

COVID-19'lu Hastalardaki Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Pandemi Bir Merkez Olan Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi

Evaluation of Prognostic Factors in Patients with COVID-19: Ankara City Hospital Experience as a Pandemic Center

Emrah SALMAN¹, Nevreste ÇELİKBİLEK², Birsen ÖZDEM², Sibel GÖKAY², Sibel AYDOĞAN², Fisun KIRCA², Alparslan TOYRAN², Reyhan BİLİCİ SALMAN³, Bedia DİNÇ²

1 Ankara Şehir Hastanesi, Temel İmmünoloji, Ankara, Türkiye

2 Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

3 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Emrah SALMAN

Ankara Şehir Hastanesi, Temel İmmünoloji, Ankara, Türkiye
emrahsalman85@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Ocak 27, 2021
Kabul tarihi / Accepted : Şubat 25, 2021
Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf:
Cite this article as:
Salman E, Çelikbilek N, Özdem B, Gökay S, Aydoğan S, Kırca F, Toyran A, Bilici Salman R, Dinç B.
COVID-19'lu Hastalardaki Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Pandemi Bir Merkez Olan Ankara Şehir Hastanesi Deneyimi.
Akd Tıp D 2022; 8(1):9-15.

Emrah Salman
ORCID ID: 0000-0002-5293-0803
Nevreste Çelikbilek
ORCID ID: 0000-0001-6245-5383
Birsen Özdem
ORCID ID: 0000-0001-8714-7117
Sibel Gökay
ORCID ID: 0000-0002-8303-901X
Sibel Aydoğan
ORCID ID: 0000-0001-8820-032X
Fisun Kırca
ORCID ID: 0000-0003-0959-9091
Alparslan Toyran
ORCID ID: 0000-0002-0218-4881
Reyhan Bilici Salman
ORCID ID: 0000-0002-2523-1695
Bedia Dinç
ORCID ID: 0000-0001-8318-2556

ÖZ

Amaç:

Klinik serviste ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19'lu hastalarda temel klinik karakteristikler ve laboratuvar indekslerini sistematik olarak analiz ederek erken dönemde hastalığın olası seyri hakkında ön görüde bulunabilmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Bu retrospektif, tek merkezli çalışma 1 Nisan ile 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Hastalar serviste ve yoğun bakımda takip edilen olmak üzere ikiye ayrıldı ve klinik veriler iki grup arasında karşılaştırıldı. Yoğun bakımdaki COVID-19 hastaları için bağımsız erken prediktörleri tanımlamak için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İnterlökin-6'nın yoğun bakımda yatışı öngörmesinde tanınal değerinin olup olmadığının belirlenebilmesi için ROC analizi yapıldı.

Bulgular:

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre artan yaş (Odds oranı [OR] 1,1;%95 güven aralığı [GA] 1,06–1,14; p<0,001), lenfosit sayısının düşüklüğü (OR= 0,1;%95 GA 0,03–0,30; p<0,001) ve yüksek interlökin 6 düzeyleri (OR= 1,01;%95 GA 1,00–1,02; p<0,001) bağımsız olarak yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalarda önemli prediktörlerdendir. ROC eğrisinin altındaki alan 0,89 (%95 GA 0,85-0,94; p<0,001), sınır değer >19,85 pg/ml olarak tespit edildi.

Sonuç:

İleri yaş, lenfopeni ve yüksek interlökin 6 düzeyleri olan erken COVID-19'lu hastalarda progresyon daha ileri olup bu hastalar daha çok yoğun bakımda izlenmektedir. Eğer bir hasta bu üç kriterden birine sahipse hastalık sürecinin sürveyansı ve yoğun bakım önceliği artmaktadır. Kritik hastaların erken tespiti, COVID-19 salgınıyla mücadelede işleri kolaylaştıracaktır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SARS-CoV-2, Lenfopeni, İnterlökin-6, Tek değişkenli analiz, Çok değişkenli analiz

ABSTRACT

Objective:

Aim of the study was to analyze systematically the basic clinical characteristics and laboratory indexes in patients with COVID-19 followed in clinical service and intensive care, and to predict the possible course of the disease in the early period.

