sayıda vaka içermektedir. Çalışma, pandeminin sadece belirli bir dönemini içermektedir. Dahil edilen hastaların önceden demir eksikliği anemisi varlığı bilinmemektedir. Hastaların yalnızca başvuruındaki değerleri ve BT bulguları çalışmaya dahil edilmiştir.

7. SONUÇ

Acil servise ve Covid-19 polikliniğine başvuran hastaların WBC, CRP, PCT, laktat, ferritin değerinin yüksekliği ile serum demir değerinin düşüklüğünün Covid-19 pnömonisini ve hastalığın ciddiyetini öngörmeye kullanılabilecek parametreler olarak dikkate alınmalıdır. Aynı şekilde başvuruda monosit, lenfosit ve serum demir yüksekliği ise iyi klinik gidişin göstergesi olarak kullanılabilir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda erkek cinsiyet, ileri yaş, başvuruda ateş, nabız yüksekliği ile GKS ve SpO₂ düşüklüğü; hastalarda Toraks BT görüntülemesi gerekliliğine işaret eden, YBÜ ihtiyacı için klinisyeni uyarıcı faktörler olarak ortaya konmuştur. Bu çalışma anılan görüşleri teyid etmekle birlikte, ek olarak serum ferritin yüksekliği ve demir düşüklüğünün de hastalardaki akciğer tutulumu ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye değerli parametreler olabileceğini ortaya koymuştur.

Yukarıda ifade edilen kısıtlılıklardan dolayı, bu verilerin genellenebilir olması için geniş popülasyonlu, ileriye dönük, çok merkezli, hastaların başvuru ve izlem değerlerinin de olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Zhao, Y. (2020). *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Jama, 323(11), 1061-1069.*
2. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. *Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-202.*
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513.*
4. Sahu P. *Closure of universities due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): impact on education and mental health of students and academic staff. Cureus 2020;12:4 e7541.*
5. El Zowalaty ME, Jarhult JD. *From SARS to COVID-19: a previously unknown SARS-related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans - call for a one health approach. One Health 2020;9:100124 doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100124 .*
6. *Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [May;2020]; Available <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> 2020.*
7. WHO. *Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Situation report-51. 2020. (Available https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10).*
8. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [Çevrimiçi]
9. Bustin, S. A., Benes, V., Nolan, T., & Pfaffl, M. W. (2005). *Quantitative real-time RT-PCR—a perspective. Journal of molecular endocrinology, 34(3), 597-601.*
10. Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., ... & Zheng, C. (2020). *Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Radiology.*
11. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. *Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. Radiology. 2020;2:432.*
12. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. *Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiologists.*
13. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H. *The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2020;84:106504.*

14. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovsky F, Nagy B, Juhász MF, Ocskay K, Zádori N, Molnár Z, Párniczky A, Hegyi PJ, Szakács Z, Pár G, Erőss B, Alizadeh H. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission .
15. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020 Aug;97:303-305. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.110. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32497811; PMCID: PMC7264936.
16. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) GENEL BİLGİLER, EPİDEMİYOLOJİ VE TANI. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoj-ve-tani.html>. [Çevrimiçi]
17. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. MALIK, YASMIN A. s.l. : *Malaysian J Pathol* 2020; 42(1) : 3 – 11.
18. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay JB, Chan WCW. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* 2020 Apr 28;14(4):3822-3835. doi: 10.1021/acsnano.0c02624. Epub 2020 Mar .
19. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021 Jan 5;23(1):14. doi: 10.1208/s12248-020-00532-2. PMID: 33400058; PMCID: PMC7784226.
20. Wenjie Tan, Notes from the Field: A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases. et al. Wuhan, China : s.n., 2019–2020.
21. Joseph S.M. Peiris, M.D., D.Phil., Kwok Y. Yuen, M.D., The Severe Acute Respiratory Syndrome. s.l. : *The new england journal of medicine*. s.l. : *The new england journal of medicine*.
22. A Zumla, DS Hui, S Perlman, Middle East respiratory syndrome. *The Lancet* : s.n., 2015.
23. 15. 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.
24. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgiler-epidemiyoj-ve-tanipdf.pdf>. [Çevrimiçi]
25. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China D Wang, B Hu, C Hu, F Zhu, X Liu, J Zhang, B Wang... - *Jama*, 2020 - jamanetwork.com.
26. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757. PMID: 31971553.
27. Pamuk S, Özkan A, Polat B. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management of COVID-19. *Turkish J Ear Nose Throat.* 30(Suppl: 1):1-9.
28. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 04 08 2021.]

29. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, Tayebi-Khosroshahi H, Asgharzadeh M. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med.* 2020 Dec 1;28(4):469-474. PMID: 33257620.
30. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336; PMCID: PMC7039956.
31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
32. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404-412.
33. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol.* 2020 Apr 9;115(3):31. doi: 10.1007/s00395-020-0791-5. PMID: 32274570; PMCID: PMC7.
34. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-523.
35. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567.
36. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Supplement_7):S504-S512.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
38. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
39. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(6):H2373-9. doi:10.1152/ajpheart.00426.2008.
40. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort.
41. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
42. Wang P, Lu J, Jin Y, Zhu M, Wang L, Chen S. Statistical and network analysis of 1212 COVID-19 patients in Henan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;95:391-398. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.051.

43. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
44. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
45. Agboduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol*. 2020 Nov;105(5):540-546. doi: 10.1111/ejh.13491. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32663356; PMCID: PMC7404736.
46. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7).
47. Tigner A, Ibrahim SA, Murray I. *Histology, White Blood Cell*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed March 14, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085295>.
48. Larosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2 Suppl):S364-9; quiz S412. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.016.
49. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol*. 2018;9:113. doi:10.3389/fphys.2018.00113.
50. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4. Epub 2020 May 6. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun 2;: PMID: 32.
51. Soreng, K and H. Roma Levy. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clin Microbiol News* 2011;33(22):171-178.
52. <https://acilci.net/prokalsitonin-ve-acil-servis-kullanimi/>. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 08 08 2021.]
53. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19 doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print].
54. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
55. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug;56(2):106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534186; PMCID: PMC7286278.
56. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
57. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 Jan-Feb;97(1):7-12. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.001. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882235; PMCID: PMC7456621.

58. Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G. Fibrinogen. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31(7):741-746. doi:10.1016/s1357-2725(99)00032-1.
59. Vilar R, Fish RJ, Casini A, Neerman-Arbez M. Fibrin (ogen) in human disease: both friend and foe. *Haematologica.* 2020;105(2):284.
60. Hayiroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(6):842-848.
61. Kell D.B., Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748–773.
62. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti S V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760-769. doi:10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
63. McDermid J.M., Hennig B.J., van der Sande M., Hill A.V., Whittle H.C., Jaye A. Host iron redistribution as a risk factor for incident tuberculosis in HIV infection: an 11-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13(December (1)):48. .
64. Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Med.* 2017 Dec;46(12 Pt 2):e272-e278. doi: 10.1016/j.lpm.2017.10.006. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29129410.
65. Cortese-Krott MM, Koning A., Kuhnle GGC, Nagy P., Bianco CL, Pasch A. Reaktif türler interaktom: evrimsel ortaya çıkış, biyolojik önem ve redoks metabolomikleri ve kişiselleştirilmiş tıp için fırsatlar. *Antioksid Redoks Sinyali.* 2017; 27 (10):684-712.
66. Garibyan, L., &Avashia, N. (2013). Researchtechniquesmadesimple: polymerasechainreaction (PCR). *TheJournal of investigativedermatology*, 133(3), e6.
67. Freeman, W. M., Walker, S. J., &Vrana, K. E. (1999). Quantitative RT-PCR: pitfallsandpotential. *Biotechniques*, 26(1), 112-125.
68. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, K.
69. Pascarella G, Strumia A, Piliiego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206.
70. Huang P, Liu T, Huang L, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology.* 2020;295(1):22-23.
71. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642. Epub 2.
72. Wen Z, Chi Y, Zhang L, Liu H, Du K, Li Z, Chen J, Cheng L, Wang D. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 .

73. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J, Jiang XL, Zeng QH, Eggin TK, Hu PF, Agarwal S, Xie FF, Li S, Healey T, Atalay MK, Liao WH. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Vir.
74. Hayran, Murat. *Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. 2. Basım.*
75. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15.
76. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorin.
77. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):106.
78. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *JAMA*. 2020;323:1061 10.1001/jama.2020.1585.
79. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brüggem MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review.
80. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, Martinez Castro N, Ruiz-Garbajosa P, Pestaña D. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin*.
81. Liu J, Liu S. The management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1484-1490. doi: 10.1002/jmv.25965. Epub 2020 May 22. PMID: 32369222; PMCID: PMC7267323.
82. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, Cray C. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Dec 1;144(12):1465-1474. doi: 10.5858/arpa.2020-0471-.
83. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, Ceirano A, Espinosa F, Saavedra E, Sanguine V, Tassara A, Cid C, Catalano HN, Agarwal A, Foroutan F, Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with.
84. Asan A, Üstündağ Y, Koca N, Şimşek A, Sayan HE, Parildar H, Dalyan Cilo B, Huysal K. Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients? *Turk J Med Sci*. 2021 Feb 26;51(1):39-44. doi: 10.3906/sag-2007-97. PMID: 33003692; PMCID: PMC799.