



T.C.  
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNDE KAYITLI COVID-19  
POZİTİF TANILI HASTALARIN HASTALIK SÜRECİ  
VE BAZI KAN PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

**MEHMET ANASIZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi. DİLEK KUZAY**

**KIRŞEHİR-TEMMUZ/2021**



T.C.  
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNDE KAYITLI COVID-19  
POZİTİF TANILI HASTALARIN HASTALIK SÜRECİ  
VE BAZI KAN PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

**MEHMET ANASIZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi. DİLEK KUZAY**

**KIRŞEHİR-TEMMUZ/2021**

## KABUL VE ONAY

“Aile Sağlığı Merkezinde Kayıtlı Covid-19 Pozitif Tanılı Hastaların Hastalık Süreci ve Bazı Kan Parametrelerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma, 29.07.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

### Tez Jürisi

**Prof. Dr. Ergin KARIPTAŐ**

Samsun Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
(Başkan)

**Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY**  
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
(Danışman)

**Dr. Öğr. Üyesi iğdem ER ÇALIŞKAN**  
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi  
Ziraat Fakültesi  
(Üye)

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Mehmet ANASIZ



## ÖNSÖZ

Başta beni yetiştirip bugünlere getiren, hem başarısıyla hem azmiyle “yapılmayacak hiçbir şey yok sen istedikten sonra” sözleriyle her zaman gücünü yanımda hissettiren canım babam Prof. Dr. İsmail ANASIZ’a

Öğrenciliğimde asistan ablamız olan, şimdi ise tez danışmanım olarak bana elinden gelen tüm desteği sunan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilek Kuzay’a

Tez yazım zamanında bilgi ve desteklerini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Çiğdem ER ÇALIŞKAN’a

Kendilerini enstitüye girdikten sonra tanıdığım, bana hem akademik açıdan hem insanlık açısından çok şey katan çok değerli hocalarım Prof.Dr. Harun ÇİFTÇİ ve Prof.Dr. Ergin KARİPTAŞ’a,

Her zaman yanımda olan ve emekleri asla ödenmeyecek yegane insanlardan annem Hatice ANASIZ’a ve tüm annelerimize, çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	v
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	vii
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	viii
<b>KISALTMALAR</b> .....	ix
<b>ÖZET</b> .....	xi
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1 Koronavirüsler .....	3
2.2 Covid-19 .....	7
2.3 Epidemiyoloji .....	8
2.4 Bulaşma .....	8
2.5 Patogenez.....	10
2.6 Klinik Seyir .....	11
2.7 Covid-19 Tanılı Hastalarda Laboratuvar Bulguları.....	14
2.8 Covid-19 Tanılı Hastalarda Radyolojik bulgular .....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	19
3.1 Çalışma tasarımı .....	19
3.2 İstatistiksel analiz .....	20
<b>4. BULGULAR</b> .....	21
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	27

<b>6. SONUÇ</b> .....	30
<b>KAYNAKLAR</b> .....	32
<b>EKLER</b> .....	43
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	47



## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 2.1.** Coronaviridae ailesinin şematik gösterimi

**Şekil 2.2.** Koronavirüsün yapısı B)Elektron mikroskop görüntüsü

**Şekil 2.3.** Koronavirüslerin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri

**Şekil 2.4.** Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde her iki akciğerde

**Şekil 2.5.** Aksiyel kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde sağ akciğer orta lobda konsolidasyon (çerçeve) ve içerisinde hava bronkogramı (ok)

**Şekil 2.6.** T aksiyel kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde sol akciğer posteriorde retiküler patern izleniyor (çerçeve) ve sağ akciğerde buzlu cam opasitesi



## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 2.1.** COVID-19 un sık görülen semptom ve laboratuvar bulguları

**Tablo 2.2.** Şiddetli COVID-19 pozitif hastalarda kan parametrelerindeki değişim ve klinik önemi

**Tablo 4.1.** Tüm parametrelerin kadın ve erkek cinsiyete göre karşılaştırılması

**Tablo 4.2.** Tüm parametrelerin Akciğer tutulumu varlığında ve Akciğer tutulumu yokluğunda karşılaştırılması

**Tablo 4.3.** Tüm parametrelerin Kronik Hastalık varlığında ve Kronik Hastalık yokluğunda karşılaştırılması

## KISALTMALAR

<b>ACE-2:</b>	Angiotensin dönüştürücü enzim-2
<b>ALT:</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AST:</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CK:</b>	Kreatin kinaz
<b>COVID-19:</b>	Coronavirus disease 2019
<b>Cr:</b>	Kreatinin
<b>CRP:</b>	C reaktif protein
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>E protein:</b>	Envelope-zarf proteini
<b>FiO<sub>2</sub>:</b>	İnspire edilen oksijen fraksiyonu
<b>HE:</b>	Hemaglütinin esteraz
<b>ICD:</b>	International Classification of Diseases
<b>LDH:</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>M protein:</b>	Membran proteini
<b>MERS-CoV:</b>	Ortadoğu solunum sıkıntısı sendromu koronavirüsü
<b>N protein:</b>	Nükleokapsid proteini
<b>NSP:</b>	Yapısal olmayan protein
<b>PCR:</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PT:</b>	Protrombin zamanı
<b>PTE:</b>	Pulmoner tromboemboli

<b>R<sub>0</sub>:</b>	Basic reproduction number
<b>RAAS:</b>	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
<b>RNA:</b>	Ribonükleik asit
<b>RNP:</b>	Ribonükleoprotein
<b>ROC:</b>	Receiver-operating characteristic
<b>S protein:</b>	Spike-çıkıntı protein
<b>SARS-CoV:</b>	Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüsü
<b>TMPRSS2:</b>	Tip 2 Transmembran Serin Proteaz



## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNDE KAYITLI COVID-19 POZİTİF TANILI HASTALARIN HASTALIK SÜRECİ VE BAZI KAN PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

**Mehmet ANASIZ**

**Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Moleküler Tıp Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY**

Covid-19 tanısı almış hastaların kan parametrelerine bakılarak kadın erkek arasındaki farklılıkları tespit ederek bu hastalar içinde akciğer tutulumu olanlardaki kan parametrelerinden prognostik açıdan anlamlı olanları ile birlikte hastalığın seyri hakkında erken bilgi sahibi olmayı amaçladık. Covid-19 tanısı almış 113 hastanın biyokimyasal kan testleri (hemogram, CRP, fibrinojen, LDH, ferritin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Kreatin kinaz (CK), troponin) sonuçları incelenmiştir. Hastaların toraks tomografisindeki tutulumlarının olup olmadığı radyoloji sonuçlarına da bakılarak kaydedilmiştir. Bu veriler ışığında hastalar kadın ve erkek cinsiyet olarak gruplara ayrıldı ve bu gruplarda hastalığın prognozu değerlendirildi. Ele alınan prognostik belirteçlerin ve klinik bulguların her iki cinsiyette ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri belirlendi. Hastaların kan parametreleri ve tomografi tutulumları da göz önünde bulundurularak istatistiksel analizler yapıldı ve her iki cinsiyette karşılaştırma yapıldı. Olgularda bakılan laboratuvar bulguları (ast, alt, ck, crp, lökosit, lenfosit, lökosit/lenfosit oranı, monosit, hemoglobin, htc, platelet, ldh, troponin, ferritin) değerlerinden; erkeklerin alt düzeyi kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak ( $p=0.016$ )

daha yüksek saptanmıştır. Yine erkeklerin monosit düzeyi kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır ( $p=0.033$ ). Erkek hastalarda ferritin düzeyleri kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Prognostik parametrelerden lenfosit sayısı ve monosit sayısı, BT tutulumu olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. CRP, Troponin, LDH, CK ve Ferritin değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksektir. Çalışmaya dahil olan hastaların kronik bir hastalığının olup olmadığı incelenmiştir. Toplum 24 kişinin kronik hastalığı vardır. Kronik hastalıkları olan 24 kişiden 8'inde akciğer tutulumu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür.

Biz çalışmamızda Covid-19 hastalığının kan parametrelerindeki değişimlerini kadın erkek dağılımları arasındaki farklılıkları inceledik. Ayrıca kronik hastalığı olan kişilerdeki kan parametrelerindeki anlamlılıklarını değerlendirdik. Özellikle akciğer tutulumu olan hastalar ile akciğer tutulumu olmayan hastaların kan parametrelerindeki anlamlı değişiklikleri tespit etmiş olduk. Erken tanıda kan parametrelerine bakılarak hastalığın seyri hakkında bilgi edinme hipotezimizi destekler nitelikte sonuçlar elde ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Covid 19, kan parametreleri, aile sağlığı merkez

## **ABSTRACT**

### **M.Sc.THESIS**

#### **INVESTIGATION OF THE DISEASE PROCESS AND SOME BLOOD PARAMETERS OF PATIENTS WITH COVID-19 POSITIVE DIAGNOSIS REGISTERED AT THE FAMILY HEALTH CENTER**

**Mehmet ANASIZ**

**Kırşehir Ahi Evran University Institute Of**

**Health Sciences Department of**

**Molecular Medicine**

**Supervisor: Assit. Prof. Dr. Dilek KUZAY**

By looking at the blood parameters of patients diagnosed with Covid 19, we aimed to determine the differences between men and women, and to gain early information about the course of the disease, together with the prognostically significant blood parameters in these patients with lung involvement. Biochemical blood tests (hemogram, CRP, fibrinogen, LDH, ferritin, Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Creatine kinase (CK), troponin) results of 113 patients diagnosed with COVID-19 were observed.. Patients ' involvement in thoracic tomography was also recorded by looking at radiology results. In the light of these data, the patients were divided into groups as male and female, and the prognosis of the disease was evaluated in these groups. The mean, standard deviation, median, minimum and maximum values of the prognostic markers and clinical findings in both sexes were determined. Statistical analyzes were performed considering the blood parameters and tomography involvement of the patients, and comparisons were made in both genders. From the laboratory findings (asth, lower, ck,

crp, leukocyte, lymphocyte, leukocyte/lymphocyte ratio, monocytes, hemoglobin, htc, platelet, ldh, troponin, ferritin) values examined in the cases; men's lower level was found to be statistically significantly higher than women ( $p=0.016$ ). Again, the monocyte level of males was statistically significantly higher than females ( $p=0.033$ ). Ferritin levels in male patients are statistically significantly higher than in females. Lymphocyte count and monocyte count, which are prognostic parameters, were found to be statistically significantly lower in patients with CT involvement. CRP, Troponin, LDH, CK and Ferritin values are statistically significantly higher. It was examined whether the patients included in the study had a chronic disease. Society 24 people have a chronic disease. Pulmonary involvement was observed in 8 of 24 people with chronic diseases, which was statistically significant.

In our study, we examined the changes in blood parameters of Covid-19 disease and the differences between female and male distributions. We also evaluated their significance in blood parameters in people with chronic disease. We detected significant changes in blood parameters especially in patients with lung involvement and patients without lung involvement. By looking at blood parameters in early diagnosis, we have obtained results that support our hypothesis of obtaining information about the course of the disease.

**Keywords:** covid 19, blood parameters, family health center

## 1. GİRİŞ

2019 yılında tüm dünyayı etkisi altına alacak bir virüs salgını başlangıcı olabileceğinden kimsenin haberi yoktu. İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde birden çok kişide görülen öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile hastaneye başvuran kişiler ile ortaya çıkmıştır. Değişken şiddetlerde pnömونيye sebep olan bu hastalığın bulaşıcı olduğu ve hızla yayıldığı çok geçmeden anlaşılmıştır. Damlacık ve temas yoluyla yayılan bu hastalığın yeni bir tip koronavirüs türü keşfedilmiştir. Bu türün daha önce insanlarda görülmemiş bir koronavirus olduğu görülmüştür. 2019 yılında çıkan bu virüse 2019-nCoV, SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 denilmiştir. Hızla yüzlerce ülkeye yayılan virüs karşısında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir. 21. Yüzyıla damgasını vuran bu salgının tüm dünyada mortalitesinin hızlanarak devam etmesi karşısında kaygı ile karşılanmıştır. Bütün bu kaygı ve endişeler içinde bilim son hızla hastalığın etkenini bulmuş ve tedavi yolları aramaya başlamıştır. İlk vakanın üzerinden tam bir yıl geçmesine rağmen henüz tam anlamıyla virüsü tedavi edecek bir ilaç bulunamamıştır. Bilimsel çalışmalarla Covid-19 hastalığın seyri hakkında bilgi edinmeyi sürdürmekteyiz. Yapılan birçok araştırmada hastalığın prognozu, etkileyen faktörleri hakkında yeni yeni bilgiler önümüze çıkmaktadır. Henüz kesinliği kabul edilmemiş bu bilgiler hastalığın herkeste aynı etkiyi yaratmadığı, prognozu etkileyenin neler olabileceği günden güne daha net olarak karşımıza çıkmaktadır. Covid-19 ile ilgili hastalığın farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyetlerdeki seyrinin de farklı olması yapılacak tüm çalışmaları anlamlı kılmaktadır. Genel anlamda görüş birliğine varılan bir konu, erkek cinsiyette ve ileri yaşta hastalığın daha ağır seyrettiği ve kötü prognoza sahip olduğu yönündedir. Hastalığın ilk gününden son gününe farklı semptomların veya semptom sürelerinin bizlere ışık tutması açısından incelenmesi son derece önemlidir. Klinik semptomlar ile birlikte pozitif hastalardan alınan kan parametreleri de hastalık hakkında genel bir fikre sahip olmamıza yardımcı olmuştur.

