



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

COVID-19 TANILI HASTALARDA IL-6, TNF- α , IP-10 ve MR-Pro-ADM
'NİN PROGNOZU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Derya TOSUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Baykal TÜLEK

KONYA, 2021

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

COVID-19 TANILI HASTALARDA IL-6, TNF- α , IP-10 ve MR-Pro-ADM
'NİN PROGNOZU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Derya TOSUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Baykal TÜLEK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 20122030 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım ve tez sürecimde, her konuda bana yol gösteren, akademik bilgisi, tecrübesi ve bilime verdiği önemle tezime büyük katkıları olan tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Baykal TÜLEK'e,

Asistanlığım süresince sabırla beni dinleyen, kapısını her çaldığımda yardımını esirgemeyen, sorunlara farklı bir pencereden bakmayı öğreten değerli bölüm başkanımız Prof.Dr.Fikret KANAT'a,

Gerek meslek hayatım, gerek kişisel hayatımda desteklerini her zaman hissettiğim, bölümümüzün kıymetli hocaları, Doc.Dr.Dilek ERGÜN, Doc.Dr.Burcu YORMAZ ve Doc.Dr.Recai ERGÜN'e

Kliniğimiz Allerji İmmünoloji Profesörü, Sayın Prof.Dr.Faruk ÖZER'e,

Tez sürecimde tanıma fırsatı bulduğum Sayın Prof.Dr.Hüsamettin VATANSEV'e ve tezimde büyük emekleri olan Sayın Dr.Öğrt.üyesi M.Kazım KÖREZ'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Bir ekip ruhuyla, işlerimi kolaylaştıran, uyum içinde çalıştığım klinik hemşire, sekreter ve personellerimize,

Yolarımızın kesiştiği ilk günden bu yana, eksiklerimi tamamlayan, her zaman bana sonsuz güvenen, desteği ve ilgisi ile hep yanımda olan eşim Dr. Özhan TOSUN'a ve küçük kalbiyle bana destek olan, evimizin neşesi biricik oğlumuz,

Hayatım boyunca, arkamda duran, hiçbir zaman fedakarlıklarını esirgemeyen, evlatları olmaktan her daim gurur duyduğum anneme, babama ve tüm aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| _TEŞEKKÜR | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | v |
| TABLolar | vii |
| ŞEKİLLER VE RESİMLER | viii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. KORONA VİRÜSLER | 3 |
| 2.1.1. Yapısı | 3 |
| 2.1.2. Koronavirüs Serotipleri | 4 |
| 2.2. YENİ KORONOVİRÜS HASTALIĞI(SARS-COV-2) | 5 |
| 2.2.1. Epidemiyoloji | 5 |
| 2.2.2. Viroloji | 5 |
| 2.2.3. Hücreye Giriş ve Replikasyon: | 6 |
| 2.2.4. Bulaş Yolu | 7 |
| 2.2.5. Semptomlar | 7 |
| 2.2.6. Tanı | 8 |
| 2.2.6.1. Nükleik Asid Amplifikasyon Testleri (NAAT) | 8 |
| 2.2.6.2. Serolojik Testler | 9 |
| 2.2.7. Laboratuvar Değerlendirmesi | 9 |
| 2.2.8. Radyoloji | 10 |
| 2.2.8.1. Göğüs Radyografisi | 10 |
| 2.2.8.2. Göğüs BT | 10 |
| 2.2.8.3. Akciğer Ultrasonu | 10 |
| 2.2.9. Tedavi | 11 |
| 2.2.9.1. Favipravir | 11 |
| 2.2.9.2. Remdesivir | 11 |
| 2.2.9.3. Hidroksiklorokin/Klorokin | 11 |
| 2.2.9.4. Lopinavir-Ritonavir | 12 |
| 2.2.9.5. Baricitinib | 12 |
| 2.2.9.6. Ivermektin | 12 |
| 2.2.9.7. IL-6 İnhibitörleri ve Reseptör Antagonistleri | 12 |
| 2.2.9.8. Anakinra | 12 |
| 2.2.9.9. Glukokortikoidler | 13 |
| 2.2.9.10. Konvalesan Plazma | 13 |
| | iii |

| | |
|--|----|
| 2.2.9.11. Monoklonal Antikorlar | 13 |
| 2.2.9.12. İnterferonlar | 13 |
| 2.2.9.13. Antibiyotikler | 13 |
| 2.3. Sitokin Fırtınası | 14 |
| 2.3.1. IL-6 | 15 |
| 2.3.2. TNF- α | 16 |
| 2.3.3. IP-10 | 16 |
| 2.3.4. Orta Bölgesel Pro Adrenomedullin (MR-Pro-ADM) | 17 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 18 |
| 3.1. İstatistiksel Analizler ve Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması | 19 |
| 4. BULGULAR | 21 |
| 5. TARTIŞMA | 37 |
| 6. SONUÇ | 43 |
| KAYNAKLAR | 44 |
| ÖZET | 51 |
| ABSTRACT | 53 |
| EKLER | 55 |
| ÖZGEÇMİŞ | 56 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

IL: Interlökin

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

PCR: Polimeraz zincire reaksiyonu

CoV'ler: Coronavirüsler

MR-Pro-ADM: Orta bölgesel pro Adrenomedullin

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-19

LDH: Laktat dehidrojenaz

CRS: Sitokin salım sendromu

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

MODS: Çoklu organ yetmezliği

Ip-10: İnterferon gama ile indüklenebilir protein

IL-6: Interlökin 6

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü alfa

CRP: C reaktif protein

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

So₂: Oksijen satürasyonu

RNA: Ribonükleik asit

mRNA: Mesajcı Ribonükleik asit

MERS-CoV: Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

EM: Elektron mikroskobu

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

TMPRSS2: Tip II transmembran serin proteaz

YBU: Yoğun bakım ünitesi

NAAT: Nükleik asid amplifikasyon testleri

BT: Bilgisayarlı tomografi

CXCR3: Kemokin reseptörü 3

NK: Natural Killer

IFN- γ : İnterferon-gama

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ERGIC: Endoplazmik retikulum- Golgi ara bölmesi

sHLH: Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz



TABLULAR

| | |
|---|----|
| Tablo 2.1. İnsanlarda enfeksiyona neden olan CoV türleri | 4 |
| Tablo 4.1. Hastalık şiddetine göre hastaların klinik ve laboratuvar bulguları | 22 |
| Tablo 4.2. IL-6 TNF- α , IP-10 ve PRO-ADM belirteçlerinin hastalık şiddetini ön görmedeki tanı performansları | 24 |
| Tablo 4.3. Enfeksiyonu hafif geçiren hasta gruplarının laboratuvar bulguları..... | 26 |
| Tablo 4.4. PRO-ADM belirteçlerinin hastalığı hafif geçiren 1-a ve 1-b Grup hastalar arasındaki farkı değerlendirmesine ilişkin sonuçlar..... | 28 |
| Tablo 4.5. Enfeksiyonu ağır geçiren hasta gruplarının laboratuvar bulguları..... | 29 |
| Tablo 4.6. PRO-ADM, IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin hastalığı ağır geçiren hasta grupları içerisinde yoğun bakıma girişi ön görmedeki tanı performansları..... | 31 |
| Tablo 4.7. Yoğun bakımda izlenen hastalarda, mortalite durumuna göre laboratuvar bulguları | 33 |
| Tablo 4.8. IL-6, TNF- α , IP-10, PRO-ADM ve MR belirteçlerinin yoğun bakımdaki hastalarda mortaliteyi ön görmedeki tanı performansları | 35 |

ŞEKİLLER VE RESİMLER

| | |
|---|----|
| Şekil 2.1. Koronavirüs'ün şematik yapısı | 3 |
| Şekil-2.2. COVID-19 İmmünopatolojisi | 15 |
| Şekil 4.1. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10, PRO-ADM, MR belirteçlerinin enfeksiyon şiddetine göre karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri | 23 |
| Şekil 4.2. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10 ve PRO-ADM belirteçlerinin hastalık şiddetini ön görmedeki tanı performansları için çizilen ROC eğrileri | 25 |
| Şekil 4.3. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10, PRO-ADM, MR belirteçlerinin BT tutulumu olmayan 1-a Grubu ve hafif -orta derece de akciğer tutulumu olan 1-b Grubu arasında karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri | 27 |
| Şekil 4.4. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10, PRO-ADM, MR belirteçlerinin enfeksiyonu ağır olanlar içinde yoğun bakım durumlarının karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri..... | 30 |
| Şekil 4.5. Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin hastalığı ağır geçiren hastalar arasında, yoğun bakıma girişi ön görmedeki tanı performansları için çizilen ROC eğrileri | 32 |
| Şekil 4.6. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10, PRO-ADM, MR belirteçlerinin yoğun bakımda izlenen hastalarda mortalite durumlarının karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri..... | 34 |
| Şekil 4.7. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10, PRO-ADM, MR belirteçlerinin yoğun bakımda izlenen hastalarda mortalite durumunu ön görmedeki tanı performansları için çizilen ROC eğrileri | 36 |
| Resim 2.1. Koronavirüs'ün EM Görüntüsü..... | 3 |

1. GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde orijini bilinmeyen Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adlı yeni bir koronavirüs tespit edildi. SARS-CoV-2'nin neden olduğu salgın hastalık, koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) olarak adlandırıldı(1).

COVID-19 hastalığında, bazı hastalar asemptomatik yada hafif ÜSYE semptomları ile süreci atlatabilirken bazı hastalarda ağır klinik seyir, yoğun bakım ve ölümlerle sonuçlanabilen klinik tablolar meydana gelmektedir(2). Genellikle ateş, öksürük, boğaz ağrısı, nefes darlığı, ishal, tat ve/veya koku kaybı, yorgunluk ve halsizlik gibi klinik semptomlarla kendini göstermektedir(3). Ağır klinik seyirli hastalarda lenfopeni, trombositopeni, D-dimer yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, ferritin yüksekliği, CRP yüksekliği, LDH yüksekliği, ALT ve AST yüksekliği gibi laboratuvar bulguları sık görülmektedir(3). Ancak kullanılan bu parametreler COVID-19 için spesifik değildir. Hastalığı tanınması, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, kötü klinik seyirli hastaların erken dönemde tespit edilmesi için hastalığın patogenezi anlamak oldukça önemlidir.

Hastalığın patogenezi bakıldığında; virüsün vücuda giriş yapmasının ardından inflamatuvar bir sürecin tetiklendiği, bu inflamatuvar süreçte hastanın immün sistemi ve virüs arasında çeşitli etkileşim ve yolaklar olduğu düşünülmektedir(4). Hastalığın patogenezi halen aydınlatılması gereken çok fazla nokta bulunmaktadır. Epidemiyolojik veriler, belirli grupların ciddi hastalık sonuçları açısından özellikle risk altında olduğunu göstermektedir (yaşlılar, komorbiditesi bulunanlar vs.). Hastalık şiddeti ile sitokin salınım sendromu (sitokin fırtınası, CRS) arasında bir bağlantı olduğu bilinmesine rağmen, hangi moleküler tetikleyicilerin sitokin fırtınasının başlangıcını tetiklediği ve neden ARDS veya MODS'a hızla ilerlediği tam olarak bilinmemektedir. Çoğu zaman koruyucu etkileri olan sitokin yanıtının ölümcül patolojik bir sürece nasıl dönüştüğü sorusu halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Sitokin fırtınasının ve bunun sonucunda ortaya çıkan lökosit değişikliklerinin, COVID-19 tanılı hastaların hepsini aynı şekilde etkileyip etkilemediği bilinmemektedir(5, 6). COVID-19 pandemisinde hastalığın seyrini ön görmek en az tanı konulması kadar önem arz etmektedir. Ağır seyrecek hastalar için gereken önlemlerin alınması, sağlık kaynaklarının planlanması ve tedavi düzenlemelerinin yapılması hastalığın yönetiminde büyük kolaylıklar sağlayacaktır.

