



T.C

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

ABO KAN GRUBU İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem KARAGÖZLÜ

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aclan ÖZDER

HAZİRAN 2021



T.C.

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

ABO KAN GRUBU İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem KARAGÖZLÜ

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aclan ÖZDER

HAZİRAN 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olan Gizem KARAGÖZLÜ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “ABO KAN GRUBU ile COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Aclan ÖZDER**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. İsmet TAMER**
İstinye Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Teslim Tarihi : 22 Haziran 2021
Savunma Tarihi : 29 Haziran 2021

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na ve Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e bizlere sağladığı imkân ve ufuk nedeniyle çok teşekkür ederim.

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Aclan ÖZDER'e asistanlık eğitimimizdeki yol göstericiliği, katkıları için çok teşekkür ederim.

Asistanlık gibi zor bir süreçte mutlu, huzurlu ve samimi bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan eğitim dönemimi beraber geçirmekten mutlu olduğum Dr. Mert Çeliktaş, Dr. İrem Elif Çetintaş, Dr. Erkan Bolat, Dr. Hale Nur Yaman, Dr. Merve Yüzbaşıoğlu, Dr. Yıldız Koç Kayalı, başta olmak üzere Aile Hekimliği bölümü ve rotasyonier olarak çalıştığım bölümlerdeki meslektaşlarımdan Dr. Shafiga Mursalova'ya ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Ayşe Betül Uslu'ya pandemi dönemindeki bölümünün tüm yüküne rağmen süreç yönetimindeki başarısı ve tüm asistanlarla birlikte bana da desteği için teşekkür ederim.

Tez yazım aşamamın en büyük destekçilerinden olan Dr. Tugay Önal ve Serkan Baykara'ya teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın en başından beri hep destekçim olan, zorlandığım tüm süreçleri atlatmamı sağlayan, sevgilerini her daim yanımda hissettiğim değerli ebeveynlerim Yüksel Karagözlü ve Nurten Karagözlü'ye üzerimdeki sonsuz emekleri için, sevgili kardeşim Büşra Karagözlü'ye desteği için teşekkür ederim.

Kocaeli Üniversitesi'ndeki öğretim hayatımı renklendirip, meslek hayatına atıldığımız ilk dönem olan internlükten başlayan desteğini, tez yazım aşamamda da devam ettiren sevgili arkadaşım ve meslektaşım Dr. Tugay Önal'a teşekkür ederim.

Tıp Fakültesi gibi zorlu bir öğrencilik sürecinde dostluğunu kazanmaktan mutluluk duyduğum Dr. Esra Saçmalı'ya tez sürecimde de yanımda olduğu için ve değerli ailesine öğrencilik yıllarımda bana aile sıcaklığını aratmayan ilgileri için teşekkür ederim.

Rotasyonier olarak bulduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan başta değerli hocam Doç. Dr. Serdar Kütük ve ekibine, çok sevgili meslektaşım ve arkadaşım Dr. İrana Gorchiyeva'ya, Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma akademik birikimlerini bizimle paylaştıkları için ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nin tüm çalışan ekibine tecrübelerini aktardıkları için teşekkür ederim.

BEYAN

“ABO KAN GRUBU ile COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ” isimli tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Gizem Karagözlü



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iv
BEYAN	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Covid-19	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Etken Koronavirüsler	3
2.1.3.1 SARS-CoV-2	5
2.1.4 Risk Faktörleri.....	12
2.1.5 Klinik Belirti ve Bulgular.....	15
2.1.6 Laboratuvar Bulguları	16
2.1.7 Covid-19 ve Hiperkoagülasyon	18

2.1.8 Radyolojik Bulgular	21
2.1.9 Tanı	23
2.1.10 Tedavi.....	29
2.2 Kan Grupları	33
2.2.1 ABO Kan Grubu Sistemi	33
2.2.2 Rh Sistemi	35
2.2.3 Anti-ABO Antikorları ve Covid-19	35
2.2.4 Anti-ABO Antikorları ve Mikrobiyata.....	36
2.3 Kan Grupları ile İlişkilendirilen Enfeksiyonlar ve Hastalıklar	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1 Çalışma Grupları	38
3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	39
3.3 Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri	39
3.4 İstatiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	68
8. ETİK KURUL ONAYI.....	79
9. ÖZGEÇMİŞ.....	81

KISALTMALAR

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

Covid-19: Koronavirüs Hastalığı-2019

SARS: Şiddetli Akut Solunum Yolu yetmezliği Sendromu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: PCR

MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)

GBS: Gullian-Barre Sendromu

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

ACE 2: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

DPP-4: Aminopeptidaz-N ve dipeptidil peptidaz-4

ARDS: Akut Solunum Distres Sendromu

TMPRSS2: Transmembran Serin Proteaz-2

RAS: Renin-Anjiyotensin Sistemi

ADE: Antibody-Dependent Enhancement/ Antikor-Bağımlı Güçlendirme

APC: Antijen Sunum Hücreleri Antijenik peptitler, majör histo-uyumluluk

HLA: İnsan Lökosit

MBL: Mannoz Bağlayıcı Lektin

PAMP: Pathogen associated molecular pattern

TLR: Toll-benzeri reseptörler

IFN: İnterferon

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KKC: Kronik Karaciğer Hastalığı

SVO: Serebrovasküler Olay

CRP: C-reaktif protein

LDH: Laktat Dehidrogenaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz:

CK: Kreatin Kinaz

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

CDC: Hastalık Kontrol Merkezleri

IDSa: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testleri

HCC: Hepatosellüler Karsinom

H. Pylori: Helicobacter Pylori

KKKA: Kırım-Kongo Kanamalı Ateş

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1: Çin'de Başvuru Sırasındaki Hastaların Özgeçmişlerindeki Ek Hastalıklar.....	13
Tablo 2-2: Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Raporundan Temel Bulgular.....	14
Tablo 2-3: Covid-19 Olgularında Laboratuvar Bulguları.....	17
Tablo 2-4: Trombotik Olayların Sıklığı.....	18
Tablo 2.5: T.C Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi Vaka Tanımı.....	24
Tablo 2.6: Semptom Başlangıcından Sonra, Günlere Göre Tanı Testi Duyarlılığı.....	27
Tablo 2.7: Covid-19'un Benzer Diğer Virüs Enfeksiyonları İle Karşılaştırılması.....	31
Tablo 2.8: Klinik Çalışmalarda veya İn Vitro Çalışmalarda Covid-19 Tedavisi İçin Araştırılan Antiviraller.....	32
Tablo 2.9: Kan Grupları.....	35
Tablo 3.1: Kan Gruplarının Kontrol ve Covid-19 Hasta Gruplarındaki Dağılımı.....	39
Tablo 4.1: Çalışmaya Alınan Bireylerin Klinik Özelliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler.....	40
Tablo 4.2: Çalışmadaki Bireylerin Kan Gruplarının Dağılımının Referans Değerlerle Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.3: Çalışmaya Kan Gruplarının Ateş Yüksekliği, Satürasyon Düşüklüğü ve BT Bulgularının İncelenmesi.....	41
Tablo 4.4: ABO Kan gruplarının YBÜ Yatışları ve Taburculuk/Ölüm Üzerine Etkileri Arasındaki İlişki.....	42
Tablo 4.5: Çalışmaya Alınan Bireylerin A/NonA Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.6: Çalışmaya Alınan Bireylerin B/NonB Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.7: Çalışmaya Alınan Bireylerin O/NonO Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.8: Çalışmaya Alınan Bireylerin AB/NonAB Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.9: Taburcu Olan ve Ölen Hastaların Yaşlarının, Hemogram ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi.....	46

Tablo 4.10: Taburcu Olan ve Ölen Bireylerde Cinsiyet Dağılımı, Kronik Hastalıkların Dağılımı, İmmünsüpresan Durum Varlığı, NLR, BT Bulguları, YBÜ Yatışı, Servis Yatışı O₂ Düşüşü.....47

Tablo 4.11: DM'nin Kan grupları Arasındaki Dağılımı.....49

Tablo 4.12: Sonuç ve YBÜ Yatışına Etki Eden Faktörler.....50



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüslerin Yapısı

Şekil 2: 2019-nCoV tam boy genomlarının ve Betacoronavirüs cinsinin temsili virüslerinin filo genetik analizi

Şekil 3: Tanısal ve Prognostik Laboratuvar Değerleri



ABO KAN GRUBU İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Çin'in Wuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da etiyolojisi bilinmeyen pnömöni vakalarının bildirilmesiyle başlayan ve kitlesel olarak yaşam tarzını değiştirip, çok sayıda ölüme sebep olan Covid-19 pandemisi tüm dünyada etkisini sürdürmeye devam etmektedir. Ülkemizde ilk Covid-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmış ve vaka sayıları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermiştir. Covid-19 hastalık şiddetinde ve SARS-CoV-2 bulaşıcılığında etkili faktörlerle ilgili bulgular literatüre eklenmeye devam etmektedir. Covid-19 hastalığına yatkınlıkla herhangi bir biyolojik belirteç arasında henüz bir ilişki kurulamamıştır. Kan grubu antijenlerinin ekspresyonundaki farklılıklar enfeksiyonlara karşı konak duyarlılığını etkileyebilir ve kan grupları doğrudan bir reseptör ya da koreseptör olarak enfeksiyona neden olabilir. Bizim çalışmamız da ABO kan grubunun Covid-19 ile ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'ne 01.03.2020-30.06.2020 tarihleri arasında başvuran ve PCR testi ile "Kesin Covid-19" tanısı almış hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, kan grupları, laboratuvar bulguları, Toraks BT bulguları, eşlik eden kronik hastalıklarına ek olarak hastane yatış sürelerindeki klinik seyirleri incelenerek kaydedilen Satürasyon düşüklüğü, Ateş yüksekliği, YBÜ ihtiyacı oluşup oluşmadığı ve tedavi sonucunda hayatta kalma durumları incelenmiştir. İstanbul ilinin kan grubu dağılımını temsil ettiği düşünülen, 2020 yılında 136.231 kişi ile yapılan bir çalışma referans alınarak kontrol grubu oluşturulmuştur. Kan gruplarının Covid-19 hastalığı ile ilişkisi incelenmiş ve istatistiksel anlamlılığı araştırılmıştır. İstatistiksel analizler "IBM® SPSS© 24 yazılımı" kullanılarak yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken Man Whitney U, Ki-kare testleri, Kruskal-Wallis Testi, Tek Yönlü Varyans Analizi ve İkili Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan bireylerin kan grubu dağılımı referans değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,05$) ve A kan grubu Covid-19 hasta bireyler arasında en sık gözlenen grup, AB kan grubu ise en az gözlenen grup olarak bulundu. Çalışmamızda O kan grubuna sahip bireylerin %6'sında YBÜ yatışı ihtiyacı gözlemledik ve kan grupları arasında en az YBÜ ihtiyacı oluşma riskini O kan grubunda saptadık. Ayrıca YBÜ yatışları açısından O/NonO karşılaştırmasında da O kan grubunda daha az YBÜ yatışı olduğunu ve bu

farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Satürasyon düşüklüğü açısından kan gruplarının (A, B, AB, O) kıyaslanmasında fark bulamasak da O/NonO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit ettik ($p<0,05$). O kan grubunda daha az satürasyon düşüklüğü gözlemledik. İkili lojistik regresyon analizinde ABO kan gruplarının (A kan grubu referans alınarak) YBÜ yatışı ve taburculuk/ölüm üzerindeki etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik ($p>0,05$).

Sonuç: ABO kan grubunun, SARS-Cov-2 bulaşıcılığında ve Covid-19 hastalık şiddetinde rolünün ortaya koyulması için ek çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte biriken kanıtlar, ABO kan grubunun Covid-19 hastaları arasındaki bulaşıcılığı belirlemede ve hastalığın şiddetini göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak Covid-19'un seyrinde kronik hastalıkların, yaş gibi kişiye özel faktörlerin ve uygun tıbbi bakıma zamanında erişmenin, bulaşıcılıkta rolü olan davranışsal değişikliklerin etkisinin daha baskın olduğu ve ABO kan gruplarının ikincil rol üstlendiğini düşünmekteyiz. ABO kan grubu ile Covid-19 ilişkisi, koruyucu hekimliğin en temel uygulamalarından birisi olan aşılamaadaki stratejilerin belirlenmesinde yol gösterici olabilir ancak bu ilişkinin daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 Hastalığı, SARS-CoV-2, ABO Kan Grubu

ASSOCIATION OF ABO BLOOD GROUP WITH COVID-19

ABSTRACT

Introduction and Purpose: The Covid-19 pandemic that started with the reporting of pneumonia cases of unknown etiology in the city of Wuhan, China, on December 2019, massively changed the lifestyle and caused a large number of deaths, continues to have an impact all over the world. The first Covid-19 case in our country was detected on March 2020, and the number of cases has increased in our country as well as all over the world. Findings related to the factors affecting the severity of Covid-19 and the contagion of SARS-Cov-2 continue to be added to the literature. No relationship has yet been established between susceptibility to Covid-19 disease and any biomarker. Differences in the expression of blood group antigens may affect host susceptibility to infections, and blood groups may directly induce infection as a receptor or coreceptor. This study also aims to determine the association of the ABO blood group with Covid-19.

Materials and Methods: This study was created by the retrospective evaluation of patients who applied to Bezmialem Vakıf University Hospital between 01.03.2020 - 30.06.2020 and were diagnosed with "definite Covid-19" by PCR test. Patients' age, gender, blood groups, laboratory findings, Thorax CT findings, accompanying chronic diseases, and clinical course during hospitalization were examined, and recorded low saturation, high fever, need for ICU, and survival after treatment were examined. A control group was formed based on a study conducted with 136,231 people in 2020, which is thought to represent the blood group distribution of the province of Istanbul. The relationship of blood groups with Covid-19 disease was examined and its statistical significance was researched. Statistical analyzes were performed using "IBM® SPSS© 24" software. Man Whitney U, Chi-square tests, Kruskal-Wallis Test, One-Way Analysis of Variance and Binary Logistic Regression Analysis were used while evaluating the study data. Significance was evaluated at the level of $p<0.05$.

Findings: As a result of the comparison of the blood group distribution of the individuals included in the study with the reference values, a statistically significant difference was detected ($p<0.05$), and blood group A was the most frequently observed group among individuals with Covid-19, while blood group AB was the least. In our study, 6% of individuals with blood group O required need for ICU, and it was determined that the risk of ICU need at least among blood groups was in blood group O. In addition, in the O/NonO comparison according to ICU hospitalization, it was determined that the blood group O required less need for ICU and this difference

was statistically significant ($p < 0.05$). Although no difference was found in the comparison of blood groups (A, B, AB, O) according to low saturation, a statistically significant difference was discovered between O/NonO groups ($p < 0.05$). We observed lower saturation in blood group O. We did not detect a statistically significant difference in the effects of ABO blood groups (with reference to A blood group) on ICU hospitalization and discharge/death ($p > 0.05$) according to Binary Logistic Regression Analysis.

Conclusion: While additional studies are needed to reveal the role of ABO blood groups in SARS-Cov-2 contagiousness and Covid-19 disease severity, cumulative evidence suggests that ABO blood groups can be used as a marker to determine the contagiousness among Covid-19 patients and to show the severity of the disease. However, we consider that the effects of chronic diseases, personal factors such as age, timely access to appropriate medical care and behavioral changes that play a role in contagion are more dominant in the course of Covid-19, and ABO blood groups play a secondary role. The relationship between ABO blood groups and Covid-19 can be a guide in determining the strategies in vaccination, which is one of the most basic applications of preventive medicine, but this relationship needs to be clarified with more comprehensive studies.

Keywords: Covid-19 Disease, SARS-CoV-2, ABO Blood Groups

1. GİRİŞ ve AMAÇ

31.12.2020 tarihinde Çin'in Wuhan kentinden sebebi belirlenemeyen bir dizi pnömoni vakası bildirilmiştir [1]. Vakaların çoğunun Çin'in Wuhan kentindeki bir hayvan pazarıyla ilişkili olarak bildirilmesi hastalığın zoonotik kökenli olabileceğini düşündürmüştür [2]. Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmeyen yeni Koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. 11 Şubat 2020 itibarıyla, Dünya Sağlık Örgütü'nden (WHO) elde edilen veriler doğrulanmış 43.000'den fazla vaka tespit edildiğini ve vakaların neredeyse tamamının Çin'de tespit edildiğini göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019-nCoV hastalığının adını Koronavirus Hastalığı-2019 (Covid-19) olarak, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi ise hastalığa neden olan virüsü Şiddetli Akut Solunum Yolu yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (SARS CoV)'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak yeniden isimlendirilmiştir [3]. Kitlesel olarak yaşam tarzını değiştirip, çok sayıda ölüme sebep olan Covid-19 pandemisi tüm dünyada etkisini sürdürmeye ve Covid-19 hastalık şiddetinde ve SARS-CoV-2 bulaşıcılığında etkili faktörlerle ilgili bulgular literatüre eklenmeye devam etmektedir. Covid-19 hastalığına yatkınlıkla herhangi bir biyolojik belirteç arasında henüz bir ilişki kurulamamıştır. Kan grubu antijenlerinin ekspresyonundaki farklılıklar, enfeksiyonlara karşı konak duyarlılığını etkileyebilir ve kan grupları doğrudan bir reseptör ya da koreseptör olarak enfeksiyona neden olabilir. Bizim çalışmamız da ABO kan grubunun Covid-19 ile ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Covid-19

2.1.1 Tanım

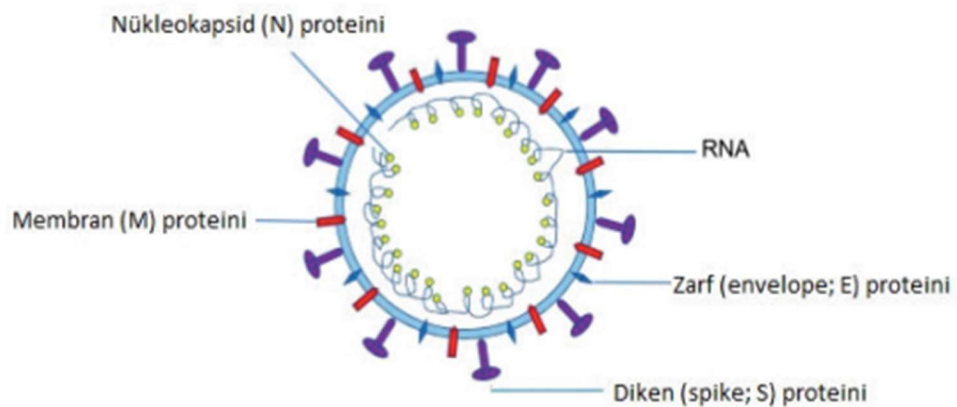
Covid-19; insanları da etkileyen SARS-CoV-2'nin neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığı olmasının yanında çoklu organ tutulumuyla giden bir tablodur. İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış olan bu hastalık, keşfinden bu yana dünya çapında yayılarak koronavirüs pandemisine yol açmıştır [4]. Covid-19 etkeni, koronavirüs ailesinden Betakoronavirüs türüne ait bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 'dir. İnsandan insana bulaştırıcılığı nedeniyle Covid-19'da kaynak semptomatik /asemptomatik Covid-19 pozitif kişilerdir. Solunum damlacıkları ana bulaş yoludur, ancak son raporlar fekal-oral bulaşın varlığını da ortaya koymaktadır [5].

2.1.2 Epidemiyoloji

2019 yılının sonunda Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde ateş, nefes darlığı ve bilateral akciğer infiltrasyonu ile uyumlu radyolojik görüntülerle etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları olduğu bildirilmeye başlanmış ve vakaların bir hayvan pazarında kümelendiği belirtilmiştir. İlk ölüm vakası Tayland'dan 13 Ocak 2020'de bildirilen 61 yaşındaki Çin'li bir kadındır. Giderek vaka ve ölüm sayıları artmış ve tüm dünya düzenini değiştiren önlem ve değişiklikler sağlık kurumları tarafından belirlenmiştir. Şubat ayının sonlarında yerli bulaşın yaşandığı ülkeler ortaya çıkmaya başlamıştır. Çin'de Mart 2020 başında salgının hızı yavaşlarken İran, İtalya ve Kore Cumhuriyetinde salgına bağlı vakalar ve ölümler artmıştır. İlerleyen süreçte de Avrupa ve Kuzey Amerika'da salgın'ın etkisinde artış ve ciddi vakalar görülmüştür. Tüm dünyada halen etkisini gösteren salgına ait güncel veriler DSÖ tarafından paylaşılmaktadır.

2.1.3 Etken Koronavirüsler

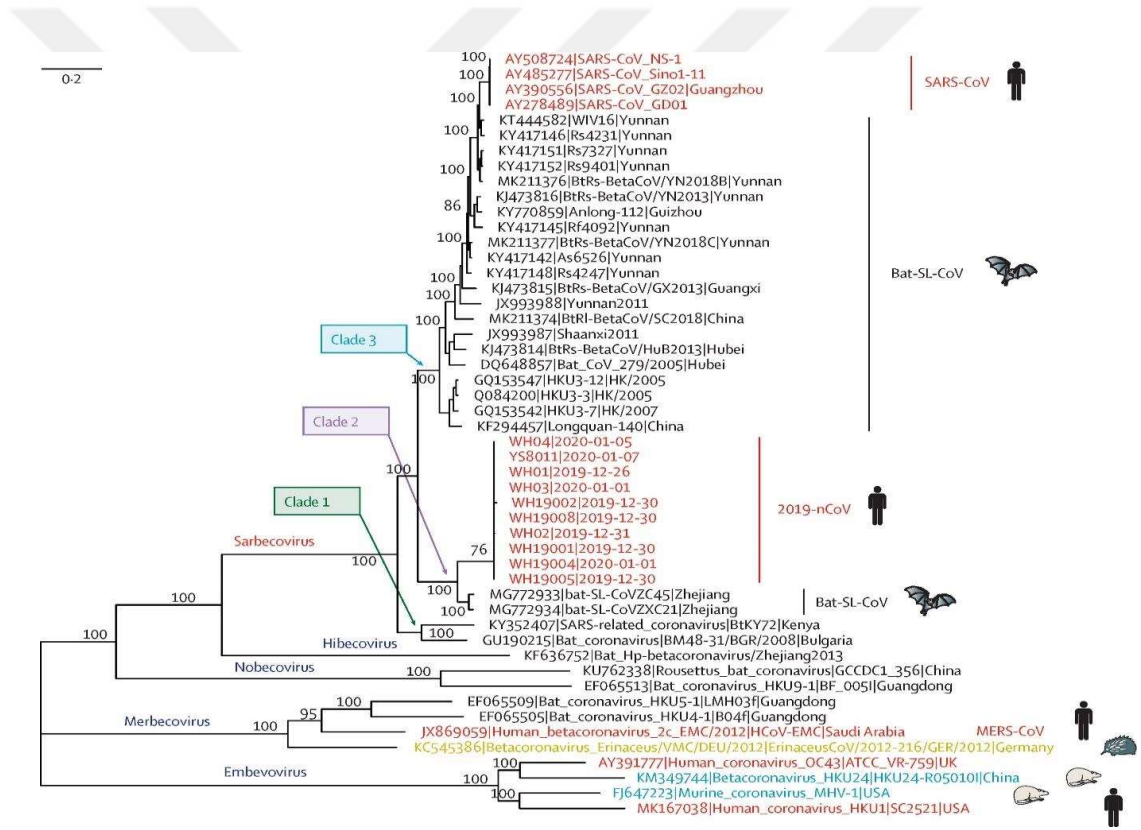
Koronavirüsler (CoV) öncelikli olarak solunum yollarını hedef alan; hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi halk sağlığını tehdit eden salgınlara kadar geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkan geniş bir virüs ailesidir [2]. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde bulunan taç benzeri sivri uçlarından dolayı Latince “taç” anlamına gelen “corona” olarak adlandırılmışlardır. Günümüzde kullanılmakta olan sınıflandırma ise CoV ailesini dört sınıfa ayırmaktadır. Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gamakoronavirüs ve Deltakoronavirüs olmak üzere dört alt cins içermekte olup SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 virüsleri, Betakoronavirüs cinsine aittir. Cinsler arasında genom düzeyinde benzerlik %54 kadardır. Koronavirüslerin farklı konaklara adapte olabilmelerini yapısal genleri kodlayan gen bölgelerinin cinsler arasında belirgin farklılık göstermesi sağlar. Koronavirüs dört farklı yapısal proteini virüsün hayat döngüsünde önemli işlevler görür. S proteini virüs yüzeyindeki çıkıntıları oluşturur ve hedef hücre membranına bağlanmayı sağlar. M proteini nükleokapside bağlanır; ayrıca viral partikülün oluşturulması ve tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında görevlidir. E proteini ise viral patogeneizde rol oynar. Virüsün N proteini pek çok işleve sahiptir. Hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü sağlar ve genomu birleştirerek virion içinde paketler [6, 7].