Kan parametrelerindeki değişimler bizlere hastalığın seyri hakkında bilgi vermektedir. Covid-19 pozitif hastaların kan parametrelerine bakarak erken tanı alması, hastalığın



kişiden kişiye bulaşını da azaltmak için oldukça önemlidir. Özellikle akciğer tutulumu gibi ağır seyreden vakaların kan parametrelerindeki anlamlı değişiklikler hastanede tedavi altına erken alınmasına katkı sağlayacaktır. Kadın ve erkeklerde farklı etkilerin olduğunu da bu kan parametreleri ile değerlendirmek mümkündür.

Amacımız Covid-19 hastalığının mümkün olabildiği en erken teşhisine katkı sağlamaktır. Bilindiği üzere Covid-19 hastalığının teşhisi pcr testi ile yapılmaktadır. Test için başvuran covid-19 hastalığının semptomunu taşıyan kişilerin oldukça fazla olmasından dolayı pcr sonucu geç çıkmaktadır. Bu gecikmede hasta evinde izolasyonda olmak yerine sokakta, işte veya toplu ortamlarda bulunabilmektedir. Bu durumda virüsün oldukça hızlı ve kontrolsüz yayılmasına neden olmaktadır.

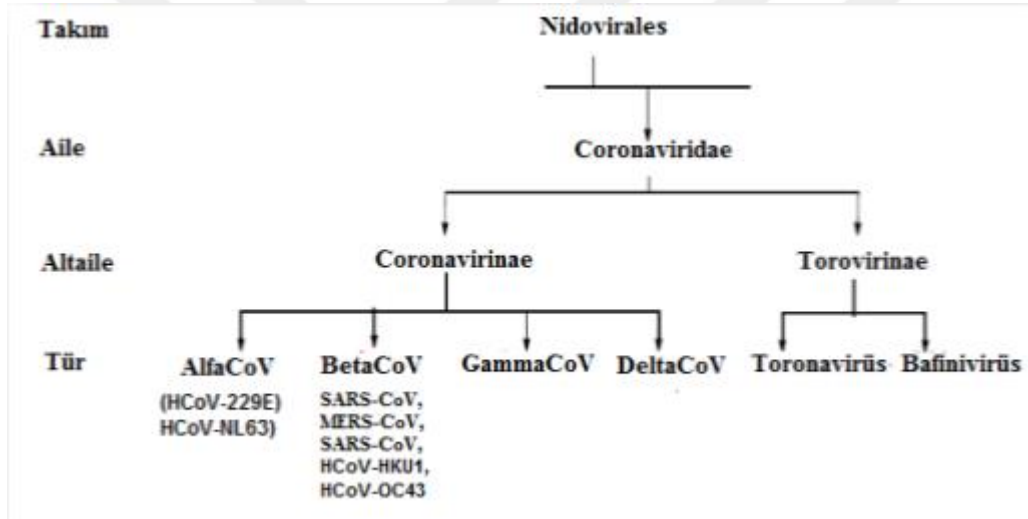
Peki Covid-19 pozitif hastaların kan parametrelerine bakılarak erken teşhis ve hastalığın seyri hakkında bilgi elde edebilir miyiz? Kadın ve erkek covid 19 pozitif hastalar arasında kan parametreleri farklılık gösterir mi? Kronik hastalığı olan covid 19 pozitif kişilerdeki kan parametrelerindeki değişimler nelerdir sorularına araştırmamızda yanıt aradık.

Günden güne Covid-19 hastalığı hakkında yeni bilgiler gelmektedir. Yapılan birçok çalışmalarda anlamlı farklılık gösteren kan parametreleri tespit edilmiştir. Covid-19 hastalığının erken teşhisi için oldukça önemlidir. Covid-19 hastalığının mortalitesinin azalması için hastalığın ağır seyredeceği kişilerin erkenden tedavi alması gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda Covid-19 pozitif tanılı hastalardan alınan bilgiler ışığında hastalığın seyri ve kan parametreleri değişkenlerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

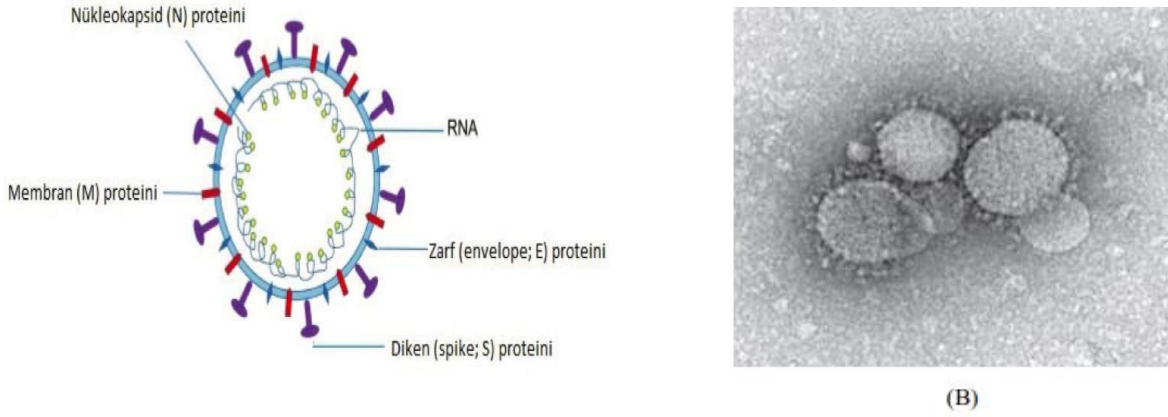
### 2.1 Koronavirüsler

Koronavirüs hastalığı (Covid-19), yeni ortaya çıkan koronavirüs ailesinden olan virüs kaynaklı hastalıktır. Covid-19, CO ve VI corona virüs disease olarak kısaltılmıştır. Buradaki 19 ise 2019 yılında karşımıza çıktığı içindir (1). Corona Latince “taç” anlamına gelmektedir. Virüsün taçlı yapıya benzerliğinden dolayı ismi buradan gelmektedir. Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesine ait olan SARS-CoV-2 virüsleri, Betakoronavirüs türüne aittir. Şekil 2.1 de Coronaviridae ailesinin şematik gösterimi verilmiştir (2). Alfacoronavirus ve betacoronavirus’ler memelileri enfekte etmektedir. Deltacoronavirus ve gamacoronavirus’ler ise kuşları enfekte etmektedir (3).



Şekil 2.1: Coronaviridae ailesinin şematik gösterimi (2)

Koronavirüsler sferik yapıda, zarflı, yaklaşık olarak 125 nm çapındadır (4). Taçlı yapıdaki koronavirüs şematik yapısı Şekil 2.2’ de verilmiştir. Elektron mikroskobundaki görüntüsünde de taçlı yapıyı çok net görmekteyiz.

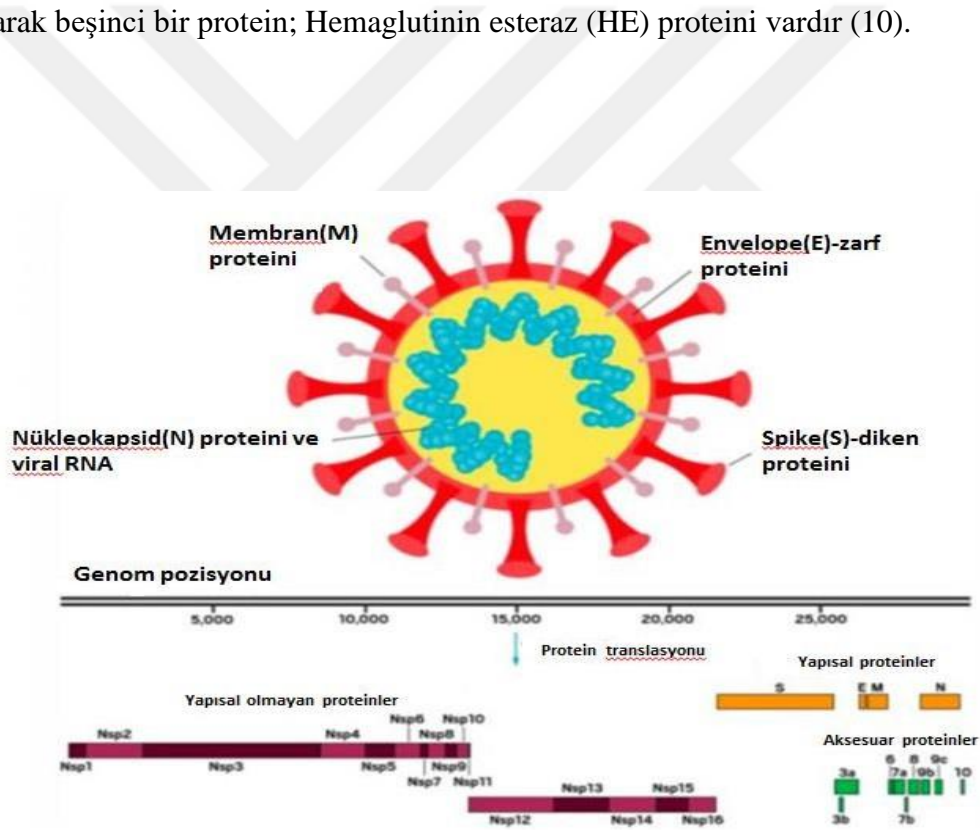


**Şekil 2.2:** Koronavirüsün yapısı(Zhou et.al., 2019) B)Elektron mikroskop görüntüsü (Public Health Image Library)

Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs (SARS-CoV) (2002) ve Ortadoğu Solunum Sendromu-Koronavirüs MERS-CoV (2012) virüslerinin neden olduğu pnömoni ölüm oranları sırasıyla %10 ve %35'ten fazla olduğu bildirilmiştir (5). COVID-19'a neden olan virüsün yeni bir koronavirüs tipi SARS-CoV-2, SARS-CoV ile filogenetik ve klinik benzerliklere sahiptir. Bu yeni koronavirüsün daha yüksek yayılım ve daha düşük ölüm/vaka oranlarına sahiptir (6).

Koronavirüsler en büyük RNA genomuna sahip virüsler olarak bilinmektedir. Koronavirüsler 80-120 nm çapında küresel ve pleomorfik yapıdadır. Kalıtsal materyali tek zincirli yapıdaki RNA molekülünün etrafı nükleoproteinler ile sarılıdır. Pozitif polariteli, tek zincirli olan koronavirüs genomunun büyüklüğü yaklaşık 26,4-31,7 kb arasında değişmektedir. Virüsün replikasyonu daha çok solunum sistemi ve gastrointestinal epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleştiği bilinmektedir. Koronavirüslerin RNA genomu, yapısal proteinler olan, yapısal olmayan ve aksesuar genleri içermektedir. Yapısal proteinler; S (Spike-Sivri uç), E (EnvelopeZarf), M (Membrane-Membran), N (Nucleocapside-Nükleokapsid) proteinlerdir. Koronavirüs genomlarında açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame-ORF) genleri vardır. Bu ORL'ler genomun üçte ikisini oluşturmaktadır. Bunlar 5' ucundaki pp1a ve pp1ab replikaz poliproteinlerini kodlamaktadır ve virüsün kodladığı proteazlar tarafından işlenerek 16 adet yapısal olmayan proteinleri (nsps) oluştururlar. Bu proteinlerin, CoV'lerin replikasyonunda işlevseldir. Genomun üçte birini oluşturan 3'ucundaki diğer ORF'ler ise virüsün dört yapısal proteini

olan; N,M,S,M ve E proteinlerini kodlamaktadır. Virüs yüzeyindeki çıkıntıları, taç kısmını oluşturan S protein, hücreye bağlanmakta görevlidir (7). M proteini, viriona şekil verir ve membrana salınmasında görevlidir. E proteini bir zarf proteinidir ve virüsün toparlanmasında, salınmasında görev alır (8). N proteini virion paketlenmesinde rol alan temel bir RNA bağlayıcı proteindir. Hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü korumada yine N proteini rol oynamaktadır. SARS-CoV-2'nin hücreye girişinde ACE-2 reseptörüne bağlanmasının kritik önemi olduğu öngörülmektedir (9). Virüsün taç yapısını oluşturan sivri uç anlamına gelen (S)spike proteinleridir. (M)membran proteini, virüsün şekillenmesinde ve salınmasında önemli görevi sahiptir. (E)envelope-zarf protein, koronavirüsün tüm yapısını kapsayan hidrofobik yapıdadır. Şekil 2.3'te koronavirüs yapısındaki proteinler gösterilmiştir. Betakoronavirüslerde 4 yapısal proteine ek olarak beşinci bir protein; Hemaglutinin esteraz (HE) proteini vardır (10).