Methods:

This retrospective, single-center study was conducted between April 1 and May 31, 2020 at Ankara City Hospital. The patients were divided into two groups: one received ordinary care, the other intensive therapy, and the clinical data were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed to identify independent early predictors for COVID-19 in patients independently hospitalized in intensive care. ROC analysis was performed to determine whether interleukin-6 has a diagnostic value in predicting hospitalization in intensive care.

Results:

Multivariable logistic regression analysis found that increasing age (adjusted odds ratio [OR], 1,1; 95% confidence interval [CI]; 1,06-1,14; $p<0,001$), lymphopenia (OR, 0,1; 95% CI: 0,03-0,30; $p<0,001$) and high levels of interleukin-6 (OR, 1,01; 95% CI: 1,00-1,02; $p<0,001$) were the important predictors of COVID-19 independently hospitalized in intensive care. The area under ROC curve of interleukin-6 was 0,89 [95% CI 0,85-0,94; $p<0,001$] and cut-off value was $>19,85$ pg/ml.

Conclusion:

Progression is more advanced in patients with early COVID-19 with increasing age, lymphopenia and high interleukin 6 levels, and these patients are mostly followed in intensive care. If a patient has one of these three criteria, surveillance of the disease process and intensive care priority increases. Early identification of critical patients will make things easier in tackling the COVID-19 outbreak.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Lymphopenia, Interleukin-6, Univariate analysis, Multivariate analysis

GİRİŞ

Koronavirüsler zarflı, pozitif polariteli, tek iplikli RNA virüsleridir (1). Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde kökeni bilinmeyen pnömoni olgularının saptanmasından kısa süre sonra etkenin yeni bir koronavirüs olduğu saptanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığa "coronavirus disease-2019 (COVID -19)" adını vermiştir. Kısa süre sonra virüsün adı "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak tanımlandı (2,3). SARS-CoV-2 özellikle de yaşlı ve komorbiditeleri (diyabet, obezite, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık) olan hastalarda önemli akciğer inflamasyonu, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), kardiyak ve renal hasara yol açmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı efektif bir immun yanıt COVID-19'un rezolüsyonunda önemlidir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar hastalığın şiddeti ile dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler ve immün sistemin hücreleri arasında önemli bir ilişki olduğunu gösterdi (4). Virüs yayılımı ve viral replikasyonun sınırlanması, inflamasyon ve enfekte hücrelerin temizlenmesi için çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin yapımı ve CD4/CD8+T hücrelerin aktivasyonunu kapsayan antiviral tepkiler önemlidir (5,6).

Virüs tarafından oluşturulan doku hasarı proinflamatuvar granülositler ve makrofajların da katılımıyla interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı artışına yol açar. Bu durum makrofaj aktivasyon sendromu veya sekonder hemofagositik lenfositosis olarak da adlandırılan sitokin fırtınasına neden olur (7). Vasküler permeabilite artışı, çoklu organ yetmezliği ve ölüm için artmış riskler ile karakterizedir. C-reaktif protein (CRP) hem akut hem de kronik inflamasyonda yaygın olarak kullanılan inflamasyon belirteçlerindedir. Serum CRP düzeyleri inflamasyon ve doku hasarını gösteren çeşitli hastalıkların seyri sırasında artabilmektedir (8).

Çalışmanın amacı klinik serviste ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19'lu hastalarda temel klinik karakteristikler ve laboratuvar indekslerini sistematik olarak analiz ederek erken dönemde hastalığın olası seyri hakkında ön görüde bulunabilmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu retrospektif, tek merkezli çalışma 1 Nisan ile 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmamıza COVID-19 tanısı almış, oksijen desteği olmadan sadece gözlem amaçlı serviste yatan ve yoğun bakıma alınmayan 300 hasta ve oksijen desteği olan ve yoğun bakıma alınan 66 hasta alındı. Laboratuvar testleri tüm hastalar için hastanemize başvuru sırasında alınan ilk PCR testi pozitifliğinden sonra alınan numunelerin sonucudur.