Şekil 2: Koronavirüslerin Yapısı [8].

Koronavirüs ailesinin üyeleri, develer, sıgırlar, kediler ve yarasalar dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde solunum, bağırsak, karaciğer ve nörolojik hastalıklara sebep olabilir. Endemik koronavirüslerin; MERS-CoV ve SARS-CoV'lerin solunum yolu hastalıklarına ek olarak menenjit, ensefalit, Gullian-Barre Sendromu (GBS), nekrotizan ensefalopati, miyelit gibi nörolojik klinik tablolara neden oldukları bilinmektedir. HCoV- OC43'ün nöroimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı hayvan modellerinde ve otopsilerde gösterilmiştir.

Bugüne kadar, insanları enfekte edebilen yedi insan CoV (HCoV) tanımlanmıştır. Bazı HCoV'ler 1960'ların ortasında tespit edilirken, diğerleri 2000'li yıllarda tespit edilmiştir.



Şekil 2: 2019-nCoV tam boy genomlarının ve Betacoronavirüs cinsinin temsili virüslerinin filo genetik analizi [9].

Yapılan alışmalar popülasyonun %2'sinin sağlıklı CoV taşıyıcısı olduğunu ve bu virüslerin akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5 ile %10'undan sorumlu olduğunu göstermektedir.

Yaygın insan CoV'leri: HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1, HCoV-229E ve HCoV-NL63 (alpha CoVs). Bağışıklık sistemi baskılanmamış kişilerde yaygın soğuk algnlığına ve kendi kendini sınırlayan st solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler. Bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde ve yaşlılarda ise alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurlar.

Diğer insan CoV'leri: SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV. Bunlar, solunum yollarını ve solunum yolu dışı sistemleri etkileyen değişken klinik şiddette salgınlara neden olurlar.

2.1.3.1 SARS-CoV-2

Chan ve ark. Wuhan'ı ziyaret ettikten sonra atipik pnömonili bir grup hastadan izole edilen yeni HCoV genomunun yarası SARS benzeri CoVZXC21 ile % 89 ve insan SARS-CoV ile % 82 nükleotid özdeşliğine sahip olduğunu kanıtlamışlardır [10]. Bu nedenle yeni virüse SARS-CoV-2 adı verilmiştir. SARS-CoV-2 kökenleri tam olarak anlaşılmamış olsa da genomik analizler SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir türden evrimleştiğini göstermektedir. İnsan SARS-CoV-2 dizisi ile bilinen hayvan koronavirüsleri arasındaki genomik karşılaştırma, gerçekten de, SARS-CoV-2 ve yarasaların betaCoV RaTG13 (*Rhinolophus affinis*) arasında yüksek benzerlik (%96) ortaya çıkarmıştır [11].

Bulaşma yolu-bulaştırıcılık-viral yük

İlk vakalar Wuhan'daki Huanan Deniz rnleri Toptancıları Pazarı'na doğrudan maruz kalma ile bağlantılı olduğundan Covid-19 hastalığının yayılımında hayvandan insana bulaşmanın ana mekanizma olduğu varsayılmıştır. Ancak, sonraki vakalar bu maruz kalma mekanizmasıyla ilişkilendirilememiştir. Bu nedenle, virüsün insandan insana bulaşabildiği ve Covid-19'un yayılmasında semptomatik kişilerin en önemli bulaş kaynağını oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Khalili ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında inkübasyon süresi ortalama 5.84 (%99 Güven Aralığı 4.8-6.8) gün olarak hesaplanmıştır. Covid-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte genel olarak inkübasyon

süresi 2-14 gün arasında değişmektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir [12].

Grip ve rinovirüs dahil olmak üzere diğer solunum yolu patojenlerinde olduğu gibi, bulaş solunum damlacıkları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Kapalı alanlarda yüksek aerosol konsantrasyonlarına uzun süreli maruz kalma durumunda da aerosol iletimi mümkündür. Bu nedenle enfekte bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bu kişiler bulaştırıcı olabilmektedir ve bulaşıcılıkta %80'e kadar katkıda bulunabilirler.

Viral yayılım, semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlamakta olup boğaz sürüntülerinden elde edilen verilerde, viral yük semptomların başlangıç döneminde en yüksek seviyelere çıkıp ilk yedi gün içerisinde hızla düşmekte ve virüs iki haftadan daha uzun bir süre varlığını sürdürmektedir. Bazı çalışmalarda semptomatik ve asemptomatik hastalarda viral yüklerin benzer bulunması asemptomatik kişilerin de bulaşmada rollerinin olduğunu göstermektedir. Ancak ağır vakalarda viral yükün daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Hafif vakalarda genellikle ilk 10 gün içerisinde viral temizlenme gerçekleşirken, daha ağır vakalarda bu süre uzamakta; nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde bir aydan daha uzun bir süre boyunca virüs tespit edilebilmektedir. Bazı vakalarda ise ardışık iki solunum yolu örneğinde viral RNA negatif görüldükten sonra test tekrar pozitifleşmektedir. Bu pozitifliklerin reaktivasyon /reenfeksiyonlardan değil de, yöntemsel nedenlerden kaynaklı olduğu düşünülmektedir [12].

Çin'de SARS-CoV-2'nin yayılmasına ilişkin veriler analiz edildiğinde büyük oranda bireyler arasında yakın temasın bulunduğu görülmüştür. Yayılmanın öncelikle aile üyeleri, sağlık uzmanları ve diğer yakın temaslar (6 fit, 1,8 metre) ile sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada RT-PCR Covid-19 + 51 hasta epidemiyolojik geçmişlerine göre birinci (15 vaka), ikinci (17 vaka) ve üçüncü (19 vaka) olmak üzere üç gruba ayrılmış. Birinci gruptaki hastalar, Hubei eyaleti, Wuhan şehrini ziyaret eden veya oradan gelenler/ ikinci gruptaki hastalar Wuhan'ı ziyaret etmeyen veya Wuhan'dan gelen, ancak birinci gruptaki hastalarla yakın temas halinde olanlar / üçüncü gruptaki vakalar Wuhan'ı ziyaret etmemiş veya ilk gruptaki hastalarla temasa geçmemiş ancak ikinci gruptakilerden temas yoluyla enfeksiyon kapmış olanlar olarak

belirlenmiştir. Çalışmada üçüncü gruptaki kuluçka süresi, birinci ve ikinci gruplardan daha uzun olarak görülmüş ve viral yük hastalığın erken aşamalarında tespit edilememiştir ($p < 0.05$). Üçüncü grup için, viral yük hastaların yarısında 7. günde ve tüm hastalarda 14. günde saptanamamışken birinci ve ikinci gruplardaki hastaların üçte biri için viral yük 14. günde pozitif kalmış. Bu çalışmanın verileri ışığında SARS-CoV-2'nin enfektivitesinin üçüncü basamak hastalarda giderek azalabileceği düşünülmektedir [13].

SARS-CoV2'nin yüksek oranda benzerlik gösterdiği SARS-CoV, MERS-CoV ve diğer koronavirüslerle yapılan önceki çalışmalar ve salgın döneminde yapılan otopsiler, histopatolojik değişiklikler ve bildirilen olgu sunumlarını göz önünde bulundurarak SARS-CoV2'nin nöroinvasif olabileceği öngörülebilir. Covid-19 semptomlarından olan koku kaybı bile tek başına nörolojik tutulumun habercisi olabilir [14, 15]. SARS-CoV2'nin MSS'ne nasıl ulaştığına dair net bir bilgilimiz olmamasına rağmen diğer viral etkenlerden yola çıkarak periferik nöronlarla ya da hematogen yolla ulaşabileceği düşünülebilir. Viremi ile seyreden enfeksiyonlarda ortama salınan sitokinlere bağlı olarak kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış olabilir ve sonuçta ensefalit ve menenjitte yol açabilir. Ancak SARS-CoV2'nin kan yoluyla geçtiğine dair net bir kanıt yoktur ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır [16]. Solunum yolu virüslerinin MSS'ne ulaşması konusunda en çok suçlanan nöral yol; burun mukozasının bir parçası olan olfaktör mukozada bulunan olfaktör sinir yoludur. Olfaktör mukozada yer alan ACE-2 reseptörler aracılığı ile hücreye tutunan virüsün burada çoğalarak enflamasyona ve lokal sitokin fırtınasına yol açtığı ve etmoid kribriform tabakasından MSS'ne ulaştığı öngörülmektedir.[17].

Çin'de koronavirüs hastalığından ölen bir hastanın dışkıında SARS-CoV-2 tespit edilmiş olup; enfeksiyöz virüsün doğrulanması, fekal-oral veya fekal-solunum yolu bulaşma potansiyelini öngördürse de fekal-oral bulaşla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [18].

İki ardışık pozitif solunum yolu örneği sonucundan sonra doğrulanmış 74 Covid-19 hastasından hem solunum hem de dışkı örnekleri toplanarak yapılan bir çalışmada dışkıdaki viral yükün solunum örneklerinden ortalama 11 gün daha uzun pozitif kaldığı tespit edilmiştir. 74 hastanın 33'ünden (%45) dışkı örnekleri SARS-CoV-2 RNA için negatif iken, bu hastaların solunum sürüntüleri ilk semptom başlangıcından itibaren ortalama 15 gün (SD 6.7) boyunca pozitif kalmıştır. 74

hastanın 41'inde (% 55) dışkı örnekleri SARS-CoV-2 RNA için pozitif tespit edilmiş olup bu grubun solunum örnekleri ilk semptom başlangıcından sonra ortalama 16 gün (SD 6.7) boyunca ve dışkı örnekleri ortalama 27.9 gün (10.7) boyunca SARS-CoV-2 RNA için pozitif kalmıştır [19] . Virüsün dışkı örneklerinde semptomlar ortadan kalktıktan sonra da görülmesi özellikle kritik hastaları veya yüksek viral yüklere sahip olan hastaları taburcu etme kararı ve izolasyon süreleri, hastane temizlik uygulamaları, ölen hastaların defin işlemleri ile ilgili önlemleri belirleme aşamasında fekal-oral bulaş olasılığını dikkate almayı gerekli kılar.

Virüsün dışkıda tespitiyle ilgili başka bir çalışma; dışkı örneklerinin fareneal örnekler kadar doğru olduğunu göstermiştir. Dışkı örneklerindeki Covid-19 nükleik asit pozitifliğinin, hastalığın şiddeti, pnömoninin ciddiyeti ve gastrointestinal semptomlarla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır [20].

Virüs kan ve idrarda nadir olarak pozitif bulunmakta, virüsün kan bankacılığı açısından bir güvenlik sorunu oluşturmadığı kabul edilmektedir. Bunun dışında süt, vajinal sürüntü ve sperm örneklerinde de virüs saptamayan çalışmalar bulunmaktadır. Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemdeki vertikal geçiş, klinik özellikler hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Emzirme sırasında solunum damlacıkları ile bebeğe bulaş da görülmüştür. Yaşlılarda viral yük daha fazladır. Viral yük hastalık şiddeti ve prognozu açısından önemli bir belirteçtir. Viral yükün ağır olgularda hafif olgulardan 60 kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Nesneler ve yüzeyler üzerindeki virüs yaşama süresi ile ilgili olarak yapılan bir araştırmada, SARS-CoV-2'nin karton üzerinde 1 güne kadar, bakır üzerinde 4 saate kadar, plastik üzerinde 2-3 güne kadar, paslanmaz çelikte 2-3 güne kadar bulunabileceğini göstermiştir. Cansız yüzeylerdeki aktivite süresi yorumlanırken, bulaşta sadece virüsün aktivitesinin devam etmesi değil, temasın süresinin de önemli olduğu unutulmamalıdır Ayrıca, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kontaminasyonun genel servislere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup SARS-CoV-2'nin katlarda, bilgisayar farelerinde, çöp kutularında ve tıbbi cihazlarda bulunabileceği görülmektedir [21]. Bununla birlikte, şimdiye kadar mevcut veriler yapılan kısıtlı çalışmalarla elde edildiğinden dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Ayrıca yüzeylerdeki viral RNA'nın varlığının, virüsün canlı ve potansiyel olarak bulaşıcı olduğu anlamına gelmeyebileceğini de göz önünde bulundurmak gerekir.

İmmünopatogeneze

Covid-19 enfeksiyonunun immünopatogenezi virüs partikülleri (özellikle spike (S) ve nükleokapsid (N) proteini ve virüsün sebep olduğu aşırı bağışıklık yanıtı ile açıklanabilir. SARS-COV-2; S proteini aracılığıyla, hedef hücre yüzeyindeki anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak hedef hücreye girer. Virüs hedef hücreye girişini tamamladıktan sonra antijenik peptitler major histokompatibilite kompleksi (MHC) aracılığıyla sunularak, spesifik B ve T hücre aracılı hücresel ve humoral immün yanıtı uyarır. N proteinine karşı spesifik IgG en erken 4. günde tespit edilir. IgM üretimi 9. günde pik yapar. Lenfopeni, Covid-19 ile enfekte hastalarda görülen yaygın bir bulgudur [22].

Virüsün neden olduğu doku hasarı, makrofaj ve granülositlerin aşırı aktivasyonuna ve hızla çoğalan virüsün ACE2 reseptörüne bağlanarak down regülasyonuna sebep olması proenflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimini indükleyebilir. Bu olay, Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) veya Sekonder Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (sHLH) olarak adlandırılan Sitokin Fırtınası (cytokine Storm-CS) ile sonuçlanır ve böylece daha fazla doku hasarı gerçekleşir. SARS-CoV-2 ile enfekte ve sitokin fırtınası ile karakterize ciddi vakaların kaçınılmaz olarak Akut Solunum Distres Sendromuna (ARDS) ilerlediği gözlemlendi. Sitokin fırtınasındaki en belirleyici sitokin; IL-6'dır. IL-6 ciddi seyirli olgularda daha yüksek gözlenmekle birlikte hafif olgularda da yüksek seyretmektedir [23, 24].

SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi

SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi birçok farklı mekanizma ile açıklanmıştır. SARS-CoV-2 hücreye girişinde ACE2 veya transmembran serin proteaz 2'yi (TMPRSS2) kullanabilir. SARS-CoV-2'nin aminopeptidaz-N ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) gibi diğer koronavirüs reseptörlerini kullanmadığı görülmüştür [25].

Hücre içine girişte en önemli mekanizma ACE2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilen direkt membran füzyonudur. S proteini ACE2 reseptörlerine bağlanır ve plazma membranı ile birleşir. SARS-CoV'a ait S proteini, ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra proteolizise uğrar ve bu virüsün hayat döngüsü için önemli bir aşamadır. SARS-CoV-2; viral inklüzyon cisimcikleri şeklinde hücre yüzey elemanlarına temasının ardından hücre içerisine alınır. Hücre içerisine alınan RNA

genomu sitoplazma içerisine aktarılır; viral ürünlerin transkripsiyonu ve translasyonu gerçekleştirilir.

ACE2 reseptörleri akciğer, bağırsak, endotel hücresi, kalp, böbrek gibi birçok yerde bulunmaktadır. ACE2 akciğerlerde ve ince bağırsakta bol miktarda eksprese edilir ve neredeyse tüm organların endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde yüksek orandadır. Bu nedenle, SARS-CoV-2 dolaşım sistemine girdikten sonra büyük ihtimalle kan akışı yoluyla yayılır [26]. Endotel hücrelerinde virüsle karşılaştıktan sonra viral inklüzyonlar gözlenebilir. Virüs girişi sırasında ACE2'nin hücre içerisine alınması ve parçalanması renin-anjiyotensin sistemini (RAS) de etkileyerek, anjiyotensin-2 artışına neden olmaktadır. Endotel hücresinin enfeksiyonu sonucu oluşan endotelyitis, apopitoz ve RAS dengesindeki bozulma; hiperkoagülabilite, iskemi, ödem ve birçok diğer duruma yol açar [27, 28]. Bu durum Covid-19 hastalarında görülen hipertansif kriz, inme gibi durumları açıklayabilir [29].

SARS-CoV-2; ADE (antibody-dependent enhancement/ antikor-bağımlı güçlendirme) ile de hücre içerisine girebilir. ADE, SARS-CoV, dengue virüsü, HIV ve ebola virüsü gibi birçok virüs enfeksiyonunda tanımlanmıştır. Virüs; yüzeyinde Fc-gama-2 (CD32) reseptörü bulunan hücrelere, Anti-S antikorlarının varlığında, antikor-virüs kompleksi olarak girip sonrasında sitopatik etki gösterebilir. Bu şekilde monosit-makrofaj hücrelerine giren SARS-CoV'un, sitokin/kemokin salınımı ve hücre apopitozu ile ilgili etkileri olabileceği öngörülmektedir. Virüs ADE yoluyla girdiği makrofajlarda ve T lenfositlerde abortif enfeksiyon yapıp, bu yolla hücreye girebilmesine rağmen, hücre içinde çoğalabildiği ve sonrasında hücreden dışarıya salındığı ispatlanamamıştır [21,22]. T lenfositlerine giriş yapan virüsün hücre apopitozunda ne derece etkili olduğu ise yeni çalışmalarla aydınlatılmalıdır. Covid-19'lu hastalarda sıklıkla gözlenen lenfopeninin açıklanmasında ADE fenomeni göz önünde bulundurulabilir [30, 31].

Antijen sunumu

Virüs hücrelere girerken, antijeni vücudun antiviral bağışıklığının merkezi bir parçası olan antijen sunum hücrelerine (APC) sunacaktır. Antijenik peptitler, majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) veya insanlarda insan lökosit antijeni (HLA) tarafından sunulur ve daha sonra virüse spesifik sitotoksik T lenfositleri (CTL'ler) tarafından tanınır. Ayrıca antijen sunumuyla ilişkili MBL'nin (mannoz bağlayıcı

lektin) gen polimorfizmleri SARS-CoV enfeksiyonu riski ile ilişkilidir. SARS- CoV'a yatkınlıkla ilişkilendirilen MHC tipleri; HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DR B1*1202 ve HLA-Cw*0801 olarak belirlenmiş; HLA-DR0301, HLA-Cw1502 ve HLA-A*0201 alleli taşıyanlar hastalığa direnç göstermiştir [32, 33]. Bir virüse verilen farklı bağışıklık tepkileri bireysel genetik varyasyon ile açıklanabilir. Özellikle, HLA'daki varyasyonun Covid-19'un seyrini nasıl etkileyebileceğini anlamak; daha yüksek risk altındaki kişilerin belirlenmesinde ve bu kişilere aşılama için öncelik verilmesinde faydalı olabilir.

Hücresel ve Humoral Yanıt

Virüs hedef hücreye girişini tamamladıktan sonra antijenik peptitler major histokompatibilite kompleksi (MHC) aracılığıyla sunulur ve spesifik B ve T hücre aracılı hücresel ve humoral immün yanıtı uyarır.

T ve B lenfositler virüsün neden olduğu hasarın sınırlandırılmasında önemli bir yere sahiptir. SARS-CoV ile enfekte hastaların akciğerindeki inflamatuvar hücrelerin %80'i CD8 pozitif sitotoksik T hücrelerdir. SARS-CoV için fareler üzerinde yapılan çalışmalarda T hücrelerinin virüsün uzaklaştırılmasında ve konak savunmasında gerekli olduğu; zayıf virüs-spesifik T hücre yanıtının ciddi hastalık gelişimi ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır.

Covid-19 hastalarında yapılan bir çalışmada; toplam lenfosit sayısı, CD4+T hücreleri, CD8+T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler azalmış ve bu hücreler şiddetli vakalarda, hafif vakalara göre daha düşük düzeyde gözlenmiştir. Aynı zamanda C4/C8 oranı korunmuştur. Tedaviye klinik yanıt veren (çalışmaya alınan hastaların %67'si) CD8+T hücrelerinde ve B hücrelerinde bir artış gözlenmiştir. Yanıt vermeyen vakalarda hiçbir alt kümede önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir [34]. Hastalığı şiddetli geçiren kişilerin periferik kan analizlerinin incelendiği başka bir çalışmada, CD8+T hücre sayısındaki azalmaya rağmen CD8+T hücresi aktivasyonu seviyesinin (CD38 ve HLA-DR ekspresyonu oranları ile ölçülmüştür) arttığı bildirilmiştir. İlave olarak proinflamatuvar CCR6+, Th17 hücreleri artış göstermiştir [15].

Koronavirüse karşı immün yanıtın oluşmasında virüsün lipid, nükleik asit protein formundaki yapılarının (pathogen associated molecular pattern-PAMP) toll-benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınması en önemli mekanizmadır. TLR3 ve

TLR4, interferon (IFN) sentezini başlatmaktadır. Ayrıca TLR7/8 ve TLR4'ün indüklemesi ile başlayan kaskad sonucunda da proinflatuvar sitokin ve kemokin sentezi başlamaktadır [35].

SARS-CoV ve diğer koronavirüsler konağın immün yanıtına duyarlı olsalar da koronavirüsler PAMP'larını gizleyerek ve hücre içi reseptörlerin kendilerini tanımasını engelleyerek konaktan kendilerini gizleyebilirler. Ayrıca çift katmanlı endozomal yapıların içerisine gizlenerek, enfeksiyona karşı IFN yanıtının düzeyini ve zamanlamasını bozarak da immün yanıtı kaçabilirler.

Virüsün hızla çoğalması ve patojenik T hücrelerini aktive etmesi sonucunda interferonlar, interleokinler, kemokinler, koloni stimüle edici faktörler, tümör nekrozis faktör gibi çeşitli sitokinler hızlı ve masif şekilde üretilir, sistemik inflamatuvar yanıt tetiklenir. Kontrolsüz tetiklenebilen immün yanıt, mortaliteye kadar gidebilen sitokin fırtınasına yol açabilir. T hücrelerde oluşan masif aktivasyon sonucunda bazı hastalarda T helper 17 (Th17) ve sitotoksik CD8+ T hücreleri bir hipoinmüniteye yol açabilir [36]. Özellikle ağır hastalarda mekanizması tam bilinmeyen lenfopeni ve hiperkoagülasyon dikkat çekicidir [37]. Hastalar sekonder enfeksiyonlar ve sepsisle komplike olabilir.

2.1.4 Risk Faktörleri

Olguların alındığı ülkelere ve çalışmalara alınan hasta gruplarına göre oransal farklılıklar olmakla birlikte; Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), Koroner Arter Hastalığı (KAH), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kanser, Kronik Karaciğer Hastalığı (KKC), Demans, Serebrovasküler olay (SVO) gibi komorbid durumların varlığına ek olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve obezite; ağır seyir ve mortalite açısından önemli risk faktörleridir [38].

Tablo 2.1: Çin'de Başvuru Sırasındaki Hastaların Özgeçmişlerindeki Ek Hastalıklar [39].