Şekil 2.3: Koronavirüslerin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri (5).

### S proteini:

S proteini, membran füzyon proteinidir, ACE-2 reseptörlerine bağlanır ve plazma membranı ile birleşir. SARS-CoV-2 transmembran S proteini kullanarak hücre içine girer. ACE2 proteini ile anahtar kilit uyumu göstermektedir. Transmembran S proteininin konak

hücreye bağlanmasını sağlayan S1 alt ünitesi ve hücre zarı ile kaynaşmayı sağlayan S2 alt ünitesidir. Konak hücre proteazlarından transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ve furin tarafından S1 ve S2 alt üniteleri kesilerek virüsün konak hücre zarına tutunması sağlanır (11-12). Koronavirüslerin reseptöre bağlanmasında ve membran füzyonunu gerçekleştirmesinde ilk basamağı S proteinleri oluşturmaktadır.

### **M proteini:**

M proteini viral zarfın şeklini oluşturmaktadır. Sayıca diğer proteinlerden fazla ve diğer proteinlerle etkileşim içindedir. M proteini virüsün salınımını ve diğer majör yapısal proteinlerle olan ilişkileri yönetir. Temel olarak hücre zarlarında yeni viral partiküllerin oluşumunu sağlar. Füzyon sırasında konak hücrenin bazı proteinlerini viral zarftan uzak tutmasını sağlar (11). M proteini, bazı aminoasit kalıntılarının hasta serumu ile etkileşime girerek konağın immün yanıtını indüklediği öngörülmektedir (12). Virüsün hücre iç dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesini sağlayan proteindir. Ayrıca virüsün kendi iç dengesini sağlamasında da önemlidir.

### **E proteini:**

E proteini virüsün genomunun kodlandığı birimdir. Virüsün konak hücreye girişi ile birlikte fazla sayıda E proteini salgılanır ve konak hücreye aktarılır. Bu proteinin büyük bir kısmı hücre içinde virüs parçalarının bir araya getirilmesinde (assembly) görevlidir. Bir kısım E proteini de maturasyonu ve tomurcuklanması sırasında görev almaktadır. E proteininin eksik olması durumunda rekombinant koronavirüslerde viral yükün daha düşük olmasına neden olur. Buda virüs maturasyonunun ve yeni virüs oluşumunun yetersiz olmasını sağlar. Bu proteinin, virüsün hücre içinde çoğalması ve olgunlaşmasındaki önemini ortaya çıkarmaktadır (13).

### **N proteini:**

Nükleokapsidi oluşturan ana proteindir. Yaklaşık 30 kb büyüklüğünde tek zincirli, pozitif polariteli yapıdadır. Viral genom RNA'yı ribonükleoprotein (RNP) kompleksi adı verilen kapsid içine paketlenmesini sağlar. N protein CoV ailesinin tüm üyelerinde benzer yapıdadır. Viral RNA'nın replikasyonda yer almaktadır. N proteininin viral RNA oluşumunda ve genomun virionlara taşınmasında sağlayan en temel yapılandıdır (14).

CoV ile enfekte bazı hastalarda N proteinine karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bundan dolayı N proteininin klinik tanıda da yeri olabileceğini göstermiştir (12-15). RNP kompleksi replikasyon için gerekli olan RNA bağımlı RNA polimeraz kompleksinin oluşmasına yardımcı olur. N proteini konak hücresel yanıtını modüle eder. Böylece virüsün immun sistemden kaçmasını sağlar (13-16). Viral N proteini; gen sekansında en az varyasyon gösteren ve genetik olarak stabil bir proteindir. Bu özelliği sayesinde virüse karşı ilaç üretimi için oldukça önemlidir (16).

## 2.2 Covid-19

Çin'in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir markette çalışanlar ile aynı günlerde bu marketi ziyaret eden kişilerde akciğer enfeksiyonu (pnömoni) bulguları gelişerek hastaneye başvurmuşlardır. Buna neden olabilecek kaynağın bir hayvandan insana bulaş olduğunu göstermekteydi. Çok geçmeden Wuhan'daki Pazar ile ilişkisi olmayan kişilerde de görülmeye başlandı. Ve bu hastalara müdahale eden sağlık çalışanlarında vakaların görülmesi, insandan insana bulaştığını gösterdi. Bulaşın ise enfekte kişilerin nefesiyle, öksürme veya hapsirmalarıyla dışarı atılan damlacıklar yoluyla olduğunu göstermiştir. Salgını kontrol altına almak hem de etkeni tanımlamak için çalışmalar sonucunda 7 Ocak 2020'de pnömoni etkenin, genom sekanslama ile koronavirüs ailesine ait yeni bir virüs olduğu bulundu. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), virüse 2019-yeni koronavirüs (2019-nCoV) 12 Ocak 2020 tarihinde adını verdi. SARS-CoV'a benzerliğinden dolayı yeni virüse SARS-CoV-2 denmiştir (20). Chan ve arkadaşlarının yaptığı genetik çalışmalarda novel koronavirüs genomunun bat SARS-like CoV ile %89, SARS-CoV ile %82 oranında nükleotid benzerliği taşıdığı görülmüştür (17). Çok hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılmıştır. Covid-19, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (18).

Bu yeni koronavirüs bulunmadan önce, insanları enfekte edebilen ve solunum yolu hastalığına neden olan altı tane insan koronavirüsü bilinmekteydi. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV'a oldukça benzerdir. İnsandan insana bulaş, alt solunum yollarında ciddi pnömoniye neden olabilme özellikleri ile benzerlik göstermektedir (19). 2003 yılında Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) adı verilen hastalık yine Çin'de görülmüştü. Bu son derece öldürücü SARS, kısa zamanda Asya, Kuzey Amerika ve Avrupa'ya yayıldı. 30'a yakın ülkede görüldü. 800 ölüme neden oldu.

Ardından 2012-2019 yılları arasında Middle East Respiratory Syndrome (MERS) salgını toplamda 2502 konfirme vaka ile birlikte 861 kişinin ölümüne sebep olan salgındır. SARS ve MERS CoV'lar; SARS-CoV-2 virüsü gibi pnömoni salgınına neden olan beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır (20).

### **2.3 Epidemiyoloji**

Dünya genelinde 07.12.2020 itibari ile toplam konfirme vaka sayısı 65.8 milyondan fazla vaka, 1.5 milyondan fazla ölüm sayısı bildirilmiştir. Bölgelere göre en yüksek vaka sayısı Amerika kıtasında 07.12.2020 itibariyle 28.062.331 ile tüm vakaların %43'ünü oluşturmaktadır (21). Avrupa ise toplam vaka sayısı 19.986.964, ölüm sayısı 448.867 olup yaklaşık tüm vaka ve ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de 07.12.2020 itibariyle toplamda 545.711 vaka bildirilmiştir. Ölüm sayısı ise 15.103'tür (21).

Covid-19 dan 30 yaş grubu üzerindeki en çok etkilenmiştir. İleri yaş gruplarında hastalığın seyri gittikçe kötüleşmektedir. (32-51). Çocuk gruplarında ve genç erişkin gruplarda daha düşük enfeksiyon oranı (%0.8-%0.04) görülmüştür (32-52). Bununla birlikte kadın ve erkek vaka sayıları birbirine yakın çıkmış aralarında cinsiyet yönünde anlamlılık bulunmamıştır (22).

### **2.4 Bulaşma**

SARS-CoV-2'in bulaşması damlacık yoluyla bulaştığı hastalığın ilk çıktığı günden itibaren bilinmektedir. Covid-19 hastası veya virüsü taşıyan birisi hapşırırken ya da öksürdüğünde havaya aerosol yoluyla virüs yaymış olur. Aerosolların başka bir kişinin mukozasına teması ile virüs bulaşmış olur. En önemli bulaş yolu hasta insanın damlacık yoluyla bıraktığı virüsle temas eden kişilerin ellerini göz burun ve ağızları ile temasıyla olmaktadır (23-24). SARS-CoV-2 virüsüne hastaların dışkılarında da ortaya çıkmıştır. Virüsün varlığı tüm vücut sıvılarında tespit edilmiştir. Hastalığın kuluçka süresi ortalama 5,2 gün (% 95 GA 4.1- 7) saptanmıştır (25). Çocukların çoğu ise hafif düzeyde hastalığı geçirmiş henüz hastalığın kalıcı etkileri ispatlanmamıştır. Asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik şekilde hastalık karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın kliniğine bakarak prognozu ve mortalitesi hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Örneğin; öksürük ve solunum sıkıntısıyla başlayan hastalığın seyri ağır veya orta şiddette geçebilmektedir (26).

Koronavirüsler dış ortama dayanıksız, ortamın sıcaklığı ve nem içeriği, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi birçok faktör ile bulaştırıcılık süresi değişmektedir (27). Koronavirüsün havada ortalama 3 saat boyunca kaldığı öngörülmektedir. İnsandan insana bulaşma, Virüs bulaşı hasta kişiden sağlam kişiye direkt damlacık yoluyla 2 metreden daha yakın mesafelerde gerçekleşmektedir. İndirekt olarak kontamine yüzeylerden gerçekleşmektedir. Plastik ve metal yüzeylerde 72 saate varan canlı kalma özelliğine sahiptir koronavirüsler (28). Kan ve gaita ile bulaştırıcılık yok denecek kadar azdır (29).

Bulaşmada hala cevaplanması gereken bazı önemli bilinmeyenler vardır. Bunlar kuluçka dönemi ve bulaşkanlık süresi, virüs yükü, asemptomatik vakaların insidansı ve bulaştırıcılıkları, damlacık yolu dışında bulaşma yolları ve etkenin dış ortamlarda enfektivitesini sürdürme süreleridir (41). Semptom göstermeyen; asemptomatik ve pre-semptomatik kişiler, solunum yollarında virüs taşıyabildiklerinden dolayı bulaştırıcı kabul edilmiştir. Pre-semptomatik kişilerden bulaşma, semptomlar gelişmeden yaklaşık 1-2 gün öncesinde başlamaktadır (30). Yapılmış birçok çalışmada asemptomatik kişilerin virüsü bulaştırma oranları oldukça yüksek bulunmuştur. Çin’ de yapılmış bir çalışmada asemptomatik kişilerin bulaştırma oranı %12,6 tespit edilmiştir (31).

Bulaşmada virüs yükünün oldukça önemli olduğu yapılan çalışmalar ile gün geçtikçe artmaktadır. Semptomatik hastalarda aynı şekilde virüs yükü semptomlarla artışı gösterdiği tespit edilmiştir. Asemptomatik hastada, semptomatik hastalara benzer oranda viral yükün görülmesi çok nadir olduğu vurgulanmıştır (30). Viral yük semptomların başladığında en üst seviyede görülmüştür. 7-14. Günlerde semptomlarla beraber viral yükte hızla düşmektedir. Hastalığın seyri kötüleştikçe viral yükün kat ve kat arttığı tespit edilmiştir (27). Nadiren 14. günden sonra virüs yükünün devam ettiği ama bulaşıcılığın kalmadığı görülmüş. Ağır vakalarda da viral atılımın nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde devam ettiği de görülmüştür (27).

**R<sub>0</sub>: Basic reproduction number:** Hastalığın bulaştırma katsayısı olarak tanımlanmıştır. Tamamı duyarlı olan bir toplumda, hastanın bulaştırıcı olduğu dönemde etkeni bir kişinin kaç kişiye bulaştıracığını gösteren değerdir. R<sub>0</sub> değeri 1’den ne kadar büyükse salgının yayılma potansiyeli o kadar büyüktür (32). Li ve ark’nın 425 vakada yaptığı çalışmada bulaştırıcılık katsayısı (R<sub>0</sub>) 2.2 olarak tahmin edilmiştir, bu da ortalama olarak her hastanın 2.2 kişiye enfeksiyon yaydığı anlamını çıkarıyoruz. Genel olarak, bir salgın, R<sub>0</sub> 1’den



büyük olduğu sürece artacaktır ve kontrol önlemleri R0 değerini 1'den daha az yapmayı amaçlamaktadır (11). Bu değerın salgın dönemlerinde aralıklı olarak hesaplanması salgının kontrolünde ve takibinde önemli olduğu vurgulanmıştır (32).