MR-Pro-ADM COVID-19 da birkaç çalışmada incelenmiş olup, COVID öncesi dönemde, etiyojiden bağımsız olarak pnömonide prognozu ön görme, yoğun bakıma yatış, mortalite gibi pek çok çalışmaya dayanak olmuştur (7). IL-6, TNF- α , IP-10 ise sitokin fırtınasına dahil olduğu düşünölen COVID-19 da çeşitli çalışmalarda değeriendirilen sitokinlerdir. Planlanan bu çalışmada, COVID-19 tanılı hastalarda IL-6, TNF- α , IP-10 ve MR-Pro-ADM seviyeleri değeriendirilecektir. IL-6, TNF- α , IP-10 ve MR-Pro-ADM seviyelerinin COVID-19 hastalarında, hastalığın gidişatını öngörme, yoğun bakıma gidiş, mortalite ve çalışma grupları arasındaki farklılıklar değeriendirilecektir.

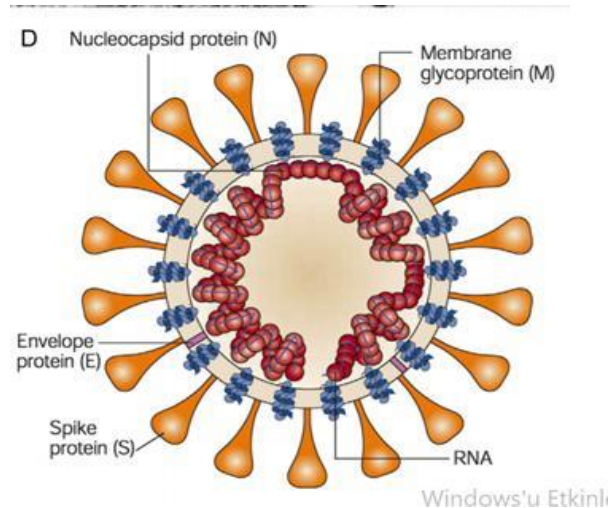
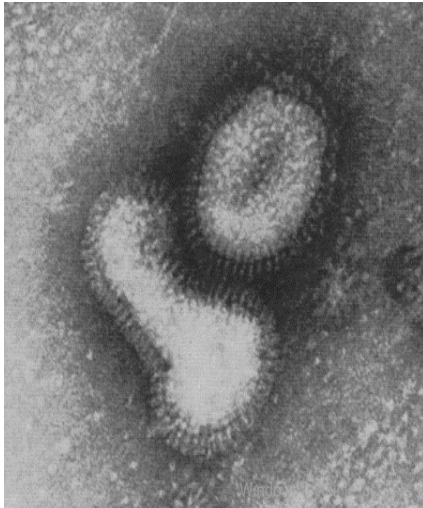


2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONA VİRÜSLERİ

2.1.1. Yapısı

Koronavirüsler (CoV'ler) Nidovirüsler sınıfına ait zarflı, pozitif polariteli ve tek zincirli RNA'ya sahip, insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona sebep olabilen bir grup virüsdür. Elektron mikroskopunda gözlemlenen glikoprotein yapıdaki çıkıntıları nedeniyle taç anlamına gelen “korona” adını almışlardır. Genomları bilinen en büyük RNA yapısına sahip olup 27 ila 32 kb uzunluğundadır(8). Viral RNA'nın replikasyonu, konakçı sitoplazmasında, RNA polimerazın bir lider diziye bağlandığı benzersiz bir mekanizma ile meydana gelir (9). Koronavirüs alt ailesi dört cins ayrılır: alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler. Genel olarak alfa ve beta koronavirüsler için yarasalar, gama ve delta koronavirüsler için kuşlar genetik konaktır. İnsan koronavirüsleri alfa koronavirüs ve beta koronavirüs türlerinde bulunur. En çok bilinen, Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV), Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Beta koronavirüsler grubuna dahildir(10).



Resim 2.1. Koronavirüs'ün EM görüntüsü(11).

Şekil 2.1. Koronavirüs'ün şematik yapısı (12).

Pozitif polariteli RNA virüslerinin en büyüğü olan bu virüsler diğer RNA virüsleri gibi sitoplazmada replike olurlar. Replikasyon solunum sistemi ve

gastrointestinal sistemin epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir(13). Koronavirüsler genomlarını kalıp olarak kullanarak yapısal ve yapısal olmayan çeşitli proteinleri kodlarlar. Koronavirüs genomlarında beş yapısal protein kodlanır(9).

- Yüzey glikoproteini (S)
- Zarf proteini (E)
- Matrix proteini (M)
- Nükleoprotein (N)
- Hemagglutinin-esteraz glikoproteini (HE)

2.1.2. Koronavirüs Serotipleri

Koronavirüsler kuşlar ve memeliler arasında yaygındır, en geniş genotip çeşitliliğine yarasalar ev sahipliği yapar (14). Altı koronavirüs serotipi, insanlarda hastalıkla ilişkilendirilmiştir: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV(14).

Alfa-koronavirüs cinsinde iki insan virüs türü bulunur, bunlar HCoV-229E ve HCoV-NL63 olup hafif seyirli üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. (15). Beta-koronavirüs serotipinde en önemli MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 tipleri bulunmakta olup bunlar dışında SARS olmayan diğer iki türden HCoV-OC43 hafif solunum yolu enfeksiyonu, HCoV-HKU1 üst solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni ile ilişkilidir (16, 17).

Tablo 2.1. İnsanlarda Enfeksiyona Neden Olan Cov Türleri

| | |
|---------------------------------------|-------------------------|
| 1. Human Coronavirus 229E (HCoV-229E) | <i>Alphacoronavirus</i> |
| 2. Human Coronavirus OC43 (HCoV-OC43) | <i>Betacoronavirus</i> |
| 3. SARS-CoV | <i>Betacoronavirus</i> |
| 4. Human Coronavirus NL63 (HCoV-NL63) | <i>Alphacoronavirus</i> |
| 5. Human Coronavirus HKU1 | <i>Betacoronavirus</i> |
| 6. MERS-CoV | <i>Betacoronavirus</i> |
| 7. SARS-CoV-2 | <i>Betacoronavirus</i> |

SARS-CoV: İlk defa Kasım 2002’de Çin’in Guangdong eyaletinde ortaya çıkıp, sonrasında Mart 2003’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından global bir tehdit olarak kabul edilmiştir. Temmuz 2003’e kadar devam eden SARS-CoV salgını,

26 ülkede 8098 doğrulanmış vaka ve 774 ölüm (%9,6) ile sonuçlanmıştır. Ülkemizde SARS-CoV vakası görülmemiştir. SARS-CoV'nun rezervuarı tam olarak tespit edilmemekle birlikte Himalaya maskeli palmye misk kedisi, rakun köpeği gibi bazı vahşi hayvanların enfeksiyon kaynağı olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (18).

MERS-CoV: Eylül 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkıp, bugüne kadar 27 ülkede laboratuvar testi ile doğrulanmış 2494 vaka ve 858 ölüm (%35) bildirilmiştir. Ülkemizde Suudi Arabistan'a ziyaret sonrasında geliştiği bildirilen doğrulanmış tek bir vaka olmuştur. MERS-CoV'un insandan insana bulaşması sınırlıdır ve Arap yarımadası dışındaki vakaların tümü bu bölgede bulunan ya da bu bölgeden gelen kişilerle yakın temasta olan kişilerdir. Tek hörgüçlü develerin MERS-CoV'un doğadaki rezervuarı olabileceğine dair kanıtlar bulunmakla birlikte enfeksiyonun develerden insanlara nasıl bulaştığı tam olarak bilinmemektedir (19).

2.2. YENİ KORONOVİRÜS HASTALIĞI(SARS-COV-2)

2.2.1. Epidemiyoloji

Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan'da 31 Aralık 2019 tarihinde etiyolojisi bilinmeyen bir pnömoni vaka kümesi bildirilmiştir. Çin Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi 9 Ocak 2020'de salgına neden olan virüsün yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğunu ve Betacoronavirus cinsi içerisinde sınıflandırıldığını açıklamıştır. Hızla yayılım gösteren yeni koronavirus, DSÖ örgütü tarafından 11 Mart 2020 de pandemi ilan edilmiştir(20).

2.2.2. Viroloji

Sars-CoV-2 virüsü lineer tek iplikli, pozitif polariteli ve yaklaşık olarak 30 kilobaz genom içeren bir beta koronavirüstür. Sars-Cov-2 viriyonu beş ana yapısal protein içermektedir. Bunlar: Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini, Hemaglütinin esteraz(HE) proteini ve Spike (S) proteindir(21).

Spike (S) proteini, viral zarf boyunca uzanır ve taç yapısındaki karakteristik sivri uçları oluşturur. Reseptör bağlanmasına ve konakçı hücre membranı ile füzyona aracılık eder. Nötralize edici antikoru uyaran ana antijenler ve aynı zamanda sitotoksik lenfositlerin önemli hedefleri S proteini üzerindedir(22). Alt solunum yolu

hücrelerinde eksprese edilen ACE2'yi reseptör olarak kullanılarak konakçı hücelere bağlanır (23). Kısaca özetlemek gerekirse konak hücre reseptörüne bağlanma, mebran füzyonu, konak hücre tropizminin belirlenmesi, ACE2 reseptörüne bağlanma S proteininin temel görevleridir(24).

Membran (M) proteini, N proteini ile birlikte virüsün oluşumu ve salınımında rol oynayan viral zarf üzerinde bulunan bir proteindir. Virüsün salınımında, nükleokapsit proteininin stabilizasyonunda, nükleokapsit-RNA kompleksi oluşumunda rol oynar(25). İnterferon-beta aktivasyonunu başlatır(26).

Nükleokapsid proteini (N), nükleokapsidi oluşturmak için RNA genomu ile birleşir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynar ve virüs tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime girer (26, 27). N proteinini tanıyan sitotoksik T lenfositleri tanımlanmıştır (28).

Zarf (E) proteini , montaj, tomurcuklanma, zarf oluşumu ve patogenezi gibi virüsün yaşam döngüsünün çeşitli yönlerinde yer alan küçük, bütünlük bir zarf proteindir(8).

Hemaglütinin esterase (HE) proteini: Zarf üzerinde yer alan bu protein beta koronavirüslerde bulunur, sialik asit reseptörlerine bağlanmayı sağlar. Virüsün hücre tropizmine etkisi olduğu düşünülmektedir (29).

2.2.3. Hücreye Giriş ve Replikasyon:

SARS-CoV-2'nin hücreye girişi için kullandığı konak reseptörü, ACE2 olup SARS-CoV ile aynıdır. SARS-CoV-2, başak proteininin reseptör bağlayıcı gen bölgesi sayesinde ACE2'ye bağlanır (30). SARS-CoV-2 kalp, akciğerler, böbrekler ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli organlarda bulunan ACE2 reseptörleri aracılığıyla insan vücuduna girer. CoV'nin konak hücreye girmesi, insan ACE2'sine ve yarasa ACE2'sine güçlü bir şekilde bağlanabilen SARS-CoV-2 ye ait S proteininin bağlanma alanında meydana gelir(31). Hücresel tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2), SARS-CoV-2 hücre girişi için önemli bir yere sahip olup ACE2 ile birlikte virüsün hücre içine girişinin ana belirleyicileridir. Füzyon meydana geldikten sonra, konak hücrenin yüzeyinde mevcut olan TMPRSS2, ACE2'yi temizleyecek ve reseptöre bağlı sivri uçlu S proteinlerini aktive edecektir. S proteinlerinin aktivasyonu sonucu,

konformasyonel değişiklikler gerçekleşir ve virüsün hücrelere girmesi sağlanır(32, 33). Daha sonra genomik materyal sitoplazmada serbest kalır, ribozomlarda viral polimeraz sentezlenerek genom çoğaltılır. Sentezlenen genom endoplazmik retikulum- Golgi ara bölümüne (ERGIC) taşınarak M, S ve E proteinleri gibi yapısal ve aksesuar proteinlerin sentezi sağlanır. Daha önce çoğaltılan genom RNA'lar, N proteini ile birleşerek nükleokapsid yapı oluşturulur. Sonrasında nükleokapsid diğer yapısal proteinler ile birleşerek ekzositoz aracılığı ile hücre dışına bırakılır(34).