Klinik Özellikleri	Toplam (n=191)	Ölen (n=54)	Hayatta Kalan (n=137)	p değeri
Hipertansiyon	58 (30%)	26 (48%)	32 (23%)	0,0008
Diyabetes Mellitus	36 (19%)	17 (31%)	19 (14%)	0,0051
Koroner Arter Hastalığı	15 (8%)	13 (24%)	2 (1%)	< 0,0001
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	6 (3%)	4 (7%)	2 (1%)	0,047
Malignite	2 (1%)	0	2 (1%)	0,37
Kronik Böbrek Hastalığı	2 (1%)	2 (4%)	0	0,024
Diğer	22 (12%)	11 (20%)	11 (8%)	0,016

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden toplam 72314 vakanın incelendiği Covid-19 raporundan elde edilen verilerde yaşlılık, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum hastalığı, hipertansiyon ve kanser, ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [40]. Bu çalışmada; toplam 72314 vaka 4 grupta tanımlanmış ve Tablo 2.2'de gösterilmiştir:

Doğrulanmış vakalar: Boğaz sürüntü örneklerindeki pozitif PCR sonucuna dayalı tanı almış 44672 (%62) vaka.

Şüpheli vakalar: Yetersiz test kapasitesi nedeniyle test yapılamamış tanı sadece maruziyet öyküsü ve semptomlarla konulmuş 16186 (%22) vaka.

Teşhis edilen vakalar: Bu isimlendirme yalnızca Hubei Eyaletinde kullanılmakta olup bu vakalarda test yapılmamış ancak maruziyet öyküsü bulunan hastalarda koronavirüs pnömonisi ile uyumlu semptomların ve akciğer görüntüleme özelliklerinin varlığına göre tanı almış 10567 (%15) vaka.

Asemptomatik vakalar: Boğaz sürüntü örneklerinden pozitif PCR sonucu elde edilen ancak ateş, yorgunluk, kuru öksürük gibi tipik semptomların olmadığı 899 (%1) vaka.

Tablo 2.2: Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Raporundan Temel Bulgular [40].

Toplam: 72314 Vaka
Doğrulanmış vakalar: 44672 (%62)
Şüpheli vakalar: 16186 (%22)
Teşhis edilen vakalar: 10567 (%15)
Aseptomatik vakalar: 889 (%1)
Yaş dağılımı (N = 44672)
≥80 yaş: 1408 vaka (%3)
30-79 yaş: 38680 vaka (%87)
20-29 yaş: 3619 vaka (%8)
10-19 yaş: 549 vaka (%1)
<10 yıl: 416 vaka (%1)
Hastalık spektrumu (N = 44415)
Hafif: %81 (36160 vaka)
Şiddetli: %14 (6168 vaka)
Kritik: %5 (2087 vaka)
Vaka ölüm oranı
%2.3 (44.672 doğrulanmış vakanın 1023'ü)
≥80 yaş hastalarda %14,8 (1408'in 208'i)
70-79 yaş arası hastalarda % 8.0 (3918'in 312'si)
Kritik durumlarda %49,0 (2087'nin 1023'ü)
Enfekte Sağlık personeli
%3,8 (44672'nin 1716'sı)
Wuhan'da %63 (1716'da 1080)
Şiddetli veya kritik olarak sınıflandırılan vakaların %14,8'i (1668'den 247'si)
5 ölüm

Yayınlarda hastalığın prognozunda kötüleşmeyle ilişkilendirilen bazı laboratuvar bulguları; inflamatuvar markerlarda yükselme (C-reaktif protein, ferritin gibi), lenfopeni, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesinde yükseklik, karaciğer enzimlerinde yükselme, D-dimer seviyesinde yükselme (>1 mcg/mL), protrombin zamanında uzama, troponin yüksekliği, kreatinin fosfokinaz seviyesinde yükselme ve akut böbrek yetmezliği gelişmesi olarak bildirilmiştir [38, 41].

Hiperferritinemi, sistemik enflamatuvar hastalıkların (juvenil idiyopatik artrit, yetişkin başlangıçlı Still hastalığı ve sistemik lupus eritematodları) ciddi komplikasyonlarını tanımlayan MAS'ın bir özelliğidir. Ebola, Kırım-Kongo gibi hastalıklarda MAS ile bağlantılı olarak hiperferritinemi gözlenmiştir. SARS, MERS, influenza A ve B, domuz ve kuş gribi dahil diğer bulaşıcı hastalıklarda saptanan yüksek ferritin konsantrasyonlarının hastalığın tanısı ve seyrindeki potansiyel etkisi üzerine ayrıntılı çalışmalar yapılmadığı için bu konudaki raporlar yetersizdir [42].

Covid-19’da bu hastalıkların aksine Ferritinin prognoz üzerine olası etkisi oldukça önemsenip, çalışmalarla desteklenmektedir [43].

2.1.5 Klinik Belirti ve Bulgular

Covid-19 enfeksiyonunda klinik bulgular inkübasyon süresinin temastan sonraki ilk 14 gün olduğu düşünölmekle birlikte, çoğu vakada klinik bulgular temastan 4-5 gün sonra görölmektedir [44, 45].

Covid-19’u diğör viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayıran özğü bir bulgu yoktur. Ateş, nefes darlığı, öksürük, halsizlik, yaygın vücut ağrısı sık görölen semptomlardandır. Ayrıca hastaların akciğör görüntölemelerinde bilateral infiltré alanlar görölmektedir.

Literatürdeki 10 çalışma ve 1994 hastanın gözden geçirildiğı bir yayından elde edilen verilerde Covid-19 hastalarının başlıca klinik semptomları; ateş (%88,5), öksürük (%68,6), miyalji veya yorgunluk (%35,8), balgam çıkarma (%28,2) ve nefes darlığı (%21,9) olarak ve daha az görölen semptomlar; baş ağrısı veya baş dönmesi (%12,1), ishal (%4,8), bulantı ve kusma (%3,9) olarak raporlandırılmıştır [46].

Wuhan’daki bir çalışmada ilk görölen semptomlar ateş (%98,6), yorgunluk (%69,6), kuru öksürük (%59,4), miyalji (%34,8) ve nefes darlığı (%31,2) olarak bildirilmiştir. Görölen diğör semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, boğaz ağrısı, hemoptizi, konjonktival konjesyon, rinore, karın ağrısı ve ishaldir. Ateş ve nefes darlığının ortaya çıkmasından 1-2 gün önce ishal ve bulantısı olan hastalar da gözlenmiştir (%10) [47, 48]. Doğrulanmış 1.099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ateş, hastaların % 43,8’inde başvuru anında saptanırken, % 88,7’sinde yatış sonrası gelişmiştir [5]. Ateşin sonradan gelişebileceğı göz önünde bulundurularak ilk değeriendirme yapılmalıdır.

Solunum sistemi ile ilgili semptomlar daha yaygın olup, daha az görölen sindirim sistemi ile ilgili semptomlar genellikle daha hafif seyreden hastalarda bildirilmiştir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında Covid-19 tanısı almış hastalardaki gastrointestinal semptomların toplam prevalansı %18 olup; ishal %13, bulantı/kusma %10, karın ağrısı %9 olarak bildirilmiştir [49].

Hastalığı hafif şiddette olan ve ayakta tedavi gören hastaların solunum ve sindirim semptomlarının incelendiğinde; sadece solunum semptomu geliştiren hastalar

çoğunluğu oluşturmuş sadece sindirim sistemi ile ilgili semptom gösterenler ve her iki sisteme ait olan bulguları gösteren hastalar da bildirilmiştir. Bu hastaların yarısından azında ishal görülmüş ve bunların %19,4'ünde ishal ilk bulgu olarak ortaya çıkmış. Sindirim semptomu ile kendini gösteren vakalarda semptomlar daha geç başlangıç göstermiş ve viral klirens daha uzun sürede tamamlanmıştır [5].

Koku ve tat kaybı da Covid-19 hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Koku kaybının kantitatif ve objektif bir test kullanılarak tespit edildiği bir çalışmada, hastaların neredeyse yarısının koku alamadığı ve diğer % 40'ının ise koku kaybı yaşadığı bulunmuştur [50]. Çeşitli semptomlarla Covid-19 testi yaptıran hastaların verileri incelendiğinde pozitif Covid-19 PCR'lı olgular arasında koku veya tat kaybı, negatif test sonuçlu olgulara kıyasla 6-10 kat daha fazla bildirilmiştir [51]. İtalya'da yapılan bir çalışmada hastaların %33,9'unda tat veya koku kaybı gözlenirken bu belirtilerin kadınlar arasında daha yaygın olduğu tespit edilmiştir [52]. Koku kaybının hafif klinik seyirle ilişkili olduğu öngörülmektedir [53] .

Covid-19 ile ilişkili olabileceği düşünülen deri bulguları makülopapüler, ürtikeryal, veziküler döküntüler, geçici livedo retikularis, pernio (chilblain) ve diğer akral lezyonlardır. Soğuk maruziyeti, ilaç öyküsü, komorbiditesi olmayan ve eritemli-morumsu akral döküntüleri olan 14 hastadan sürüntü örneği alınmış ve 9 tanesi Covid-19 pozitif tespit edilmiştir [54]. Distal kısımlarda görülen pernioya benzer kırmızimsı-mor nodülleri bazıları 'Covid-19 ayak parmakları' olarak tanımlamıştır. Özellikle akral peteşiyal-purpurik lezyonları olan hastalar Covid-19 için taranabilir.

Yolcuların ve personelin tamamına yakınının SARS-CoV-2 için tarandığı bir yolcu gemisindeki bir Covid-19 salgınında, tüm gemi nüfusunun yaklaşık yüzde 19'u pozitif saptanmıştır. Doğrulanmış 712 Covid-19 vakasının yüzde 58'i tanı anında semptom göstermemişlerdir [55]. Semptom göstermeyen hastaların hastanede yatırılarak değerlendirildiği çalışmalarda, yaklaşık %77-89'unun ilerleyen dönemlerde de semptom göstermediği bildirildi [56, 57]. Asemptomatik vakaların da bulaştırıcılığının olduğu yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur.

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Covid-19 tespit edilen hastalarda görülen yaygın laboratuvar bulguları lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek LDH seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. Ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı)

ve pıhtılaşma testlerindeki anormalliklerdir. Lenfopeni birçok hastada gözlenirken bazı çalışmalar nötrofil sayısının arttığını bildirmiştir. Özellikle, toplam lökosit sayısı hastalar arasında farklılık göstermekte ve bu durum lenfopeni veya nötrofilinin baskınlığına göre şekillenmektedir.

Yaklaşık bin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada başvuru anındaki laboratuvar değerleri; %83,2'sinde lenfositopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni olarak tespit edildi. Hastaların büyük bir kısmında yüksek CRP seviyeleri vardı ve bazı hastalarda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK) ve D- Dimer düzeylerinin yüksek olduğu görüldü [5]. Bir çalışmada SARS CoV-2 ile enfekte 54 hastanın 49'unda (%90.7) referans aralığın üst sınırının üzerinde ferritin seviyeleri tespit edilmiş ve hs-crp seviyesi düştükçe ferritin seviyesinde de düşüş gözlenmiştir [58]. Bu hastalardaki LDH artışı, SARS-CoV-2'nin başlıca etki yerinin akciğerler olması ve LDH'ın akciğer hasarının belirteci olması ile açıklanabilir [59, 60]. Virüsün akciğer dışı organlarda da hasar oluşturması böbrek, kalp, karaciğer ile ilgili biyokimyasal parametrelerdeki anormal sonuçları tetiklemiş olabilir.

Tablo 2.3: Covid-19 olgularında laboratuvar bulguları [1, 61, 62].

Laboratuvar Bulguları, %	Tüm olgular, %	Ağır hastalık, %	Ağır olmayan hastalık, %
WBC < 4.000 mm ³	33,7	61,1	28,1
Lenfosit < 1.500 mm ³	83,2	96,1	80,4
Trombosit < 150.000 mm ³	36,2	57,7	31,6
CRP ≥ 10 mg/L	60,7	81,5	56,4
LDH ≥ 250 u/L	41	58,1	37,1
AST > 40 u/L	22,2	39,4	37,1
D-Dimer ≥ 500 mg/dL	46,6	59,6	43,2

Şiddetli pnömoni görülen vakalarda hafif seyirli olgulara göre daha yüksek CRP düzeyleri gözlenmesi; CRP düzeyinin, akciğerdeki lezyonlar ve hastalık şiddeti hakkında bir öngörü sağlayacağını düşündürmüştür [63]. Prokalsitonin değerleri bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmediği hastalarda genellikle normal bulunurken, yoğun bakım yatışı olan hastalarda yüksek prokalsitonin değerleri saptanmıştır. CRP yüksekliğinin tanısal değeri prokalsitoninden yüksekken, hastalığın progresyonunun belirlenmesinde prokalsitonin ön plana çıkmaktadır. Lenfositopeninin tanı anında saptanması ve takiplerde düşük seyretmesi yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Artan nötrofil/lenfosit oranının (NLR) SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda kötü prognozu düşündürdüğü yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [64]. Zhou ve arkadaşları çalışmalarında ölen hastalarda D-dimer değerlerinin ortalama dokuz kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [38]. D-dimer değerinin 1 µg/ml'den büyük olmasının erken dönemde kötü prognozu öngörmede yardımcı olabileceği iddia edilmektedir. Yüksek D-Dimer, LDH, artmış karaciğer enzimleri, yüksek protrombin zamanı, yüksek troponin, yüksek fosfokinaz ve akut böbrek hasarı da mortalite lehine bulgular olarak bildirilmiştir. Kötü prognostik faktörler arasında ilk başvuruda yüksek görülen ya da takip sırasında yükselen D-Dimer, serum ferritin, troponin I, LDH, PaO₂, IL-6 düzeyleri sayılmaktadır [38, 65, 66]. Ayrıca hastaların tromboza eğilimli olduğu yayınlarda sıkça belirtilmiştir.

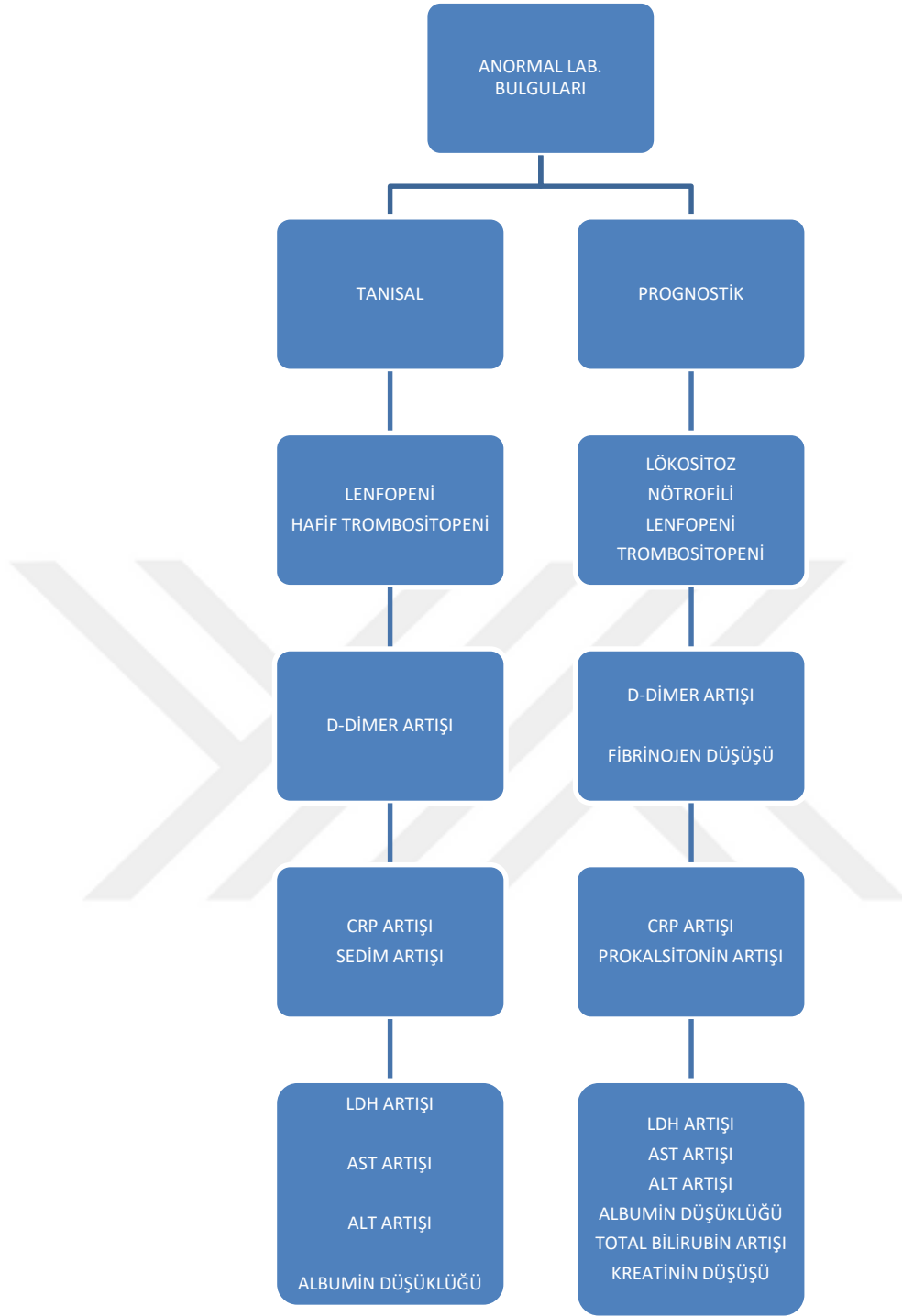
2.1.7 Covid-19 ve Hiperkoagülasyon

Hastanede yatan 3000'den fazla Covid-19 hastasında yapılan bir çalışmada venöz tromboembolizm yüzde 16 oranında (yoğun bakım ünitesindeki bireylerin yüzde 13,6'sı ve tıbbi serviste yüzde 3,6) ve arteriyel tromboz (çoğunlukla miyokard enfarktüsü) yüzde 11,1 oranında görülmüştür. Bu hastaların çoğunluğu koruyucu dozda antikoagülan tedavi almıştır. Tromboz riskini arttıran faktörler; ileri yaş, erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı, kalp krizi öyküsü ve başvuru sırasında yüksek D-dimer düzeylerinin görülmesi olarak sıralanabilir [67].

Tablo 2.4: Trombotik Olayların Sıklığı [68].

Çalışma	Hastalar (n)	Hastalığın şiddeti	Trombotik olay	LMWH kullanımı
Xu ve diğerleri	23	Kritik derecede hasta ve yüksek tromboz riski	17,3% DVT	Evet
Chen ve diğerleri	25	Kanıtlanmış Covid-19 pnömonisi	40% PE	Evet 80%
Cui ve diğerleri	81	Şiddetli ve ciddi olmayan	25% DVT	Hayır
Klok ve diğerleri	184	Kanıtlanmış Covid-19 pnömonisi	31% (81% PE)	Evet
Zhang ve diğerleri	241	Kritik hasta	5,7% inme	ND
Kısaltmalar: DVT, derin ven trombozu; LMWH, düşük molekül ağırlıklı heparin; ND, belirlenmedi; PE, pulmoner emboli.				

Covid-19 sonucu ARDS görülen hastalarda koagülasyona yatkınlık gözlenmektedir. Hastalığın seyri sırasında artmış tromboembolik komplikasyonlar (pulmoner emboli gibi) sıkça rapor edilmektedir. Tromboflaksi tedavisi alan ve YBÜ’nde takip edilen hastalarla yapılan bir çalışmada, trombosit sayısı normal aralıkta tespit edilmiş olup, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, D-Dimer ve IL-6 seviyeleri normal aralığın üzerinde bulunmuştur. IL-6 ve D-dimer yüksekliği tüm hastalarda tespit edilmiş olup IL-6 ile fibrinojen yüksekliği ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. IL-6, fibrinojen sentezini ve trombosit üretimini fibrinolize etki etmeden uyaran güçlü bir pro-inflamatuvar sitokindir. 14 günlük tromboflaksi tedavisi sonrası hastaların pıhtılaşma parametrelerinin normale döndüğü de aynı çalışmada vurgulanmıştır. Bu hastalarda major tromboembolik olayların gözlenmemesi agresif bir tromboflaksinin gerekliliğine katkıda bulunan bulgular sunmaktadır [69].



Şekil 3: Tanısal ve Prognostik Laboratuvar Değerleri [70].

2.1.8 Radyolojik Bulgular

Radyografi bulguları

Hastalığın erken döneminde veya hafif seyirli olgularda göğüs radyografileri normal olabilir. Görülen radyografi bulguları genellikle bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesinde dağılım gösteren konsolidasyon alanları ve buzlu cam opasiteleridir. Semptom başlangıcından ortalama 10-12 gün sonra pik seviyeye ulaşan akciğer tutulumu görülmektedir.

Toraks BT Bulguları

Covid-19 hastalarının toraks BT sonuçlarında en sık konsolidasyon anormallikleri ile birlikte veya tek başına buzlu cam opasiteleri gözlenmiştir. Viral pnömoni ile uyumlu bulgular gözlenen Covid-19 hastalarının görüntülemelerinde spesifik bir bulguya rastlanmamıştır. Bir derleme çalışmasında 2700'den fazla Covid-19 hastasının toraks BT bulgularının sıklığı aşağıda belirtilmiştir [71].

- Buzlu cam opasitesi- yüzde 83
- Konsolidasyon- buzlu cam opasitesi - yüzde 58
- Komşu plevral kalınlaşma- yüzde 52
- İnterlobüler septal kalınlaşma- yüzde 48
- Hava bronkogramları- yüzde 46

Covid-19 pnömonisinde toraks BT taramalarının incelendiği bir çalışmada genellikle bilateral, subplevral yerleşimli sağ alt lobda baskın görülen buzlu cam opasiteleri ile hava bronkogramları tespit edilmiştir. Bazı hastalarda ise plevral efüzyon, lenfadenopati ve yuvarlak kistik değişiklikler gözlemlendi. Asemptomatik dönemde yakalanan hastalarda da anormal BT bulgularına rastlanmıştır. Asemptomatik bu hastaların takibinde semptomların başlangıcından sonraki 1-3 hafta içinde lezyonların, yaygın buzlu cam opasitesi veya konsolidasyon paternine dönüşebildiği ve yaklaşık semptom başlangıcından 2 hafta sonra pik yaptığı gözlenmiştir. Covid-19 pnömonisi olan hastalarda yaşlılık, erkek cinsiyet, altta yatan komorbiditelerin yanında takip BT'sinde gözlenen ilerleyici radyografik bozulma kötü prognoz için risk faktörleri olabilir. Plevral efüzyon varlığının önceki SARS ve MERS için kötü bir prognostik gösterge olduğunu gösteren yayınlarla paralel olarak; ölen bir

hastanın BT takiplerinde bilateral plevral efüzyon geliştiği görülmüştür. Semptom başlangıcından sonraki üçüncü haftada buzlu cam opasiteleri azalırken, konsolidasyon ve karışık paternler daha yaygın gözlenmiştir. Bronşektazi, komşu plevranın kalınlaşması ve plevral efüzyon kendini bu aşamada daha baskın olarak göstermiştir [72].

Covid-19 şüpheli 1014 hastanın incelendiği çalışmada, hastaların %59'unda (601/1014) pozitif RT-PCR sonucu ve %88'inde (888/1014) pozitif göğüs BT bulgusu vardır. Göğüs BT'nin Covid-19'u tespit etme duyarlılığı, pozitif RT-PCR sonuçlarına göre %97'dir (580/601). Negatif RT-PCR sonuçları görülen olguların %75'inde (308/413) göğüs BT bulguları Covid-19 ile uyumludur; bu gruptaki 308 olgunun %48'i yüksek olasılıklı vaka, %33'ü olası vaka olarak takip edilmiştir. Hastaların yarısından fazlasında ilk pozitif RT-PCR sonucu görülmeden önce Covid-19 ile uyumlu pozitif göğüs BT bulguları olmakla beraber takipte hastaların %42'sinin RT-PCR sonucu negatifleşmeden önce göğüs BT taramalarında düzelme tespit edilmiştir [73].