## 2.5 Patogenez

Koronavirüsler dış yüzeydeki spike (S) protein aracılığıyla hücreye bağlanırlar. Konak hücreye penetrasyonu yine S proteinin hücre reseptörünü tanımasıyla gerçekleşir. Virüsün tanıdığı hücre reseptörü ise hücre yüzeyindeki angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) reseptörüdür. Bu reseptöre bağlandıktan sonra S proteininin yapısındaki birtakım değişimler virüsün kılıfının çıkarılması ve hücreye füzyonunu sağlar. Böylelikle SARS-CoV-2 RNA'sı artık hücre içindedir. Hücreye girdikten sonra virüs RNA'sı replikasyon için konakçının nükleusuna gider. RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara bölünerek biyosentez tamamlanır. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği içinde virionlar içinde birleşir ve hücre dışına serbest bırakılır. SARS-CoV2'nin S proteini van der Waals bağlarını korumayı sağlayan, 3 boyutlu bir receptor binding domain (RBD) içerir (33-34). Covid 19 virüsünün hücreye girerken bağlandığı ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonu en fazla; akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanededir (35). En fazla üretilen yerlerden biri olan akciğerlerdeki ACE-2 reseptörleri, yüksek oranda tip 2 alveoler epitelial hücrelerde üretilir. ACE-2 reseptörünün ekspresyonunda yaş, cinsiyet, ırk ile ilişkili olarak bir farklılık yoktur (36). Akciğer epitel hücreleri virüs için primer hedef olması ACE2 reseptörlerinin fazla olmasından kaynaklıdır. SARS-CoV-2'nin RBD bölgesindeki 394 glutamin rezidüsü insan ACE2 reseptöründeki lizin rezidüsü tarafından tanınır (37). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada SARS-CoV2'nin SARS-CoV'la aynı gastrointestinal dokularında SARS-CoV-2 RNA'sı saptanmıştır (38). Hastaların gözyaşlarında ve konjonktival sekresyonunda da SARS-CoV-2 rastlanmıştır (39). Neyseki, gebe Covid-19 hastalarından oluşan küçük bir seride intrauterin vertikal geçiş olmadığı bildirilmiş olup bu konu henüz çok güncel ve bilgiler yetersizdir. (40). Bir yapısal model analizinde SARS-CoV-2'nin, ACE2 reseptörüne SARS-CoV'dan 10 kat daha yüksek afiniteyle bağlandığı görülmüştür. Fakat viral enfeksiyona yol açmak için gerekli eşik değerin çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir

(41).

Covid-19 hastalarında da SARS- CoV-2, T lenfositleri enfekte edip derin lenfopeniye yol açabilmektedir diğer solunum yolu virüslerinde olduğu gibi. Doğal ve kazanılmış immun yanıtın oluşturduğu viral inflamatuvar cevap, lenfopoezi bozar ve lenfosit apoptozisini arttırarak etkisini göstermektedir (42, 43).

Enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında, viral replikasyon hızlandığında, epitel- endotelial bariyer bütünlüğü zarar görür. SARS-CoV-2 epitelyal hücrelere ek olarak pulmoner kapiller endotel hücrelerini enfekte eder ve inflamatuvar yanıt oluşturarak monosit ve nötrofillerin salınımı sağlar. Otopsi çalışmalarında endotelite ek olarak alveol duvarında mononükleer lenfosit ve makrofajların neden olduğu diffüz bir kalınlaşma tespit edilmiş (44). İnterstisyel mononükleer inflamatuvar infiltrasyonlar ve ödem gelişimi gerçekleşir. Sonuç olarak endotelial bariyer hasarı, alveoler-kapiller oksijen taşınmasında ve difüzyonunda bozukluk meydana gelmektedir (45).

## **2.6 Klinik Seyir**

Covid-19 bulaşan kişilerde virüsle temastan 4–5 gün sonra semptomlar ortaya çıkmaktadır. Semptomlar görünse de görünmese de inkübasyon süresinin 14 güne kadar uzadığı çalışmalarda gösterilmiştir (46). Bununla birlikte temaslı kişilere uygulanan karantina süresi 14 gün olarak tanımlanmıştır (47). Hastaların hiçbir belirti ve şikâyeti olmayabilir. Bunun yanında multiple organ yetmezliğinden septik şoka kadar birçok tabloyla karşımıza çıkmaktadır. Asemptomatik vakalar Covid-19 hastalığının yayılmasındaki en önemli etken olduğunu şüphesiz görmekteyiz. Asemptomatik vakalar üzerine yapılan çalışmalarda; tanı almamış ve asemptomatik vakaların yüzdesinin %9.2-%69 aralığında olduğu gösterilmiştir (48). Asemptomatiklerin viral yükleri ile septomatiklerin viral yüklerinin benzer olması virüsün yayılımı konusunda ciddi kaynaktır. Asemptomatik vakaların yaklaşık %50'sinde akciğer tutulumu olduğu toraks BT (bilgisayarlı tomografi) değerlendirmeleri ile gösterilmiş, virüs yükünün semptomatik vakalar kadar fazla olduğu saptanmıştır (49).

Birçok viral enfeksiyondaki hastalığın ilk klinik bulguları benzerdir. Semptomlar arasında ateş ve öksürük en sık görülen semptomlardandır (50). Ateş ve öksürük hemen hemen hastaların yarısından fazlasında görülmüştür (51). Buna ek olarak halsizlik kas ağrıları semptomları oldukça sık görülmektedir. Bunların dışında baş ağrısı, boğaz ağrısı,

iştahsızlık, hemoptizi, bulantı, ishal çok daha az görülmektedir. Koku ve tat alma duyusunda bozulma ve konjonktivit de az rastlanan semptomlar arasındadır (52). Semptomatik olgularda klinik tablo oldukça geniş bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. Hastalar karşımıza semptomsuz da gelebilir, çoklu organ yetmezliğine varan tablolarla bile karşımıza gelebilmektedir. Çin'den yaklaşık 72 bin olgunun rapor edildiği bir yazıda olguların yaklaşık %80'inde klinik tablonun hafif, %15'inde ciddi, %5'inde de solunum yetmezliği, şok, çoklu organ yetmezliği gibi durumları içeren mortalite riski oldukça yüksek ağır bir klinik tablonun olduğu gösterilmiştir (53). Covid-19; asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak 5 klinik grup oluşturulmuştur (53, 54).

**Asemptomatik enfeksiyon:** Pozitif SARSCoV-2 PCR testi ile herhangi bir klinik semptom belirtisi olmayanlar. Toplumda bu bir hastalık kaynağı olarak özel öneme sahip olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle asemptomatik bebekler ve çocuklar insandan insana bulaşmada en önemli role sahiptir. Dong ve arkadaşları, pediatrik hastaların %90'ından fazlasının asemptomatik ya da hafif veya orta derecede hastalığa sahip olabileceklerini bildirmişler (54).

**Hafif:** Ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve pnömonisiz hapsizme gibi akut üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları.

**Orta:** Zatürree, sık ateş ve öksürük ile; bazılarında hırıltılı solunum olabilir, ancak nefes darlığı gibi belirgin bir hipoksemi yoktur.

**Şiddetli:** 1 hafta civarında hızlı ilerleme, dispne, santral siyanoz, oksijen saturasyonu %92'den az, diğer hipoksemi belirtileri.

**Kritik:** Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya solunum yetmezliği, şok, çoklu organ disfonksiyonu olan hastalar.

Covid-19'un prognozu ve mortalitesi hakkında klinik sınıflandırma bize önemli bilgiler vermektedir. Covid-19 vakalarının çoğu (% 81) yetişkinlerde hafif veya orta derecede hastalık olarak sınıflandırıldı ve çocuklarda çoğu vaka hafifti (54). Bazı risk faktörlerinin klinik tablonun daha ağır seyretmesine neden olabilmektedir. Hastane yatışı, özellikle yoğun bakımda kalma mortalite hızına artış yönünde etkilemektedir. İleri yaş ve komorbid hastalığı olan kişilerde tablo giderek ağırlaşmaktadır. Çin'den ve diğer ülkelerden bildirilen yayınlarda hastalığın yaşlılarda gençlere göre daha ağır seyrettiği, hastaneye yatış ve

mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (53-55). Çin'den gelen geniş bir seride tüm kohortta ölüm oranı %2,3 iken 70–79 yaş aralığında %8 ve 80 yaş ve üstünde yaklaşık %15 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (53). İtalya'da yaşlı nüfusun çok olmasından dolayı 80 yaşın üstünde ölüm oranı oldukça fazladır. İtalya'da 80 yaş ve üzeri Covid-19 pozitif olan kişilerde bu oran neredeyse %50 mortalite ile sonuçlanmaktadır (55). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre ölüm hızı %2,70 tespit edilmiştir. Ölüm hızı en yüksek %30,81 ile 80 yaş ve üstü hastalarda görülmüştür (56). Virüs bulaşında hastalığın şiddetini etkileyen çeşitli risk faktörleri hakkında gün geçtikçe daha net bilgiler elde edilmektedir. Bunlardan bazıları; kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer, karaciğer böbrek hastalıkları ile birlikte obezite, kanser, immünsüpresif durumlar önemli risk faktörleridir. Bu faktörlerden bir ya da daha fazlasına sahip olan hastalarda hastaneye yatış oranı artmaktadır. Bununla birlikte yoğun bakımda takip edilme ve mortalite oranı da yükselmiştir. Covid-19 açısından erkeklerin dezavantajlı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (57). Ülkemizde de Covid-19 nedeniyle vefat eden 9.799 kişiden 6.062'sinin (%62) erkek olduğu görülmüştür. Ölümlerin 7.105'i (%73) 65 yaş ve üzeri kişilerde gerçekleşmesine rağmen hasta sayılarının sadece %11'i bu yaş grubundadır. Şimdiye kadar 15 yaş ve altı çocuklarda Covid-19 nedeniyle 17 ölüm bildirilmiş ve Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır (56). Hastalığı ayakta geçirenler bir ya da birkaç basit semptomu olan veya hiç semptomu olmayan kişilerdir. Hastalığı ağır seyreden hastalarda başlangıçta olmayan veya hafif olan dispne 1 hafta- 10 gün içinde hastalığın ilerleyip acute respiratory distress syndrome (ARDS) gelişmesiyle birlikte solunum destek cihazları kullanımı gerekebilmektedir (58, 59). Bazı otopsi çalışmalarında virüsün tüm organları tutabildiği gösterilmiştir (60). Hastalığın iyileşme süresi hakkında da şu an için bildiğimiz; ciddiyetine göre değişken gösterdiği sürenin hafta veya ay olduğudur. Hastalık sonrası ne hasar kalacağı henüz tam olarak bilinmemektedir. Covid-19 hastalarının iyileşme döneminde çok sayıda kişide difüzyon kapasitesinde bozulma görülmüştür. Solunum kas kuvvetinde azalma ile akciğer görüntülemesinde anormallikler saptandığı bildirilmiştir. Ciddi vakalarda total akciğer kapasitesi düşmektedir. Bu düşüş karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ve 6-dakika yürüme testinde gösterilmiştir (61). Covid-19'un bütün organlardaki tam olarak etkinliği ilgili bilgi birikimimiz zamanla oluşacaktır.

## 2.7 Covid-19 Tanılı Hastalarda Laboratuvar Bulguları

Covid-19 tanılı hastaların laboratuvar sonuçları hastalığın seyri açısından bizlere yol göstermektedir. Bazı laboratuvar parametrelerinin mortalite veya kötü prognoz ile ilişkili olduğu söyleyebiliriz. Birçok yapılan çalışmada lenfosit değerlerinin düşük olduğu yani lenfopeni tespit edilmiştir (19). Lenfopeninin ise kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (62, 63). Covid-19 seyri sırasında aşırı miktarda anti-inflamatuar sitokinlerin salınımının lenfosit apoptozunu indüklediği ve lenfopeniye neden olduğu yönünde çalışmalarda vardır (64, 65). Klinik olarak ağır vakaların laboratuvar bulguları arasında lenfosit sayısında azalma, karaciğer enzimleri ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artış gösterilmiştir (66). Ciddi seyreden Covid-19 vakalarında hipoalbumemi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Covid-19'un sık görülen semptom ve laboratuvar bulguları Tablo 2.1 de verilmiştir (67).

**Tablo 2.1:** Covid-19'un sık görülen semptom ve laboratuvar bulguları.

Semptomlar	Laboratuvar bulguları
- Ateş	- Hemogramda bozulma (Lenfositopeni, trombositopeni...)
- Öksürük	- İnflamasyon belirteçlerinde yükselme (D-dimer, fibrinojen, ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, IL-6...)
- Dispne	- Kardiyak belirteçlerde yükselme (troponin, BNP...)
- Miyalji	- Hipoalbuminemi
- Halsizlik	- Karaciğer enzimlerinde yükselme
- Baş ağrısı	- LDH yüksekliği
- Boğaz ağrısı	- Triglicerid yüksekliği
- Burun tıkanıklığı / burun akıntısı	- ....
- Koku ve tat alma duyusunda bozulma	
- Bulantı / kusma	
- İshal	
- Bilinç bulanıklığı	
- .....	