2.2.4. Bulaş Yolu

Solunum damlacıkları ana bulaşma yollarıdır. SARS-CoV-2 ile enfekte kişiyle veya virüs ile kontamine giyisi, kapı kolu vb. eşyalardan herhangi biriyle temas edilmesi durumunda sağlıklı bir kişiye bulaşabilir. Yayınlanan son verilere göre SARS-CoV-2 aerosollerinin, havada en az 3 saat yaklaşık 1 saatlik bir yarı ömürle canlı kaldığı ve konakçıyı enfekte etmek için bulaşıcı olduğu gösterilmiştir(35).

Yenidoęan çocuklarda enfeksiyonun anneden çocuğa geçişi hakkında net bir çalışma yoktur. İki kişi arasında 2 metre mesafe olması, dışarı çıkarken maske takılması ve enfekte kişilerin izolasyonu ile bulaşma önlenir. CoV-2'nin kuluçka süresi 1-14 gün arasında olmakla birlikte, medyan kuluçka süresi 4 gündür(36).

2.2.5. Semptomlar

COVID-19 tanısı alan hastalarda klinik belirtiler spesifik olmayıp viral hastalıklarla benzerdir(37). Yaklaşık 1-14 günlük bir kuluçka döneminden sonra, bireylerin çoğunluğu hafif olmakla birlikte, çok şiddetli ve hatta fulminan hastalık arasında değişebilen semptomlar geliştirir. En sık görülen belirtiler öksürük, ateş, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz ağrısı, anoreksi ve miyalji, anosmidir. Bulantı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar ve eşlik eden karın ağrısı, hastaların %10 kadarında solunum semptomlarından önce gelişebilir(38). COVID-19 testi pozitif olan bireyler asemptomatik olabilir. Bununla birlikte, bireylerin çoğunluğu hafif ila orta derecede hastalık tablosuna sahiptir. Hastaların yaklaşık %30'unda hastalık başlangıcından sonraki 5. gün civarında nefes darlığı gelişebilir. Hastalığın ikinci haftasında kötüleşme, hastalığın daha şiddetli formu olan hastalarda tipiktir. Bu hastalar genellikle 7. veya 8. gün hastaneye yatırılmayı gerektirir ve hipoksemi ve ayrıca bilateral pnömoni gösterir. Karaciğer enzimleri ve kreatinin yükselmesi de yaygındır. Hastanede yatan hastaların çoğu standart düzeyde bakım gerektirirken,

%20'lik bir grup nefes darlığının başlamasından sonra hızla kötüleşebilir ve ciddi solunum yetmezliği geliştirebilir(39).

Şiddetli pnömonisi olan hastalarda, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve refrakter hipoksemi mevcuttur. Yüksek tansiyon, diyabet, kalp hastalıkları, solunum hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, endokrin sistem bozuklukları, sindirim sistemi bozuklukları ve kanserler gibi kronik hastalık öyküsü olan 80 yaşın üzerindeki hastalarda ağır vaka görülme oranı yüksektir. Ağır hasta grubunda ölüm nedeni solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ yetmezliğidir(29, 30).

2.2.6. Tanı

2.2.6.1. Nükleik Asid Amplifikasyon Testleri (NAAT)

NAAT, nükleik asit tespitine dayalı viral tanı için güvenli bir tanı yöntemidir. PCR, nükleik asid amplifikasyon testlerinden biri olup, hızlı, duyarlı ve özgül tanı sağlayan bir yöntem olduğundan solunum yolu virüslerinin tespiti için altın standart kabul edilmektedir. En sık kullanılanı Real-time PCR'dır.

Klinik, laboratuvar, radyolojik bulgular COVID-19 enfeksiyonu şüphesini arttırsa klinik örneklerde SARS-CoV-2 RNA varlığının doğrulanması gerekir. COVID-19 için Real-time PCR yöntemi ile viral RNA'nın saptanması altın standart tanı yöntemidir. Virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır(40). Tanı için örnekleme üst veya alt solunum yollarından yapılmaktadır. Alt solunum yollarından trakeal aspirat veya bronkoskopi ile; üst solunum yollarından nazofaringeal yıkama veya nazal ve orofaringeal sürüntü ile örnekler gönderilir.

Testin duyarlılığı yaklaşık %70-75'tir. Testin pozitifliği, örneğin tipi ve kalitesi, hastalığın evresi ve şiddeti (erken evrelerde viral konsantrasyonlar orofarenkste daha yüksektir) ile yakın ilişilidir. Negatif bir test, COVID-19'u dışlamaz, bu nedenle, COVID-19 enfeksiyonu için yüksek klinik şüphe varsa, PCR yaklaşık 24-48 saat içinde tekrarlanmalıdır, özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örneklerini içeren ek örnekler alınmalı ve çalışılmalıdır(41).

2.2.6.2. Serolojik Testler

COVID-19'u asemptomatik veya semptomatik geçirenlerde genel olarak belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. İlk antikor pozitifliği (IgM) en erken semptomlardan 6-7 günden sonra oluşmaya başladığından serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. Hastaların çoğunda antikor pozitifliği belirtilerin başlamasından 10 gün sonra gelişmektedir. Tespit edilen antikorların bağışıklık sağlayıp sağlamadığı ve ne kadar süreyle tespit edilebileceği (IgG) bugün için kesin belli değildir. NAAT testlerinin negatif olduğu ve COVID-19 enfeksiyonu ile kuvvetli epidemiyolojik ilişkisi olan olgularda akut ve/veya konvalesan fazda alınan serum örneklerinde serolojik testlerin çalışılması tanıyı destekleyebilir(40).

2.2.7. Laboratuvar Değerlendirmesi

Yapılan araştırmalar sonucunda rutinde kullanılan bazı laboratuvar parametrelerinin COVID-19 tanılı hastalarda anormallikler gösterdiği izlendi. Bazı laboratuvar parametreleri daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş olup en sık görülen laboratuvar anormallikleri;

- Lenfopeni
- Trombositopeni
- Yüksek Karaciğer Enzimleri
- Yüksek Ldh
- Yüksek İnflamatuvar Belirteçler (Crp, Ferritin)
- İnflamatuvar Sitokinler (Il-6 ve TNF-A İfa)
- Yüksek D-Dimer
- Yüksek Protrombin Zamanı
- Yüksek Troponin
- Yüksek Kreatin Fosfokinaz
- Akut Böbrek Hasarı

Yüksek D-dimer seviyeleri ve lenfopeninin derinleşmesi dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar özellikleri kritik hastalık veya mortalite ile ilişkilendirilmiştir(42).

2.2.8. Radyoloji

2.2.8.1. Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografileri hastalığın erken döneminde veya hafif hastalıkta normal olabilir. Yaygın görülen anormal radyografi bulguları, bilateral, periferik ve alt lobları tutan konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir. Spontan pnömotoraks da nispeten nadir olmakla birlikte tanımlanmıştır(43).

2.2.8.2. Göğüs BT

Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlı olsa da hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen ekarte ettirmez veya COVID-19 tanısı koydurmaz. COVID-19 hastalarında göğüs BT'si en sık olarak, genellikle iki taraflı, periferik dağılıma sahip, alt lobları içeren, konsolidasyon alanları içeren ya da içermeyen buzlu cam opasiteleri gösterir. COVID-19'lu hastada göğüs BT bulgularını değerlendiren çalışmaların derlenmesi sonucu gözlenen en sık anormallikler;

- Buzlu Cam Opaklaşmaları – Yüzde 83
- Konsolidasyonlu Buzlu Cam Opaklaşmaları – Yüzde 58
- Plevral Kalınlaşma- Yüzde 52
- İnterlobüler Septal Kalınlaşma – Yüzde 48
- Hava Bronkogramları – Yüzde 46

Daha az yaygın olan diğer bulgular, crazy paving pattern (üst üste septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam opaklaşmaları), bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pnömomediastinum ve lenfadenopatidir(44). Bu bulgular COVID-19'da yaygın olmasına rağmen diğer viral pnömonilerde de benzer görünümeler vardır. Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, göğüs BT'si de semptomların başlamasından hemen sonra normal olabilir ve anormalliklerin hastalık seyri boyunca gelişmesi daha olasıdır fakat BT anormallikleri semptomların gelişmesinden ve hatta PCR pozitifliğinin saptanmasından önce de tanımlanmıştır(44-46).

2.2.8.3. Akciğer Ultrasonu

Diğer görüntüleme kaynakları hazır olmadığında COVID-19 şüphesi olan hastalarda akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için akciğer ultrasonografisi kullanılabilir. COVID-19 tanılı hastalarda akciğer ultrasonu bulguları plevral hattın kalınlaşması, kesilmesi ve ayırık görünmesi, çok odaklı veya birleşik görünen

plevranın altında izlenen B çizgileri, yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar ve konsolidasyonlarda hava bronkogramı işaretleridir(47, 48).

2.2.9. Tedavi

COVID-19 hastalığının tedavisinde hedef, viral inhibisyonu sağlamak, kalıcı bağışıklık oluşturmak, sitokin fırtınasını baskılamaktır(49). Şuan için COVID-19 hastalığının kanıtlanmış spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Mevcut şartlarda hastalığın tedavi ve yönetiminde enfeksiyonu ve inflamasyonu önlemek temel hedeftir. Gereklik halinde hastalara oksijen ve solunum desteği sağlanmaktadır. Etkili bir antiviral tedavi bulmak için çalışmalar devam etmektedir(49).

2.2.9.1. Favipravir

RNA virüslerinde RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini selektif inhibe eden bir antiviral ajandır. Ülkemizde COVID-19 tedavisinde ayaktan ve yatan hastaların tedavisinde ilk sırada önerilmektedir. Çin’de yapılan bir çalışmada bu ilacın faydalı olduğu gözlemlenmişse de bu hastalara immünmodülatör gibi ek tedaviler uygulandığı için tek başına etkinliği tam bilinmemektedir(40). Favipravir tedavisinin erken dönemde başlanmasının prognoza olumlu katkısı olacağı pek çok yayında vurgulanmıştır(50).

2.2.9.2. Remdesivir

SARS-CoV-2’de kullanılan remdesivir in vitro aktiviteye sahip bir nükleotid analogudur. Şiddetli hastalık geçiren ve yüksek akımlı oksijen desteği alan COVID-19 vakalarında mortaliteyi azaltabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir(51). Remdesivir’in klinik yararlılığı hala tartışmalı olduğu için kılavuzlarda rutin tedavide önerilmemektedir.

2.2.9.3. Hidroksiklorokin/Klorokin

Klorokin antimalaryal bir ilaç olup sıtma tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin ise otoimmün hastalıklarda kullanılan bir klorokin analogudur(52, 53). Bu iki ilacın in vitro ortamda SARS-COV-2’yi inhibe edebildiği gösterilmiştir. Salgının başlangıcında tedavi protokollerinde başlangıç tedavisi olarak hidroksiklorokin önerilmiştir(53). Devam eden süreçte yapılan birçok kontrollü çalışma da hidroksiklorokin faydası olmadığı gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada hidroksiklorokin EKG’de QT aralığını uzatıp mortalite oranını artırdığı gözlenmiş

olup çalışma sonlandırılmıştır(54). Hidroksiklorokinin retinopati yapabilceği de bilindiğinden hastaların görme ile ilgili sorunları hassasiyetle değerlendirilmelidir(54).

2.2.9.4. Lopinavir-Ritonavir

Lopinavir-ritonavir virüs partikül oluşmasını inhibe eden proteaz inhibitörleridir, genelde HIV tedavisinde kullanılırlar(55). SARS-CoV-2'ye karşı in vitro ortamda etkili oldukları gösterilmiştir. Tedaviye erken başlanmanın daha etkin olduğu düşünülse, tedavi etkinlikleri hala tartışmalıdır. COVID-19 tanısı almış 18 yaş altı ve gebe hastalarda tedavi için tercih edilmektedir(56).