Hastaneye başvuruları sırasında alınan nazofarengeal ve orofarengeal örneklerinde SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleri pozitif bulunan 366 yatan hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. IL-6 düzeyleri istenmemiş olan hastalar, hospitalizasyon sırasında akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalar, PCR konfirmasyonu olmayıp da klinik olarak COVID-19 tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Veriler elektronik hasta kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Çalışma protokolü Ankara Şehir Hastanesi etik kurulunca onaylanmıştır (E1-20-776). Araştırma yayın etiğine ve Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu aracılığıyla onaylandı (Tarih: 19.05.2020 ve Karar No: Emrah Salman 2020-05-17T19_36_58.xml).

Nazofarengeal ve orofarengeal örneklerde SARS-CoV-2 saptanması Real Time Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) metodu ile RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) genini hedef olarak gerçekleştirildi. Steril rayon veya dakron uçlu eküvyon çubuğu nazofarengeal ve orofarengeal örnekleri almak için kullanıldı. Örnek alımı tamamlandıktan sonra eküvyon uçları 2 ml'lik steril viral taşıma besiyerine aktarıldı. Örnek alımından en geç 12 saat içerisinde örnekler moleküler viroloji laboratuvarına ulaştırıldı. RNA izolasyonu Bi-Speedy viral nükleik asit izolasyon kitiyle (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. PCR işlemi Bio-Speedy COVID-19 RT-qPCR saptama kiti (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ile Rotor-Gene Q cihazında (Qiagen,

Hilden, Almanya) gerçekleştirildi. Eşik döngü sayıları (Ct) 40 'dan az olanlar pozitif olarak değerlendirildi. CRP düzeyi (normal değeri<0,005 g/L) BNII nefelometre cihazı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile ölçüldü. IL-6 düzeyi (normal değeri <3,4 pg/mL) elektrokemilüminesans yöntemi ile Immulite 2000 cihazı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile ölçüldü. Sistemik immün-inflamasyon indeksi nötrofil ve platelet sayısının çarpımının lenfosit sayısına oranlanmasıyla saptanmaktadır ve hücrelerin düzeyi Siemens Advia 2120i cihazı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı demografik ve laboratuvar veriler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel açıdan anlamlı olan veriler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çoklu regresyon analizinde backward LR yapılmıştır. İnterlökin-6'nın yoğun bakım hastalarının öngörülmesinde tanısız karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile incelendi. İstatistiksel analizlerde p < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 203'ü (%55,5) erkek hastalardı. Hastaların yaş ortalaması 45,9 idi.

Klinik serviste yatan hastaların yaş ortalaması 40,6 iken yoğun bakımda yatan hastaların yaş ortalaması 70'ti. (p <0,001). Yoğun bakımdaki hastaların 36'sı entübe olup bunlardan da 30'u vefat etmiştir. Sigara kullanan hasta sayısı 31'di (%8,5). En çok görülen komorbidite %12,8 ile hipertansiyon(HT) iken diyabetes mellitus(DM) %3,8, koroner arter hastalığı(KAH) %1,9, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) %1,4, kronik böbrek hastalığı (KBH)% 1,6 ve astım %1,9'du. İleri yaş, sigara kullanımı, nötrofil sayısının yüksekliği, lenfosit sayısının düşüklüğü, nötrofil lenfosit oranının (NLR) yüksekliği, CRP'nin yüksekliği, IL-6'nın yüksekliği, ferritinin yüksekliği, albüminin yüksekliği, prokalsitoninin yüksekliği, D-dimerin yüksekliği, LDH'nin yüksekliği, fibrinojenin yüksekliği, protrombin zamanının yüksekliği ve AST'nin yüksekliği yoğun bakımda yatan hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001; 0,03; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001) ayrıca platelet sayısının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,16) (Tablo I).