IL-6: İnterlökin-6; BNP: Brain natriüretik peptid; LDH: Laktat dehidrogenaz.

Covid-19'lu hastalarda ileri yaş ( $\geq 50$  yaş) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR)  $\geq 3.13$  olan grupta kliniğin ağır seyrettiği, yoğun bakım yatışı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. NLR hastalıkla ilgili önemli bir risk faktörü parametresi olmuştur (68). C-reaktif protein (CRP) yüksek değerlerinin şiddetli hastalık ile korele olduğu ve kötü prognozu gösterdikleri saptanmıştır. Covid-19'da az sayıda çalışmada prokalsitonin sonuçlarında artış gözlenmiştir. Prokalsitonin artışı kötü prognoza işaret edebileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı da artış gösterebilmektedir. Çin'de yapılan 140 hastanın dahil

edildiği bir çalışmada, başvuru sırasında hastaların %65'inde CRP yüksekliği ve %5,7'sinde prokalsitonin yüksekliği saptanmıştır. Özellikle şiddetli vakalarda yüksek bulunmuştur (69). Covid-19 hastalığının mortalitesine de etki ettiği düşünülen hiperkoagülabilité ile ilişkisidir (70). D-dimer ve troponin yüksekliği klinik tablonun ağırlaşmasıyla birlikte bu değerlerde de artış gözlenmektedir. Oksijenasyon bozulmasıyla birlikte inflamasyonda artmaktadır. Bu da hastalığın ciddiyetini ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (71). Laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir meta-analizle 25 çalışmadan 5350 hasta dahil edilmiş ve CRP, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin yüksek olması kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (66). Yani D-dimer yüksek değerlerin mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Bir başka çalışmada, 138 hastadan yoğun bakımda takip edilen 36 tanesinin ortalama d-dimer düzeyleri 414 mg/L iken yoğun bakım ihtiyacı olmayan grupta ortalama değer 166 mg/L bulunmuştur (73). Venöz tromboz ve pulmoner tromboemboli gelişme risklerinin artmıştır. 184 yoğun bakım hastası ile yapılan bir çalışmada tüm hastalar standart tromboemboli profilaksisi almasına rağmen 25 hastada pulmoner emboli, 2 hastada derin ven trombozu geliştiği gösterilmiştir (74). Yoğun bakım takibindeki 150 hastanın olduğu bir başka çalışmanın 64'ünde (%43) venöz tromboemboli geliştiği ve büyük çoğunluğunun pulmoner emboli olduğu gösterilmiştir (70). Bir başka meta-analizde 25 çalışmadan 5350 hasta dahil edilmiş ve CRP, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin yüksek olması kötü sonuçlar ile ilişkilinden söz edilmiştir (66). Akut faz reaktanı olan ferritin, demir deposu işlevi gören bir proteindir. Ferritin Covid-19'da makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artış göstermektedir. Diğer viral enfeksiyonlardan farklı olarak sitokin fırtınası sendromunda ferritin orta düzeyde bir artış gösterir. Sepsis mortalitesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüş ve birçok çalışmada artış saptanmıştır. Covid-19 hastalarında değişen düzeylerde yüksek bulunmuş ve mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Başka bir retrospektif çalışmada, 10 ayrı çalışmada yüksek ferritin düzeyinin kötü prognostik belirteç olduğu saptanmıştır. Ayrıca yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve ölen hasta gruplarında daha da yüksek seyrettiği tespit edilmiştir (66). Covid-19 hastaları ile ilişkili biyokimyasal, hematolojik ve immünolojik test listesi, laboratuvar testlerindeki önemli parametreler ile klinik nedenler birlikte aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2.2) (75).

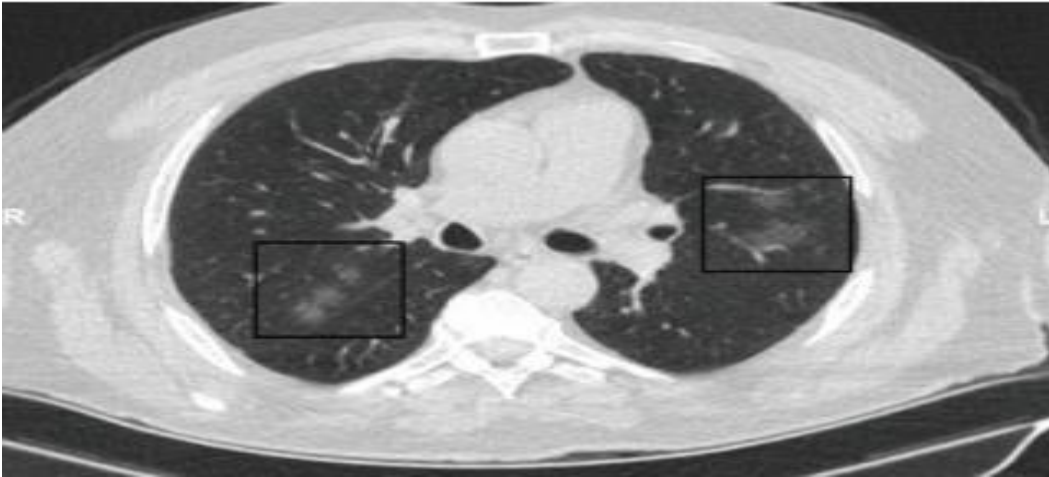
**Tablo 2.2:** Covid-19 pozitif hastalarda kan parametrelerindeki değişim ve klinik önemi

Test adı	Gözlenen değişim	Klinik önemi
Albümin	Azalma	Karaciğer yetmezliğinin tanımlanması
Alanin aminotransferaz (ALT)	Artma	Karaciğer hasarının gösterilmesi
Aspartat aminotransferaz (AST)	Artma	
Total bilirubin	Artma	
Elektrolitler	Hiponatremi Hipokalemi Hipokalsemi	Metabolik dengenin göstergesi
Glukoz	Artma	
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Artma	Akciğer hasarı ve/veya çoklu organ yetmezliği
Kreatin kinaz	Artma	Kas hasarının gösterilmesi
Kan üre azotu (BUN)	Artma	Böbrek hasarı ve yetersizliğinin gösterilmesi
Kreatinin	Artma	
Troponin T/I	Artma	Kardiyak hasarın tanı ve takibi
BNP/NT-proBNP	Artma	Kardiyak yetersizlik
Miyogloblin	Artma	Kardiyak hasarın takibi
Tam kan sayımı	Lökosit ve nötrofil sayısında artma Lenfosit ve platelet sayısında azalma	Lenfopeni, nötrofili ve trombositopeninin tanımlanması, nötrofil/lenfosit oranının belirlenmesi
CD4+ T hücre sayısı	Azalma	Hüresel immün yanıtın değerlendirilmesi
CD8+ T hücre sayısı	Azalma	
Protrombin zamanı	Uzamış	Koagülopatinin tanımlanması
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)	Uzamış	
Fibrinojen	Azalma	Devam eden koagülopatinin tanımlanması
D-Dimer	Artma	Devam eden tüketim ve trombotik koagülopatinin tanımlanması
Ferritin	Artma	Enfeksiyon/inflamatuvar yanıt
Eritrosit sedimentasyon hızı	Artma	Enfeksiyon ve inflamatuvar yanıtın izlenmesi
C-reaktif protein (CRP)	Artma	
Prokalsitonin	Artma	Bakteriyel ko-enfeksiyonların tanımlanması
IL-6	Artma	Sitokin fırtınasının tanımlanması

## 2.8 Covid-19 Tanılı Hastalarda Radyolojik Bulgular

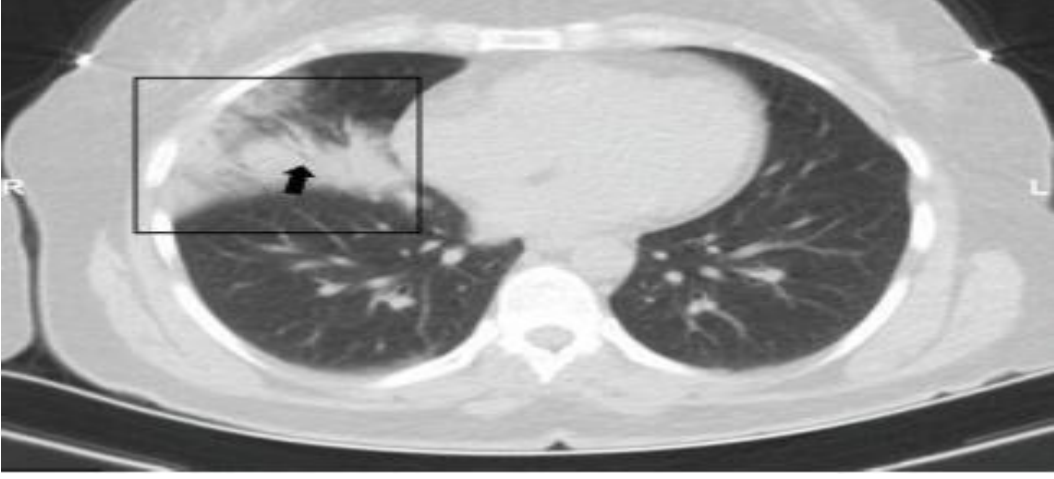
SARS-CoV-2 virüsünün insanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri üzerinden hücreye giriş yapmaktadır. Bu nedenle virüs ilk olarak akciğerlerde intersitisyel hasar ve takiben parankim hasarına neden olmaktadır (76). Covid-19 tanısında görüntüleme yöntemi kullanmak çok doğru olmamakla birlikte pcr testlerinin klinik uygulamada duyarlılık %37 ile %71 arasında görülmüştür. Bu sebepten ötürü bilgisayarlı tomografi (BT) daha çok tarana amaçlı kullanılmaktadır. Başka bir görüntüleme yöntemi olan direkt grafinin yeri tomografiye göre düşük olduğu için pek tercih edilmemektedir. Ağır covid pnömoni olgularında direk grafinin tanısal değeri %30-60 arasında değişmektedir (77). Direkt grafisi normal olsa bile bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları pozitif olan birçok hasta bulunmaktadır (78). Önde gelen BT bulguları bilateral, özellikle bazallerde ve periferde yerleşimli buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlar görülmektedir. Bazı vakalarda buzlu cam ve konsolide alanlar birlikte görüldüğü de olmuştur.

Çin’de yapılan, 1014 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada Covid-19 tanısında BT’nin %97 sensitivitesi çıkmıştır. Bunun yanında revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yönteminin sensitivitesi aynı çalışmada %60-70 olarak tespit edilmiştir (79). İtalya’da yapılan bir başka grup çalışmada Covid-19 tanısı konmuş hastalarda tipik tutulum olarak bilateral, multilober, periferik buzlu cam dansiteleri görülmüş olup toraks BT sensitivitesi %97, spesifitesi ise %56 olarak saptanmıştır (80). Aşağıdaki bilgisayarlı tomografi incelemelerinde Covid-19 pozitif hastaların akciğerlerini görmekteyiz. Şekil 2.4’ te buzlu cam opasitesi her iki lobta da gözükmektedir. Şekil 2.5’de ise sağ akciğer orta lobda konsolidasyon alanı çerçeve içerisine alınmış ve içerisindeki hava bronkogramı ok işaretlenmiştir. Şekil 2.6’ da sol akciğerde çerçeve içerisindeki alanda posteriorda retiküler patern izlenmekte ve sağ akciğerde buzlu cam opasitesi görülmektedir.

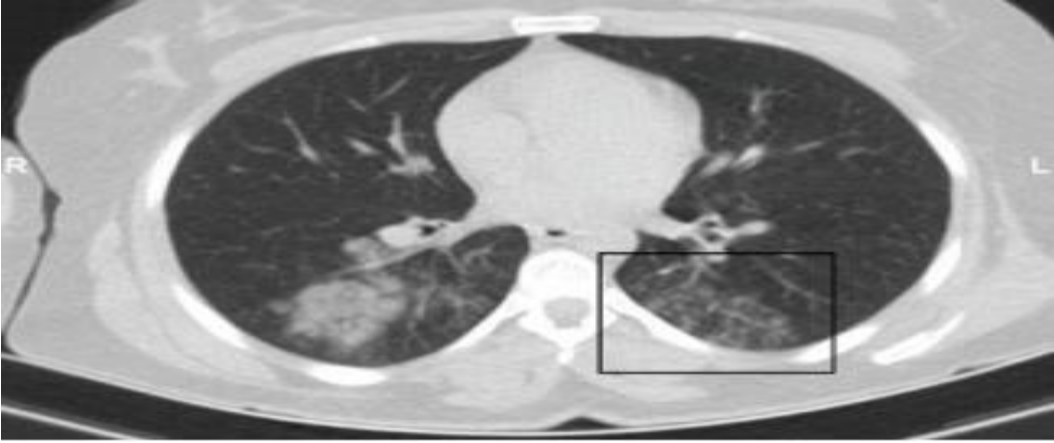


**Şekil 2.4:** Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde her iki akciğerde buzlu cam opasitesi (77)





**Şekil 2.5:** Aksiyel kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde sağ akciğer orta lobda konsolidasyon (çerçeve) ve içerisinde hava bronkogramı (ok) (81)



**Şekil 2.6:** T aksiyel kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsünde sol akciğer posteriorda retiküler patern izleniyor (çerçeve) ve sağ akciğerde buzlu cam opasitesi (82)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Nisan 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Kırşehir Ahi Evran Eğitim Araştırma Hastanesinde Covid-19 tanısı almış ve Ahmedi Gülşehri Aile Sağlığı Merkezinde kayıtlı olan 113 hastanın retrospektif olarak dosya kayıtları incelenerek yapılmıştır. Karantina sürecinde 10 gün boyunca hastalar takip edilerek kayıt edilen bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırma tek merkezlidir. Çalışma için Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğünden E-42884709-020 sayılı yazı ile ve Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08.06.2020 tarihinde karar numaralı (08.06.2020 Karar No:360) izin alınmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

Ahmedi Gülşehri aile sağlığı merkezinde kayıtlı olması,

Pcr testi ile pozitif tanı almak

Kan parametrelerine bakılmış olmak

Bilgisayarlı tomografi (Bt) ile akciğer tutulumuna bakılmış olma şartlarına uyulmuştur.