2.2.9.5. Baricitinib

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir janus kinaz inhibitörüdür. Yapılan bazı çalışmalarda oksijen veya mekanik ventilatör desteği gereken hastalarda remdesivir ile birlikte kullanımı önerilmektedir(57).

2.2.9.6. Ivermektin

Anti paraziter amaçlı kullanılan bir ilaçtır(58). İnvitro çalışmalarda antiviral etkinliği olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2'ye karşı istenilen etkiyi gösterebilmesi için kullanılan standart dozun 50 katı kadar kullanılması gerekmekte olduğundan rutin kullanım için onay alamamıştır(59).

2.2.9.7. IL-6 İnhibitörleri ve Reseptör Antagonistleri

IL-6 seviyelerindeki yükseklik COVID-19 tanılı hastalarda prognoz ve kötü klinik seyir ile ilişkilendirilmiş olup, hastalığın ilerlemesini önlemek için IL-6 yolunu bloke eden ilaçlar randomize çalışmalarda değerlendirilmiştir. IL-6 reseptör blokerleri sarilumab ve tocilizumab ve direkt IL-6 inhibitörü siltuximab'dır(60). Antisitokin tedaviler içinde en sık tocilizumab kullanılmaktadır. Olumlu gözlemsel değerlendirmelere rağmen karşılaştırmalı çalışmalarda belirgin üstünlüğü gösterilememiştir(37).

2.2.9.8. Anakinra

Anakinra IL-1 6 reseptör blokeridir. IL-6 inflamasyon ve fibroziste rol alan bir sitokin olup sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) oluşum mekanizmasında etkin rol alır(61). Anakinra'nın, yoğun bakım da takip edilen hastalarda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Etkinliği üzerine, yeni kontrollü çalışmalar gerekmektedir(62).

2.2.9.9. Glukokortikoidler

Hafif ve orta şiddetli hastalıkta kullanımı önerilmemekle birlikte, oksijen desteği veya mekanik ventilatör desteği alan COVID-19 hastalarında deksametazon önerilmektedir(63). Yapılan bir araştırmada COVID-19 tanılı hastalarda kortikosteroid kullanımı uzamış hastane yatışı, sekonder enfeksiyon riskinde artış ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir(64). kortikosteroid kullanımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

2.2.9.10. Konvalesan Plazma

Uzun süredir uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bir enfeksiyon etkeni ile enfekte olup iyileşen hastaların oluşturduğu antikorların aferez ile alınması ve enfekte başka bir hastaya verilmesi işlemidir. Tedavi hakkındaki araştırmalar kesinlik kazanmamış olup çalışmalar devam etmektedir(65).

2.2.9.11. Monoklonal Antikorlar

SARS-CoV-2'nin spike proteinini hedef alarak virüsü nötralize etmek için geliştirilen monoklonal antikorların çalışmaları devam etmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar monoklonal antikorların etkin faydasını gösterememiştir(66).

2.2.9.12. İnterferonlar

İnterferonlar bağışıklık sistemini düzenleyen moleküllerdir. Yapılan bazı çalışmalarda interferon beta'nın in vitro olarak SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği görülmüştür(67).

2.2.9.13. Antibiyotikler

Komplike olmayan ve hafif-orta dereceli pnömonisi olan COVID-19 tanılı hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi gerekli değildir. Ağır pnömonili hasta grubunda hasta bazında değerlendirme yapılarak antibiyotik gerekliliğine karar verilmelidir. Rutin olarak tüm hastalarda antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Mekanik ventilasyonda, sepsis ya da septik şok tablosunda olan hastalarda tüm kültürlerin alınması sonrasında olası patojenler değerlendirilerek tedavi başlanmalıdır (59).

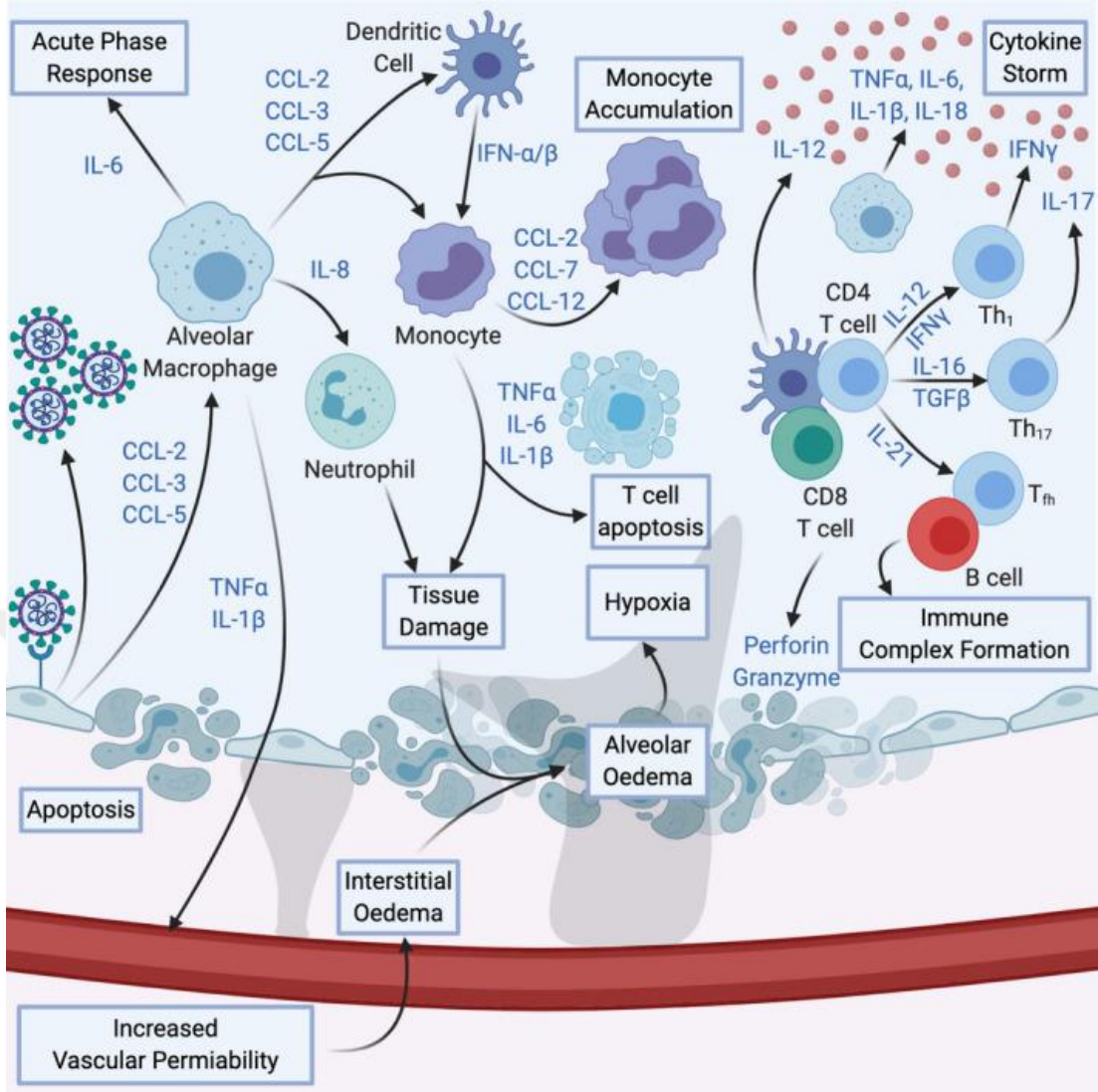
2.3. Sitokin Fırtınası

COVID-19 tanısı alan hastalarda klinik seyir belirgin şekilde heterojendir. Hastalar asemptomatik veya hafif bir üst solunum yolu hastalığına sahip olabileceği gibi, hastaneye yatış gerektiren ve sitokin fırtınasına, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve ölüme ilerleyebilen ciddi viral pnömoniye kadar farklı klinik durumlar gelişebilir(68).

Şiddetli COVID-19'lu hastaların neredeyse tamamında bilateral akciğer tutulumu mevcuttur. Şiddetli hastalığı olan hastaların yaklaşık %80'inin ek oksijen desteğine ihtiyacı vardır ve bunların %30 ila %40'ı mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. Mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda tahmini ölüm oranı yaklaşık %70 ila %90'dır ve pulmoner yetmezlik COVID-19'a bağlı ölümlerin birincil nedenini temsil eder(39, 69). COVID-19 hastalığında hastalık şiddetinin proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi ve hücresel bağışıklık profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(70).

SARS-CoV-2'nin sebep olduğu doku hasarı, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanmasına ve granülositler, makrofajlar gibi diğer proinflamatuvar hücrelerin o bölgeye toplanmasına sebep olur. Bu, sekonder hemofagositik lenfositler (SHLH) olarak adlandırılan sistemik bir inflamatuvar yanıtın oluşmasına sebep olur, sitokin salgılanması ve lökosit alımının hızla büyümesiyle sonuçlanan bu süreç bir makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya yaygın olarak sitokin fırtınası (CRS) olarak adlandırılır. Sitokin fırtınası, bağışıklık sisteminin enfeksiyon, ilaç ve / veya diğer bazı uyarılarla aşırı aktive edilmesiyle ortaya çıkar. Çeşitli sitokinlerin (IFN, IL, kemokinler, TNF vb.) yüksek seviyelerde, yaygın ve kontrolsüz bir şekilde dolaşıma salınmasına neden olarak birden fazla organı etkiler. Sitokin fırtınasının neden olduğu şiddetli inflamatuvar yanıtlar lokal olarak başlar ve sistematik olarak yayılarak dokularda kollateral hasara neden olur(4).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalardan elde edilen veriler, ciddi vakaların genellikle ARDS'ye ilerleyen bir CRS tarafından indüklendiğini göstermiştir(71). Hastaları ARDS tablosuna sürüklediği düşünülen sitokin fırtınasının endotelial hücre disfonksiyonuna ve pulmoner kapiller yatağın vazodilatasyonuna yol açarak yıkıcı süreci güçlendirdiği düşünülmektedir(72, 73). Vasküler bariyer bütünlüğünün bozulması, pıhtılaşmaya yatkınlık, endotel hasarının gelişmesi, ARDS tablosuna, sonrasında çoklu organ yetmezliği ve ölüme sebep olabilir(74).



Şekil-2.2. COVID-19 İmmünopatolojisi; Enfekte hücreler tarafından üretilen sitokinler, sırayla vasküler geçirgenliği artıran, bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerini toplayan ve akut faz yanıtını oluşturan alveolar makrofajları toplar. Enfekte hücrelerin bağışıklık hücreleri yoluyla ölmesinden kaynaklanan doku hasarı, alveolar ödem oluşturarak hipoksiye yol açar. Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerinin hiperaktivasyonu, sitokin fırtınasına neden olur. Bu faktörler, ARDS'nin gelişiminde etkilidir(75).

2.3.1. IL-6

Enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına yanıt olarak olarak üretilen interlökin 6 (IL-6), akut faz yanıtlarının, hematopoezin ve immün reaksiyonların uyarılması yoluyla konak savunmasına katkıda bulunur. IL-6 sentezi çeşitli mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen, IL-6'nın düzensiz, sürekli sentezi, kronik inflamasyon ve otoimmünite üzerinde patolojik etkilere sebep olur(76). Yapılan araştırmalar sonucunda şiddetli SARS- CoV- 2 enfeksiyonu geçiren hastalarda IL-6 seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Yüksek IL-6 seviyelerinin, nötrofil hücrelerinde artışa ve lenfositlerde azalmaya katkıda

bulunarak COVID-19 hastalarında ARDS gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Serum SARS - CoV - 2 viral yükünün kritik hastalarda IL - 6 seviyeleri ile yakından ilişkili olduğu gözlenerek, IL-6'daki artışın, şiddetli hastalık başlangıcını göstermede yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (77, 78). Bu veriler, tek başına yeterli olmasa da, IL-6 yüksekliğinin şiddetli hastalık için önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir(78, 79).