Tablo I. COVID-19'lu hastaların hastaneye başvuru sırasındaki demografik ve laboratuvar bulguları

	Serviste yatan hastalar n=300 Ort.±s.s./Medyan/n%	Yoğun bakımda yatan hastalar n=66 Ort.±s.s./Medyan/n%	p
Yaş, yıl	40,6±17,9	70±12,3	<0,001 ¹
Yaş grubu			
1-19	%7,9		
20-29	%15,3		
30-49	%35,5		
50-59	%13,4		
60-80	%23,5		
>80	%4,4		
Cinsiyet			
Kadın	140 (%46,7)	23 (%34,8)	0,08 ^{X2}
Sigara kullanımı	21 (%7)	10 (%15,2)	0,03 ^{X2}
Beyaz küre sayısı, x10 ⁹ /L	5,32 (4,20-6,46)	6,84 (5,07-10,11)	<0,001 ^m
Nötrofil sayısı, x10 ⁹ /L	2,96 (2,17-4,13)	5,00 (3,14-7,92)	<0,001 ^m
Lenfosit sayısı, x10 ⁹ /L	1,49 (1,05-1,90)	0,72 (0,46-1,02)	<0,001 ^m
NLR	2,02 (1,30-3,31)	7,88 (4,79-11,38)	<0,001 ^m
Platelet sayısı, x10 ⁹ /L	231 (184-282)	206 (140,75-290)	0,16 ^m
SH	462,8 (295,1-806,1)	1761,2 (976,5-3089,2)	<0,001 ^m
CRP, mg/L	6,14 (1,65-27,4)	110,5 (49,12-173,75)	<0,001 ^m
IL-6, pg/mL	7,28 (3,90-14,75)	62,40 (34,72-151,75)	<0,001 ^m
Ferritin, µg/L	108 (33,8-229,77)	450 (202,55-874,9)	<0,001 ^m
Albümin, g/L	44 (41-46)	35 (30,25-40,4)	<0,001 ^m
Prokalsitonin, µg/L	0,03 (0,03-0,05)	0,21 (0,06-0,76)	<0,001 ^m
D-dimer, mg/L	0,35 (0,19-0,64)	1,5 (0,30-4,43)	<0,001 ^m
LDH, U/L	214 (179-264,7)	356 (218-486,5)	<0,001 ^m
Fibrinojen, g/L	3,18 (2,54-4,07)	4,58 (3,72-5,73)	<0,001 ^m
Protrombin zamanı, sn	12,2 (11,6-12,83)	13,5 (12,4-15,2)	<0,001 ^m
ALT, U/L	23 (17-36)	28 (17,5-49,5)	0,067 ^m
AST, U/L	21 (16-30)	45 (25,5- 104,8)	<0,001 ^m

Klinik serviste yatan hastalarda lenfopeni görülme oranı %11 iken yoğun bakım hastalarında lenfopeni görülme oranı %86,3'tü. Klinik serviste yatan hastalarda trombositopeni görülme oranı %10 iken yoğun bakım hastalarında trombositopeni görülme oranı %30,3'tü.

Bu iki grup komorbidite açısından karşılaştırıldığında; HT varlığı yoğun bakım hastalarında %33,3 (n= 22) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). DM varlığı yoğun bakım hastalarında %9,1 (n= 6) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). KOAH varlığı yoğun bakım hastalarında %6,1 (n= 4) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). KBH varlığı yoğun bakım hastalarında %6,1 (n=4) ile daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Bu iki grup arasında yoğun bakım hastalarında astım varlığı (%14,3) daha yüksek saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır(p=0,63) ayrıca yoğun bakım hastalarında KAH varlığı (%3) daha yüksek saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0,61) (Tablo II).