Bütün hastalar 3. basamak Ahi Evran Araştırma Hastanesinde tanı aldı. Kan parametrelerine pandemi polikliniğinde bakıldı. Ve bilgisayarlı tomografileri yine bu merkezde çekilerek değerlendirildi. Tüm hastalar tanı aldığı günden itibaren her gün telefon edilerek hastalığın süreceği hakkında bilgi alınıp, aile hekimliği bilgi sistemine özellikli izlem olarak kaydedilmiştir. Bu bilgiler ve tanı anındaki yapılan kan testi ve görüntüleme ile elde edilen bilgiler retrospektif olarak sistemden incelenmiştir. Biyokimyasal kan testleri (hemogram, CRP, fibrinojen, LDH, ferritin, albumin, kalsiyum, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Kreatin kinaz (CK), troponin sonuçları incelenmiştir.

Hastaların toraks tomografisindeki tutulumlarının olup olmadığı radyoloji sonuçlarına da bakılarak kaydedilmiştir. Ayaktan tanı alan bu hastalar evde sağlık bakanlığının verdiği ilaçları kullanmıştır bunun dışında başka bir ilaç kullanmamıştır. Hastaların hiç biri

solunum sıkıntısı çekmemiştir ve bunun için ayrıca hastaneye yatmamıştır. Hepsi karantina süresinin sonuna kadar evlerinde izolasyonda kalmışlardır.

Bu veriler ışığında hastalar kadın ve erkek cinsiyet olarak gruplara ayrıldı ve bu gruplarda hastalığın prognozu değerlendirildi.

Ele alınan prognostik belirteçlerin ve klinik bulguların her iki cinsiyette ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri belirlendi. Hastaların kan parametreleri ve tomografi tutulumları da göz önünde bulundurularak istatistiksel analizler yapıldı ve her iki cinsiyette karşılaştırma yapıldı.

### **3.2 İstatistiksel analiz**

Tüm veriler SPSS-23 paket programı (IBM Corp., Armonk, N.Y. USA) ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygun olan parametreler için ortalama+standart hata, normal dağılıma uygun olmayan parametreler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Kategorik parametreler arasındaki ilişki Ki-Kare ya da uygun yerlerde Fisher's Exact test ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square testi veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenler normal dağılım gösterip göstermemesine göre Student-t test veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. P değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Nisan 2020- Aralık 2020 tarihleri arasında Ahmedi Gülşehri Aile Sağlığı Merkezinde kayıtlı olup Covid-19 tanısı alarak izlem listesine giren 13-87 yaş arası 113 hasta dahil edilmiştir. Bu 113 hastanın demografik dağılımını 54 (%47,8) erkek ve 59 (%52,2) kadın hasta oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil olan hastaların kronik bir hastalığının olup olmadığı incelenmiştir. Toplum 24 kişinin (%17.7) kronik hastalığı vardır. Kronik hastalıklar; hipertansiyon, diyabet ve astım olarak kategorize edilmiştir. Covid-19 pozitif tanı alanlarda önemli risk faktörleri arasında sayılan kronik hastalıklardan astımı olan 2 hasta bulunmaktadır. Hipertansiyonu olan 16 ve diyabeti olanların sayısı 6'dır.

Çalışmada ele alınan tüm parametrelerin kadın ve erkek cinsiyette ortalama, standart hata, median, minimum ve maksimum değerleri ile bu parametrelerin cinsiyetler arasında karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Çalışmamız sonuçlarına göre hem kadın hem erkek hastalarda tüm parametrelerin normal aralıkta olduğu belirlenmiştir. Cinsiyete göre karşılaştırma yaptığımızda erkek hastaların AST, ALT, CK, LDH, FERRİTİN, HGB, HCT, MONO ve düzeyleri kadın hastalara göre yüksek, PLT düzeylerinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.1:** Tüm parametrelerin kadın ve erkek cinsiyete göre karşılaştırılması

Belirteç	Kadın	Erkek	p-değeri
AST (5-50 U/L)	21.00 [11.00-74.00]	24.00 [14.00-202.00]	<b>0.03*</b>
ALT (5-50 U/L)	18.00 [7.00-62.00]	24.00 [9.00-266.00]	<b>0.005*</b>
CK (20-171 U/L)	58.00[11.00-614.00]	88.00[23.00-419.00]	<b>0*</b>
CRP (0,15-5 MG/L)	4.00 [.00-103.00]	6.00 [1.00-159.00]	0.073*
NEU (1,8 - 7 10 <sup>3</sup> /UL)	3.47 [.91-11.18]	3.82 [.66-16.45]	0.246*
LDH (135-248 U/L)	202.00[139.00-857.00]	220.00[157.00-406.00]	<b>0.02*</b>
FERRİTİN (24-336 NG/ML)	33.50[4.00-486.00]	103.00 [4.00-582.00]	<b>0*</b>
TROPONİN (0-17,5 PG/ML)	2.30 [1.00-7.90]	2.30 [2.20-36.20]	<b>0.006*</b>
HGB (ERKEK 14,0 - 17,5 G/DL) (KADIN 12,3 - 15,3 G/DL)	13.24 ± 0.18	15.03 ± 0.23	<b>0**</b>
PLT (130 - 450 10 <sup>3</sup> /UL)	237.00[32.00-416.00]	214.50[139.00-335.00]	<b>0.019*</b>
HCT (40 - 52 %)	40.40 [4.50-47.90]	45.05 [34.10-52.90]	<b>0*</b>
MONO ½ (4,3 - 12,0 %)	9.20 [1.20-20.50]	9.50 [2.90-24.30]	0.114*
MONO ( 0 - 1,1 10 <sup>3</sup> /UL)	0.54 [0.22-1.15]	0.66 [.11-1.36]	<b>0.025*</b>
LYM½ (18,5 - 46 %)	30.20 ± 1.61	27.10 ± 1.43	0.12**
LYM (1,26 - 3,35 10 <sup>3</sup> /UL)	1.88 [0.50-3.98]	1.67 [.45-5.18]	0.333*
NEU/LYM	1.83 [.61-12.52]	2.14 [.00-18.06]	0.157*

\*: Mann – Whitney U Testi

\*\*: T Testi

Toraks BT'deki parankimal tutulumları olan hastalar akciğer tutulumu var ve yok bir grup olacak şekilde sınıflandırılarak tüm parametreler ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir. Çalışmamız sonuçlarına göre Covid-19 akciğer tutulumu varlığında CRP ve LDH düzeylerinin normal sınırların üstünde ve akciğer tutulumu yokluğuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). AST, NEU, FERRİTİN, TROPONİN, LYM % ve NEU/LYM düzeyleri ise normal sınırlar içinde fakat akciğer tutulumu olan hastalarda akciğer tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Prognostik parametrelerden MONO ve LYM düzeylerinin akciğer tutulumu olan hastalarda akciğer tutulumu olmayan hastalara göre daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p>0.05$ ) fakat MONO% düzeylerinin akciğer tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.2:** Tüm parametrelerin Akciğer tutulumu varlığında ve Akciğer tutulumu yokluğunda karşılaştırılması

Belirteç	AKCİER TUTULUMU VARLIĞINDA	AKCİER TUTULUMU YOKLUĞUNDA	p-değeri
AST (5-50 U/L)	31.50 [11.00-74.00]	23.00 [14.00-202.00]	<b>0.008*</b>
ALT (5-50 U/L)	21.00 [7.00-93.00]	19.00 [9.00-266.00]	0.290*
CK (20-171 U/L)	87.00 [11.00-614.00]	73.00 [14.00-419.00]	0.282*
CRP (0,15-5 MG/L)	38.00 [16.00-159.00]	4.00 [.00-39.00]	<b>0.000*</b>
NEU (1,8 - 7 10 <sup>3</sup> /UL)	4.43 [.66-11.56]	3.27 [.91-16.45]	<b>0.037*</b>
LDH (135-248 U/L)	281.00[186.00-857.00]	209.00 [139.00-406.00]	<b>0.000*</b>
FERRİTİN (24-336 NG/ML)	153.00 [40.00-582.00]	48.00 [4.00-437.00]	<b>0.000*</b>
TROPONİN (0-17,5 PG/ML)	3.10 [2.20-36.20]	2.30 [1.00-7.60]	<b>0.001*</b>
HGB (ERKEK 14,0 - 17,5 G/DL) (KADIN 12,3 - 15,3 G/DL)	14.08 ± 0.48	14.09 ± 0.18	0.978**
PLT (130 - 450 10 <sup>3</sup> /UL)	209.00[144.00-335.00]	221.50 [32.00-416.00]	0.563*
HCT (40 - 52 %)	44.50 [33.60-51.90]	42.35 [4.50-52.90]	0.604*
MONO ½ (4,3 - 12,0 %)	8.40 [2.90-12.80]	9.75 [1.20-24.30]	<b>0.026*</b>
MONO ( 0 - 1,1 10 <sup>3</sup> /UL)	0.53 [.11-1.19]	0.63 [.22-1.36]	0.133*
LYM½ (18,5 - 46 %)	29.84 ± 1.18	22.69 ± 2.17	<b>0.017**</b>
LYM (1,26 - 3,35 10 <sup>3</sup> /UL)	1.55 [.64-3.78]	1.88 [.45-5.18]	0.070*
NEU/LYM	2.49 [1.00-18.06]	1.77 [.00-16.87]	<b>0.012*</b>

\*: Mann – Whitney U Testi

\*\* : T Testi

Kronik hastalık varlığında ve kronik hastalık yokluğunda kan parametrelerindeki değişim Tablo 4.3' de verilmiştir. Çalışmamız sonuçlarına göre kronik hastalık varlığında CRP düzeyleri normal sınırların üstünde ve kronik hastalık yokluğuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

AST, ALT, LDH ve Troponin düzeylerinin normal sınırlarda fakat kronik hastalık varlığında kronik hastalığı olmayanlara göre daha yüksek düzeylerde olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Prognostik parametrelerden MONO% ve MONO düzeylerinin kronik hastalık varlığında kronik hastalığı olmayanlara göre daha düşük düzeylerde olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). LYM% ve LYM düzeylerinin kronik hastalık varlığında kronik hastalığı olmayanlara göre daha düşük düzeylerde olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3:** Tüm parametrelerin Kronik Hastalık varlığında ve Kronik Hastalık yokluğunda karşılaştırılması

Belirteç	KRONİK HASTALIK VARLIĞINDA	KRONİK HASTALIK YOKLUĞUNDA	p-değeri
AST (5-50 U/L)	28.00 [19.00-74.00]	22.00 [11.00-202.00]	<b>0.001*</b>
ALT (5-50 U/L)	28.50 [14.00-93.00]	18.00 [7.00-266.00]	<b>0.001*</b>
CK (20-171 U/L)	79.50 [26.00-614.00]	73.50 [11.00-419.00]	0.796*
CRP (0,15-5 MG/L)	10.50 [1.00-159.00]	4.00 [.00-129.00]	<b>0.015*</b>
NEU (1,8 - 7 10 <sup>3</sup> /UL)	3.40 [.66-11.56]	3.74 [.91-16.45]	0.815*
LDH (135-248 U/L)	233.00[173.00-857.00]	209.00 [139.00-406.00]	<b>0.032*</b>
FERRİTİN (24-336 NG/ML)	76.00 [9.00-582.00]	50.00 [4.00-462.00]	0.071*
TROPONİN (0-17,5 PG/ML)	2.90 [2.30-36.20]	2.30 [1.00-7.60]	<b>0.000*</b>
HGB (ERKEK 14,0 - 17,5)	13.49 ± .26	14.25 ± .20	0.061**