2.3.2. TNF- α

TNF- α , monositler, makrofajlar ve T hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir(80). TNF- α , bazı otoimmün hastalıklar ve septik şok dahil olmak üzere çeşitli akut ve kronik inflamatuvar patolojilere katkıda bulunan, IL-1 β ve IL-6'nın aracılık ettiği proinflamatuvar bir sitokindir. Yüksek TNF- α seviyeleri genellikle bulaşıcı hastalıklarda bağışıklık sisteminin verdiği ilk yanıtta üretilir(73).

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda yüksek serum TNF- α seviyeleri gözlenmiş olup hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir. Yapılan bir çalışma, şiddetli COVID-19 hastalarının plazmasındaki TNF- α seviyesinin, IL-6'dan daha yüksek olduğunu göstermiştir(39). COVID-19'lu hastalarda TNF- α seviyeleri ile T-hücre sayıları arasında ters bir ilişki bulunmuştur(81).

2.3.3. IP-10

IP-10, salgılanması IFN- γ tarafından indüklenen bir kemokindir. Nötrofiller, endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, dendritik hücreler, astrositler ve hepatositler tarafından salgılanır. Kemokin reseptörü 3'e (CXCR3) bağlanması yoluyla, T hücreleri, monositler ve NK hücreleri dahil olmak üzere lökositleri aktive ederek ve toplayarak bağışıklık sistemi tepkilerini düzenler. Bu nedenle, IP-10 ve CXCR3, lökositlerin iltihaplı dokulara alınmasında ve inflamasyonun sürdürülmesinde kilit bir rol oynar ve böylece doku hasarına büyük katkı sağlar. IP-10 konsantrasyonları, başta viral enfeksiyonlar olmak üzere çok sayıda enfeksiyonda yüksek bulunmuştur(82).

IP-10'un yüksek seviyelerinin, COVID-19 hastalığının da kötü prognoza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Serum IP-10 düzeylerinin COVID-19'lu hastalarda yüksek olduğu ve hatta yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gerekenlerde daha da

yüksek olduğu bulunmuş, akciğer hasarı, hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir(39, 83, 84).

2.3.4. Orta Bölgesel Pro Adrenomedullin (MR-Pro-ADM)

MR-Pro-ADM vasküler geçirgenlik, inflamatuvar aracılık, endotel bariyerinin düzenlenmesi ve mikro dolaşımın stabilizasyonunda rol oynar ve bunların tümü, sepsis ve septik şokta organ disfonksiyonuna katkıda bulunur. Bu nedenle, MR-Pro-ADM 'deki artış, organ işlev bozukluğunun bir göstergesi olarak görülür ve diğer birçok biyobelirteçten farklı olarak, endotelyal stabilitenin korunmasında esastır(85).

Yapılan bir çalışmada (Said et al.) acil servise enfeksiyon şüphesiyle başvuran hastaların MR-Pro-ADM seviyeleri incelendiğinde, yüksek MR-Pro-ADM seviyelerinin hastalık şiddetini sık kullanılan biyobelirteçlerden daha doğru bir şekilde tanımladığı belirtilmiştir(86). COVID-19'lu hastalarda yapılan birçok çalışmada hastalık prognozunu göstermede önemli bir yeri olduğu vurgulanmıştır(87).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 18.11.2020 tarihinde 2020/506 sayılı karar ile onaylanmıştır. Bu çalışma gözlemsel prospektif bir çalışmadır. Çalışmada kullanılan ELİSA kitleri Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (31.12.2021, proje no:20122030). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun tamamına çalışma hakkında bilgi verildi, aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

Çalışma 10 Aralık 2020-10 Şubat 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Selçuk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları COVID-19 kliniğinde yatan, dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya, gönüllü olarak onam veren 275 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılmak için gönüllü olan, PCR testi pozitif, 18 yaş ve üzerindeki kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. PCR testi negatif hastalar, gebeler ve 18 yaş altı çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 5 tanesi gebe, 3 tanesi 18 yaş altı ve 8 tanesi PCR negatif olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 259 hasta ile tamamlandı.

Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ve plazmaları ayrıldı. Ayrılan serumlar -80 °C'de saklandı. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan ELİSA okuyucu ve yıkayıcı cihazlarda IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM serum düzeyleri ELİSA test kitleri kullanılarak çalışıldı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar not edildi, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yatış süreleri ve sonlanım durumu (taburcu/yoğun bakım/ölüm) not edildi. COVID-19 takibinde sıklıkla kullanılan karaciğer fonksiyon testleri, hemogram, koagülasyon testleri, ferritin, D-Dimer, fibrinojen, prokalsitonin, LDH, troponin, SO₂, CRP düzeyleri sistemden tarandı. Dahil edilen tüm hastalar, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan 2019 Corona Virüs Hastalığı Rehberine (6. baskı) göre sınıflandırıldı. Yapılan gruplar arasında IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM serum düzeyleri karşılaştırıldı.

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan 2019 Corona Virüs Hastalığı Rehberine (6. baskı) göre, hastalar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

* Hafif dereceli vakalar: klinik semptomlar hafiftir ve görüntülemelerde pnömoni belirtisi bulunmaz

* Orta dereceli vakalar: Hastaların ateş ve solunum yolu semptomları gibi semptomları vardır ve görüntülemelerde pnömoni belirtisi görülebilir

* Şiddetli vakalar: hastalar aşağıdakilerden herhangi birini karşılar: (i) solunum gücü, solunum hızları ≥ 30 nefes / dakika; (ii) dinlenme durumunda oksijen saturasyonu $< 93\%$; (iii) inspiratuar oksijen fraksiyonu (FIO_2) üzerinden arteriyel oksijen gerilimi (PaO_2) oran > 300 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$); ve (iv) görüntülemelerde 24-48 saat içinde lezyonda %50'den fazla ilerleme gösteren çoklu pulmoner loblar

* Kritik vakalar: hastalar aşağıdakilerden herhangi birini karşılar: (i) solunum yetmezliği oluşur ve mekanik ventilasyon gereklidir; (ii) şok meydana gelir; (iii) YBÜ'de izleme ve tedavi gerektiren diğer organ yetmezliği olanlar(88).

Hafif klinik semptomlu, akciğer tutulumu olmayan hastalar 1a ve solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan hastalar 1-b olmak üzere, hastalığı hafif geçirenler 1. grup, belirgin solunum semptomları olan, şiddetli klinik tabloya sahip hastalar 2-a ve yoğun bakım takibi gereken kritik hastalar 2-b olmak üzere, hastalığı ağır geçirenler 2. grup olarak ayrıldı.

3.1. İstatistiksel Analizler ve Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Çalışmanın birincil amacı bazı biyokimyasal parametrelerin (IL-6, TNF- α , IP-10, Pro-ADM ve MR) hastalık şiddetine (hastalığın hafif veya ağır geçirilmesi) etkisidir. Bu amaç doğrultusunda hastalığı ağır ve hafif geçirenlerin bu kimyasal parametreler bakımından karşılaştırılması için %5 anlam seviyesi ve Cohen (1988) tarafından belirlenen orta seviyeli etki büyüklüğünde ($d=0.5$), en düşük %95 istatistiksel güce ulaşabilmek adına yapılacak iki-yönlü bağımsız örneklem *t*-testi için her bir grupta eşit olmak üzere en toplamda 210 hastaya (her bir grupta en az 105 hasta) ihtiyaç olduğu *R* 3.6.0 (<https://www.r-project.org>) programındaki “pwr” paketi

yardımla hesaplandı. %10 veri kaybı düşünülerek, çalışmaya en az 231 hasta dahil edilmesi planlandı.

Tüm istatistiksel analizler *R* 3.6.0 (<https://www.r-project.org>) programı yardımla gerçekleştirildi. Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro – Wilk’s normallik testi ve Q – Q grafikleri yardımla, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Ayrıca, verilerde uç değer varlığı Grubbs’ uç değer testi ve kutu grafikleri yardımla belirlendi. Uç değer varlığında, uç değerlere karşı dayanıklı/güçlü (robust) tanımlayıcı istatistikler ve testler kullanıldı. Verilere ilişkin tanımlayıcı sayısal değişkenler için istatistikler ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum), medyan (interquartile range [IQR]: 1.çeyreklik – 3.çeyreklik) olarak, ayrıca uç değer varlığında budanmış (trimmed) ortalama ve budanmış ortalamaya ilişkin standart hata ile birlikte verildi. Uç değer varlığında veri budama oranı ise %10 olarak alındı. Kategorik değişkenler ise frekans (*n*) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu. Çalışmanın birincil ve tali amaçlarına yönelik grup karşılaştırmalarında (enfeksiyonun şiddeti, yoğun bakım durumu ve mortalite durumuna göre) bağımsız örneklem *t* – testi, Welch’s *t* – testi, Mann – Whitney *U* testi, Yuen (robust) bağımsız örneklem testi, Pearson *ki – kare* ve Yates süreklilik düzeltmeli *ki – kare* testlerinden yararlanıldı. Ayrıca, laboratuvar parametrelerinin değerlendirilirken hastaların yaşı, cinsiyeti ve ek hastalıklarının olası karıştırıcı etkilerini düzeltmek için çoklu lojistik regresyon analizleri ile düzeltmeler yapılarak da sonuçlar irdelendi. Rutin kan parametrelerine ek olarak çalışılan IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM belirteçlerinin, hastalık şiddetini, yoğun bakıma yatış ve mortalite durumunu öngörmedeki tanısal performansları işlem karakteristik eğrileri (ROC) yardımla değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Eğri altında kalan alanlar (AUC) %95 güven aralıkları ile hesaplandı ve en uygun kesim noktaları Youden indeks kriterine göre belirlendi. Belirlenen en uygun kesim noktaları için belirteçlerin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri %95 güven aralıkları ile sunuldu. Güven aralıklarının hesaplanmasında Clopper – Pearson metodu kullanıldı. Bunlara ek olarak, eğri altında kalan alanlar DeLong testi ile karşılaştırılarak, çalışmanın amacına uygun en üstün belirteç belirlenmeye çalışıldı. İstatistiksel testlerde anlam seviyesi %5 alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 275 hasta ile başlandı, hastaların 5 tanesi gebe, 3 tanesi 18 yaş altı ve 8 tanesi PCR negatif olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 259 hasta ile tamamlandı. Hastaların 138'i erkek (%53.3), 121'i kadın (%46.7) idi ve yaş ortalamaları 57.32 ± 17.18 (18 – 92) idi. Hastaların %59.1'inin ek hastalığı bulunuyordu. Hastaların saturasyonları 70 ile 99 (90.68 ± 6.14) arasında idi. Hastaların 125'i (%48.3) enfeksiyonu hafif geçiren grupta, 134'ü (%51.7) ise hastalığı ağır geçiren grupta idi. 259 hastanın 233'ünde (%90) akciğer tutulumu görülürken, 64'ü (%24.7) yoğun bakım ihtiyacı duydu. 37 hasta (%14.3) ise ex olmuştu.

Akciğer tutulumu olmayan hastalar 1a ve solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan hastalar 1-b olmak üzere, hastalığı hafif geçirenler 1. grup, belirgin solunum semptomları olan, şiddetli klinik tabloya sahip hastalar 2-a ve yoğun bakım takibi gereken kritik hastalar 2-b olmak üzere, hastalığı ağır geçirenler 2. grup olarak ayrıldı.