Covid-19'un teşhisinde tarama amaçlı Toraks BT'nin kullanılması konusu tartışmalıdır. Pozitif RT-PCR sonuçlarından önce bulgu vermesi tarama amaçlı kullanılabileceğini düşündürmektedir. Soldati ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer ultrasonu akciğer parankimindeki değişiklikleri akciğer grafisine kıyasla daha yüksek doğrulukla tespit etmektedir. Poggiali ve arkadaşlarının çalışmasında ise BT bulguları ile paralel olduğunu göstermiştir. Covid-19 erken teşhisinde akciğer ultrasonu kullanılabilir [74].

2.1.9 Tanı

Covid-19 tanı testleri moleküler ve serolojik testleri içerir. Tanıda nükleik asit tayini altın standarttır. Serolojik testler ise seroprevelans çalışmalarında kullanılmalıdır.

Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) şu anda Covid-19'u teşhis etmek için BT veya başka bir görüntüleme yöntemini önermemektedir. Viral test, tek spesifik tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Radyolojik bulgular Covid-19'u düşündürse bile viral test ile doğrulama gereklidir. CDC, şüpheli Covid-19 enfeksiyonu için ilk tanı testi olarak üst solunum yolundan (nazofaringeal ve orofaringeal swablar) veya alt solunum yolundan örneklerin toplanmasını ve test edilmesini önerir. Viral bileşenlerin veya antikorların tespitini sağlayan hızlı testler de bulunmaktadır. IgM / IgA semptom başlangıcından sonraki 5. günde, IgG 14. günde saptanabilir. Rekombinant nükleokapsid proteini ve spike protein tespitine dayalı enzim işaretli immünosorbent yöntemi (ELISA) kullanan kitlerin daha güvenilir sonuçlar vermesi beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü hızlı antijen ve antikor testlerinin tanıda kullanımını önermemekte, ancak bu testlerin süreyans çalışmalarında kullanımını desteklemektedir.

Kimler test edilecek

Olası vaka tanımına uyan ve enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastaların test edilmesi önerilmektedir. Kesin teşhis mikrobiyolojik testlerle koyulur. Covid-19 şüphesi olan tüm hastaların test edilemediği durumlarda yüksek öncelikli bireyler Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından hastanede yatan hastalar (ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu olan ve sebebi netleştirilemeyenler) ve sağlık çalışanı olan veya ilk müdahaleyi yapanlar, toplu yaşam alanlarında çalışan veya ikamet eden veya ciddi hastalık için risk faktörleri olan semptomatik bireyler olarak belirlenmiştir [75] .Tablo 2.5'te T.C Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 Rehberi Vaka Tanımı incelenmektedir.

Tablo 2.5: T.C Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi Vaka Tanımı [12].

Olası Vaka
A:
» Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri
VE
» Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
VE
» Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü
VEYA
B:
» Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE
» Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış Covid-19 vakası ile yakın temas eden
VEYA
C:
» Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı),VE
» Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE
» Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları); son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülenmesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği
VEYA
D:
» Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.
Kesin Vaka
» Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

Asemptomatik bireylerden kimlere test uygulanacağı ile ilgili olarak [76, 77];

- 1- Covid-19'lu bir bireyle yakın temastan sonra temaslılara test yapılması önerilmektedir. Covid-19'lu bir bireyle yakın temastan sonra (buna Covid-19'lu annelerden doğan yenidoğanlar dahil) temasının Covid-19 testi için en uygun zaman belirsiz olmakla birlikte temas sonrası 5-7 gün sonrası önerilir çünkü semptom başlangıcından ortalama 5-6 gün sonra viral yük en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.

- 2- Ciddi hastalık riski taşıyan bireyleri barındıran toplu yaşam tesislerinde enfeksiyonun erken tespiti (örneğin, uzun süreli bakım tesisleri, ıslah ve tutukevleri, evsiz sığınma evleri) için taranması önerilir.
- 3- Prevalansın yüksek olduğu yerlerde hastanede yatan hastaların taranması (örneğin, toplumda $\geq$ yüzde 10 PCR pozitifliği) önerilir.
- 4- Zamana duyarlı cerrahi prosedürlerden veya aerosol oluşturan prosedürlerden önce tarama önerilir.
- 5- İmmünsüpresif tedavi almadan önce (transplantasyon öncesi dahil) tarama önerilir.
- 6- Temaslıının testi negatif olsa bile çoğu durumda karantina yine de önerilir.

Covid-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından net olarak ayırmak mümkün olmasa da bazı özellikler daha yüksek düzeyde klinik şüphe uyandırabilir. İlk semptomların başlamasından birkaç gün sonra gelişen nefes darlığı Covid-19'u düşündürür [78]. Sağlık çalışanları arasındaki hafif semptomlar sonrası sürüntü alınmış ve anozmi ve miyalji şikayetleri ile pozitif test sonucu arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur [79].

Örnek Toplama

Trakeal aspirat veya bronkoskopik örnekler alt solunum yollarından alınacak örneklerdir. Alt solunum yollarından örnek alınamıyorsa ya da alt solunum yolu semptomları yoksa nazofaringeal yıkama örneği ya da nazal ve/veya orofaringeal sürüntü birlikte gönderilmelidir. Önerilen; önce orofaringeal sürüntü alınması devamında aynı swab kullanılarak nazal örnek alınması ve aynı taşıma besiyerinde saklanmasıdır.

Tamı testleri

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) mikroorganizmalara ait özgü nükleik asit dizilerinin tespitinde kullanılır. Gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) da bir NAAT testi olup, Covid-19 olgularının rutin tanısı için virüs RNA'sının özgül dizilerini saptayıp gereklilik durumunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanmasını sağlamaktadır.

Üst solunum yolu örneğinden SARS-CoV-2 RNA'yı tespit etmek için en yaygın olarak kullanılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) olan RT-PCR testidir ve tanıda ilk test olarak tercih edilir. Bazıları ilk test olarak antijen testlerini tercih etse de bu testlerin duyarlılığı NAAT'lardan daha düşüktür ve negatif antijen testlerinin NAAT ile doğrulanması gerekmektedir.

Pozitif NAAT test sonucu olan Covid-19 hastalarında tanı için ek tetkike gerek yoktur. Hastane yatışı olan vakalarda hasta yönetimi için ek tetkik gerekebilir.

Genellikle tek bir negatif NAAT sonucu, Covid-19 teşhisini dışlamak için yeterlidir. Bununla birlikte, üst solunum yolu örneklerinden alınan yanlış negatif NAAT sonuçları olduğu bildirilmiştir. Bildirilen yanlış-negatiflik oranları %5-40 arasında değişmekte olup klinik şüphenin devamı durumunda ilk test negatif olsa da 24-48 saat sonra testin tekrarı önerilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan ve üst solunum yolundan alınan NAAT örneği negatif çıkan hastalarda alt solunum yolu örneği alınarak tekrar çalışılması gerekmektedir. Alt solunum yolu örneği balgam çıkartabilen hastalarda balgam, entübe hastalarda trakeal aspirat veya bronkoalveoler lavajdır. Burada dikkat edilmesi gereken birçok NAAT'ın alt solunum yolu örneklerinde kullanım izni almamış olmasıdır[80].

Antijen Saptama Testleri

NAAT'a alternatif olarak SARS-CoV-2 antijenini tespit eden testler kullanılabilir. Hızlı sonuca ulaşılması bir avantaj olsa da bu testlerde yanlış negatiflik klinisyenler tarafından sıkça bildirilmiştir. Negatif bir antijen testi SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ekarte etmemektedir ve klinik şüphe yüksekse hassas bir NAAT kullanılarak tanı doğrulanmalıdır. DSÖ NAAT mevcut değilse veya NAAT sonuçlanma süresinin uzaması durumunda klinik yarar sağlanamayacağı durumlarda duyarlılığı en az %80 ve özgüllüğü en az %97 olan testlerin tanı için kullanılabileceğini belirtir. DSÖ bu durumlarda virüs replikasyonunun en yüksek seviyede olduğu semptomların ilk 5-7 günü içerisinde testin yapılmasını önermektedir [81]. Antijen testleri, salgınlarda SARS-CoV-2'li bireyleri hızlı bir şekilde tanımlayıp izole etmek için ve yüksek riskli toplu yaşanan ortamlarda bireylerin tekrar tekrar taranmasında yararlı olabilir.

Serolojik Testler

SARS-CoV-2 ye karşı antikorları (IgG, IgM ve IgA) tam kan, serum veya plazma numunelerinde kalitatif olarak gösteren serolojik testler, moleküler testlere göre daha az komplekstir. Aktif ve pasif enfeksiyonu gösterebilen, moleküler testleri destekleyici testler olarak, hastalık belirtileri başladıktan sonra doğru zamanda yapıldığında etkili bir şekilde kullanılabilir. Antikor yanıtın tespit edilmesi; seroprevalansın tespiti, önceki maruziyet hakkında bilgi sağlanması ve tedavide kullanılacak immün plazma elde edilebilecek donörleri belirlemede oldukça önem arz etmektedir. Bununla birlikte, tespit edilen antikorların klinik değeri enfeksiyon sırasında gelişen konak antikor yanıtı ile direkt ilişkilidir.

Güncel verilere dayanarak, DSÖ tanıda antijen ve antikor testlerinin kullanımını önermemekte ancak hastalık süreyansını belirlemek ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanımını desteklemektedir. Süreyansta tek tanı yöntemi olarak rRT-PCR kullanılması, geçirilmiş enfeksiyonları saptayamamaktadır. Yapılan bir çalışmada IgM-IgG kombine testler, ayrı ayrı IgM veya IgG tespiti yapan testlere kıyasla daha yararlı ve duyarlı saptanmıştır [82]. Tablo 2.6'da tanı testlerinin duyarlılıkları incelenmiştir.

Tablo 2.6: Semptom başlangıcından sonra, günlere göre tanı testi duyarlılığı [83].

Semptomlar Başladıktan Sonra Geçen Gün Sayısı			
SARS-CoV-2 TEST	1-7. gün	8-14. gün	15-39. gün
RT-PCR	67%	54%	45%
Toplam Antikor	38%	90%	100%
IgM	29%	73%	94%
IgG	19%	54%	80%

Toraks BT

Genel olarak Covid-19'da göğüs görüntülemesine ilişkin bulgular spesifik değildir ve influenza, H1N1, SARS ve MERS dahil olmak üzere diğer enfeksiyonlarla benzerlik göstermektedir. Grip sezonunda ise yüksek influenza prevelansı nedeniyle BT'nin özgüllüğünün düştüğü söylenebilir. Covid-19 pnömonisinin ilk değerlendirmesinde Toraks BT'nin rolünü araştıran bir çalışmada 4824 hasta dahil edilmiştir. 4824 hastanın 2564'ü Covid-19 için pozitif saptanmıştır (%53). Covid-19 teşhisinde Toraks BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü yaklaşık %90 bulunmuştur.

Değişen hastalık prevalansına sahip bölgeler arasında Toraks BT'nin duyarlılığı açısından anlamlı bir fark bulunamayan bu çalışmada Toraks BT'nin şüpheli hastalarda Covid-19 pnömonisi için başlangıç tanı aracı olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [84].

Araştırmacıların bir kısmı tarama amacıyla kullanımını önermezken [84-87], bazıları BT'yi bir ek tanı testi olarak önermektedir [85, 88]. Ortak görüş birliği oluşturdukları nokta ise RT-PCR ile tanının doğrulanması gerektiğidir. Bir yayında hafif semptomlu vakaların görüntüleme ile taranmasına gerek olmadığına dair görüş bildirirken orta/ileri şiddetli klinik semptomları olan Covid-19 şüphesi olan vakalarda tıbbi triyaj için görüntüleme yapılmasını önermektedir [89].

Covid-19 tanısında kullanılan RT-PCR ve Toraks BT'nin özgüllüğü ve duyarlılığı ile ilgili şüpheler devam etmektedir. Düşük Covid-19 hastalık prevalansının görüldüğü toplumlarda RT-PCR'ın pozitif tahmin değerinin Toraks BT'nin 10 katı olduğu bildirilmiştir [90]. Yapılan başka bir çalışmada da Covid-19 tanısı almış 51 hastanın BT bulgularının incelenmiş ve %96,1'i viral pnömoni tanısı almıştır. Bazı hastalar RT-PCR ile tanı koyulmadan 3 gün önce toraks BT ile viral pnömoni olarak teşhis edilmişti. BT'nin yüksek bir doğruluk oranı ile teşhis koyduğunu ortaya koyan bu çalışmada, tanı için standart bir yöntem olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır [91].

CDC şu anda Covid-19'u teşhis etmek için BT veya başka bir görüntüleme yöntemini önermemektedir ancak Amerikan Radyoloji Koleji 22 Mart 2020'deki güncellemesinde geçici bir önlem olarak daha yaygın bir Covid-19 testi olana kadar hastanın triyaj aşamasında hastaneye kabulü veya ek tedavi sağlama kararının verilmesi aşamasında Toraks BT kullanımını önermektedir. Aynı güncelleme içerisinde normal bir Toraks BT'nin Covid-19 enfeksiyonunu dışlamadığını ve anormal BT bulgularının Covid-19 için kesin tanı koyduracak hastalığa özgü bulgular içermediğini de vurgulamaktadır [92].

BT kullanımının kısıtlanmasını önerenlerin savunduğu argümanlar arasında radyasyona maruz kalma riskleri, görüntüleme departmanlarında hastalık bulaş riskinin artacağı ve bu departmanlardaki artan iş yükü yer almaktadır.

2.1.10 Tedavi

Günümüzde Covid-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanan spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Aşı çalışmaları yapılmaktadır. Hastanede yatan Covid-19 hastalarında yapılan büyük, randomize bir çalışmada; standart bakım alan 3155 hasta ile hidroklorokin (HK) tedavisi verilen 1561 hasta arasında 28 günlük mortalitede belirgin bir fark görülmemiştir (HK tedavisi alan %27, standart bakım %25). HK tedavisi almış olmak hastanede kalış süresini kısaltmamıştır [93]. HK ile yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda kullanımının klinik fayda sağlamadığı bildirilmiş olup bazı çalışmalar HK kullanımını yüksek entübasyon oranı ve ölümle ilişkilendirmiştir. Bu bilgiler ışığında Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüleri, hastanede yatan hastalarda hidroklorokin denemesini ve Dünya Sağlık Örgütü büyük SOLIDARITY denemesinin hidroklorokin kolunu sonlandırmıştır.

Literatür taraması yapılarak oluşturulan bir derlemede Covid-19 hastalığı için tedavide kullanılan ilaçlar, standart tedavi ve plasebo tedavileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre standart bakım ile karşılaştırıldığında, glukokortikoidlerin ölüm ihtimalini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve hastanede kalış süresini azalttığı tespit edilmiştir. Remdesivirin mortalite, mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkisi belirsizdir, ancak semptomların süresini azalttığı bunun yanında hidroklorokin ölüm riskini veya mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmadığı düşünülmektedir. Diğer tüm müdahalelerin etkilerinin belirsiz olduğu bildirilmiştir [94].

Oksijen ihtiyacı olan ve mekanik ventilatör desteği alan ciddi Covid-19 hastalarında deksametazonun; günde 6 mg dozunda 10 gün veya taburcu olana kadar (hangisi daha kısa ise) kullanılması önerilmektedir. Deksametazon mevcut değilse, diğer glukokortikoidleri eşdeğer dozlarında kullanmak (örneğin, toplam günlük hidrokortizon 150 mg, metilprednizolon 32 mg veya prednizon dozları 40 mg) bir alternatif olabilir ancak diğer glukokortikoidlerin kullanımını destekleyen veriler deksametazon için olanlar kadar güçlü değildir. İleriye dönük bir meta-analizle desteklenen canlı bir sistematik inceleme ve ağ meta-analizinde sekiz randomize çalışmadan (7184 katılımcı) elde edilen verilerle, sistemik kortikosteroidlerin kritik Covid-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi azaltabileceğine dair veriler sunulmuştur. Bu veriler kritik Covid-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı için güçlü bir tavsiyede bulunulmasına neden olmuştur [95]. Yayınlar oksijen veya ventilasyon

desteğine ihtiyaç duymayan hastalar arasında glukokortikoid kullanımında bir fayda bulunmadığını belirtmektedir.

Remdesivirle ilgili yapılan çalışmalar sonucunda mortaliteyi azaltmadığı düşünülmekle birlikte yalnızca düşük akışlı oksijene ihtiyaç duyan şiddetli hastalığı olan seçilmiş bazı hastalar için mortaliteyi azaltabileceği öngörülmektedir. Remdesivirin ciddi hastalarda iyileşme süresini kısalttığını gösteren büyük ölçekli çalışmalar bulunmaktadır. Çok uluslu, randomize, plasebo kontrollü bir remdesivir çalışmasına 1062 hasta (541'i remdesivir tedavisi ve 521'i plasebo aldı) dahil edilmiştir ve remdesivir alanların medyan iyileşme süresi 10 gün ve plasebo alanların ise 15 gün olarak belirlenmiştir. Covid-19 ile hastaneye yatırılan olgularda remdesivirin iyileşme süresini kısaltmada plaseboya üstün olduğu vurgulanmaktadır [96]. Şiddetli olmayan hastalığı olan hastanede yatan hastalar arasında remdesivirin faydalı olabileceği düşünülmektedir ama yapılacak çalışmalarla klinik öneminin netleştirilmesi gerekmektedir.

Plazma tedavisi alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Covid-19'dan iyileşen bireylerden elde edilen plazma, pasif antikora dayalı bağışıklık sağlar ve nötralize edici antikorların ana aktif bileşen olduğu düşünülmektedir.

SARS-CoV-2 spike proteini üzerinden hücre içine girişi önleyen monoklonal antikorlar üzerine de çalışmalar sürdürülmektedir. Bir çalışma, hafif-orta derecede enfeksiyonu olan ayaktan tedavi alan 452 hastada plasebo ile monoklonal antikor tedavisini karşılaştırmıştır. Antikor alanlarda plaseboya göre viral yükte daha büyük düşüş gözlenmiş ve sonradan hastaneye yatma riski antikor alanlarda %1,6 ve plaseboda %6 olarak saptanmıştır. Daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yükselmiş inflamatuvar belirteçler ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artması durumunda enflamatuvar yolun baskılanmasının hastalığın ilerlemesini önlediği düşünülerek, IL-6 reseptör blokerleri tocilizumab ve sarilumab ile direkt IL-6 inhibitörü sitüximab Covid-19 tedavisi için randomize çalışmalarda değerlendirilmiştir [73].

Tablo 2.7: Covid-19'un benzer diğer virüs enfeksiyonları ile karşılaştırılması [97].

Hastalık	COVID-19	SARS	MERS	Grip
Patojen	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV	İnfluenza
Çoğalma katsayısı, R_0	2-2,5	3	0,3-0,8	1,3
Fatalite hızı (vaka/ölüm)	~ 3,4%	9,6-11%	34,4%	0,05-0,1%
İnkübasyon periyodu	4-14 gün	2-7 gün	6 gün	1-4 gün
Bireye bulaşma ihtimali	30-40%	10-60%	4-13%	10-20%
Hastanelik vaka oranı	~ 19%	Çoğu vaka	Çoğu vaka	2%
Yıllık hasta	Bilinmiyor	8098 (2013 yılında)	420	~ 1 milyar

Tablo 2.8: Klinik çalışmalarda veya in vitro çalışmalarda Covid-19 tedavisi için araştırılan antiviraller [98, 99].

İlaç grubu	Etkin Madde	Etki Mekanizması	Önerilen Doz	Yan Etkiler	İzlem Parametreleri
Viral RNA polimeraz / RNA sentezinin inhibitörleri	Remdesivir (GS-5734) (RDV)	Adenosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) inhibitörü	1.Gün: 200mg, IV 2.-5.Gün: 100 mg / gün, IV	AST, ALT↑, INR değişikliği veya PT uzaması, GİS semptomları; bulantı, kusma vb.	İnfüzyon reaksiyonlarını izleyin. Böbrek ve karaciğer fonksiyonu EGFR <30 mL / dak ise (veya hasta diyaliz alıyorsa) veya ALT veya AST normalin üst sınırının > 5 katı ise RDV uygulamayın.
	Favipiravir	Guanosinenükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	1.Gün: 2X1600 mg, IV 2.-7.Gün: 2 × 600 mg / gün, IV	Serum ürik asit düzeyinde ↑, ALT, AST, ALP ve total bilirubin düzeyleri ↑ Nötrofil düzeyi ↓ Sindirim sistemi yan etkileri (bulantı, gaz artışı, diyare) Psikiyatrik semptomlar	Karaciğer fonksiyonu *Hamilelikte kullanımı uygun değil
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir (LPV) / Ritonavir (RTV)	Proteaz inhibitörü	1.-10.Gün (veya 14 Gün): LPV 400 mg/ RTV 100 mg × 2 / gün, PO	Gastrointestinal etkiler (örn. Mide bulantısı, kusma, ishal) Transaminaz yüksekliği PR aralığı uzaması QTc aralığı uzaması ve Torsades de Pointes bildirilmiştir.	Başlangıçta HIV antijen / antikor testi Serum transaminaz seviyeleri LPV / RTV diğer QTc uzatan ilaçlarla birlikte verildiğinde EKG'yi izlemeyi düşünün.
Viral giriş inhibitörleri	Hidroksiklorokin (HK)	Virüs / hücre füzyonu için gerekli endozomal pH'ın arttırılması ve SARS-CoV (ACE-2) hücrel reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale edilmesi	HK 1. Günde 1x800 mg PO, 4.-7. günü 1x400 mg/gün PO Tedavi süresi klinik değerlendirmeye dayanmalıdır.	Uzamış QTc aralığı, Torsades de Pointes, AV blok, ventriküler aritmi Gastrointestinal etkiler (örn. Mide bulantısı, kusma, ishal) Hepatit Hipoglisemi Miyopati Kaygı, ajitasyon, halüsinasyonlar, psikoz Alerjik reaksiyon / döküntü	Hemogram, hepatik panel, kan şekeri, serum kreatinin, potasyum, magnezyum Temel EKG HCQ, QTc uzatan ilaçlarla (örn. Azitromisin) verilirse veya hastanın altta yatan kalp hastalığı varsa takip EKG'si

2.2 Kan Grupları

İnsan hücrelerinin membranlarında antijenler, proteinler, karbonhidratlar veya bunların kombinasyonlarından oluşan ve farklı fonksiyonlar üstlenen fazla sayıda antijen bulunmaktadır. Kan hücrelerinde çok sayıda membran ilişkili antijenik yapının bulunduğu ve antikor yanıtı oluşturduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Birbiri ile ilişkili olan bu antijenler kan grubu sistemlerini oluşturur. Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı uygulamalarında sıklıkla ABO ve Rh kan grup sistemleri kullanılmakla birlikte 250’den fazla kan grubu olduğu bilinmektedir.

2.2.1 ABO Kan Grubu Sistemi

Karl Landsteiner 20. yüzyılın başlarında, bazı kırmızı kan hücrelerinin başka bir bireyden elde edilen serum örnekleri ile aglütine edildiğini keşfedip aglütinasyon parametrelerini kaydederek kanı gruplara ayırmış ve ‘ABO Kan Grubu’ sistemini oluşturarak Nobel Ödülü’nü almıştır. Landsteiner A, B ve C (daha sonra O olarak yeniden adlandırılmıştır) üç farklı grup belirlemiş ve 1902’de De Castello ve Sturli tarafından dördüncü kan grubu olan AB tanımlanmıştır. 1924 yılında Felix Bernstein ‘allel modeli’ ile kalıtım mekanizmalarını göstermiştir. Kan grupları ile çalışmalar devam ederek ABO gen lokalizasyonunun 9. kromozomda olduğunu keşfinin ardından 1990’da Yamamoto tarafından klonlanmıştır. Kan grupları eritrositlerde bulunan A, B ve H antijenleri temelinde oluşmuştur.