Tablo II. COVID-19'lu hastaların komorbidite durumları

	Serviste yatan hastalar n(%)	Yoğun bakımda yatan hastalar n(%)	p
Ek hastalık varlığı	41 (%13,7)	31 (%47)	<0,001
HT varlığı	25 (%8,3)	22 (%33,3)	<0,001
DM varlığı	8 (%2,7)	6 (%9,1)	<0,001
KAH varlığı	5 (%1,7)	2 (%3)	0,61
KOAH varlığı	1 (%0,3)	4 (%6,1)	0,004
KBH varlığı	2(%0,7)	4 (%6,1)	0,01
Astım varlığı	6 (%2)	1 (%14,3)	0,63

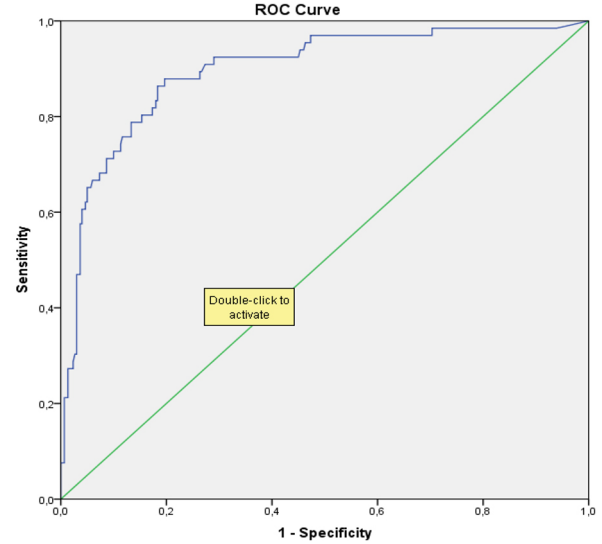
COVID-19 tanısı almış hastaların hastalığını ağır seyretmesi için olası prediktörleri ön görmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre artan yaş (Odds oranı [OR] 1,1;%95 güven aralığı [GA] 1,06–1,14; p<0,001), lenfosit sayısının düşüklüğü (OR=0,1;%95 GA 0,03–0,30; p<0,001) ve yüksek IL-6 düzeyleri (Odds oranı [OR] 1,01;%95 güven aralığı [CI] 1,00–1,02); p<0,001 bağımsız olarak yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalarda önemli prediktörlerdendir (Tablo III).

Tablo III. COVID-19 hastalığı ile ilişkili risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli model			Çok değişkenli model		
	OR	%95 güven aralığı	p	OR	%95 güven aralığı	p
Yaş, yıl	1,11	1,08-1,14	<0,001	1,10	1,06-1,14	<0,001
Sigara kullanımı	2,37	1,06-5,31	0,03			
Beyaz küre sayısı, x10 ⁹ /L	1,02	0,98-1,05	0,212			
Nötrofil sayısı,x10 ⁹ /L	1,26	1,15-1,38	<0,001			
Lenfosit, sayısı,x10 ⁹ /L	0,04	0,01-0,10	<0,001	0,10	0,03-0,30	<0,001
NLR	1,31	1,20-1,42	<0,001			
SII	1,001	1,001-1,001	<0,001			
CRP, mg/L	1,02	1,01-1,02	<0,001			
IL-6, pg/mL	1,02	1,01-1,03	<0,001	1,01	1,00-1,02	<0,001
Ferritin, µg/L	1,002	1,002-1,003	<0,001			
Albümin, g/L	0,75	0,70-0,80	<0,001			
Prokalsitonin,µg/L	1,59	1,17-2,14	0,003			
D-dimer, mg/L	1,01	0,99-1,03	0,212			
LDH, U/L	1,00	1,007-1,012	<0,001			
Fibrinojen, g/L	0,99	0,98-1,01	0,802			
Protrombin zamanı, sn	1,01	0,98-1,05	0,244			
AST, U/L	1,02	1,01-1,03	<0,001			
Ek hastalık	5,59	3,11-10,04	<0,001			
HT	5,50	2,85-10,59	<0,001			
DM	3,65	1,22-10,90	0,02			
KOAH	19,29	2,12-175,54	0,009			
KBH	9,61	1,72-53,64	0,01			

Kısaltma: OR, tahmini rölatif risk

İnterlökin-6'nın yoğun bakıma yatışın öngörülmesinde tanısız değerinin olup olmadığının belirlenebilmesi için ROC analizi yapıldı. ROC eğrisinin altındaki alan 0,89 (%95 güven aralığı 0,85-0,94; p<0,001), sınır değer 19,85 olarak tespit edildi. Bu sınır değerinde IL-6'nın yoğun bakıma yatışın öngörülmesinde %87,9 sensitivite, %81,3 spesifiteye sahip olduğu görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Yoğun bakıma yatan hastalarda IL-6 düzeylerinin ROC eğrisi