Enfeksiyonu ağır geçiren, şiddetli klinik tabloya sahip hastalar (2-a) ve yoğun bakım takibi gereken kritik hastaların (2-b) yaş ortalamasının hafif olanlara kıyasla daha yüksek olduğu (sırasıyla, 64.96 ± 13.14 vs. 49.14 ± 17.29 , $p<.001$), erkeklerin kadınlara göre enfeksiyonu daha ağır geçirdiği (sırasıyla, %59,7 vs. %40,3, $p=.032$) ve benzer şekilde ek hastalığı olan hastaların da enfeksiyonu daha ağır geçirdiği bulundu. Ayrıca, enfeksiyonu ağır geçirenlerin saturasyonları, hafif klinik semptomlu, akciğer tutulumu olmayan 1a hastalar ve solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan 1-b hastalardan anlamlı şekilde düşüktü (sırasıyla, 86.07 ± 5.08 vs. 95.61 ± 1.83 , $p<.001$). Hastaların enfeksiyon şiddetine göre laboratuvar bulguları hem yalın halleri ile hem de yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltme yapılarak karşılaştırıldı. Enfeksiyonu ağır geçiren hastaların WBC, LDH, troponin, procalcitonin, ferritin, D-dimer, CRP değerleri enfeksiyonu hafif geçirenlere göre daha yüksekken, lenfosit değeri anlamlı şekilde daha düşüktü. Ayrıca, enfeksiyon şiddetine göre platelet değerleri gruplar arasında değişmemekteydi. Enfeksiyonu ağır geçiren hastaların IL-6 (79 [IQR, 31.07 – 138.98] vs. 6.9 [IQR, 2.4 – 21.5], $p<.001$), TNF- α (200.1 [IQR, 132.97 – 377.11] vs. 105.8 [IQR, 56.4 – 192.7], $p<.001$), IP-10 (1369.54 [IQR, 938.47 – 2539.19] vs. 706.8 [IQR, 549.6 – 1085.8], $p<.001$) ve Pro-ADM (14.85 [IQR, 9.43 – 26.61] vs. 5.4 [IQR, 2.5 – 8.3], $p<.001$) değerleri hafif

geçiren grupta olanlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu belirteçler için yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltme yapılarak elde edilen sonuçlarında benzer olduğu görüldü. Hastalık şiddetine göre hastaların klinik ve laboratuvar bulguları tablo 4.1. de verildi.

Tablo 4.1. Hastalık şiddetine göre hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

| Bulgular | Tüm hastalar (n=259) | Enfeksiyon Şiddeti | | p- değeri ^a | p- değeri ^b |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | Hafif(n=125) (Grup1a-b) | Ağır (n=134) (Grup2a-b) | | |
| Demografik ve klinik bulgular | | | | | |
| Yaş | 57.32 ± 17.18 (18 – 92) | 49.14 ± 17.29 (18 – 92) | 64.96 ± 13.14 (24 – 91) | <.001 ¹ | |
| Cinsiyet | | | | .032 ² | |
| Erkek | 138 (53.3) | 58 (46.4) | 80 (59.7) | | |
| Kadın | 121 (46.7) | 67 (53.6) | 54 (40.3) | | |
| Ek hastalık | | | | <.001 ² | |
| Yok | 106 (40.9) | 80 (64) | 26 (19.4) | | |
| Var | 153 (59.1) | 45 (36) | 108 (80.6) | | |
| SO2 | 90.68 ± 6.14 (70 – 99) | 95.61 ± 1.83 (90 – 99) | 86.07 ± 5.08 (70 – 94) | <.001 ¹ | |
| Laboratuvar bulguları | | | | | |
| WBC | 6.1 (4.7 – 8.65) | 5.8 (4.6 – 7) | 7.4 (5 – 10.28) | <.001 ³ | <.001 |
| LYM | 1.1 (0.7 – 1.7) | 1.5 (1 – 2.1) | 0.85 (0.6 – 1.28) | <.001 ³ | .749 |
| PLT | 198 (162 – 257) | 197 (166 – 253) | 198.5 (161.25 – 277.25) | .900 ³ | .069 |
| LDH | 299 (230.5 – 410.5) | 238 (202 – 298) | 382.5 (296.5 – 463) | <.001 ³ | .003 |
| Troponin | 5.3 (2.7 – 13) | 2.9 (2.3 – 5) | 9.7 (5.32 – 19.4) | <.001 ³ | .913 |
| Procalcitonin | 0.07 (0.05 – 0.14) | 0.05 (0.05 – 0.08) | 0.10 (0.06 – 0.24) | <.001 ³ | .595 |
| Ferritin | 159 (55.7 – 407) | 75 (27 – 168) | 290 (123.75 – 607.75) | <.001 ³ | <.001 |
| D-dimer | 583 (354.5 – 996) | 408 (279 – 618) | 821 (545 – 1205) | <.001 ³ | .031 |
| CRP | 36 (9.4 – 91) | 10 (4.6 – 34) | 79.5 (36 – 119) | <.001 ³ | <.001 |
| Fibrinojen | 404 (312 – 524.5) | 351 (278 – 467) | 460 (366.25 – 591) | <.001 ³ | .012 |
| IL-6 | 26.4 (5.45 – 91.55) | 6.9 (2.4 – 21.5) | 79 (31.07 – 138.98) | <.001 ³ | <.001 |
| TNF-α | 169.68 (80.62 – 265.9) | 105.8 (56.4 – 192.7) | 200.1 (132.97 – 377.11) | <.001 ³ | <.001 |
| IP-10 | 1023.9 (618.26 – 1661) | 706.8 (549.6 – 1085.8) | 1369.54 (938.47 – 2539.19) | <.001 ³ | <.001 |
| Pro-ADM | 8.9 (4.8 – 16.14) | 5.4 (2.5 – 8.3) | 14.85 (9.43 – 26.61) | <.001 ³ | <.001 |
| MR | 3.9 (2.8 – 6.3) | 3.9 (2.8 – 6.3) | 3.9 (2.9 – 6.07) | .828 ³ | .596 |

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum), medyan (interquartile range [IQR]: 1.çeyreklik – 3.çeyreklik) veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

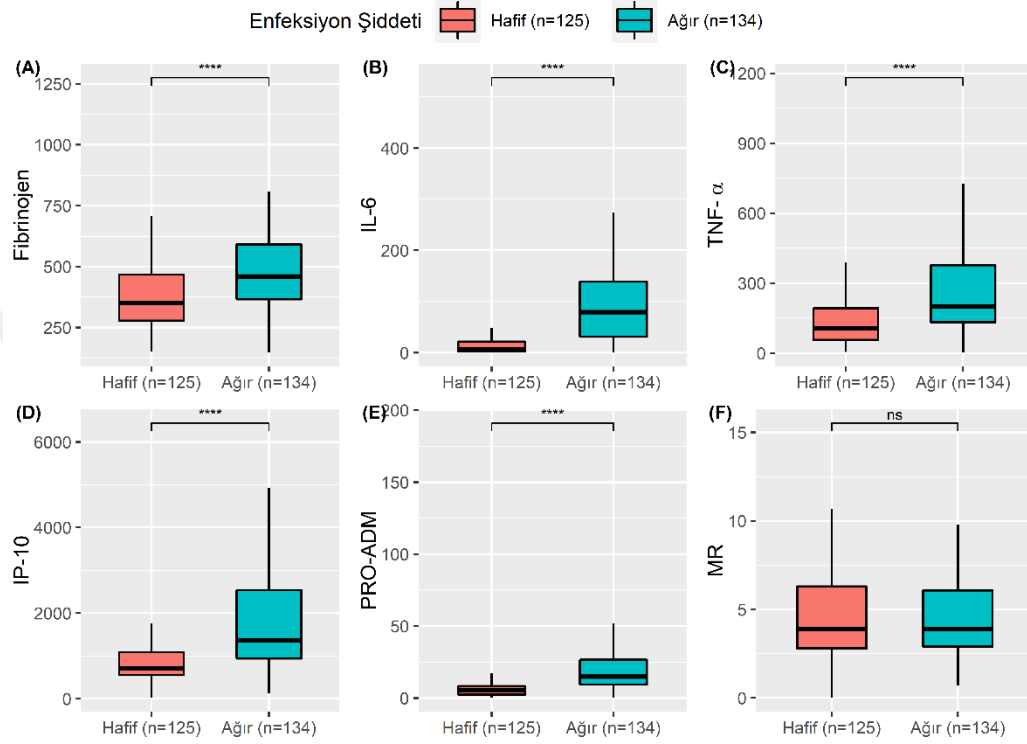
p-değeri^a bulguların enfeksiyon şiddetine göre yalnız hallerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen anlamlılık değerlerini gösterir.

p -değeri^b bulguların, yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltme yapılarak enfeksiyon şiddetine etkisini gösterir ve çoklu lojistik regresyon yardımıyla elde edilmiş anlamlılık değeridir. İstatistiksel olarak anlamlı olan p -değerleri koyu renkli yazıldı.

¹ Welch's t – testi

² Pearson ki-kare testi

³ Mann – Whitney U test



Şekil 4.1. (A) Fibrinojen, (B) IL-6, (C) TNF- α , (D) IP-10, (E) Pro-ADM, (F) MR belirteçlerinin enfeksiyon şiddetine göre karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri, ns: not significant (anlamlılık yok), **** $p < .05$

IL-6 değeri için eğri altında kalan alan 0.863 (%95 GA, 0.815-0.902, $p < .001$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 27.7 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için IL-6 belirtecinin hastalık şiddetini ön görmedeki duyarlılığı %78, özgüllüğü %82, pozitif tahmin değeri %83 ve negatif tahmin değeri %77 olarak hesaplandı. TNF- α değeri için eğri altında kalan alan 0.708 (%95 GA, 0.648-0.762, $p < .001$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 124 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için TNF- α belirtecinin hastalık şiddetini ön görmedeki duyarlılığı %81, özgüllüğü %57, pozitif tahmin değeri %67 ve negatif tahmin değeri %73 olarak hesaplandı. IP-10 değeri için eğri altında kalan alan 0.759 (%95 GA, 0.702-0.809, $p < .001$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 1167,8 olarak belirlendi.

Belirlenen bu kesim noktası için IP-10 belirtecinin hastalık şiddetini ön görmedeki duyarlılığı %63, özgüllüğü %82, pozitif tahmin değeri %79 ve negatif tahmin değeri %67 olarak hesaplandı. Pro-ADM değeri için eğri altında kalan alan 0.859 (%95 GA, 0.811-0.899, $p<.001$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 9 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için Pro-ADM belirtecinin hastalık şiddetini ön görmedeki duyarlılığı %78, özgüllüğü %81, pozitif tahmin değeri %81 ve negatif tahmin değeri %77 olarak hesaplandı. IL-6, TNF- α , IP-10 ve Pro-ADM belirteçlerinin hastalık şiddetini ön görmedeki tanı performanslarının değerlendirilmesine ilişkin sonuçlar Tablo 4.2 ve Şekil 4.1.'de verildi.

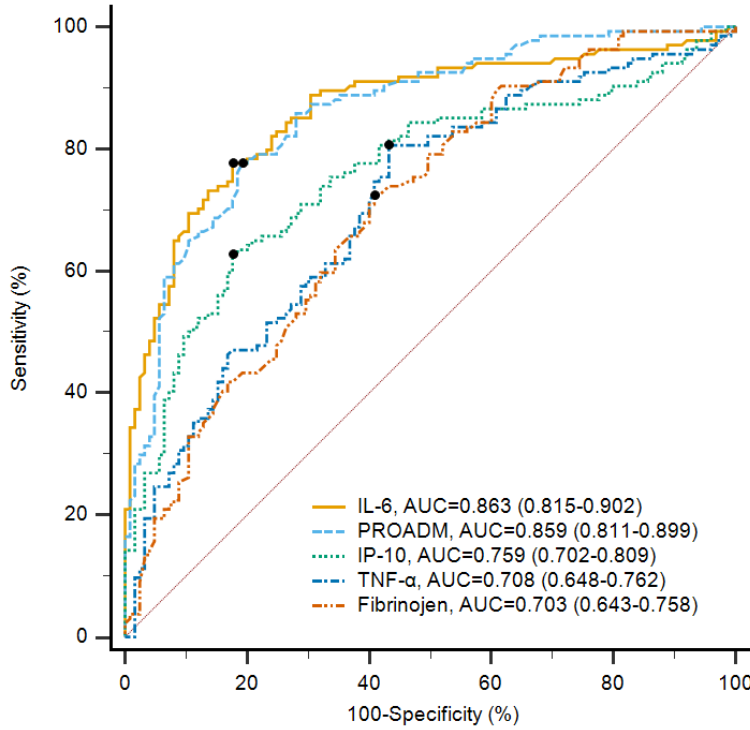
Tablo 4.2. IL-6 TNF- α , IP-10 ve Pro-ADM belirteçlerinin hastalık şiddetini ön görmedeki tanı performansları

| Belirteçler | ROC analizi sonuçları | | | İstatistiksel Tanı Ölçüleri, % (%95 GA) | | | | | | | |
|---------------|-----------------------|------------------------|-------------|---|------------|------------|------------|--|--|--|--|
| | Cut-off | AUC (%95 GA) | p -değeri | Sens | Spec | PPV | NPV | | | | |
| IL-6 | >27.7 | 0.863 (0.815-0.902) | <.001 | 78 (70-84) | 82 (75-89) | 83 (76-88) | 77 (71-83) | | | | |
| TNF- α | >124 | 0.708 (0.648-0.762) | <.001 | 81 (73-87) | 57 (48-66) | 67 (62-71) | 73 (65-80) | | | | |
| IP-10 | >1167.8 | 0.759 (0.702-0.809) | <.001 | 63 (54-71) | 82 (75-89) | 79 (72-85) | 67 (62-72) | | | | |
| Pro-ADM | >9 | 0.859 (0.811-0.899) | <.001 | 78 (70-84) | 81 (73-87) | 81 (75-86) | 77 (71-82) | | | | |

ROC: işlem karakteristik eğrisi, AUC: eğri altında kalan alan, %95 GA: %95 güven aralığı, Sens: sensitivity-duyarlılık, Spec: specificity-özgüllük, PPV: positive predictive value-pozitif tahmin değeri, NPV: negative predictive value-negatif tahmin değeri.