ABO kan gruplarını belirlemede kullanılan serolojik yöntem hemaglütinasyondur. Direkt/forward gruplamada antijen tayini için reaktif antikorlar kullanılır. Karşıt/reverse gruplamada ise plazma/serumdaki antikorlar, antijenik özellikli hücreler kullanılarak tiplendirilir.

İnsan eritrositlerinin yüzeyindeki yüzlerce antijenden büyük bir kısmı kan grupları ile ilişkili olarak belirlenmiştir. ABO kan grubunda eritrosit yüzeyinde var olmayan antijenlere karşı serumda kuvvetli reaktif antikorların bulunması transfüzyon ve doku naklinde dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisini oluşturmaktadır.

Kan grubu antijenleri eritrositler dışında çok sayıda hücre tipinde eksprese edilir ve glikoproteinlerin yanında N- veya O- bağlantılı karbonhidrat yapısı içerirler. Sentezleri spesifik glikoziltransferaz enzimleri vasıtasıyla glikan zincirlerine

monosakkarit birimler eklenerek H öncü antijenin sentezi ile başlamaktadır. H antijeninin sentezini katalize eden FUT1 ve FUT2 enzimleridir ve FUT1 enzimleri eritroblastlarda, megakaryositlerde, vasküler endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Üst solunum yolları, sindirim sistemi gibi çoğu epitel hücrelerinde ise FUT2 enzimi bu görevi üstlenmektedir.

ABO kan grubu sistemi dört temel fenotipe (O, A, B ve AB) ayrılmaktadır. A, B, O kan grubu antijenleri; dört major allel genin (A1, A2, B ve O) yönetiminde, prekürsörün değişik yerlerine eklenen N-asetil galaktozamin ve D-galaktoz molekülleri ile A, B ve H antijenleri ortaya çıkar. H antijeni hem A, B hem de O kan gruplarının hepsinde vardır ve A ile B antijenleri için öncü rol oynar.

Çözünabilir ABH antijenleri sekretuar gen tarafından kontrol edilerek popülasyondaki bireylerin %80'inin sekresyonlarında bulunur. FUT2 geninin boş allellini "se/se" şeklinde bulunduran bireylere "non-sekretör" denilir ve popülasyonun %20'sinin sekresyonlarında ABH antijenleri bulunmaz.

ABH sisteminin antijenik varyantları içinde en dikkat çekici olanı Bombay fenotipidir. FUT1null alleller, "Bombay" adı verilen nadir bir kırmızı hücre fenotipinden sorumludur ve bu grup fenotipik olarak O grubu non-sekretör bireylere benzemekle birlikte eritrositlerinde H antijeni içermez ve serumlarında anti-H antikorlarını yüksek titrede bulundururlar. Bazı bireylerde, A ve B geni olduğu halde H antijeni tamamlanmadığı için bu antijenler sentezlenemez fakat genetik olarak sonraki nesillere A veya B genleri aktarılabilir. Bu durum O grubu-Bombay fenotipli bireylerden A veya B grubu çocuklar meydana gelmesine sebep olmaktadır [100].

ABH, Lewis, P ve I kan grup antijenleri karbonhidrat yapısındadır. Karbonhidrat antijenlere karşı gelişen immün yanıt timüs bağımsızdır ve IgM tipi antikor oluşturmaktadır. Protein yapısındaki Rh, MNS, Kell, Lutheran, Kidd, Duffy, Xg kan grup antijenlerine karşı ise IgG tipi antikor oluşur. IgG plasentadan geçebilir ve ısıya dayanıklı bir yapıdadır. IgM ise plasentadan geçemez ve ısıya dayanıksızdır. Eritrositler üzerindeki eksik olan A ve / veya B antijenlerine karşı serumda antikorlar oluşur. A Kan grubuna sahip bireyler; Anti-B antikorlarını bulundururken O kan grubuna sahip olan bireylerin serumlarında hem Anti-A hem de Anti-B antikorları bulunur [101].

Tablo 2.9: Kan Grupları.

Kan Grubu	Kırmızı kan hücrelerinde bulunan antijen	Serumda bulunan antikor	Genotip
A	A antijeni	Anti-B	AA veya AO
B	B antijeni	Anti-A	BB-BO
AB	A antijeni ve B antijeni	Yok	AB
O	Yok	Anti-A ve Anti-B	OO

2.2.2 Rh Sistemi

Macacus Rhesus maymunlarından alınan eritrositlerin tavşanlara aktarımı ile oluşan anti serumun insan eritrositlerinin %85'ini aglütine ettiği gösterilmiş ve bu antijen Rh antijeni olarak tanımlanmıştır. A ve B antijenlerinden sonra en yüksek antijeniteye sahip bu antijenin D antijeni olduğunun anlaşılması üzerine Rh sistemi geliştirilmiştir. Rh pozitif bireyler anti-D ile aglütine olan eritrositlere sahiptir. Rh sisteminin en güçlü antijeni olan D antijenine karşı oluşan anti-D ile aglütine olmayan eritrositleri bulunan bireyler ise Rh negatif olarak sınıflandırılırlar.

2.2.3 Anti-ABO Antikorları ve Covid-19

Solunum ve sindirim yolları dahil olmak üzere birçok epitel hücresi viral partikül yayabildiği gibi kan grubu antijenlerini de üretir. SARS-CoV-2 ana zarf proteini, Spike veya S proteini birçok glikozilasyon bölgesi barındırır ve sentezleri için gerekli enzimatik mekanizmayı konakçı hücreden sağladıklarından dolayı konakçı hücrenin yapısıyla benzer özellikler gösterirler. S glikoproteinin üretildiği konakçı hücredeki A, B veya H antijenlerinden sentezlenebilenleri taşıdığını öngören yakın tarihli bir çalışma bulunmaktadır. CHO hücreleri FUT2 enzimini, A veya B antijenlerini ifade eden hücrelerdir ve CHO hücrelerinde üretilen rekombinant S1 alanı ile konakçı hücredeki H, A veya B epitoplarının viral S proteininde mevcut olabileceği gösterilmiştir [102]. Burdan yola çıkarak "Salgılayıcı" fenotipteki bireylerin solunum epitel hücrelerinde üretilen enfeksiyöz viryonların, ABH antijenlerini de taşıması beklenir. Bu çalışmanın sonuçları arasında ABO antikor seviyelerinin Covid-19 hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu ve düşük titrelere ABO antikorlu bulunan kişilerin enfekte olma riskinin arttığı belirtilmektedir.

2.2.4 Anti-ABO Antikorları ve Mikrobiyota

Anti-A ve anti-B antikorlarının sentezinde mikrobiyotadaki bakterilerin etkisinin olduğu bilinmektedir. Covid-19 hastalarının mikrobiyotası incelendiğinde sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [103]. Mikrobiyotanın bağışıklık üzerindeki etkisi bilindiğinden hastalığın seyrine etki edebileceği düşünülmektedir. Şiddetli Covid-19 ile ilişkili iltihaplanma durumunun gelişimini kolaylaştırmaya katkıda bulunabileceği düşünülen Akinobakteri seviyelerinin A grubu sağlıklı bireylerde arttığı, yine A grubu bireylerde Blautia seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir [104, 105]. Blautia seviyelerinin azalmasının yaşlanma, inflamatuvar süreç ve otoimmünite ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalardan elde edilen bilgilerdir.

2.3 Kan Grupları ile İlişkilendirilen Enfeksiyonlar ve Hastalıklar

Bakteriler, virüsler ve parazitler ABO kan grubu fenotiplerinin coğrafi dağılımında önemli bir rol alırlar çünkü farklı patojenlerin yüzeylelerinde kan grubu ile etkileşim gösteren moleküller bulunur. Bunlar kan grubu antikorları için hedef oluşturur ve sahip olmadığımız karbonhidrat antijenlerine karşı oluşan antikorları bulundurmamızla ilgili önde gelen hipotezlerin temelini oluşturur. Bunun yanında birçok patojen kan grubu antijenlerine seçici bağlanma eğilimindedir. Kan grubu antijenleri; toksinler, parazitler ve bakterilerin kolonizasyon veya invazyonu veya konak savunmasından kaçışını kolaylaştırabilen reseptör görevi görebilir. Yayınlarda kanser, peptik ülser ve trombotik hastalıkların da ABO kan gruplarına bağlı olduğu belirtilmiştir. Koroner kalp hastalığı, hepatosellüler karsinom (HCC), mide kanseri, pankreas kanseri, akne vulgaris, kronik böbrek hastalığı, sıtma, bruselloz, Helicobacter pylori (H. Pylori) ve Kırım-Kongo kanamalı ateş (KKKA) ile kan grubu arasında ilişki olduğuna dair yayınlar da yer almaktadır[106].

2018 yılında yayınlanan ilgili epidemiyolojik literatürün mevcut sistematik incelemesi ve meta-analizi sonucunda H. Pylori enfeksiyonunun O kan grubu ile pozitif ilişkili olduğunu öne süren yayınların haricinde H.Pylori ile ABO kan grubu sistemi arasında bir korelasyon bulunamadığını savunan çalışmalar da olduğu ortaya konulmuştur. Bu meta-analizde öne çıkan sonuçlarda; kan grubu 0 olan bireylerin H. Pylori ile enfekte olma olasılığı daha yüksek (OR 1.163, p <0.001), B ve AB kan

grubundaki bireylerde H. Pylori ile enfekte olma olasılığı daha düşüktür (OR 0,831;% 95 CI 0,738–0,935; P = 0,002 ve OR 0,709;% 95 CI 0,605–0,832; P <0,001) [107] .

HBV enfeksiyonu ile kan grubu arasındaki ilişkiyi inceleyen otuz sekiz makalenin dahil edildiği bir çalışmada B kan grubunda HBV enfeksiyon riskinin B olmayanlara göre %8 azaldığı belirtilmiştir (RR = 0.92, %95 CI 0.86 ila 0.98). Aynı çalışmada endemik bölgelerde O kan grubuna sahip bireylerin HBV enfeksiyonu riskinin %12 arttığı gösterilmiştir (RR=1.12, 95% CI 1.01-1.24) [108].

SARS virüsü hakkında yapılan çalışmalarda, SARS-COV S protein eksprese eden hücrelerin yapışmasının spesifik olarak anti-A antikorları tarafından inhibe edildiğine dair bilgiler edinilmiştir. SARS-COV ve SARS-COV2 benzer nükleik asit dizilimine sahip olup ACE-2 ile de benzer reseptör kombinasyonuna sahiptir. HIV ile yapılan benzer bir çalışmada da kırmızı kan grubu hücreleri ve epitelinin yüzeylerinden eksprese edilen kan grubu antijenlerinin HIV tarafından bağlanma reseptörü olarak kullanıldığı durumlarda, Anti-A ve Anti-B antikorlarının virüsü etkili bir şekilde nötralize edebileceği ileri sürüldü [109] .

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran Covid -19 tanısı almış hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, kan grupları, laboratuvar bulgularından; Hemogram, Crp, Prokalsitonin, Ldh, Ast, Alt, Kreatinin, Üre, GFR, Na, Potasyum, D-Dimer, Ferritin, Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) değerleri, Toraks BT bulguları (Covid-19 ile uyumlu/uyumsuz) , eşlik eden kronik hastalıkları; Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), Koroner Arter Hastalığı (KAH), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Kronik Karaciğer Hastalığı (KKC), kanser başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumların varlığı, hastane yatış sürelerindeki klinik seyirleri incelenerek kaydedilen satürasyon düşüklüğü (<93), ateş yüksekliği (>37,5) durumları, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı olup olmadığı ve tedavi sonucunda hayatta kalma durumları (taburculuk/ölüm) incelenmiştir.

3.1 Çalışma Grupları

Mart 2020 tarihinde Türkiye'de Covid-19 nedenli hasta takiplerinin başlamasının ardından Bezmialem Vakıf Üniversitesi pandemi hastanesi olarak 01.03.2020-30.06.2020 tarihleri arasında çalışmıştır. Bu süre boyunca hastanemizde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi ile “Kesin Covid-19” tanısı alan hastalardan, kan grubu bilgileri önceden tespit edilmiş olan hastaları “Covid-19 Hasta” grubu olarak belirledik. İstanbul ilinin kan grubu dağılımını temsil ettiği düşünülen, 2020 yılında 136.231 kişi ile yapılan bir çalışmayı referans alarak kontrol grubu oluşturduk [110].

3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Nazofarengeal sürüntü örneğinde nükleik asit amplifikasyon testi (Rt-PCR) sonucu Covid-19 (+) olan 18 yaş üstü bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3 Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

Kliniği Covid-19 dışı hastalık; aspirasyon pnömonisi, bakteriyel lobar pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu vb. ile açıklanabilen vakalar ve 18 yaş altı bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 3.1: Kan Gruplarının Kontrol ve Covid-19 Hasta Gruplarındaki Dağılımı.

KAN GRUPLARI	KONTROL	COVID-19
A n (%)	57.059 (41,88)	126 (40)
B n (%)	20.790 (15,26)	60 (19)
O n (%)	47.576 (34,92)	95 (30,2)
AB n (%)	10.806 (7,93)	34 (10,8)
TOPLAM n	136.231	315

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “IBM® SPSS© 24 yazılımı” kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile verildi. Karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca ve çeyrekler arası değer ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde değerleri kullanılarak verildi. Normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırılmasında Man Whitney U testi kullanılırken; kategorik bağımsız iki ve ikiden daha fazla grubun karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç grubun karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Bağımlı değişkenin ikili kategorik yapıda olduğu ve neden- sonuç ilişkisinin incelenmesinde İkili Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 139'u kadın, 176'sı erkek olmak üzere toplam 315 kişi ile gerçekleştirilmiştir ve çalışmaya alınan bireyler >18 yaş olarak seçilmiştir. Yaş ortalaması 46 ± 16 'dır. A kan grubu 126 (%40) kişi, O kan grubu 95 (%30,2) kişi, B kan grubu 60 (%19) kişi ve AB kan grubu 34 (%10,8) kişi ile temsil edilmiştir. Hastaların %93'ü taburcu edilmiştir ve %7'si ölmüştür. Yaklaşık %11'inde YBÜ yatış ihtiyacı oluşmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya Alınan Bireylerin Klinik Özelliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	139	44,1
	Erkek	176	55,9
Kan Grubu	A	126	40
	B	60	19
	O	95	30,2
	AB	34	10,8
Sonuç	Taburcu	292	93
	Ölüm	23	7
YBÜ yatışı	Var	34	10,8
	Yok	281	89,2

Çalışmaya alınan bireylerin kan grubu dağılımının referans değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.2) ve bizim çalışmamızda en yüksek oranda A (%40) kan grubu gözlemlenirken, en düşük orana sahip kan grubunun AB (%10,8) olduğu görüldü.

Tablo 4.2: Çalışmadaki Bireylerin Kan Gruplarının Dağılımının Referans Değerlerle Karşılaştırılması.

	Kan Grupları					p
	A n (%)	B n (%)	O n (%)	AB n (%)	Toplam	
Covid-19 Hasta	126 (40)	60 (19)	95 (30,2)	34 (10,8)	315	0,000
Kontrol	57.059 (41,88)	20.790 (15,26)	47.576 (34,92)	10.806 (7,93)	136.231	

Kan gruplarının (A, B, AB, O) Ateş yüksekliği, Satürasyon düşüklüğü ve BT bulguları Tablo 4.3'te incelenmiş ve değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). O kan grubunda ateş yüksekliği görülen hastaların oranı %65 olup diğer kan gruplarındaki ateş yüksekliği görülme oranından daha yüksektir ($p>0,05$). B kan grubuna sahip bireylerin %63'ünde, AB kan grubuna sahip bireylerin %62'sinde ve A kan grubuna sahip bireylerin %56'sında ateş yüksekliği tespit edilmiştir. Satürasyon düşüklüğü görülenlerin yaklaşık yarısı A kan grubudur (%47,5) ve B kan grubunda %25, O kan grubunda %15, AB kan grubunda %12,5 oranında satürasyon düşüklüğü bulunmuştur ($p>0,05$). A tipi bireylerin %39,3'ünde, B tipi bireylerin %19,4'ünde, O tipi bireylerin %31,5'inde ve AB tipi bireylerin %9,7'sinde Covid-19 ile uyumlu BT bulgusu vardır ($p>0,05$).

Tablo 4.3: Çalışmaya Kan Gruplarının Ateş Yüksekliği, Satürasyon Düşüklüğü ve BT Bulgularının İncelenmesi.

KAN GRUPLARI		A		B		O		AB		p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Ateş Yüksekliği	<37.5 C	55	44	22	37	33	35	13	38	0,569
	>37,5	71	56	38	63	62	65	21	62	
Satürasyon Düşüklüğü	≥ 93	104	39,2	48	18,1	84	31,6	29	10,9	0,186
	<93	19	47,5	10	25	6	15	5	12,5	
BT Bulguları	Covid ile uyumsuz	41	43,1	16	16,8	27	28,4	11	11,5	0,826
	Covid ile uyumlu	81	39,3	40	19,4	65	31,5	20	9,7	

ABO kan gruplarının YBÜ yatışları ve taburculuk/ölüm üzerine etkileri arasındaki ilişki Tablo 4.4'te incelenmiştir ve değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Kan gruplarının YBÜ yatışları incelendiğinde O kan grubuna sahip hastalarda %6 ile en az YBÜ ihtiyacı görülmüş olup; B ve AB gruplarında %15, A kan grubunda ise %11 oranında YBÜ ihtiyacı olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Aynı tablodaki sonuçlara göre A kan grubuna sahip hastaların %7'sinde, B kan grubuna sahip hastaların %8'inde, O kan grubuna sahip hastaların %4'ünde, AB kan grubuna sahip hastaların %15'inde ölüm gözlenmiştir ($p>0,05$). Aynı kan grubuna sahip hastaların kendi içindeki ölüm oranları incelendiğinde O kan grubu %4 ile en az, AB kan grubu %15 ile en fazla ölüm oranı görülen gruplar olmuşlardır. Sonuca etkide A, B, AB, O kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4: ABO Kan gruplarının YBÜ Yatışları ve Taburculuk/Ölüm Üzerine Etkileri Arasındaki İlişki.

KAN GRUPLARI		A		B		0		AB		p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
YBÜ Yatışı	Yok	112	89	51	85	89	94	29	85	0,304
	Var	14	11	9	15	6	6	5	15	
Sonuç	Taburculuk	117	92,9	55	91,7	91	95,8	29	85,3	0,238
	Ölüm	9	7,1	5	8,3	4	4,2	5	14,7	

Çalışmaya alınan bireylerin A/NonA gruplarına göre Ateş yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ yatışı ve sonuç değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir. Çalışmaya alınan A kan grubu bireylerin A kan grubu haricindeki gruplara göre; Ateş yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ yatışı ve Sonuç değişkenleri karşılaştırıldığında değişkenler arasında herhangi bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Çalışmaya Alınan Bireylerin A/NonA Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.

Kan Grubu		A		Non A		p
		n	(%)	n	(%)	
Ateş yüksekliği	<37.5 C	55	43,7	68	36	0,172
	>37.5 C	71	56,3	121	64	
Satürasyon	≥ 93	104	82,5	161	85,18	0,321
	<93	22	17,46	28	14,8	
BT Bulguları	Covid ile uyumlu	81	39,3	125	60,6	0,529
	Covid ile uyumsuz/ Normal	41	43,1	54	56,8	
YBÜ Yatışı	Yok	112	88,9	169	89,4	0,882
	Var	14	11,1	20	10,6	
Sonuç	Taburcu	117	92,9	175	92,5	0,93
	Exitus	9	7,1	14	7,4	

Çalışmaya alınan B kan grubu bireylerin B kan grubu haricindeki gruplara göre; Ateş yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ yatışı ve Sonuç değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.6’da verilmiştir. Bu tabloya göre karşılaştırılan değişkenlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Çalışmaya Alınan Bireylerin B/NonB Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.

Kan Grubu		B		Non B		p
		n	(%)	n	(%)	
Ateş yüksekliği	<37.5 C	22	36,6	101	39,6	0,674
	>37.5 C	38	63,3	154	60,4	
Satürasyon	≥ 93	48	80	217	85	0,301
	<93	12	20	38	14,9	
BT Bulguları	Covid ile uyumlu	40	19,4	166	80,5	0,594
	Covid ile uyumsuz/ Normal	16	16,8	79	83,1	
YBÜ Yatışı	Yok	51	85	230	90,2	0,243
	Var	9	15	25	9,8	
Sonuç	Taburcu	55	91,6	237	92,9	0,733
	Exitus	5	8,3	18	7,1	

Çalışmaya alınan O kan grubu bireylerin diğer gruplara göre Ateş yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ yatışı ve Sonuç değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7’de verilmiştir. Bu tabloya göre çalışmaya alınan bireylerin O kan grubuna göre Ateş yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ yatışı ve Sonuç değişkenleri karşılaştırıldığında satürasyon ve YBÜ yatış değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunurken ($p<0,05$); diğer değişkenlerde herhangi bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). O kan grubuna sahip bireylerde daha az satürasyon düşüklüğü ve daha az YBÜ yatışı görülmüştür. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Çalışmaya Alınan Bireylerin O/NonO Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.

Kan Grubu		0		Non 0		p
		n	(%)	n	(%)	
Ateş yüksekliği	<37.5 C	33	34,7	90	41	0,344
	>37.5 C	62	65,3	130	59	
Satürasyon	≥ 93	84	93,3	181	84,2	0,031
	<93	6	6,7	34	15,8	
BT Bulguları	Covid ile uyumlu	65	70,6	141	67,4	0,584
	Covid ile uyumsuz/ Normal	27	29,4	68	32,6	
YBÜ Yatışı	Yok	89	93,7	192	87,3	0,042
	Var	6	6,3	28	12,7	
Sonuç	Taburcu	91	95,7	201	91,3	0,166
	Exitus	4	4,3	19	8,7	

Çalışmaya alınan AB kan grubu bireylerin AB haricindeki gruplara göre; Ateş yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ yatışı ve Sonuç değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.8’de verilmiştir. Bu tabloya göre karşılaştırılan değişkenlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Çalışmaya Alınan Bireylerin AB/NonAB Gruplarına Göre Ateş Yüksekliği, Satürasyon, BT bulguları, YBÜ Yatışı ve Sonuç Değişkenlerinin Karşılaştırılması.

Kan Grubu		AB		Non AB		p
		n	(%)	n	(%)	
Ateş yüksekliği	<37.5 C	13	38,2	110	39,1	0,361
	>37.5 C	21	61,7	171	60,8	
Satürasyon	≥ 93	29	85,2	236	84	0,771
	<93	5	14,7	45	16,01	
BT Bulguları	Covid ile uyumlu	20	9,7	186	90,2	0,62
	Covid ile uyumsuz/ Normal	11	11,5	84	88,4	
YBÜ Yatışı	Yok	29	85,3	252	89,7	0,436
	Var	5	14,7	29	10,3	
Sonuç	Taburcu	29	85,2	263	93,5	0,079
	Exitus	5	14,7	18	6,4	

Çalışmaya alınan bireylerin klinik sonuçlarına (taburculuk/ölüm) etki edecek yaş ve laboratuvar değerleri tablo 4.9’da incelenmiş olup; yaş, lökosit (WBC), lenfosit (LYMP), nötrofil (NEU) sayısı, Crp, Prokalsitonin, D-Dimer, Ferritin, Ldh, Ast, Alt, GFR, Na, Kreatinin ve Üre değerlerinin sonuç üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Monosit, trombosit (PLT), hemoglobin (Hg) ve potasyumun ise sonuca istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Taburcu olanların yaş ortalaması 45.05 ± 15.17 iken, mortal seyreden hastalarda ise 68.43 ± 14.06 ’dır. Ölen hastalarda lenfosit sayısı taburcu olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ölen hastalarda Crp değerlerinin ortalaması 113 mg/dl olup, bu değer ölen hastalarda taburcu olan hasta grubuna göre yüksektir ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 4.9: Taburcu Olan Ve Ölen Hastaların Yaşlarının, Hemogram Ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi.