TARTIŞMA

COVID-19'lu hastaların eksponansiyel olarak artışı salgının yoğun olarak seyrettiği ülkelerde sağlık sistemlerine ağır bir yük getirmektedir. Ülkemiz gibi pandeminin ağır seyrettiği ülkelerde COVID-19 mortalitesini azaltmak için akılcı triyaj yapılmasına ihtiyaç vardır. Sonuçta erken evrede klinisyenlere hastalığın ağırlığı hakkında prediktörler sunmak önemlidir. Bu retrospektif kohort çalışmasında, yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalar için bağımsız risk faktörleri ileri yaş, lenfopeni ve yüksek IL-6 düzeyleri olarak belirlendi. İleri yaş için geriatrik yaş sınırı olan 65 yaş ve sonrası kabul edilmiştir.

Önceki pek çok çalışmada COVID-19'lu hastalarda ileri yaşın genç ve orta yaşa göre daha ağır seyrettiği ve mortaliteye yol açtığı bildirilmiştir (9-12). Çalışmamızın sonuçları ileri yaşın yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ayrıca doğrulamıştır. İmmünitenin zayıflaması ve visseral organların kompensatuar fonksiyonlarının azalması SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında neden ağır COVID-19 hastalığına eğilim olmasının nedenlerinden biridir.

Bizim sonuçlarımıza göre lenfopeni hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkilidir. Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19'lu hastalarda akut akciğer hasarının şiddeti ve lenfopeni arasında korelasyon saptanmıştır (21). CD4+ ve CD8+ kaynaklı lenfopeni SARS (13,14), MERS (15) ve respiratuar sinsiyal virüs (16) çeşitli viral enfeksiyonlarda saptanmıştır. Bir çalışmada SARS'ta meydana gelen lenfopeninin artmış çözünür vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) nedeniyle meydana gelen artmış vasküler geçirgenlikten

kaynaklandığı bildirilmiştir (17) ayrıca proptozis (18), T lenfositin üzerine direkt bir sitopatik virüs etkisi (19) veya sitokin fırtınasına bağlı bir kemik iliği supresyonu (20) hipotezleri mevcuttur. Bütün bu verilere rağmen COVID-19'lu hastalarda kesin mekanizma henüz net değildir.

IL-6 akciğer parankiminde alveolar makrofajlar, tip II pnömositler, T lenfositler ve akciğer fibroblastlarını da içeren çeşitli hücrelerde sentezlenir. IL-6 immünolojik ve inflamatuvar yanıtları regüle eden önemli bir sitokindir (22).

IL-6 akciğerlerin inflamasyon durumunu yansıtan bir akut faz reaktanı olup klinik ve deneysel çalışmalarda sepsis ve çeşitli akut organ hasarlarında prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. IL-6'nın plazma ve/veya bronkoalveolar düzeyleri akciğer hasarında erken bir biyobelirteç olarak kullanılır. Uzamış mekanik ventilasyon, organ disfonksiyonları, morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (23,24).

IL-6 enfeksiyonlara ve doku hasarlarına karşı konak savunmasına katkıda bulunur fakat SARS-CoV-2 'ye karşı yanıtta aşırı ve kontrolsüz salınımı akut ağır sistemik bir inflamatuvar yanıt olan sitokin fırtınasına yol açar. Hospitalize COVID-19'lu hastalar arasında yapılan bir dizi çalışmada başvuru sırasındaki yüksek IL-6 düzeyleri, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda takip gibi ağır hastalığa yol açma için artmış risk göstermişlerdir ayrıca bu hastalarda akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliklerde de artış gözlenmiştir (25, 26).