<b>G/DL)</b> <b>(KADIN 12,3 - 15,3</b> <b>G/DL)</b>			
<b>PLT (130 - 450</b> <b>10<sup>3</sup>/UL)</b>	206.50 [141.00- 416.00]	222.00 [32.00-408.00]	0.496*
<b>HCT (40 - 52 %)</b>	42.35 [33.80-47.00]	43.20 [4.50-52.90]	0.112*
<b>MONO ½ (4,3 - 12,0</b> <b>%)</b>	8.00 [1.20-24.30]	9.60 [5.70-21.10]	<b>0.010*</b>
<b>MONO (0 - 1,1</b> <b>10<sup>3</sup>/UL)</b>	0.53 [0.11-1.05]	0.64 [0.22-1.36]	<b>0.024*</b>
<b>LYM½ (18,5 - 46 %)</b>	27.50 ± 2.49	29.11 ± 1.20	0.545**
<b>LYM (1,26 - 3,35</b> <b>10<sup>3</sup>/UL)</b>	1.56 [.56-3.87]	1.82 [0.45-5.18]	0.340*
<b>NEU/LYM</b>	2.22 [.97-18.06]	1.87 [0.00-16.87]	0.589*

**Tablo 4.3(devam):** Tüm parametrelerin Kronik Hastalık varlığında ve Kronik Hastalık yokluğunda karşılaştırılması

\*: Mann – Whitney U Testi  
\*\*: T Testi

Çalışmamız sonuçlarına göre Kronik hastalığı olan 24 kişi (%17.7), akciğer tutulumu olan 17 kişi (%15) bulunmaktadır. Bu 24 kişinin 8 inde (%33.3) akciğer tutulumu görülmüştür. Akciğer tutulumu olanlar ile kronik hastalıkları olanlar arasındaki korelasyon analizi yapılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. (Phi Korelasyon katsayısı (r = 0.27) ve p<.05). Kronik hastalıklar içerisinde özellikle akciğer kronik rahatsızlığı olan (astım) kişi sayısı 2'dir. Yine akciğer kronik hastalıkları olanların akciğer tutulumlarına bakıldığında; bu 2 kişinin de akciğer tutulumu olduğu görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amacımız Covid-19 pozitif tanıli hastalardan alınan bilgiler ışığında hastalığın seyri ve kan parametreleri değışkenlerini araştırmaktır.

Ayrıca bu çalışma ile Covid-19'un erken tanısı için kan parametrelerinin kullanılıp kullanılamayacağını inceleme fırsatımız oldu. Özellikle ayaktan tanı alan Covid-19'lu hastaların prognostik açıdan değeriendirilmesine katkı sağlayacak veriler var mı bunun bir araştırması niteliğinde bir çalışmadır. Çalışmamızda prognostik faktör olarak lenfosit, nötrofil sayıları, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit, hemoglobin, trombosit sayısı, CRP, CK, LDH, troponin ve ferritin ele alındı. Yapılan bir başka çalışmada da yine benzer sonuçların çıktığını görmekteyiz. Prognostik olarak tanımladığımız; yaş, lenfopeni, lökositoz ve yüksek ALT, laktat dehidrojenaz, yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I, kreatin kinaz, d-dimer, serum ferritini, IL-6, protrombin zamanı, kreatinin ve prokalsitonin de ölümlle ilişkilendirilmiştir (83).

Covid-19 hastalarının önemli bir kısmında yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (hs-cTn) düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da hem akciğer tutulumunda hem de kronik hastalıkları olanlarda troponin değeri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bununla ilgili yapılmış birçok çalışmada Covid-19 pozitif, DM ve HT tanıli hastaların hem prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamız hem kronik hastalık açısından hem de akciğer tutulumu açısından birleştirici bir sonuç ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamız sonuçlarına göre hematolojik parametrelere bakıldığında erkeklerin nötrofil sayılarının kadınlara kıyasla daha yüksek, lenfosit sayısının daha düşük ve buna göre nötrofil/lenfosit oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bulguları bizim çalışmamızı sonuçlarını destekler niteliktedir (84-86). Lenfopeni Covid-19 seyrinde bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmalarda lenfopeniyi ve yüksek NLR değerlerini prognostik faktörler arasında göstermiştir (84-85). Nötrofil sayısının yüksekliği birçok çalışmada karşımıza çıkmaktadır (87).

Erkek hastalarda hemoglobin düzeyi kadın hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek çıkmaktadır. Bu durum prognostik açıdan bir anlam taşımamaktadır.

Çalışmamız sonuçlarına göre erkek hastaların trombosit düzeyinin kadın hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada trombosit düzeylerinin düşüklüğü prognostik açıdan önem arz etmektedir (73). Birçok çalışmada erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğunu da bu sonuç ile desteklemektedir. Yine yapılan bir başka meta analiz çalışmasına göre mortalite ile artmış WBC, nötrofil, CRP, LDH, PRC, fibrinojen, D-dimer, ferritin, CK, IL-6 ve azalmış lenfosit, CD+3 lenfosit, CD+4 lenfosit, CD+8 lenfosit, eozinofil, monosit ve trombosit sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (88).

Çalışmamızda erkek hastalarda CRP düzeyleri kadın hastalara oranla istatistiksel anlamlı bir yüksek saptanmamıştır. Fakat hem kronik hastalık varlığında hem de akciğer tutulumunda CRP değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Prognostik faktör olarak incelenen CRP yüksekliğinin yapılan başka çalışmalarda şiddetli hastalık ve solunum yetmezliği ile yakından ilişkili olduğunu saptamıştır (89). Solunum hastalığı etkeni olan SARS, MERS-CoV ve H1N1 gibi viral hastalıklarda yüksek CRP değerleri bildirilmiş ve hastalık şiddeti ve hastalığın ilerlemesinin prediktörleri ile ilişkili olduğu bildirilmiş (90-91). Hastanede yatan Covid-19 hastalarında CRP seviyelerinin yükseldiği ve hastalığın şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu retrospektif bir çalışmada, hastaneye yatıştaki CRP değerleri hastalık şiddetinin, başka bir prospektif çalışmada da CRP seviyeleri solunum yetmezliğinin gelişimi ile korelasyon gösterdiğini görmekteyiz (89-92). Bizim çalışmamız bu sonuç ile de bütün yapılan diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda LDH düzeyi erkeklerde istatistiksel anlamlı bir yükseklik karşımıza çıkmamıştır. LDH seviyelerinin hastalık progresyonunu göstermede kullanılabileceği öngörülen birkaç çalışma bizim çalışmamızla örtüşmektedir (93). Kritik hasta grubunda LDH düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek çıkması bizim çalışmamızda hem kronik hastalık varlığında hem de akciğer tutulumunda ayaktan tanı alan hastalarımız ile benzer çıkmıştır (94).

Ferritin düzeyleri erkek hastalarda kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Yine kritik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda ferritin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (95).

Yaptığımız çalışmada kötü prognostik faktör olarak akciğer tutulumunu ele aldığımızda istatistiksel olarak ferritin düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada ise ferritinin kötü prognostik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir ve bu da bizim

çalışmamızı destekler niteliktedir (96). Fakat bu yükseklik kronik hastalıkları olan hasta grubumuzda anlamlı yüksek olarak karşımıza çıkmamaktadır. Bu da Covid-19 açısından değerlendirmede oldukça önemli bir parametre olarak değerlendirilebilir düşüncesi oluşturmaktadır.

Akciğer tutulumunda monosit yüzdesi düşük; AST, CRP, NEU, troponin, ferritin, LDH ve nötrofil/lenfosit oranı anlamlı olarak yüksek görüldü. Bu değerler göz önüne alındığında, akciğer tutulumunu da prognostik açıdan ağır hastalık kabul edersek ele aldığımız parametrelerin ağır hastalıkta anlamlı değerlerde olduğunu söyleyebiliriz. Ele aldığımız diğer parametreler ile BT tutulumu arasında ise anlamlılık saptanmadı.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve kronik komorbid hastalıkların ilişkisinin incelendiği ve 34 makaleyi kapsayan bir meta-analizde diyabetik hastaların DM olmayanlara göre şiddetli hastalık geçirme risklerinin 2.61 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (97). 1352 hastayı kapsayan dört olgu kontrol çalışmasının meta-analizinde HT en sık eşlik eden komorbidite olarak bulunmuş ve HT'nin eşlik ettiği olgularda yoğun bakım başvuru riskinin arttığı (OR 2.54) saptanmıştır (98). Bizim de kronik hastalıkları olan 24 kişiden 8'inde akciğer tutulumu olması bu çalışmaları destekler nitelikte sonuç vermiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. Covid-19 yüksek oranda ileri yaş grubunda yüksek mortaliteye sebep olması nedeniyle çalışmamızın 13-87 yaş grubunda yapmamıza rağmen yeterli sayıda olmaması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Covid-19 hakkında binlerce çalışma yapılmış ve yapılmaya da devam edilmektedir. Covid-19 tanısının PCR testi dışında hızlı bir şekilde konması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bizlerde covid-19 tanısı alan hastaların kan parametrelerini ve bu parametrelerle akciğer tutulumu arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu parametrelerin cinsiyetler arasında karşılaştırılması literatürde seyrek görülmektedir. Hem cinsiyetler arası hem de kronik hastalıklar açısından da birlikte ele alınması son derece değerlidir. Bizim çalışmamızın özelliği günümüzde dünyanın en büyük sorunu olan bu hastalığın erken tanısı konusunda henüz kesinliğe kavuşmamış yönlerine ışık tutmak ve bu yönde bilime katkı sağlamaktır.

## 6. SONUÇ

Biz çalışmamızda Covid-19 hastalığının kan parametrelerindeki değişimlerini kadın erkek dağılımları arasındaki farklılıkları inceledik. Erken tanıda kan parametrelerine bakılarak hastalığın seyri hakkında bilgi edinme hipotezimizi inceledik. Yapılan birçok çalışmalarda anlamlı farklılık gösteren özellikle c reaktif protein yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni gibi parametreler saptanmıştır. Biz de bu çalışmamızda bu hipotezi destekler yönde sonuçlar elde ettik.

Hastaların tomografik incelemesinde akciğer tutulumu olanların prognostik belirteçlerden; monosit yüzdesi istatistiksel anlamlı düşük bulundu. AST, NEU, CRP, troponin, ferritin, lenfosit yüzdesi, LDH ve nötrofil/lenfosit oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek görüldü. Bu veriler belirlediğimiz prognostik parametreleri destekler nitelikteydi. Bununla birlikte kronik hastalıkları olanlar içinde AST, ALT, CRP, LDH, troponin ve monosit değerleri anlamlı çıkmıştır.

Prognozu belirlemek için ele aldığımız parametrelerden AST, ALT, CK, LDH, ferritin, troponin, hemogloblin, HTC, PLT ve monosit düzeylerinde her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. PLT kadınlarda anlamlı yüksek görünürken diğer parametreler erkeklerde anlamlı yüksek çıkmıştır. Bu da hipotezi desteklemektedir.

Biz bu çalışma ile Covid-19 hastalığının kan parametrelerine bakılarak kadın erkek arasındaki farklılıklarını prognostik parametreleri inceledik. Hastalığın klinik seyrini destekler nitelikte akciğer tutulumu olanların prognostik parametrelerle ilişkisini göstermiş olduk. Bununla birlikte incelediğimiz hastaların kronik hastalıkları olanlar şeklinde de incelediğimizde özellikle akciğer tutulumu olanların anlamlı yüksek çıkması çalışmamız açısından oldukça önemlidir. Covid-19 hastalığının ve bu hastalığın seyrini etkileyen etmenlerin oldukça geniş olduğunu bir kez daha görmüş olduk.