	Grup	N	Ortalama	Ortanca	SD	p
Yaş	Taburcu	292	45,05	46,00	15,17	< 0,001
	Ölüm	23	68,43	75,00	14,06	
WBC	Taburcu	289	5762,57	5500,00	1977,94	< 0,001
	Ölüm	23	11828,70	7780,00	16800,51	
LYMP	Taburcu	289	1504,25	1420,00	726,11	0,012
	Ölüm	23	4497,39	1050,00	16402,74	
NEU	Taburcu	289	3731,29	3430,00	1762,35	< 0,001
	Ölüm	23	6733,04	5810,00	3379,79	
Monosit	Taburcu	289	519,93	480,00	239,67	0,994
	Ölüm	23	505,65	480,00	223,09	
PLT	Taburcu	289	205907,69	200000,00	66211,31	0,558
	Ölüm	23	193956,52	196000,00	57173,16	
HG	Taburcu	288	17,17	14,00	19,45	0,142
	Ölüm	23	19,19	13,34	29,92	
CRP	Taburcu	288	24,79	8,28	38,68	< 0,001
	Ölüm	23	113,65	125,18	66,83	
Prokalsitonin	Taburcu	268	1,80	0,21	14,89	< 0,001
	Ölüm	23	2,84	0,80	7,07	
D Dimer	Taburcu	265	262,10	228,00	232,92	< 0,001
	Ölüm	22	677,77	345,50	844,24	
Ferritin	Taburcu	271	293,60	113,27	681,22	< 0,001
	Ölüm	18	2891,53	556,47	5335,38	
LDH	Taburcu	184	251,29	223,50	114,65	< 0,001
	Ölüm	22	402,59	388,00	167,60	
AST	Taburcu	194	29,36	25,00	22,79	< 0,001
	Ölüm	23	57,26	45,00	43,04	
GFR	Taburcu	288	96,23	99,00	21,30	< 0,001
	Ölüm	23	59,57	66,00	30,91	
Na	Taburcu	289	137,92	138,00	2,84	< 0,001
	Ölüm	23	135,43	135,00	4,18	
ALT	Taburcu	196	29,38	23,50	25,78	0,048
	Ölüm	23	44,17	30,00	41,53	
Üre	Taburcu	288	28,48	25,00	17,21	< 0,001
	Ölüm	23	61,35	40,00	45,43	
Kreatinin	Taburcu	290	1,34	0,83	2,02	< 0,001
	Ölüm	23	5,09	1,06	15,99	
Potasyum	Taburcu	289	5,29	4,12	6,59	0,101
	Ölüm	23	5,97	4,30	8,31	

Taburcu olan ve ölen bireylerde cinsiyet dağılımı, kronik hastalıkların dağılımı, immünsüpresan durum varlığı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), BT bulguları, YBÜ yatışı, servis yatışı O₂ düşüşü Tablo 4.10’da incelenmiştir. Bu tabloya göre iki grup arasında cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (p>0,05).

Kronik hastalıklardan HT, DM, KKY, KBY ve KAH'ın taburculuk/ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu ($p<0,05$); KOAH, Kronik Karaciğer Hastalığı (KKC), kanser ve bir immünsüpresan durum varlığının sonuç üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür ($p>0,05$). NLR>3 olan, BT bulguları Covid-19 ile uyumlu, YBÜ yatışı olan ve servis yatışı sırasında oksijen düşüşü ($Sat<93$) gözlenen hastalara ölüm gözlenen grupta daha sık olarak rastlanmış olup taburcu olan ve ölen bireyler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.10: Taburcu Olan ve Ölen Bireylerde Cinsiyet Dağılımı, Kronik Hastalıkların Dağılımı, İmmünsüpresan Durum Varlığı, NLR, BT Bulguları, YBÜ Yatışı, Servis Yatışı O₂ Düşüşü.

Sonuç (Taburculuk/Ölüm)					Sonuç (Taburculuk/Ölüm)				
Cinsiyet	Taburcu	Exitus	Total	p	HT	Taburcu	Exitus	Total	p
Kadın n (%)	130 (93.5)	9 (6.5)	139 (100)	0.616	Yok n (%)	218 (96)	9 (4)	227 (100)	< 0,001
Erkek n (%)	162 (92)	14 (8)	176 (100)		Var n (%)	74 (84.1)	14 (15.9)	88 (100)	
Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)		Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)	
DM	Taburcu	Exitus	Total	p	KKY	Taburcu	Exitus	Total	p
Yok n (%)	254 (94.1)	16 (5.9)	270 (100)	0.031	Yok n (%)	286 (94.1)	18 (5.9)	304 (100)	< 0,001
Var n (%)	38 (84.4)	7 (15.6)	45 (100)		Var n (%)	6 (54.5)	5 (45.5)	11 (100)	
Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)		Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)	
KOAH	Taburcu	Exitus	Total	p	KBY	Taburcu	Exitus	Total	p
Yok n (%)	283 (93.1)	21 (6.9)	304 (100)	0.188	Yok n (%)	285 (94.1)	18 (5.9)	304 (100)	< 0,001
Var n (%)	9 (81.8)	2 (18.2)	11 (100)		Var n (%)	7 (58.3)	5 (41.7)	12 (100)	
Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)		Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)	

Tablo 4.10 (Devamı): Taburcu Olan ve Ölen Bireylerde Cinsiyet Dağılımı, Kronik Hastalıkların Dağılımı, İmmünsüpresan Durum Varlığı, NLR, BT Bulguları, YBÜ Yatışı, Servis Yatışı O₂ Düşüşü.

KKC	Taburcu	Exitus	Total	p	KANSER	Taburcu	Exitus	Total	p
Yok n (%)	288 (92.6)	23 (7.4)	311 (100)	1.000	Yok n (%)	277 -93	21 -7	298 (100)	0.357
Var n (%)	4 -100	0 0	4 -100		Var n (%)	15 (88.2)	2 (11.8)	17 (100)	
Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)		Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)	
İmmünsüpresan Durum Varlığı	Taburcu	Exitus	Total	p	KAH	Taburcu	Exitus	Total	p
Yok n (%)	282 (92.5)	23 (7.5)	305 (100)	1.000	Yok n (%)	268 -94	17 -6	285 (100)	0.014
Var n (%)	10 -100	0 0	10 (100)		Var n (%)	24 -80	6 -20	30 (100)	
Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)		Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)	
BT BULGULARI	Taburcu	Exitus	Total	p	NLR	Taburcu	Exitus	Total	p
Covid Uyumsuz/ Normal n (%)	94 (98.9)	1 (1.1)	95 (100)	0.006	≤3 n (%)	187 (96.9)	6 (3.1)	193 (100)	< 0,001
Covid Uyumlu n (%)	186 (90.3)	20 (9.7)	206 (100)		>3 n (%)	102 (85.7)	17 (14.3)	119 (100)	
Total n (%)	280 -93	21 -7	301 (100)		Total n (%)	289 (92.6)	23 (7.4)	312 (100)	
YBÜ Yatışı	Taburcu	Exitus	Total	p	Servis Yatışı O ₂ Düşüşü	Taburcu	Exitus	Total	p
Yok n (%)	279 (99.3)	2 (0.7)	281 (100)	< 0,001	Yok n (%)	236 -100	0 0	285 (100)	< 0,001
Var n (%)	13 (38.2)	21 (61.8)	34 (100)		Var n (%)	56 (70.9)	23 (29.1)	79 (100)	
Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)		Total n (%)	292 (92.7)	23 (7.3)	315 (100)	

Kan gruplarına göre diyabetli hastaların dağılımı ve kan grupları arasında DM varlığı arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.11’de incelenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.11: DM’nin Kan grupları Arasındaki Dağılımı.

DM		KAN GRUPLARI				Toplam	p
		O	A	B	AB		
yok	Sayı (Beklenen)	85 (81.4286)	109 (108)	48 (51.4286)	28 (29.1429)	270	0,38
yok	Satır %	31,4815	40,3704	17,7778	10,3704	100	
var	Sayı (Beklenen)	10 (13.5714)	17 (18)	12 (8.5714)	6 (4.8571)	45	
var	Satır %	22,2222	37,7778	26,6667	13,3333	100	
Toplam	Sayı (Beklenen)	95	126	60	34	315	
Toplam	Satır %	30,1587	40	19,0476	10,7937	100	

Çalışmaya alınan bireylerin klinik sonuçları (Taburculuk/Ölüm) ve YBÜ yatış durumlarını incelemek için iki durumlu lojistik regresyon analizini kullanarak oluşturduğumuz model istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Çalışmaya alınan bireylerin Taburculuk/Ölüm ve YBÜ yatış durumlarına Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), Satürasyon düşüklüğü (<93), Toraks BT bulguları, Ateş yüksekliği, Lenfopeni varlığı ve Kan gruplarının etkisi Tablo 4.12’de incelenmiştir. Bu tabloya göre CCI, Satürasyon düşüklüğü, Toraks BT bulguları (Covid-19 ile uyumlu/uyumsuz) ve Lenfopeni varlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak Taburculuk/Ölüm üzerinde etkili faktörler olarak gözlemlenmiştir ($p<0,05$). CCI’de her bir artış ölüm riskini %40 oranında artırmıştır ($p<0,05$ ve OR:1,40). Satürasyon <93 görülen bireylerde 11 kat ($p<0,001$ ve OR:11,047), Covid-19 ile uyumlu BT bulgusu olanlarda ise yaklaşık 16 kat fazla ($p<0,05$ ve OR:16,574) ölüm riski bulunmaktadır. Ateş yüksekliğinin sonuca etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ölen hastalarda %50 daha fazla ateş yüksekliği saptanmıştır ($p>0,05$, OR:1,517). Kan gruplarının tek tek A kan grubuna kıyasla Taburculuk/Ölüm üzerine etkileri incelenmiştir. Herhangi bir kan grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş olsa da A kan grubuna göre; AB kan grubunun 3,6 kat, B kan grubunun 1,2 kat ölüm riskinde artışa etki ettiği ve O kan grubunda A kan grubuna göre ölüm riskinde azalma görüldüğü tespit edilmiştir ($p>0,05$). CCI yüksek olmasının, Satürasyon düşüklüğünün, Covid-19 ile uyumlu Toraks BT bulguları olmasının ve Lenfopeni varlığının YBÜ yatışı üzerindeki etkileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Satürasyon düşüklüğü görülen grubun 23 kat, BT bulguları Covid-19 ile uyumlu olan hastaların 4 kat, lenfopeni görülen hastaların 5 kat YBÜ yatışı ihtiyacı riski artmıştır. Ateş

yüksekliğinin sonuca etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ($p>0,05$) YBÜ yatışı olan hastalarda %70 daha fazla ateş yüksekliği saptanmıştır (OR: 1.79904). YBÜ yatışı için kan gruplarının A kan grubuna kıyasla etkisi incelenmiştir ve herhangi bir kan grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). AB kan grubunun A kan grubuna göre 2,8 kat ve B kan grubunun A kan grubuna göre 1,6 kat YBÜ yatışında artışa etki ettiği ve O kan grubunun A kan grubuna kıyasla YBÜ yatışında azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.12: Sonuç ve YBÜ Yatışına Etki Eden Faktörler.

Taburculuk/Ölüm			YBÜ Yatışı Var/Yok		
Etki Eden Faktörler	p	OR	Etki Eden Faktörler	p	OR
Satürasyon: sat<93/ sat≥ 93	< 0,001	11,047	Satürasyon: sat<93/ sat≥ 93	< 0,001	23,65301
BT Bulguları: Covid Uyumlu / Covid Uyumsuz veya Normal	0,016	16,574	BT Bulguları: Covid Uyumlu / Covid Uyumsuz veya Normal	0,030	4,77478
Hastanede ateş yüksekliği Ateş >37.5 / Ateş <37.5	0,486	1,517	Hastanede ateş yüksekliği Ateş >37.5 / Ateş <37.5	0,272	1,79904
Lenfopeni: Var / Yok	0,037	5,560	Lenfopeni: Var / Yok	0,022	5,2741
CCI:	0,005	1,405	CCI:	0,022	1,28689
Kan grupları:			Kan grupları:		
B – A	0,784	1,219	B – A	0,438	1,63967
0 – A	0,983	0,983	0 – A	0,764	0,80511
AB – A	0,154	3,620	AB – A	0,202	2,89016

5. TARTIŞMA

Çin’de 2019 yılının sonlarında etiyolojisi tespit edilemeyen pnömoni vakaları görülmeye başlanmış ve sonrasında etkeni SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir tür koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Hastalığın hızla yayılarak pandemiye sebep olmasıyla tüm dünyada Covid-19 ile mücadele başlamıştır. Hastalığa yatkınlığı, hastalığın ilerleyişini ve mortaliteyi etkileyen faktörleri tespit etmek adına çok sayıda çalışma yapılmıştır. Araştırmacılar tarafından güncelliğini kaybetmemiş kan grubu-enfeksiyöz hastalıklar ilişkisinden yola çıkılarak kan grubu ve Covid- 19 arasındaki ilişkiyi açıklamayı hedefleyen çalışma modelleri kurulmuştur.

Çalışmamızda A kan grubu 126 kişi (%40), O kan grubu 95 kişi (%30), B kan grubu 60 (%19) ve AB kan grubu 34 (%10,8) kişi ile temsil edilmiştir. Çalışmamızda Kontrol grubu ve Covid-19 hastalarının kan grubu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Covid-19 hastaları arasında kan grubu A (%40) önemli ölçüde daha sıktı, yine Covid-19 hastaları arasında en düşük orana sahip kan grubu AB idi (%10,8). ABO kan grupları ile Covid-19 duyarlılığı arasındaki ilişkiye dair bulduğumuz bu sonuçlar Covid-19 için A grubunda riskin belirgin arttığını ve AB grubu için bu riskin azaldığını göstermektedir. Diğer raporların aksine; çalışmamızda kan grubu O ile azalmış enfeksiyon riski arasında bir ilişki bulamadık.

Literatürde; A kan grubu bireylerde Covid-19 duyarlılığının arttığı ve O kan grubuna sahip bireylerde duyarlılığın azaldığına dair sonuçlar çoğunluğu oluşturmaktadır. Üç hastaneden 2173 Covid-19 hastasının ABO kan grupları genel popülasyon ile karşılaştırılmıştır. A kan grubunun diğer gruplara kıyasla Covid-19 enfeksiyonu için yüksek risk, O kan grubunun düşük risk taşıdığı bulunmuştur ($p<0,05$). New York Presbyterian Hastanesi’nden elde edilen verilerle yapılan yüksek popülasyonlu başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir [111, 112]. Biz

de çalışmamızda kan gruplarının tek tek etkisini kıyasladıktan sonra kurduğumuz ikili lojistik regresyon analizi modelinde bu yüzden A kan grubunu referans aldık.

Türkiye’de Göker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PCR sonuçları doğrulanmış 186 hastanın; yaş, cinsiyet, kan grupları, yandaş hastalıkları, entübasyon ihtiyacı ve yoğun bakım takibi ve hastaların mortaliteleri geriye dönük olarak incelenip, kan bankası verilerinden elde edilen 1881 sağlıklı gönüllünün ABO dağılımı kontrol olarak değerlendirilmiştir [113]. Kontrollere kıyasla Covid-19 ile enfekte olan hastalar arasında kan grubu A, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık gözlenmiştir ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kontrollere göre A kan grubu, enfekte bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ($p<0,05$). Hasta bireylerde Göker ve arkadaşları çalışmalarında O kan grubunu en az sıklıkta gözlemlemişken biz çalışmamızda AB kan grubunun daha az temsil edildiğini ($p<0,001$) bulduk.

Bahreyn’deki bir çalışmada hem kontrol grubunda hem de Covid-19 enfekte grupta ABO dağılımı benzer şekildedir ve en sık O kan grubu gözlenirken, 2. en sık gözlenen B grubunu A kan grubu takip etmektedir. AB kan grubu bizim çalışmamızda olduğu gibi en az temsil edilen grup olmuştur. Biz çalışmamızda A grubu ile yüksek risk, AB grubu ile düşük risk tespit etmiştik. Bu çalışmada B kan grubu ile daha yüksek bir risk ve AB kan grubu ile daha düşük ($p<0,05$) bir risk bildirilmiş ve kan grubu ile YBÜ ihtiyacı arasında ilişki gözlemlenmemiştir. Bizim çalışmamızdaki gibi AB kan grubu ile daha az enfeksiyon riski bildiren bu ve benzeri yayınlar literatürde yer almaktadır. Aynı çalışmada Anti-A (kan grupları B ve O) ve Anti-B (kan grupları A ve O) antikorları ile hem enfeksiyon riski arasındaki ilişki hem de ciddi enfeksiyona yatkınlık arasındaki ilişki incelenmiştir. Antikorlar ile Covid-19 yatkınlığı ve şiddeti arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır [114].

ABO kan grubu ile Covid-19 arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki çalışmalar incelendiğinde çelişkili sonuçlar dikkat çekmektedir. Bu çelişkinin sebebine yönelik ortaya atılan teorilerden bazıları; çalışma modellemelerinin yanlış kurulması, yetersiz örneklem büyüklüğü, etnik farklılıklar, seçilen hasta grubunda kliniği ve hastalığın seyrini etkileyebilecek kafa karıştırıcıların (kronik tıbbi durumlar, ilaçlar, fiziksel ve davranışsal özellikler gibi değişkenler vb.) çalışmalarda göz ardı edilmesi, sağlık hizmetine ulaşma, test alınması, aşılanma ve tedavide ülkeler arasında farklı yolların izlenmesidir. Bizim çalışmamız pandeminin ilk dönemlerinde yapılmış

olup, hastaların kronik tıbbi durumları çalışmamızda dikkate alınmıştır. Pandeminin ilk dönemlerinde aşı henüz bulunamadığı için aşılamanın kafa karıştırıcı etkileri bizim çalışmamızda olmamıştır. Bireyin kan grubunun tıbbi kayıtlardan elde edildiği geriye dönük çalışmalarda, sağlık hizmetine erişim ve sağlık durumu faktörleri kafa karıştırıcı etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışma kontrol grubunun bilgilerini kan bankası kayıtlarından ABO kan grubu popülasyon dağılımından elde etmiştir. Ancak evrensel bağışçı olarak kabul edilen kan grubu O'ın evrensel popülasyona göre kan bankalarında daha fazla bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle kan bankası verilerine dayanan bir kontrol grubu ile yapılan çalışmalarda; Covid-19 hastaları arasında O tipi kan grubu sıklığının kontrollere göre daha düşük görülmesi zaten beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmeli ve O kan grubunun Covid-19'a yakalanmada koruyucu bir faktör olabileceğine dair yapılan çıkarımların gerçek bir ilişkiyi yansıtmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda O kan grubunun Covid-19 duyarlılığını azalttığına dair bir sonuç bulunamamıştır ve kontrol grubu verileri bir kan bankası sonuçlarından elde edilmesine rağmen O grubu bireyler çalışmamızda en sık temsil edilen grup değildi. Hem hastalar arasında hem de kontrol grubunda A kan grubu en yaygın temsil edilen gruptu.

Çalışmaların çoğunun, A kan grubuna sahip bireylerin B tipi bireylerden fazla görüldüğü popülasyonlarda yapılmış olması; A kan grubunun B grubuna kıyasla risk faktörü olarak alınmasında etkili olabilir. Bizim çalışmamızın kontrol grubunda da A kan grubu B kan grubunun iki katından fazladır ve Covid-19 hasta örneklemimizde de en sık gözlenen A kan grubudur. A kan grubunun risk faktörü olarak görülmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Aynı şekilde popülasyondaki O kan grubu dağılımının oranı da bulaş riskinin azalmasında etkilidir. Anti-ABO hipotezine göre, O tipi bireylerin antikorları yalnızca diğer kan gruplarından bulaş için koruyucu olup, O tipi bireylerden bulaşı engelleyememektedir. Bizim çalışmamızda A kan grubu %40, O kan grubu %30,2, B kan grubu %19, AB kan grubu %10,8 olarak temsil edilmekte olup, kontrol grubumuzda kan grubu dağılımı A %42, B%15, O%35, AB%8 olarak temsil edilmektedir.

Yapılan bir başka çalışmada da hastalar, A kan grubunun popülasyonda görülme oranına göre gruplandırılmıştır. İlk grup, popülasyonun en az %30'unun A kan grubu ile temsil edildiği; diğer grup ise popülasyonun %30'undan daha azının A kan grubu ile temsil edildiği toplumlardan oluşturulmuştur. Yüksek A kan grubu

görülen popülasyonlarda daha fazla enfeksiyon ve ölüm vakası gözlenmiş olup daha yüksek salgın dinamikleri gösterilmiştir. Bu sonuçlar salgın dinamikleri ile A kan grubu dağılımı arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir [115].

ABO kan grubu ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun arasındaki bir ilişkiyi açıklamak için yapılan çalışmalar genom çapında ilişki analizleri ve ülke düzeyinde meta-regresyon analizlerine kadar genişletilmiştir. Bu ilişkiyi açıklayacak hipotezlerden birisi viral zarf üzerinde eksprese edilen A ve/veya B antijenlerine Anti-A ve/veya anti-B antikorlarının bağlanması ile hedef hücre enfeksiyonunun önlenebileceğidir. Anti-A veya -B antikorları, S proteini ve ACE2 bağlantısını bloke edebilir ve enfeksiyonu kan transfüzyon kuralları çerçevesinde önleyebilir. Anti-A ve Anti-B antikorlarının yeterli miktarda olması ve ABO kan grubu uyumsuzluğu durumunda koruyucu olduğu düşünülmesi nedeniyle kısmi bir koruma sağladığı düşünülmektedir. Covid-19 hastaların Anti-A ve / veya Anti-B seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada Covid-19 grubunda daha düşük Anti-ABO seviyesi gözlemlendi. İnsan hücreleri tarafından sentezlenemeyen α Gal antijeni gibi benzer karbonhidratlara karşı oluşturulan antikor seviyeleri arasında fark bulunmaması sonuçların genel bir sonuçla ilgili değil enfeksiyonu takiben görülen bir etki olduğu savını güçlendirmektedir [102].

SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-S proteinlerinin reseptör bağlanma alanları yapısal olarak neredeyse aynıdır. Bu nedenle 2008’de SARS-CoV için de yapılan bir çalışmanın sonuçları bu hipotezi destekler sonuçlar sunmaktadır ve SARS-CoV-2 S proteini ACE2 etkileşimini spesifik olarak Anti-A antikorlar tarafından inhibe edildiği gösterilmektedir.

Ellinghaus ve arkadaşları da ağır koronovirüs hastalığı ile ilişkili buldukları iki gen bölgesinden birisinin ABO kan gruplarını kodlayan genetik bölge olduğunu bildirmişlerdir [116].