Bununla birlikte, IL-6, TNF- α , IP-10 ve Pro-ADM belirteçlerinin birbirlerine karşı tanı performanslarındaki üstünlükleri DeLong testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, IL-6 ve Pro-ADM belirteçlerinin hastalık şiddetini ön görmedeki istatistiksel tanı performanslarının TNF- α ve IP-10 belirteçlerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p_{IL-6 \text{ vs Fibrinojen}}<.001$, $p_{IL-6 \text{ vs TNF-}\alpha}<.001$, $p_{IL-6 \text{ vs IP-10}}<.001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs Fibrinojen}}<.001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs TNF-}\alpha}<.001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs IP-10}}<.001$) belirlendi. Öte yandan, IL-6 ve Pro-ADM ($p=.906$) belirteçleri ile TNF- α ve IP-10 ($p_{IP-10 \text{ vs Fibrinojen}}=.220$, $p_{TNF-}\alpha$

vs Fibrinojen=.916, $p_{\text{TNF-}\alpha \text{ vs IP-10}}=.153$) belirteçlerinin kendi aralarındaki tanı performansları arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10 ve Pro-ADM belirteçlerinin hastalık şiddetini ön görmedeki tanı performansları için çizilen ROC eğrileri (eğriler üzerindeki siyah noktalar en uygun kesim noktalarını gösterir.)

Enfeksiyon şiddeti hafif olan, akciğer tutulumu olmayan hastalar (1a) ve solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan hastaların(1b) karşılaştırıldığı sonuçlar incelendiğinde, 1b grubunda bulunan hastaların yaşlarının daha büyük olduğu (51.08 ± 16.50 vs. 41.73 ± 18.52 , $p=.014$), ve yine ek hastalığı olanların daha çok 1b grubunda olduğu görüldü (%91,1 vs. %72,5, $p=0.26$).

Cinsiyet ve saturasyon dağılımları 1a ve 1b gruplarında benzerdi. Enfeksiyonu hafif geçiren 1a ve 1b grupları içerisinde laboratuvar bulguları iki farklı şekilde incelendi. Bunlardan ilki, laboratuvar bulgularında herhangi bir düzeltme yapılmadan, ikincisi ise hastaların hem yaş hem de ek hastalıklarına göre düzeltme yapıldıktan sonra idi. WBC, lenfosit, platelet ve procalcitonin değerlerinin herhangi bir karşılaştırmada 2 grup arasında farklılık göstermediği görüldü ($p>.05$). 1b grubundaki hastalarda LDH, troponin, ferritin, D-dimer ve CRP değerlerinin anlamlı şekilde daha

yüksek olduğu gözlemlendi. Tüm bu parametreler hastaların yaşlarına ve ek hastalık durumlarına göre düzeltme yapıldığında 1a ve 1b grupları arasında anlamlı şekilde farklılık oluşmadığı belirlendi.

IL-6, TNF- α , IP-10 seviyelerinde her iki karşılaştırmada da 1a ve 1b grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklı yoktu ($p>.05$). Pro-ADM değerinin ise 1b grubunda bulunan hastalarda daha yüksek olduğu belirlendi (6 [IQR, 2.96 – 8.65] vs. 3.6 [IQR, 1.75 – 6.42], $p=.027$) (Şekil 4.3.), ancak hastaların yaş ve ek hastalığına göre düzeltme yapıldığında bu farklılığın ortadan kalktığı saptandı. (ek hastalık varlığında akciğer tutulumu olan 1b grubundaki hastaların Pro-ADM ortalaması 4.78 [%95 GA, 2.92 – 6.65], akciğer tutulumu olmayan 1a grubundaki hastaların Pro-ADM ortalaması ise 1.93 [%95 GA, -3.75 – 7.61], $p=.088$). Hastaların demografik ve klinik bulguları ile laboratuvar bulgularına ilişkin sonuçlar Tablo 4.3’de verildi. Ayrıca, çalışmada kullanılan IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM belirteçlerinin 1-a ve 1-b gruplarındaki değerleri Tablo 4.3. ve Şekil 4.3.’de incelendi.

Tablo 4.3. Enfeksiyonu hafif geçiren hasta gruplarının laboratuvar bulguları

| Bulgular | 1-a (n=26) | 1-b(n=99) | p- değeri ^a | p- değeri ^b |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Demografik ve klinik bulgular | | | | |
| Yaş | 41.73 \pm 18.52 (18 – 91) | 51.08 \pm 16.50 (20 – 92) | .014 ¹ | |
| Cinsiyet | | | .489 ² | |
| Erkek | 10 (17.2) | 48 (82.8) | | |
| Kadın | 16 (23.9) | 51 (76.1) | | |
| Ek hastalık | | | .026 ² | |
| Yok | 22 (27.5) | 58 (72.5) | | |
| Var | 4 (8.9) | 41 (91.1) | | |
| SO2 | 96.12 \pm 1.97 (92 – 99) | 95.47 \pm 1.78 (90 – 99) | .113 ¹ | |
| Laboratuvar bulguları | | | | |
| WBC | 5.78 \pm 1.95 | 6.04 \pm 2.48 | .616 ¹ | .501 |
| LYM | 1.62 \pm 0.92 | 1.62 \pm 0.81 | .984 ¹ | .624 |
| PLT | 212.02 \pm 72.38 | 210.81 \pm 69.95 | .938 ¹ | .794 |

| | | | | |
|---------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------|
| LDH | 212 (178.25 – 236.5) | 256 (205.5 – 306.5) | .003³ | .080 |
| Troponin | 2.3 (2.3 – 2.92) | 3.3 (2.4 – 5.25) | <.001³ | .721 |
| Procalcitonin | 0.05 (0.05 – 0.07) | 0.05 (0.05 – 0.09) | .442 ³ | .099 |
| Ferritin | 38.5 (14.07 – 79.28) | 85.2 (35.5 – 186.5) | .001³ | .272 |
| D-dimer | 243 (179.75 – 505.75) | 411 (297.5 – 621.5) | .034² | .692 |
| CRP | 4.95 (2.42 – 7.67) | 12.6 (5.35 – 49.2) | <.001³ | .326 |
| Fibrinojen | 299.5 (258 – 347.75) | 375 (301 – 492) | <.001³ | .012 |
| IL-6 | 8.8 (4.89 – 21.89) | 5.6 (1.95 – 20.65) | .129 ³ | .374 |
| TNF- α | 160 (83.48 – 224.97) | 95.7 (50.25 – 188.1) | .058 ³ | .380 |
| IP-10 | 776.5 (566.46 – 1064.88) | 694.2 (554.8 – 1086.35) | .605 ³ | .350 |
| Pro-ADM | 3.6 (1.75 – 6.42) | 6 (2.96 – 8.65) | .027³ | .088 |
| MR | 3.9 (2.92 – 7.45) | 3.9 (2.8 – 6.15) | .592 ³ | .508 |

Veriler ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum), medyan (interquartile range [IQR]: 1.çeyreklik – 3.çeyreklik) veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

p -değeri^a bulguların enfeksiyon şiddeti hafif olanlar içerisinde Torax BT tutulumuna göre yalnız hallerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen anlamlılık değerlerini gösterir.

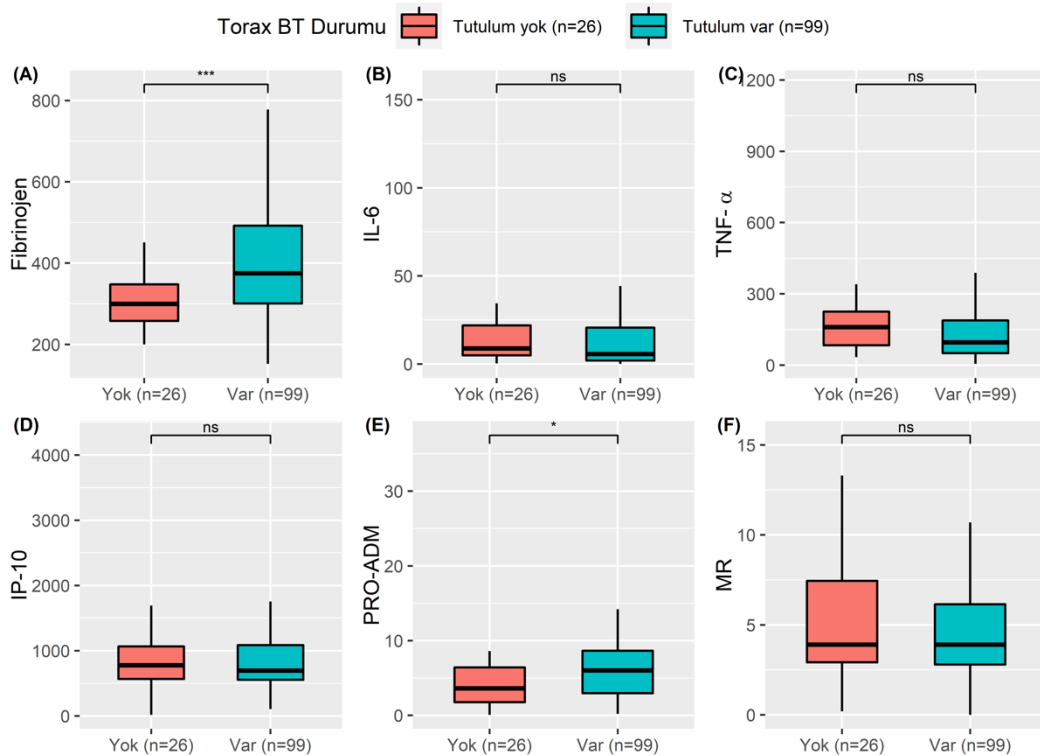
p -değeri^b bulguların, yaş ve ek hastalığa göre düzeltme yapılarak enfeksiyon şiddeti hafif olanlar içerisinde Torax BT tutulumuna etkisini gösterir ve çoklu lojistik regresyon yardımıyla elde edilmiş anlamlılık değeridir.

İstatistiksel olarak anlamlı olan p -değerleri koyu renkli yazıldı.

¹ Bağımsız örneklem t – testi

² Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi

³ Mann – Whitney U testi



Şekil 4.3. (A) Fibrinojen, (B) IL-6, (C) TNF- α , (D) IP-10, (E) Pro-ADM, (F) MR belirteçlerinin BT tutulumu olmayan 1a grubu ve hafif -orta derece de akciğer tutulumu olan 1b grubu arasında karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri, ns: not significant (anlamlılık yok), *,*** $p<.05$

Pro-ADM değeri için eğri altında kalan alan 0.642 (%95 GA, 0.551-0.725, $p=.020$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 6.6 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için Pro-ADM belirtecinin hastalığı hafif atlatan grupların karşılatırılmasında akciğer tutulumu olan 1b Grubunu ön görmedeki duyarlılığı %40, özgüllüğü %85, pozitif tahmin değeri %91 ve negatif tahmin değeri %27 olarak hesaplandı. Hastalığı hafif geçiren 1a ve 1b grup hastalar arasındaki Pro-ADM belirtecinin farkına ilişkin sonuçlar Tablo 4.4.'da verildi.