Covid-19 hastalığı gün geçtikçe yapılan bu çalışmalarla daha da aydınlanmış olacaktır. Özellikle hızlı tanı kitlerinin güvenilirliklerinin artmasıyla hızlı bir şekilde tanı konularak hasta olan kişilerin izolasyona alınma hızı da artacaktır. Böylelikle hastalık yayılımı çok ilerlemeden kontrol altına alınmış olacaktır. Hızlı tanı kitlerinin yaygınlığı artana kadar kan parametrelerinin yol gösterimi anlamlılığını koruyacaktır. Özellikle pcr testleri çıkana

kadar kan parametrelerine bakılarak hastalık hakkında bilgi sahibi olmak şimdilik önemliliğini korumaktadır. Bu ve buna benzer yapılan ve yapılacak çalışmalar ile Covid-19 hastalığının erken tanısına katkı sağlanacaktır. Ayrıca kan parametrelerindeki değişimlerin hastalığın seyri hakkında bizlere bilgi vermesi yapılacak başka çalışmalar ile anlamlılığını arttıracaktır. Çalışmaların daha çok hastalar ve daha geniş yaş gruplarında yapılarak güvenilirliği artırılmalıdır. Bilindiği üzere son zamanlarda pcr testlerinin de güvenilirliğinin oldukça düşük olduğu söylenmektedir. Bizlerinde yapmış olduğu çalışmalar ile kan parametrelerindeki değişimlerin anlamlılıklarının güvenilirliği artırılmalıdır. Ne kadar hızlı ve güvenilir sonuçlar elde edersek çağımızın hastalığı olan Covid-19 karşı o kadar güçlü oluruz. Unutulmamalıdır ki bilimin ışığında yol alınarak insanlığı tehdit eden Covid-19 ve benzeri daha birçok hastalıkla mücadelemiz sürecektir. Her geçen gün hastalık hakkında bilgiler güncellenmekte ve bu bilgiler ile hastalığın tedavisine biraz daha yaklaşılmaktadır. Yüzyıllar boyunca salgın hastalıklar birçok insanın yaşamlarını etkilemiş, çok sayıda insanların ölümüne neden olmuştur. Salgın enfeksiyöz hastalıklar karşısında aşı ve antibiyotiklerin bulunması son derece ölümcül olan bu hastalıkların eradike edilmelerini sağlamıştır. 1970'li yıllarda çiçek hastalığının yaygın aşı çalışmaları ile tüm dünyadan eradike edilmiştir. Böylelikle toplumsal aşılama programlarıyla bulaşıcı hastalıkların tamamen ortadan kaldırılabilceğini göstermiştir. Covid-19 karşısında da aşı ile normal hayata döneceğimize olan inancımız tamdır.

## KAYNAKÇA

1. Memikoğlu, O., & Genç, V. (Ed.) (2020). Covid-19. E-Kitap, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.
2. Uyumlu, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Burçin. YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞININ TOPLUM ÜZERİNE ETKİLERİ VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMLARI 1. Ünite: Koronavirüslerin Yapısı ve Özellikleri.2020
3. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. Int J Antimicrob Agents 2020 Mar 29:105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951. .
4. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses, 14;11(1):60.
5. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses 2019; 11: 59. [Crossref] .
6. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;.
7. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. Nat Struct Mol Biol. 2006;13(8):751-2. .
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23. .
9. lu R, Zhao X, li j, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. lancet. 2020; 395(10224):565-74. .
10. Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Al-Rabeeh AA, Makhdoom HQ, Assiri A, et al. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in

Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *The Lancet* 2013; 382 (9909), 1993-2002.

11. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh FM et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol* 2011; 174 (1): 11-22.

12. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1102: 26-38.

13. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* . 2019 May 27;16(1):69.

14. Hsieh, P.K., Chang, S.C., Huang C.C., Lee T.T., Hsiao C.W. et al. 2005. Assembly of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA packaging signal into virus-like particles is nucleocapsid dependent. *J. Virol.* 79: 13848–13855.

15. Shi, Y., Yi Y., Li P., Kuang T., Li L., Dong M. et al. Diagnosis of severe acute respiratory syndrome (SARS) by detection of SARS coronavirus nucleocapsid antibodies in an antigen-capturing enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol* 2003; 41: .

16. Chang C-k, Hou M-H, Chang C-F, Hsiao C-D, Huang T-h. The SARS coronavirus nucleocapsid protein—forms and functions. *Antiviral research.* 2014;103:39-50.

17. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infectec.* 2020 Jan 28;9(1): 221-236.

18. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and experimental pediatrics.* 2020;63(4):119.

19. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: a Descriptive Study. *The Lancet* 2020; 395 (10223): 507-513. .

20. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-



- 19): current status and future perspective. *International journal of antimicrobial agents*.2020:105951.
21. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation report.
22. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghualixingbingxue zazhi*. 2020;41(2):145.
23. 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; 115: 31. [Crossref] .
24. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318: E736-E41. [Crossref].
25. Hsieh, P.K., Chang, S.C., Huang C.C., Lee T.T., Hsiao C.W. et al. 2005. Assembly of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA packaging signal into virus-like particles is nucleocapsid dependent. *J. Virol*. 79: 13848– 13855.
26. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1102: 26- 38. .
27. Müdürlüğü TCSBHSG. COVID-19; Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 2020.
28. Hammett E. How long does Coronavirus survive on different surfaces? *BDJ Team*. 7(5):14-15, 2020.
29. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate*. Feb; .
30. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(14):411.
31. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerging infectious diseases*.

2020;26(6):1341.

32. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(SI-1):563-70.

33. Dong Y Mo X Hu Y Qi X Jiang F Çin'deki çocuklar arasında COVID-19 epidemiyolojisi. *Pediatrici. ve ]*, 145 : 0702–0702. [ PubMed ] 2020.

34. Shen K. Yang Y. Wang T Zhao D Jiang Y Çocuklarda 2019 yeni koronavirüs enfeksiyonunun teşhisi, tedavisi ve önlenmesi: uzmanların fikir birliği beyanı. *World Journal of Pediatrics*. 2020 .

35. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-192.

36. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.

37. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.

38. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192.

39. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733

40. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395:809-815.

41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63:457–460.

42. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone. system blockers and the risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
43. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association. of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *Jama*. 2020;324(2):168-77. .
44. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19. associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
45. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology,. transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020.
46. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020 ve doi:10.3390/jcm, 9(2):538.
47. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 ve 382:1708.
48. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
49. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2020 ve 382(12):1177-9.
50. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis [published correction appears in *Fam Med Community Health*. 2020 May;8(2):]. *Fam Med Com* doi:10.1136/fmch-2020-000406.

51. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019(COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 80(6):656-65. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.041.
52. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34:1016.
53. Wu Z, McGoogan JM. 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.* 2020; 323(13):1239-42.
54. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145 (4):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
55. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6.
56. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Durum Raporu, Türkiye. 30.6.2020. URL:<https://covid19.saglik.gov.tr/>.
57. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med.* 2020;76:97-9. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.043.
58. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. .
59. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. .

60. Moreira A. Kawasaki disease linked to COVID-19 in children. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):407. doi:10.1038/s41577-020-0350-1.
61. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
62. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020 May 24;8:36 . .
63. WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Feb 28, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochinajoint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Accessed March 7, 2020.
64. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care* 2015 Jan 19;19(1):13. .
65. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, Tattevin P, Thomas R, Fauchet R, Drénou B. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock.* 2002 Dec;18(6):487-494. .
66. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi:10.1177/1753466620937175.
67. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):255. doi:10.1186/s13054-020-02995-3.
68. . Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *Medrxiv2020* doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.
69. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y. Et al. Prognostic value of interleukin-6, C-

reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104370 .

70. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020 Jun;46(6):1089-1098.

71. . Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.

72. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M. et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophillymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020 Jul 3;21(1):169.

73. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7;323(11):1061-1069;.

74. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 Jul;191:145-147. .

75. Öğr. Gör. Özlem Doğan, Prof. Dr. Erdinç Covid 19 Bölüm 4-Devrim Tanı ve İzlemede Laboratuvar Testleri. COVID-19 2020

76. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63: 457-460.

77. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020 Aug;30(8):4381-4389. 109. Kanne J, Little B, Chung J, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologist on COVI.

78. Kanne J, Little B, Chung J, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologist on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020 Feb 27;200527. .
79. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26;200642.
80. Caruso D, Zerunian M, Polici M., Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020 Apr 3;201237.
81. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, Huang H, Li C. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol.* 2020; 55: 257-261.
82. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet InfectDis.* 2020; 20: 425-434. .
83. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
84. 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; 115: 31. [Crossref] . .
85. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318: E736-E41. [Crossref]. .
86. Shi, Y., Yi Y., Li P., Kuang T., Li L., Dong M. et al. Diagnosis of severe acute respiratory syndrome (SARS) by detection of SARS coronavirus nucleocapsid antibodies in an antigen- capturing enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol* 2003; 41: .
87. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune

response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12;ciaa248.

88. Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol*. Published online 2020:1-15.

89. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):128-136.e4.

90. Wang J-T, Sheng W-H, Fang C-T, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):818.

91. Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza. *Inflamm Res*. 2019;68(1):39-46.

92. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, et al. C-Reactive protein as a prognostic 51 indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242400. .

93. Wu M-Y, Yao L, Wang Y, Zhu X-Y, Wang X-F, Tang P-J et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res*. 2020;21:171.

94. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020 Oct; 509: 180– 194.

95. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 28 March-3 April; 395(10229): 1033–1034.

96. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun; 95: 304–307.

97. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among



COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. Research (Wash DC) 2020;2020:24.

98. Roncon L, Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G. Patients with arterial hypertension and COVID-19 are at higher risk of ICU admission. Br J Anaesth 2020.



## EKLER

### EK 1.Sağlık Bakanlığı İzni

Sayın İlgili,

Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru değerlendirilmiştir.

Değerlendirme Sonucu aşağıdaki gibidir.

Onay Durumu : Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun görülmüştür. Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçleri (etik kurul, faz çalışması ,diğer izinler vb.) tamamlamanız gerekmektedir.

Açıklama :

Form Adı : mehmet anasiz-2020-11-22T22\_20\_59

Başvuru Formu için [tıklayınız.](#)

Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.

İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü



## Ek 2.İl Sağlık Müdürlüğü Oluru



T.C.  
KIRŞEHİR VALİLİĞİ  
İl Sağlık Müdürlüğü  
Sağlık Hizmetleri Başkanlığı



Sayı : E-42884709-020  
Konu : Bilimsel Çalışma İzni(Dr.Öğr.  
Üyesi Dilek KUZAY)

### MÜDÜRLÜK MAKAMINA

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesinde görevli Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY'A Aile sağlığı merkezinde kayıtlı olan covid-19 pozitif tanımlı hastaların hastalık süreci ve biyokimya değerlerinin karşılaştırılması konulu bireysel araştırma projesi statüsünde bir çalışma yapmayı talep etmektedir.

İlgili çalışma talebi 25.12.2020 tarihinde Klinik Araştırmalar Ön İzin Komisyonumuz tarafından değerlendirilmiş olup; Etik Kurul'dan izin alındıktan sonra çalışmaya başlanması uygun görülmüştür. İlgili çalışmanın 'Etik Kurul İzni' alındıktan sonra Müdürlüğümüze bağlı Sağlık Bakanlığı Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği bünyesinde yapılması hususuna,

Takdir ve tensiplerinize arz ederim.

Ek: Belge

Tahir KULAKSIZ  
Uzman

**Uygun görüşle arz ederim.**

Dr. Deniz TORUN  
Başkan Yardımcısı

**Uygun görüşle arz ederim.**

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet YETİŞ  
Sağlık Hizmetleri Başkanı

### **O L U R**

Dr. Öğr. Üyesi Ali BULUT  
İl Sağlık Müdürü

KIRŞEHİR KAMU HASTANELERİ HİZMETLERİ BİRİMİ

Telefon: Faks No:

e-Posta: ikarismetin.kiyimaz@saqlik.gov.tr İnternet Adresi: ikarismetin.kiyimaz

Bilgi için: İkar Metin KIYMAZ

Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.

Telefon No: (0 507) 429 83 88

Evrakın elektronik iznüsü suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 322a/0062-a428-4b60-a340-409862702202 koda ile sorulabiliriz.  
Bu belge 5079 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

### Ek 3 Etik Kurul

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Aile Sağlığı Merkezinde Kayıtlı Olan Covid-19 Pozitif Tanılı Hastaların Hastalık Süreci ve Bazı Kan Parametrelerinin İncelenmesi"			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi Merkez/KIRŞEHİR			
	TELEFON	0386 280 3924			
	FAKS	0386 280 5007			
	E-POSTA	tipetikkurul@ahievran.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırşehir			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

1/3

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Aile Sağlığı Merkezinde Kayıtlı Olan Covid-19 Pozitif Tanılı Hastaların Hastalık Süreci ve Bazı Kan Parametrelerinin İncelenmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.03.2021	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	Diğer	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No: 2021-06/65</b>	<b>Tarih: 23/03/2021</b>					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantı yeter sayısı sağlandığı için katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.						

# ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Mehmet ANASIZ
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	
E-Posta Adresi	
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Gazi Üniversitesi
Fakülte	Tıp Fakültesi
Bölümü	Tıp
Mezuniyet Yılı	2016

Yüksek Lisans	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	
Programı	
Mezuniyet Tarihi	

Doktora	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	
Programı	
Mezuniyet Tarihi	

Makale ve Bildiriler
<p><b>Uluslararası Hakemli Dergilerde Makaleler</b></p> <p></p>
<p><b>Uluslararası Konferans ve Sempozyumlar</b></p> <p>2. Uluslararası Tıp Bilimleri Ve Multidisipliner Yaklaşımlar Kongresi 10-11 Temmuz 2021 Aile Sağlığı Merkezinde Kayıtlı Olan Covid-19 Tanılı Hastaların Hastalık Süreci Ve Bazı Kan Parametrelerinin İncelenmesi Başlıklı Poster Sunumu</p>