Anti-ABO hipotezi, ABO fenotip frekanslarındaki çeşitlilikten karmaşık bir şekilde etkilenir. Kan grubu A olan bireylerin Anti-B antikorları, B kan grubunun yaydığı viral partiküllerden koruyucu olabilirken; B kan grubundaki Anti-A antikorları ise sadece A kan grubu bireylerden bulaşı önleyebilir. Bu nedenle A ve B kan grubunun dağılımı da sonuç üzerinde önemli olacaktır. Anti-ABO antikorlarının koruyucu etkisinin; daha homojen bir etnik gruba sahip olan Asya ülkelerinde daha

yüksek olduğu, Avrupa ve Kuzey Amerika’da önemli bir etkiye sahip olduğu, ancak O kan grubunun diğer gruplara göre orantısız yüksek görüldüğü Orta ve Güney Amerika ülkelerinde daha az önemli olduğu gösterilmiştir. Bizim ülkemiz için de kan grubu dağılımında homojen bir etnik gruba sahip olduğu ve Anti-ABO antikorların koruyucu etkisinin yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.

Enfekte olmuş bir birey ile ABO kan grubu uyumsuzluğu olan bir birey arasındaki bulaşma olasılığını üç değişken üzerinden belirleyen başka bir çalışma incelenmiştir [117]. Bu çalışmadaki üç değişken aşağıda belirtilmiştir:

- a) Enfekte bireyde üretilen viryonların yüzeyinde ABO antijeninin birikme miktarı.
- b) Hedef bireyin Anti-A antikorları ve Anti-B antikorları.
- c) Hedef bireyin sahip olduğu bu antikorların viryonlara erişme ve enfeksiyonu önleme yetenekleri.

Enfekte bireyde üretilen viryonların yüzeyinde ABO antijeninin birikmesi konağın ABO genotipi yanında fenotipine de bağlı olacaktır. Salgılayıcı olmayan fenotipteki bireylerde ABO antijeni yalnızca kırmızı kan hücrelerinde ve vasküler endotelde bulunur ve diğer hücre tiplerinde bu antijenler bulunmaz. Salgılayıcı fenotipteki bireylerde ABO antijenleri solunum, sindirim yolları da dahil olmak üzere birçok farklı epitel hücre tipinde bulunmaktadır. Salgılayıcı olmayan fenotipteki bireylerde de Anti-A ve Anti-B antikorları var olup, ABO kan gruplarının hastalığa yatkınlığı açısından salgılayıcı fenotipten bir farkları yoktur. Ancak akciğer hücrelerinde üretilen viryonlar üzerinde A veya B antijenleri bulunduramadıkları için O tipi bireylerde olduğu gibi virüsü serbestçe aktarırlar. Batı ülkelerinin yaklaşık %20’sinin salgılayıcı fenotipte olmadığı bilinmektedir ve gözlemlenen çapraz bulaşmanın yaklaşık yarısından salgılayıcı olmayan fenotip sorumlu tutulmaktadır.

Anti-A veya Anti-B antikorları genellikle yaşamın ilk birkaç yılında, A veya B antijenlerine benzer mikrobiyal yüzey glikanlarına maruz kalmanın ardından edinilen IgM ve IgA tipi antikorlardır. Ancak antijene sistemik maruziyet sonrası ve heterolog kan transfüzyonu sonrası IgG tipi antikorlar da görülebilir. Mukozal salgılarda bulunan baskın antikor tipinin IgA ve IgM olması nedeniyle gelen viryonlara erişip enfeksiyonu önleyebileceği iddia edilmektedir. Solunum salgılarındaki Anti-ABO antikor seviyeleri ile çalışmalar kısıtlı olsa da hem IgA hem de IgM’in belirli bir

miktarda bulunabileceği akla yatkındır [117]. ABO antijenlerinin SARS-CoV-2 spike glikoproteini üzerinde taşındığını belirten çalışmalardan yola çıkarak Anti-A/B antikorları tarafından virüs girişinin doğrudan bloke edilebileceği düşünülmektedir.

Covid-19 hastalarında kontrol bireylerine göre daha düşük Anti-ABO antikorları gözlenen bir çalışmanın sonuçları, antikorların koruyuculuğunda antikor miktarının da önemli olduğunu düşündürmektedir [102]. Doğal Anti-ABO antikorlarının çoğunun yaşamın ilk yılında ya patojenik ya da benzer antijenleri taşıyan mikrobiyota etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bir çalışmada; düzenli olarak 20 yıl boyunca A grubu trombosit donörü B grubu hastaya bağış yapmış ve bir yan etki gözlenmemiştir. Ancak yüksek doz probiyotik takviyesi sonrası Anti-B titresinin artması sonucunda bir transfüzyon sorunu tespit edilmiştir. Probiyotikle desteklenen plazmalardaki ABO antikorlarının patojenleri nötralize etmede daha etkili olduğunu kanıtlayan veriler de literatürde yer almaktadır [118]. Patojenlerin kan grubu antijenlerini reseptör olarak kullanması ve kan grubu antijenlerine karşı oluşan antikorların patojenleri nötralize etmesi arasındaki denge, bağışıklık sistemimizin gelişmesinde kan gruplarının rolü üzerine yapılacak çalışmalar için temel oluşturmaktadır. Sadece ABO fenotip farklılıklarının değil, Anti-ABO titrelerine etki eden mikrobiyota gibi faktörlerin de değerlendirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda 315 kişiden 292 hasta (%93) taburcu olmuş ve kalan 23 (%7)'ü ölmüştür. Taburcu olan hastaların kan grubu dağılımı incelendiğinde; en fazla A kan grubu, en az AB kan grubu gözlenirken; ölümle sonuçlanan vakalarda ise en fazla A kan grubu, en az O kan grubu gözlenmiştir. Bu gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı kan grubuna sahip hastaların kendi içindeki ölüm oranları incelendiğinde O kan grubu %4 ile en az, AB kan grubu %15 ile en fazla ölüm oranı görülen grup olmuştur. Klinik sonlanıma etkide A, B, AB, O kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). O kan grubuna sahip hastalarda daha az ölüm oranı görülmesi literatür bilgileri ile uyumlu olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık çalışmamızda bulunamamıştır.

Literatürdeki 24 çalışmanın gözden geçirildiği bir makaledeki sonuçlara göre 24 çalışmanın 19'u (%79) en az bir ABO kan grubu ile en az bir Covid-19 sonucu arasında ilişki bulurken, 4 çalışma (%17) hiçbir ilişki bulamadı. Önemli ilişki olduğunu belirten çalışmaların sonuçları çelişkiliydi. Kan grubu O olan deneklerin

daha iyi bir sonuç (daha az enfeksiyona yatkınlık, YBÜ yatışında azalma, ölüm yok vb.) gösterdiğine dair 15 çalışma (%62,5) görüş bildirirken, 13 çalışma (%54) A kan grubunun daha kötü sonuç (enfeksiyona yatkınlık, ölüm vb.) gösterdiğini bildirdi. Sadece 8 çalışma hem A kan grubunu kötü sonuçla ilişkilendirip hem de O kan grubunu daha iyi sonuçla ilişkilendirmiştir. Makalelerin 4'ü B kan grubu için kötü, 2'si iyi sonuç bulmuştur. AB kan grubu ile ilgili ise 3 makale kötü sonuç, 1 makale iyi sonuç bulmuştur. Bu alışmaların yanlılığı da aynı makalede değerdendirilmiş olup en az yanlılık gđsteren 2 makalenin de ABO kan grubu ile Covid-19 sonuçları arasında hiçbir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir [119]. Bu bulgu; klinik sonlanıma potansiyel etki edici faktörlerin birleşik etkisi ile birlikte değerdendirildiğinde, ABO kan gruplarının sonuç üzerine etki etmediğini gđsterdiđimiz bizim çalışmamızla paralellik gđstermektedir.

Çalışmamızda kan gruplarının (A, B, AB, O) YBÜ yatışları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Kan gruplarının YBÜ yatışları incelendiğinde O kan grubunun %6 ile en az, B ve AB gruplarında %15, A kan grubunda ise %11 oranında YBÜ ihtiyaı olduğu gđrlmřtr ($p>0,05$). Çalışmamızda kan gruplarının olası etkileri üzerine oluşturulan teorilerin eşitililiğinden yola çıkarak kan gruplarını A/NonA, B/NonB, O/NonO, AB/NonAB olarak da kıyasladık. Sadece O/NonO grupları arasında Satürasyon ve YBÜ yatışları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulduk ($p<0,05$). O kan grubu bireylerde daha az satürasyon düşüklüğü gđzlendi ve daha az YBÜ ihtiyaı gelişti. Bu sonuç; O kan grubuna sahip bireylerin tromboembolik hastalık riskinin düşük olması, hem Anti-A hem Anti-B antikora sahip olması ve düşük furin seviyeleri ile ilgili olabilir. Bu mekanizmalar viral yükü düşürüp, viral klirensi kolaylaştırarak sitokin fırtınası ve ARDS'yi önlemede etkili olabilir.

Literatürde ABO kan grupları ve furin arasında ilişki bulan yakın tarihli çalışmalar bulunmaktadır. Kan grubu O olan bireylerde furin seviyesinin dşbileceğini, kan grubu O ve furin ilişkili proprotein konvertaz arasındaki ilişkiye dayanarak ne süren yayınlar vardır. SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi, S proteinin furin benzeri protezlar ile aktivasyonunu gerektirir. SARS-CoV-2'nin furin bölünme bölgesi O-glikozilasyon bölgeleri ile çevrilidir. ABH antijenleri epitel hücrelerinin O-glikanlarında bulunduğundan dolayı ABH antijenleri, furinin S proteini parçalama kabiliyetini viryonlar üzerinde üretilen O-glikanların farklı versiyonları ile

etkileyebilir [120, 121]. ABO kan grubu fenotiplerinin, furin seviyelerindeki etkisinden yola çıkarak SARS-CoV-2'nin endotelial patojenitesinde rol alabileceği de iddialar arasındadır. Sonuç olarak, enfeksiyon düzeyi ve şiddetinin ABO fenotiplerinin furin ile ilişkisinden etkilenebileceği düşünülmektedir.

Almadhi ve arkadaşlar ve Zhao ve arkadaşları yaptıkları gözlemlerde de O kan grubu bireylerin YBÜ yatış riskini düşük saptamıştı. Onların çalışmalarında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadığından kan grubu ve şiddetli enfeksiyon arasında ilişki gözlenmedi olarak raporlamışlardır [114].

ABO kan grupları tromboembolik hastalıklar arasındaki ilişki de birçok çalışma ile gösterilmiştir [122]. O kan grubu bireylerin, miyokardiyal enfarktüs, aterosklerotik vasküler hastalık, venöz tromboembolizm ve kardiyovasküler iskemik olaylar için daha düşük riske sahip olduğu gösterilmiştir. Von Willebrand faktör (vWF) gibi pıhtılaşma faktörlerinin plazma seviyelerinin O kan grubu olmayan bireylerde yüksek seyretmesi bu düşük riski açıklayabilir. Hemostaz haricinde, ABO kan gruplarının vasküler işlevi etkilediği bildirilmiş, mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. ABO kan gruplarının lökosit-endotel etkileşimlerini düzenleyip enflamatuvar yanıtı etkilediği bildirilmektedir. ICAM, P-selektin ve E-selektinin çözünür formları gibi vasküler adezyon moleküllerinin seviyelerinin A kan grubunda yüksek seyretmesi açıklayıcı mekanizmalardan birisi olabilir [123].

Şiddetli Covid-19 özellikle alveoler-kapiller bariyeri bozan enflemasyon sonucunda hipoksiye sebep olan bir durumdur. Endotel disfonksiyonu ve tromboz hastalığın şiddetinde kilit rol oynarken, bunların ABO kan grupları tarafından modüle edildiği düşünüldüğünde; ABO kan gruplarının, ARDS veya şiddetli akciğer enfeksiyonunun görüldüğü geç aşamada sonuca etki ettiğini varsayabiliriz [120, 124]. Çalışmamızda O kan grubu ile hastalığa yakalanma riskini düşük saptamamış olup, O/Non-O kıyaslamasında daha az YBÜ ihtiyacı görülmesini geç aşamadaki bu etki ile açıklayabileceğimizi düşünmekteyiz.

Yalnızca hastane yatışı olan vakalar incelendiğinde altta yatan hastalık, cinsiyet, yaş, obezite gibi çok önemli risk faktörleri sonucu etkilemektedir. ABO polimorfizminin bu Covid-19 risk faktörlerinden bazılarıyla ilişkisi bilinmektedir. Ayrıca Covid-19 şiddetini kardiyovasküler, tromboembolik ve enflamatuvar komplikasyonlar önemli ölçüde etkilemektedirler [125]. Literatürdeki O kan grubu ile

düşük risk arasında bağlantı kuran çalışmalarda “ABO-Covid-19 ile Risk Faktörleri” ilişkisinin de bu sonuca katkısı dikkatle değerlendirilmelidir. Elde edilen sonuçlar ile kan grupları arasında direkt bir ilişki olmayabilir. Klinik sonlanıma potansiyel etki edici risk faktörlerinin birleşik ağırlığının “Kan grupları ile Covid-19’a yatkınlık” arasındaki ilişki gibi herhangi bir genetik etkiyi maskeleyebileceği iddia edilebilir ve ancak herhangi bir komorbidite faktörünün yokluğunda bu etki daha net değerlendirilebilir.

Klinik sonlanıma potansiyel etki edici risk faktörlerinden meslek, yaş aralığı ve fiziksel sağlık, cinsiyet gibi faktörlerin çalışmanın doğası gereği benzer olduğu bir uçak gemisindeki çalışmada benzer oranda SARS-CoV-2 maruziyeti olan 1769 kişilik mürettebat arasında ABO kan grubu dağılımı A, B, AB ve O tipleri için sırasıyla %40, %11, %4, %44 ve SARS-CoV-2 ile enfekte olan mürettebatta sırasıyla A, B, AB ve O tipleri için %41, %11, %4 ve %43’tü. Mürettebatın ortalama yaşı 28 idi ve %13’ü kadındı. Önemli bir komorbidite bildirilmeyen genç erişkin bu grupta SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ABO veya Rh (D) tipleri arasında tek değişkenli analizde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [126]. Ancak buradaki salgın, virüs gemideki personelin dörtte üçünden fazlasında bulaşana kadar kontrol altına alınamamıştır. Bu da duyarlı kişilerin birden fazla kişiyle temas sonrası enfekte olmasına neden olmuştur. Anti-ABO antikorları teorisine göre O kan grubu bireyler diğer O kan grubu bireylerden bulaşla enfekte olabilirler. Eğer bu gemideki salgın erken kontrol altına alınabilseydi; enfekte bireyler arasında O kan grubunun daha az temsil edildiği gözlenebilirdi. İran’da genç hastalarla (<45 yaş) yapılan bir çalışmada O kan grubu için düşük risk bulunmuştur [127]. Alttan yatan komorbidite ihtimalinin etkisinin düşük olduğu bu çalışmada, potansiyel etki edici risk faktörlerinin kafa karıştırıcı etkisinin daha düşük olduğu örneklem seçimiyle, uçak gemisindeki salgın erken durdurulabilseydi öngörülen sonucu destekler nitelikte olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda A tipi bireylerin 81’inde (%39,3), B tipi bireylerin 40’ında (%19,4), O tipi bireylerin 65’inde (%31,5) ve AB tipi bireylerin 20’sinde (%9,7) Covid-19 ile uyumlu BT bulgusu vardır. Covid-19 için tanıda BT kullanımı ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Bizim çalışmamızdaki tüm bireyler RT-PCR+ olan hastalardan alınmıştır ve Toraks BT tek başına tanı aracı olarak kullanılmamıştır. Bu tanının kesinliğinin PCR ile netleştirilemediği çalışmalarda oluşan çelişki riskini önlemektedir. BT bulgularının sadece tanıda değil, pnömoninin ilerlemesinde ve

hastalığın tedavisinde de önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda iki durumlu lojistik regresyon analizini kullanarak oluşturduğumuz modelde BT bulgularının Covid-19 ile uyumlu olma durumunun ölüm riskini 16 kat arttırdığını ($p<0,05$, OR: 16,574) tespit ettik. Yine iki durumlu lojistik regresyon analizi ile YBÜ yatış riskinin Covid-19 ile uyumlu BT bulguları olan hastalarda yaklaşık 5 kat daha fazla olduğunu bulduk ($p<0,05$, OR: 4,77478). Kan gruplarının da BT bulgularını inceledik ve satürasyon ve ateş gibi klinik bulguların etkisinin kan gruplarına göre bir fark oluşturup oluşturmadığını değerlendirdik. Kan gruplarının (A/B/O/AB) BT bulguları, Satürasyon düşüklüğü ve Ateş yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Kan grupları Covid-19 ilişkisi ile ilgili ortaya atılan teorilerin çeşitliliğinden dolayı A/NonA, B/NonB/ O/NonO, AB/NonAB olarak da kıyasladık. BT bulguları, Ateş yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bu gruplar arasında da bulunamadı ($p>0,05$). Sadece O/NonO grupları arasında satürasyon düşüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit ettik ($p<0,05$). Satürasyon düşüklüğünün Covid-19 için kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da O grubu bireylerde Non/O grubuna göre daha az satürasyon düşüklüğü gözlenmiştir. Bu durum O kan grubu bireylerde hastalığın seyrinin daha iyi gittiğini belirten çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Çalışmaya alınan bireylerin klinik sonuçlarına (Taburculuk/Ölüm) etki edecek faktörlerden yaş, cinsiyet, lökosit, lenfosit, nötrofil sayısı, CRP, Prokalsitonin, D-Dimer, Ferritin, Ldh, Ast, Alt, GFR, Na, Üre ve Kreatininin sonuç üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Monosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin ve potasyumun ise sonuca istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,05$). Bu bulgular literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir [1, 61, 62]. İki grup arasında cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$). Literatürde erkek cinsiyet daha yüksek ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ortaya koyulan sonuçlarda 1.023 ölümden çoğunluğunun ≥ 60 yaş grubundaki hastalar olduğu ve ≥ 80 yaş grubunun tüm yaş grupları içinde en yüksek ölüm oranına (%20) sahip olduğu bildirilmiştir. Yaş grubu dağılımı incelendiğinde 0-9 yaş arası daha az vaka bildirilmiştir [128]. Bizim çalışmamızda da taburcu olanların yaş ortalaması 45.05 ± 15.17 iken, mortal seyreden hastalarda ise 68.43 ± 14.06 'dır.

Literatürde şiddetli pnömoni görülen vakalarda hafif seyirli olgulara göre daha yüksek CRP düzeyleri gözlenmesi; CRP düzeyinin, akciğerdeki lezyonlar ve hastalık şiddeti hakkında bir öngörü sağlayacağı bildirilmektedir [63]. Bizim çalışmamızda da Crp değerlerinin ortalaması 113 mg/dl ile mortalite görülenlerde taburcu olan hasta grubuna göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Lenfositopeninin tanı anında saptanması ve takiplerde düşük seyretmesi yüksek mortalite ile ilişkilendirilip artan NLR'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda kötü prognozu düşündürdüğü yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [64]. Biz de ölen hastaları taburcu olan hastalara göre ve YBÜ ihtiyacı olanları olmayanlara göre kıyasladığımızda lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulup ($p<0,05$), lenfositopeniyi kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirdik. Çalışmamızda Ferritin, D-Dimer, Prokalsitonin, Ldh, Potasyum, Kreatinin ve Üre değerlerinin sonuç üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve ölümlle sonuçlanan hastalarda normal sınırların üzerinde bir ortalama sahip olup taburcu olan hastalardan da yüksek seyretmiştir. Bu sonuçlar literatür bilgileri ile uyumludur. Zhou ve arkadaşları çalışmalarında ölen hastalarda D-Dimer değerlerinin ortalama dokuz kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [38]. D-Dimer değerinin 1 µg/ml'den büyük olmasının erken dönemde kötü prognozu öngörmede yardımcı olabileceği iddia edilmektedir. Yüksek D-Dimer, LDH, artmış karaciğer enzimleri, yüksek protrombin zamanı, yüksek troponin, yüksek fosfokinaz ve akut böbrek hasarı da mortalite lehine bulgular olarak bildirilmiştir. Kötü prognostik faktörler arasında ilk başvuruda yüksek görülen ya da takip sırasında yükselen D-Dimer, serum Ferritin, Troponin I, LDH, PaO₂, IL-6 düzeyleri sayılmaktadır [38, 65, 66].

Çalışmamızda Ferritin değerinin sonuç üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Taburcu olan hastaların ortanca Ferritin değeri 113, ölen hastaların ortanca Ferritin değeri 556 olarak tespit edilmiştir. Covid-19 hastalığının değerlendirilmesinde Ferritin'in güçlü bir değer olduğu düşünülmektedir. Şiddetli Covid-19'u olan hastaların kanındaki Ferritin düzeylerinin, şiddetli olmayanlara göre yüksek görüldüğünü gösteren çalışmalara ek olarak SARS-CoV-2 nedenli ölen hastaların otopsilerinde yüksek Ferritin seviyeleri tespit edilmiştir.

Covid-19'un ölümcül sonuçlarına sitokin fırtınasının sebep olduğu bilinmektedir. Ferritin, sitokin fırtınasına katkıda bulunan bir araç olması nedeniyle, hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilebilir. Diyabetli bireyler yüksek Ferritin seviyeleri ile

seyretmektedir [42]. Diyabetin Covid-19 için kötü prognoz habercisi olması; Ferritinin şiddetli Covid-19 için biyobelirteç olabileceği hipotezini destekler nitelikte değerlendirilebilir. Biz de çalışmamızda Ferritini ve diyabeti ayrı ayrı olarak sonuç üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olan faktörler olarak tanımladık.

Çalışmamızda; taburcu olan ve ölen bireylerde cinsiyet dağılımı, kronik hastalıkların dağılımı, immünsüpresan varlığı, NLR, BT bulguları, YBÜ yatışı, Servis yatışı oksijen düşüşünü inceledik. Kronik hastalıklardan HT, DM, KKY, KBY ve KAH'nın Taburculuk/Ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu ($p<0,05$); KOAH, Kronik KC Hastalığı, Kanser ve bir immünsüpresan durum varlığının klinik sonlanım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). HT, DM, KAH, KOAH, KKC, Kanser, Demans, SVO gibi komorbid durumların yanında ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve obezitenin Covid-19 için ağır seyirle ve mortalite riskinde artışla ilişkili faktörler olarak değerlendirildiği bilinmektedir. Biz çalışmamızda Demans, SVO, sigara kullanımı ve obezite bilgilerine geriye dönük incelediğimiz hasta verilerinde bu bilgilere sahip hasta sayısı yeterli olmadığı için yer verilmedi. SARS-CoV-2 enfeksiyonlu toplam 13 çalışma ve 3027 hastanın incelendiği bir derlemeden elde edilen sonuçlara göre kritik / ölümlü hastalarda hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve solunum hastalığı gibi altta yatan hastalıkların oranı kritik olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. 65 yaş üstü, sigara içen erkek olgularda hastalık ağır seyretmiş ve ölüm riskinde artış görülmüştür [129]. Çok merkezli, 1305 kişinin dahil edildiği bir çalışmada HT, KKY, KBY, KAH bizim çalışmamızda olduğu gibi sonuç üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu çalışmada Kronik KC hastalığı, DM, immünsüpresan durum için istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirtilmemiştir ($p>0,05$) [130].

Bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak; Covid-19 hastalarında başta diyabet ve ileri yaş olmak üzere eşlik eden hastalıkların mortalite riskini arttırdığını gösteren bir çalışmada da kan grupları ile ölüm riski arasında ilişki bulunamamıştır [131]. Bizim çalışmamızda da kan gruplarına göre diyabetli hastaların dağılımı ve kan grupları arasında DM varlığı arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çin’de 2108 Covid-19 hastasından elde edilen verilere göre diyabet prevalansı 10.3% ve ortalama yaş ise 49.6 olarak bildirilmiştir. 2013 yılında Çin’deki ülke çapında diyabet prevalansı genel olarak % 10,9 ve 40-59 yaşları arasında % 12,3 idi [132]. Diyabetli hastalarda hiperglisemi ve insülinopeni, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının sentezi azalır, konağın hümmoral bağışıklık sisteminde işlevsel bozukluk meydana gelir. Ayrıca metabolik bozukluklar, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarını bozarak bağışıklık tepkisini azaltır. Kulcsar ve arkadaşları tarafından oluşturulan bir fare modelinde, yüksek yağlı diyet ile tip 2 DM indüklenmiş ve insan dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) ekspresyonu ile fareler, MERS-CoV için duyarlı hale gelmişlerdir. Bu çalışmada diyabetik farelerin daha az inflamatuvar monosit/makrofaj ve sitokine sahip olduğu ve bu durumun MERS hastalarında immün yanıtın bozulmasına, sonuç olarak uzamış ve şiddetli akciğer patolojisine neden olduğu bildirilmiştir [133]. Diyabetik hastalardaki mikroanjyopatik değişiklikler solunum yollarında gaz değişimi ve akciğer kompiyansını azaltmakta ve FVC ile FEV1’de belirgin azalmaya neden olmaktadır [134]. Mevsimsel influenza boyunca diyabetik hastaların ciddi hastalık geçirme ve hospitalizasyon risklerinin sağlıklı gruba göre altı kat, pnömoni komplikasyonları nedeniyle ölüm risklerinin üç kat fazla olduğu belirtilmektedir [135].

Bir çalışmada kanser hastalarının içerisinde Prostat Ca nedeniyle Anti-Androjen kullanan hastalarda, diğer onkoloji hastalarına göre hastalığa yakalanma ve mortalite oranı düşük tespit edilmiştir. Bu durum Prostat Ca hastalarında kullanılan Anti-Androjen ilaçların, SARS-COV-2 patogeneğinde rol alan, vücutta akciğerler ve prostat dokusunda bulunan bir proteaz olan TMPRSS2 ekspresyonunu azaltmasına bağlanmıştır (reseptör down regülasyon). TMPRSS2 transkripsiyonu Androjen kontrolünde gerçekleştiği için Androjen baskılayıcı tedavi SARS-COV-2 enfeksiyonu riskini düşürdüğü belirtilmiştir [136, 137]. Önceki çalışmalardan elde edilen verilerde proton pompası inhibitörlerinin rotavirüs, influenza virüsü, norovirüs ve Orta Doğu solunum koronavirüs enfeksiyonları için bir risk faktörü olduğu ve akut gastroenterit riski ile ilişkisi ortaya koyulmuştur. Dünya üzerinde en sık kullanılan ilaçlardan olan PPI’lar sadece endikasyonu olan hastalar için etkili en düşük doz en kısa süre prensibinde kullanılmasını tavsiye eden ve klinisyenin PPI tedavisinin olası riski ile tedaviden beklenen yarar arasındaki dengeyi sağlamanın önemini vurgulayan çalışmalar da literatürde yer almaktadır [138]. Biz çalışmamıza hastaların kullandığı

ilaçları dahil etmedik ve kanser hastalarını kanser var/yok olarak değerlendirdik. Prostat Ca gibi kanser türleri, kronik ve sık kullanılan ilaçların klinik seyir üzerindeki etkilerini göz ardı etmiş olduk. Bu etkilerin de göz önünde bulundurulduğu daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim sonuçlarımızda; Nötrofil/lenfosit oranı (NLR)>3 olan, BT bulguları Covid-19 ile uyumlu olan, YBÜ yatışı olan ve servis yatışı oksijen düşüşü (olan bireyler istatistiksel olarak anlamlı olarak ölen hastalarda daha fazla oranda görülmüştür ($p<0,05$). Yüksek NLR inflamasyona bağlı artan nötrofil sayısı ve/veya AC'deki lenfosit sekestrasyonu, immün nedenli lenfosit yıkımı, kemik iliği ve timüs supresyonu veya apoptozise bağlı olarak azalan lenfosit sayısına bağlı olabilir. Önceki çalışmalar lenfopeniyi SARS-CoV-2 için kötü prognoz prediktörü olarak değerlendirmişlerdir. Covid-19 tanılı hastalarda yüksek NLR değerinin ölüm riskinde artış ve ciddi seyirle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [139]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek NLR değeri hastalığın ağır geçeceğinin habercisi olabilir.

Çalışmaya alınan bireylerin CCI, satürasyon düşüklüğü, Toraks Bt bulguları, Ateş yüksekliği, Lenfopeni varlığı ve Kan gruplarının A grubu referans alınarak Taburculuk-Ölüm ve YBÜ yatışı durumuna etkisini iki durumlu lojistik regresyon analizi kullanılarak inceledik. Kronik hastalıkların tek tek sonuç üzerine etkilerini inceledikten sonra kurduğumuz iki durumlu lojistik regresyon analizinde CCI'den yararlandık. Covid-19 için bağımsız risk faktörleri olan ileri yaş ve komorbidite yükünü özetleyen CCI komorbid hastalıklardan ölüm riskini tahmin etmek için doğrulanmış bir yöntemdir [130]. Yaş değişkeni ve eşlik eden kronik hastalıkları puanlayarak bir skor elde edip bu skoru karşılaştırdık. CCI'deki her bir artışın ölüm ihtimalini %40 arttırdığını bulduk ($p<0,05$ ve OR:1,40). Covid-19 hastaları arasında da mortalite olasılığının öngörülmesinde CCI'den faydalanılabilir.

Çalışmamızda A kan grubunun kötü sonuçla ilişkilendirildiği literatür bilgilerinden yola çıkarak; sonuç üzerine etki edebilecek faktörlerle birlikte kan gruplarının A kan grubuna göre Taburculuk/Ölüm oranlarında anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadığını iki durumlu lojistik regresyon analizi ile inceledik. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamasak da O kan grubunda A kan grubuna göre ölüm riskinde azalma görüldüğü bulunmuş olup klinik olarak anlamlı olabilir ($p>0,05$).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Covid-19 Hastalığı ve ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. SARS-Cov-2 bulaşıcılığında, A kan grubunun yüksek riske ve AB kan grubunun düşük riske sahip olduğunu saptadık.

Kan gruplarının (A, B, AB, O) Ateş yüksekliği, Satürasyon düşüklüğü ve BT bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

ABO kan gruplarının (A, B, AB, O) YBÜ yatışları ve Taburculuk/Ölüm üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik. Ancak O kan grubuna sahip bireylerin %6'sında YBÜ yatışı ihtiyacı gözlemledik ve kan grupları arasında en az YBÜ ihtiyacı oluşma riskini O kan grubunda saptadık. Ayrıca YBÜ yatışları açısından O/NonO karşılaştırmasında da O kan grubunda daha az YBÜ yatışı olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Satürasyon düşüklüğü açısından kan gruplarının (A, B, AB, O) kıyaslanmasında fark bulamasak da O/NonO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit ettik. O kan grubunda daha az satürasyon düşüklüğü gözlemledik. Bu sonuçlar, O kan grubuna sahip bireylerin tromboembolik hastalık riskinin düşük olması, hem Anti-A hem Anti-B antikora sahip olması ve düşük furin seviyeleri ile ilgili olabilir. Bu mekanizmalar viral yükü düşürüp, viral klirensi kolaylaştırarak sitokin fırtınası ve ARDS'yi önlemede etkili olabilir.

Şiddetli Covid-19 özellikle alveoler-kapiller bariyeri bozan enflemasyon sonucunda hipoksiye sebep olması ve bu durumun hastalığın şiddetinde kilit rol oynaması ayrıca ABO kan grupları tarafından alveoler-kapiller bariyerin düzenlenip tromboz üzerine etkisi düşünüldüğünde; ABO kan gruplarının, Covid-19 hastalığının geç aşaması olan ARDS veya şiddetli akciğer enfeksiyonunun görüldüğü aşamada etki ettiğini varsayabiliriz. Çalışmamızda O kan grubu ile hastalığa yakalanma riskini

düşük saptamamış olup, O/Non-O kıyaslamasında daha az YBÜ ihtiyacı görülmesini geç aşamadaki bu etki ile açıklayabileceğimizi düşünmekteyiz.

Yaş, WBC, lenfosit, nötrofil sayısı, Crp, Prokalsitonin, D-Dimer, Ferritin, Ldh, Ast, Alt, GFR, Na, Kreatinin ve Üre değerlerinin Taburculuk/Ölüm üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğunu ve kronik hastalıklardan HT, DM, KKY, KAH ve KBY'nin ölen ve taburcu olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğunu tespit ettik.

NLR>3 olan, BT bulguları Covid-19 ile uyumlu, YBÜ yatışı olan ve Servis yatışı sırasında oksijen düşüşü (Sat<93) gözlenen hastalara ölüm gözlenen grupta daha sık olarak rastladık, taburcu olan ve ölen bireyler arasındaki bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

CCI, Satürasyon düşüklüğü, Toraks BT bulguları, Ateş yüksekliği, Lenfopeni varlığı ve Kan gruplarının (A kan grubu referans alınarak) Taburculuk/Ölüm ve YBÜ yatışı durumlarına etkisini ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirdik.

CCI, Satürasyon düşüklüğü, Toraks BT bulguları ve Lenfopeni varlığını Taburculuk/Ölüm üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler olarak gözlemledik ($p<0,05$). CCI'deki her bir artışın ölüm riskini %40 oranında artırdığını tespit ettik. Satürasyon <93 görülen bireylerde 11 kat, Covid-19 ile uyumlu BT bulgusu olanlarda ise yaklaşık 16 kat fazla ölüm riski tespit ettik.

CCI yüksek olmasının, Satürasyon düşüklüğünün, Covid-19 ile uyumlu Toraks BT bulguları olmasının ve Lenfopeni varlığının YBÜ yatışı üzerindeki etkilerini ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk.

İkili lojistik regresyon analizinde ABO kan gruplarının (A kan grubu referans alınarak) YBÜ yatışı ve Taburculuk/Ölüm üzerindeki etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Sonuç olarak klinik sonlanıma potansiyel etki edici faktörlerin birleşik etkisi ile birlikte değerlendirdiğimizde ABO kan gruplarının klinik sonlanım üzerine etki etmediğini tespit ettik.

Birçok farklı mekanizma üzerinden kan grubu Covid-19 ilişkisinin açıklanmaya çalışılması ve sonuç üzerinde etkisi olacak çok fazla parametrenin olması

ABO kan grupları ile Covid-19 ilişkisindeki çelişkili sonuçlara ve ilişkinin net olarak ortaya koyulamamasına sebep olmaktadır. ABO kan grubunun, Covid-19 hastalık şiddetinde ve SARS-Cov-2 bulaşıcılığında rolünün ortaya koyulması için ek çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte biriken kanıtlar, ABO kan grubunun Covid-19 hastalığını belirlemede ve hastalığın şiddetini göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak Covid-19'un seyrinde kronik hastalıklar, yaş gibi kişiye özel faktörler ile uygun tıbbi bakıma zamanında erişme, bulaşta rolü olan davranışsal değişiklikler gibi faktörlerin etkisinin daha baskın olduğu ve ABO kan gruplarının ikincil rol üstlendiğini düşünmekteyiz.

Çalışma modellemelerinin doğru ve kapsamlı kurulduğu, örneklem büyüklüğünün yeterli olduğu, etnik farklılıklar ve ülkeler arası farklılıklar gösteren sağlık hizmetine ulaşma, test alınması, tedavi protokolü, aşılama gibi hastalığın seyrini ve kliniği değiştirebilecek tüm faktörlerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda ABO dağılımının, Anti-ABO antikor seviyelerinin de çalışmada sonucu etkilediği göz ardı edilmemelidir. Ayrıca çalışmamız pandeminin ilk görüldüğü dönemlerdeki hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Pandeminin ilk dönemlerindeki hastane yatış kararı kriterleri zamanla değişmiş olup sonraki dönemlerdeki çalışmaların daha farklı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet* 2020;395(10223):470-3.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433. 2020/03/03. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, Groot RJd, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. 2020.
4. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;91:264-6.
5. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(4):372.
7. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology* 2020;92(4):418-23.
8. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses* 2019;11(1):60.
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. *The Lancet* 2020;395(10224):565-74.
10. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections* 2020;9(1):221-36.
11. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine* 2020;26(4):450-2.

12. BAKANLIĞI TCS. COVID-19(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)GENEL BİLGİLER,EPİDEMİOLOJİ VE TANI. 2020.
13. Xu T, Chen C, Zhu Z, Cui M, Chen C, Dai H, et al. Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020.
14. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology* 2020;77(6):683-90.
15. 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.
16. Desforjes M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2020;12(1):14.
17. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology* 2020;92(6):552-5.
18. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020;26(8):1920.
19. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2020;5(5):434-5.
20. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *Journal of medical virology* 2020;92(6):639-44.
21. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(7):1583-91. doi: 10.3201/eid2607.200885.
22. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology* 2020;30(3):e2107.
23. Tufan A, GÜLER AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020;50(SI-1):620-32.
24. Ayhancı T, Altındış M. COVID-19 İmmünopatogenezi ve Sitokin Fırtınası.

25. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature* 2020;579(7798):270-3.
26. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2004;203(2):631-7.
27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020;395(10234):1417-8.
28. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research* 2020.
29. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020:110195.
30. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(2):208-14. 2014/07/30. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.090.
31. Yip M, Leung H, Li P, Cheung C, Dutry I, Li D, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med J* 2016;22(3 Suppl 4):25-31.
32. Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, Phi NC, Long HT, Van Ban V, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Human immunology* 2009;70(7):527-31.
33. Tu X, Chong WP, Zhai Y, Zhang H, Zhang F, Wang S, et al. Functional polymorphisms of the CCL2 and MBL genes cumulatively increase susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Journal of Infection* 2015;71(1):101-9.
34. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases* 2020;221(11):1762-9. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
35. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology* 2020;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685.
36. Yang C, Qiu X, Zeng Y, Jiang M, Fan H, Zhang Z. Coronavirus disease 2019: a clinical review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2020;24(8).

37. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Research* 2020;30(5):367-9.
38. 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. *The lancet* 2020.
39. 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. *The lancet* 2020;395(10229):1054-62.
40. 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.
41. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine* 2020.
42. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2020;36(7):e3319.
43. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojas C. Ferritin levels and COVID-19. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2020;44:e72.
44. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2020.
45. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 2020;395(10223):514-23.
46. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92(6):577-83. 2020/03/13. doi: 10.1002/jmv.25757.
47. 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.
48. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2020;39(6):1011-9. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z.

49. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung K, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020.
50. Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2020.
51. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature Medicine* 2020;26(7):1037-40. doi: 10.1038/s41591-020-0916-2.
52. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases* 2020.
53. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2020;10(7):821-31. doi: 10.1002/alr.22592.
54. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin L, Prestinari F, Cogliardi A, Provero M, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020.
55. Diseases JNioI. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases. 2020.
56. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S-i, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine* 2020.
57. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2020.
58. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Laboratory Investigation* 2020;100(6):794-800. doi: 10.1038/s41374-020-0431-6.
59. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences* 2020;63(3):364-74.
60. Jurisic V, Radenkovic S, Konjevic G. The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects. *Advances in Cancer Biomarkers*. Springer; 2015: p. 115-24.
61. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine* 2020;382(18):1708-20.

62. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases* 2020.
63. Ling W. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine et maladies infectieuses* 2020.
64. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of medical virology* 2020.
65. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet* 2020;395(10223):497-506.
66. 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):507-13.
67. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *Jama* 2020;324(8):799-801. 2020/07/24. doi: 10.1001/jama.2020.13372.
68. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620938149. 2020/07/18. doi: 10.1177/1076029620938149.
69. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;18(7):1747-51. doi: 10.1111/jth.14854.
70. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 2020;510:475-82. 2020/08/18. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.019.
71. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17(6):701-9. 2020/04/14. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
72. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):425-34. 2020/02/24. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
73. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;296(2):E32-e40. 2020/02/27. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

74. Fatima S, Ratnani I, Husain M, Surani S. Radiological Findings in Patients with COVID-19. *Cureus* 2020;12(4):e7651-e. doi: 10.7759/cureus.7651.
75. (IDSA) IDSoA. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. 2020.
76. COVID-19 IDSoAGotDo. 2020.
77. Prevention. CfDCa. Overview of Testing for SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> (Accessed on September 21, 2020).
78. Cohen PA, Hall L, John JN, Rapoport AB. The early natural history of SARS-CoV-2 infection: Clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020 Elsevier; p. 1124-6.
79. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek W-K, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Eurosurveillance* 2020;25(16):2000508.
80. UPTODATE. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Diagnosis, Specific diagnostic techniques. 2020.
81. WHO. Antigen Detection in the Diagnosis of Sars-CoV-2 Infection Using Rapid Immunoassays 2020.
82. Calucho E. Lateral flow devices for COVID-19-related biomarkers. *Biosensors for pandemics* May 06, 2020 2020:29.
83. Altındış M, Toptan H. SARS CoV 2 Laboratuvar Tanısı.
84. Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J, et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia in France. *Radiology*;0(0):202568. doi: 10.1148/radiol.2020202568.
85. Rodrigues J, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist-A British society of Thoracic Imaging statement. *Clinical radiology* 2020;75(5):323-5.
86. Dennie C, Hague C, Lim RS, Manos D, Memaury BF, Nguyen ET, et al. The Canadian Society of Thoracic Radiology (CSTR) and Canadian Association of Radiologists (CAR) Consensus Statement Regarding Chest Imaging in Suspected and Confirmed COVID-19. *Can Assoc Radiol J* 2020.
87. Plesner LL, Dyrberg E, Hansen IV, Abild A, Andersen MB. Billeddiagnostiske fund ved COVID-19. *Ugeskr Læger* 2020;182:V03200191.
88. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *Mass Medical Soc*, 2020.

89. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest* 2020.
90. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296(2):E115-E7. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
91. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *American Journal of Roentgenology* 2020;214(6):1280-6.
92. Radiology ACo. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. 2020.
93. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.07.15.20151852. doi: 10.1101/2020.07.15.20151852.
94. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980.
95. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo YS, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj* 2020;370:m3379. 2020/09/06. doi: 10.1136/bmj.m3379.
96. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020. 2020/05/24. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
97. Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) ve Akciğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler. *Eurasian Journal of Pulmonology* 2020.
98. YAVUZ SŞ, Serhat Ü. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020;50(3):611.
99. Health NIo. COVID-19 Treatment Guidelines. 2020.
100. Pendu JL, Breiman A, Rocher J, Dion M, Ruvoën-Clouet N. ABO Blood Types and COVID-19: Spurious, Anecdotal, or Truly Important Relationships? A Reasoned Review of Available Data. *Viruses* 2021;13(2):160.
101. Dean L, Dean L. Blood groups and red cell antigens: NCBI Bethesda, Md, USA; 2005.
102. Deleers M, Breiman A, Daubie V, Maggetto C, Barreau I, Besse T, et al. Covid-19 and blood groups: ABO antibody levels may also matter. *International Journal of Infectious Diseases* 2021;104:242-9.

103. Segal JP, Mak JW, Mullish BH, Alexander JL, Ng SC, Marchesi JR. The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2020;13:1756284820974914.
104. Mäkituokko H, Lahtinen SJ, Wacklin P, Tuovinen E, Tenkanen H, Nikkilä J, et al. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC microbiology* 2012;12(1):1-12.
105. Gampa A, Engen PA, Shobar R, Mutlu EA. Relationships between gastrointestinal microbiota and blood group antigens. *Physiological genomics* 2017;49(9):473-83.
106. Hakyemez IN, DURDU B, Bolukcu S, Aslan T. Evaluation of the relationship between ABO/Rh blood groups and severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Viral Hepatit Dergisi* 2016;22(1).
107. Chakrani Z, Robinson K, Taye B. Association Between ABO Blood Groups and *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis. *Scientific reports* 2018;8(1):1-11.
108. Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10(1):e034114. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034114.
109. Wu B-B, Gu D-Z, Yu J-N, Yang J, Shen W-Q. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution* 2020;84:104485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104485>.
110. Yanasik M, Tunc T, Huslu M, Besisik SK. The Overall Distribution of ABO and Rh (D) Groups in The Most Populous City Istanbul as Representing the Complex Ethnicity of Turkey. *Medical Journal of Bakirkoy* 2020;16(4).
111. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases* 2020.
112. Zietz M, Tatonetti NP. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *MedRxiv* 2020.
113. Göker H, Karakulak EA, Demiroğlu H, Ceylan ÇMA, Büyükaşık Y, Inkaya AÇ, et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turkish journal of medical sciences* 2020;50(4):679-83.
114. Almadhi MA, Abdulrahman A, Alawadhi A, Rabaan AA, Atkin S, AlQahtani M. The effect of ABO blood group and antibody class on the risk of COVID-19 infection and severity of clinical outcomes. *Scientific reports* 2021;11(1):1-5.
115. Liu Y, Häussinger L, Steinacker JM, Dinse-Lambracht A. Association between the dynamics of the COVID-19 epidemic and ABO blood type distribution. *Epidemiology & Infection* 2021;149.

116. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain J-G, Chou C-F, Ruvoën-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology* 2008;18(12):1085-93.
117. Ellis PJI. Modelling suggests ABO histo-incompatibility may substantially reduce SARS-CoV-2 transmission. *Epidemics* 2021;35:100446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2021.100446>.
118. Storry J, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology* 2009;25(2):48.
119. Bai Y, Yan Z, Murray EJ. Systematic review of the association between ABO blood type and COVID-19 incidence and mortality. *medRxiv* 2021:2021.04.20.21255816. doi: 10.1101/2021.04.20.21255816.
120. AbdelMassih AF, Mahrous R, Taha A, Saud A, Osman A, Kamel B, et al. The potential use of ABO blood group system for risk stratification of COVID-19. *Medical hypotheses* 2020;145:110343.
121. Li S, Xu R-X, Guo Y-L, Zhang Y, Zhu C-G, Sun J, et al. ABO blood group in relation to plasma lipids and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2015;25(4):411-7.
122. Stowell SR, Stowell CP. Biologic roles of the ABH and Lewis histo-blood group antigens part II: thrombosis, cardiovascular disease and metabolism. *Vox sanguinis* 2019;114(6):535-52.
123. Kiechl S, Paré G, Barbalic M, Qi L, Dupuis J, Dehghan A, et al. Association of variation at the ABO locus with circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble P-selectin, and soluble E-selectin: a meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2011;4(6):681-6.
124. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *European journal of preventive cardiology* 2020;27(13):1436-7.
125. Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 working group. *Vox Sanguinis*;n/a(n/a). doi: <https://doi.org/10.1111/vox.13076>.
126. Boudin L, Janvier F, Bylicki O, Dutasta F. ABO blood groups are not associated with the risk of acquiring SARS-CoV-2 infection in young adults. *Haematologica* 2020;105(12).
127. Solhpour A, Jafari A, Pourhoseingholi MA, Soltani F. Corona Covid-19 virus and severe hypoxia in young patients without underlying disease: High prevalence rate with blood group A. *Trends in Anaesthesia & Critical Care* 2020.

128. Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(7):2657.
129. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2020.
130. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of internal medicine* 2020;288(4):469-76.
131. Badedi M, Makrami A, Alnami A. Co-morbidity and blood group type risk in coronavirus disease 2019 patients: A case-control study. *Journal of Infection and Public Health* 2021;14(4):550-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.035>.
132. Fadini G, Morieri M, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinological Investigation* 2020:1.
133. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight* 2019;4(20).
134. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes research and clinical practice* 2020:108142.
135. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of public health research* 2016;5(3).
136. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n= 4532). *Annals of Oncology* 2020.
137. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020;83(1):308-9.
138. Charpiat B, Bleyzac N, Tod M. Proton Pump Inhibitors are Risk Factors for Viral Infections: Even for COVID-19? *Clin Drug Investig* 2020:1-3. 2020/08/12. doi: 10.1007/s40261-020-00963-x.
139. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases* 2020;71(15):762-8.