ROC eğrinin altındaki alan IL-6 için 0,89 olarak tespit edildi ve bulunan değer yüksek bir tanısal ayırt ediciliği işaret etmektedir. Ayrıca IL-6'nın 19,85pg/ml sınır değeri için tanısal sensitivitesinin %87,9 ve spesifitesinin %81,3 olmasına dikkat çekmek gerekir. Bu noktadan hareketle IL-6 değeri >19,85 pg/ml olan hastaların büyük olasılıkla yoğun bakıma yatış gerektireceği sonucu çıkmaktadır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmada çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Bu çalışma tek merkezli ve retrospektiftir. Göreceli olarak düşük sayıda hasta ile yapıldığı için klinik serviste yatan ve yoğun bakımda yatan hastalardaki sürekli değişkenler arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır ve analizin istatistiksel gücünü azaltmıştır. Çalışmada hasta verileri elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak alındığı ve vücut kitle indeksleri yer almadığı için obezite açısından bir değerlendirme yapılamamıştır. Tedavi sonrasındaki parametrelere bakılamamıştır. Ayrıca erken prediktörlerin güvenilirliğini doğrulamak için prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır bu sayede gelecekte yeni prediktif bir model veya skorlama kriterleri getirilebilir. Diğer bir kısıtlılık ise kantitatif viral RNA saptanmasının eksikliğidir.

SONUÇ

İleri yaş, lenfopeni ve yüksek IL-6 düzeyleri olan erken COVID-19'lu hastalarda progresyon daha ileri olup bu hastalar daha çok yoğun bakımda izlenmektedir. Eğer bir hasta bu üç kriterden birine sahipse hastalık sürecinin sürveyansı ve yoğun bakım önceliği artmaktadır. Kritik hastaların erken tanınması COVID-19 salgını ile mücadelede işleri kolaylaştırıcaktır. Ayrıca daha kapsamlı, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç söz konusudur.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Ankara Şehir Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası (E1-20-776)).

Hasta onamı: Çalışma retrospektif olduğu için aydınlatılmış onam formu doldurulmamıştır.

Yazar katkıları: Fikir-E.S, B.Ö, F.K; Tasarım-E.S,S.A; Denetleme-E.S, N.Ç, B.D; Kaynaklar-B.D; Malzemeler-E.S; Veri toplanması ve/veya İşlemesi-E.S, A.T, R.BS; Analiz ve/veya Yorum-R.BS; Literatür taranması-S.G, F.K; Yazıyı Yazan-E.S, R.BS; Eleştirel İnceleme-N.Ç, B.D.

Çıkar çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011; 81: 85-164.
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 264-6.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395: 565-74.
4. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, Lang C, Xiao Q, Xiao K, Yi Z, Qiang M, Xiang J, Zhang B, Chen Y. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*, 2020.
5. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews Immunology* 2014; 14: 36-49.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92: 424-32.
7. George, M R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of blood medicine* 2014; 5: 69.
8. Meduri, G., Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995; 8: 1303-14.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395: 507-13.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 : 1708-20.
11. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1063-106.
12. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, Chen G, Cheng G, Wang Y, Bi J, Tan L, Lau G, Qin E. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1393-9.
13. He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G, Dwyer DE. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 323-30.
14. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Eptimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289: 2801-9.
15. Yang YM, Hsu CY, Lai CC, Yen MF, Wikramaratna PS, Chen HH, Wang TH. Impact of Comorbidity on Fatality Rate of Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 11307.
16. O'Donnell DR, Carrington D. Peripheral blood lymphopenia and neutrophilia in children with severe respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 128-30.
17. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, Lee CH, Liu JW, Eng HL, Yang KD. Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect* 2006; 8: 122-7.
18. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, Liu XY, Liu HM, Guo Z, Ren H, Wang Q. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020; 92: 1533-41.

19. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363-74.
20. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75: 1564-8.
21. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 364-74.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 6 :16295.
23. Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinslerling J, Hoefl A, Putensen C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: 834-41.
24. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1-6.
25. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 :128-36.
26. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, Liu W, Tu S, Zhang M, Wang Q, Lu F. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *MedRxiv*, 2020.