Tablo 4.4. Pro-ADM belirteçlerinin hastalığı hafif geçiren 1a ve 1b Grup hastalar arasındaki farkı değerlendirmesine ilişkin sonuçlar

| Belirteçler | ROC analizi sonuçları | | | İstatistiksel Tanı Ölçüleri, % (%95 GA) | | | |
|-------------|-----------------------|---------------------|-------------|---|------------|------------|------------|
| | Cut-off | AUC (%95 GA) | p -değeri | Sens | Spec | PPV | NPV |
| Pro-ADM | >6.6 | 0.642 (0.551-0.725) | .020 | 40 (31-51) | 85 (65-96) | 91 (80-96) | 27 (23-32) |

ROC: işlem karakteristik eğrisi, AUC: eğri altında kalan alan, %95 GA: %95 güven aralığı, Sens: sensitivity-duyarlılık, Spec: specificity-özgüllük, PPV: positive predictive value-pozitif tahmin değeri, NPV: negative predictive value-negatif tahmin değeri.

Enfeksiyonu ağır geçiren hasta gruplarının sonuçları incelendiğinde, 2a ve 2b gruplarında yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Yoğun bakımda takip edilen kritik hasta grubundaki(2b) hastaların satürasyonu anlamlı düzeyde daha düşüktü (83.63 ± 5.38 vs. 88.31 ± 3.55 , $p<.001$). LDH, troponin, prokalsitonin ve ferritin değerlerinin yoğun bakımda izlenen hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Ayrıca, çalışmada kullanılan IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM belirteçlerinin, enfeksiyonu ağır olan hastalar içerisinde 2a ve yoğun bakım da takip edilen 2b gruplarındaki değerleri incelendi.

Ağır ve kritik hasta gruplarının karşılaştırılmasında IP-10 (sırasıyla, 1710.40 [IQR, 1006.76 – 3454.55] vs. 1255.64 [IQR, 843.11 – 1976.27], $p=.066$) ve MR (sırasıyla, 4.10 [IQR, 2.95 – 7.05] vs. 3.75 [IQR, 2.90 – 5.15], $p=.184$) düzeyleri benzerdi. Öte yandan, yoğun bakımda takip edilen kritik hasta grubunda, IL-6 (sırasıyla, 95.05 [IQR, 37.50 – 177.80] vs. 69.10 [IQR, 26.82 – 123.58], $p=.023$), TNF-

α (sırasıyla, 258.77 [IQR, 154.67 – 490.13] vs. 184.37 [IQR, 124.98 – 268.81], $p=.010$) ve Pro-ADM (sırasıyla, 17.12 [IQR, 11.50 – 35.58] vs. 12.11 [IQR, 8.22 – 19.05], $p=.002$) düzeyleri 2a grubundaki hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksekti. Enfeksiyonu ağır geçiren hasta grupları içerisinde, yoğun bakım durumuna göre hastaların demografik ve klinik bulguları ile laboratuvar bulgularına ilişkin sonuçlar Tablo 4.5.'de verildi.

Tablo 4.5. Enfeksiyonu ağır geçiren hasta gruplarının laboratuvar bulguları

| Bulgular | 2a(n=70) | 2b (n=64) | p-değeri |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Demografik ve klinik bulgular | | | |
| Yaş | 65.01 ± 12.41 (35 – 90) | 64.89 ± 13.99 (24 – 91) | .957 ¹ |
| Cinsiyet | | | .325 ² |
| Erkek | 39 (48.8) | 41 (51.2) | |
| Kadın | 31 (57.4) | 23 (42.6) | |
| Ek hastalık | | | .202 ³ |
| Yok | 17 (65.4) | 9 (34.6) | |
| Var | 53 (49.1) | 55 (50.9) | |
| SO2 | 88.31 ± 3.55 (80 – 94) | 83.63 ± 5.38 (70 – 92) | <.001 ⁴ |
| Laboratuvar bulguları | | | |
| WBC | 6.80 (4.93 – 8.88) | 8.30 (5.25 – 11.88) | .091 ⁵ |
| LYM | 0.90 (0.63 – 1.28) | 0.80 (0.50 – 1.22) | .382 ⁵ |
| PLT | 199 (166.75 – 295.50) | 191 (153.50 – 245.50) | .454 ⁵ |
| LDH | 348 (291 – 447.75) | 407.5 (317.75 – 501) | .031 ⁵ |
| Troponin | 8.70 (4.73 – 13.75) | 11.65 (6.85 – 23.50) | .012 ⁵ |
| Procalcitonin | 0.08 (0.05 – 0.14) | 0.15 (0.07 – 0.42) | <.001 ⁵ |
| Ferritin | 249 (70.60 – 472.75) | 367.50 (157.50 – 750.25) | .026 ⁵ |
| D-dimer | 750.5 (535.25 – 1127.5) | 849 (586.75 – 1587.5) | .267 ⁵ |
| CRP | 77.5 (36.13 – 97) | 89.5 (35.75 – 138.75) | .148 ⁵ |
| Fibrinojen | 443 (350.5 – 565) | 470.5 (379 – 603.75) | .235 ⁵ |
| IL-6 | 69.10 (26.82 – 123.58) | 95.05 (37.50 – 177.80) | .023 ⁵ |
| TNF- α | 184.37 (124.98 – 268.81) | 258.77 (154.67 – 490.13) | .010 ⁵ |
| IP-10 | 1255.64 (843.11 – 1976.27) | 1710.40 (1006.76 – 3454.55) | .066 ⁵ |
| Pro-ADM | 12.11 (8.22 – 19.05) | 17.12 (11.50 – 35.58) | .002 ⁵ |
| MR | 3.75 (2.90 – 5.15) | 4.10 (2.95 – 7.05) | .184 ⁵ |

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum), medyan (interquartile range [IQR]: 1.çeyreklik – 3.çeyreklik) veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

İstatistiksel olarak anlamlı olan p -değerleri koyu renkli yazıldı.

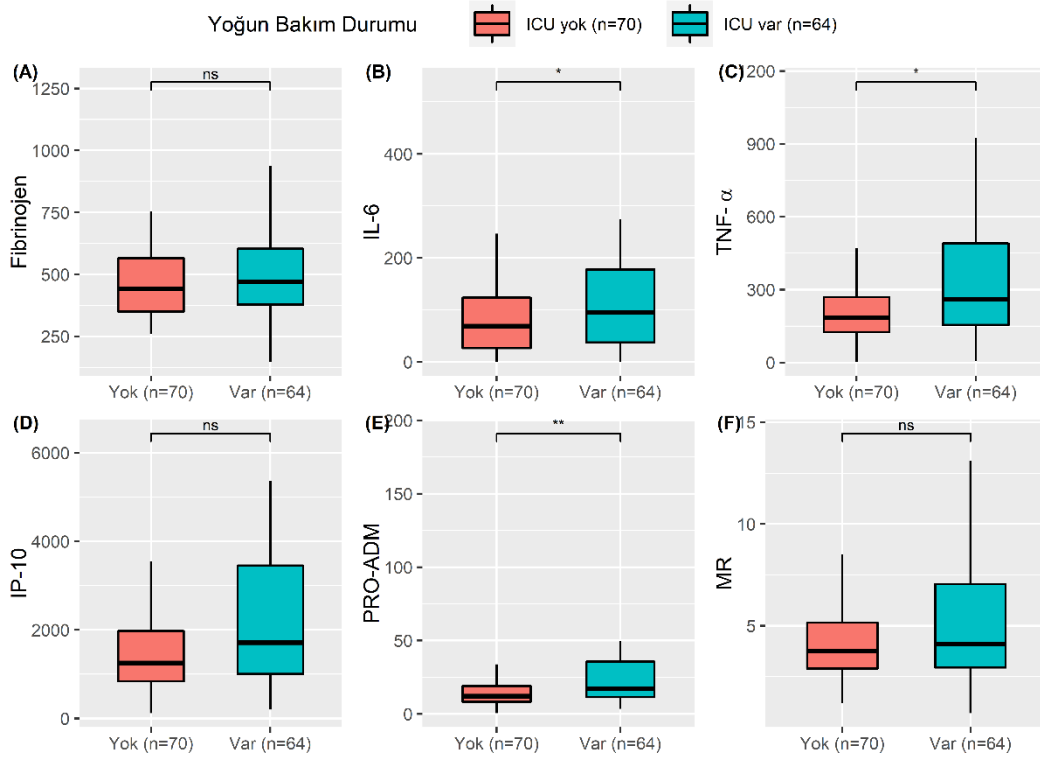
¹ Bağımsız örneklem t – testi

² Pearson ki -kare testi

³ Yates süreklilik düzeltmeli ki -kare testi

⁴ Welch's t – testi

⁵ Mann – Whitney U testi



Şekil 4.4. (A) Fibrinojen, (B) IL-6, (C) TNF- α , (D) IP-10, (E) Pro-ADM, (F) MR belirteçlerinin enfeksiyonu ağır olanlar içinde yoğun bakım durumlarının karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri, ns: not significant (anlamlılık yok), *, ** $p < .05$

ROC analizi sonucu elde edilen bulgulara göre, IL-6 değeri için eğri altında kalan alan 0.614 (%95 GA, 0.526-0.697, $p = .021$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 80,6 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için IL-6 belirtecinin hastalığı ağır geçirenlerde yoğun bakıma girişi ön görmedeki duyarlılığı %58, özgüllüğü %63, pozitif tahmin değeri %59 ve negatif tahmin değeri %62 olarak hesaplandı.

TNF- α değeri için eğri altında kalan alan 0.619 (%95 GA, 0.541-0.711, $p = .008$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 290,43 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için TNF- α belirtecinin hastalığı

ağır geçirenlerde yoğun bakıma girişi ön görmedeki duyarlılığı %45, özgüllüğü %83, pozitif tahmin değeri %71 ve negatif tahmin değeri %62 olarak hesaplandı.

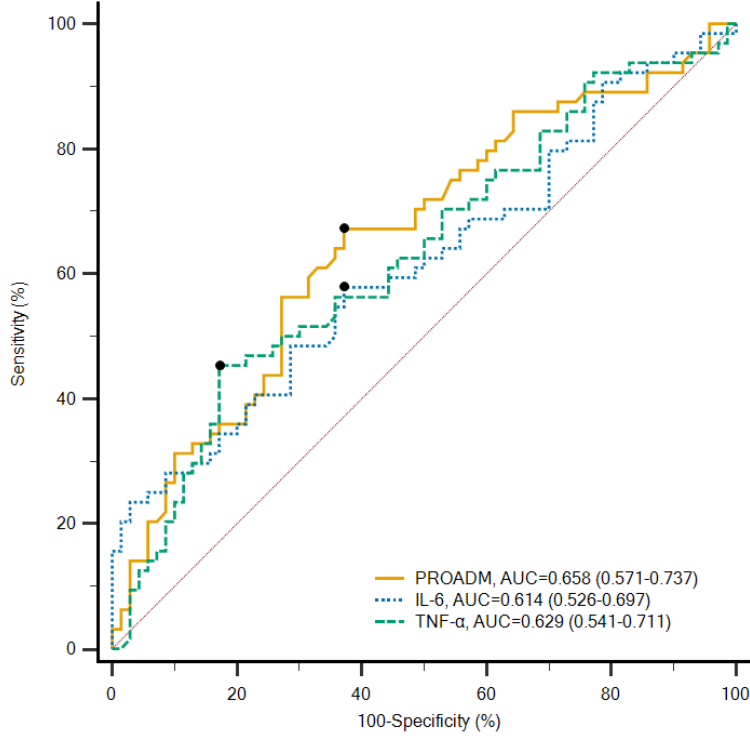
Pro-ADM değeri için eğri altında kalan alan 0.658 (%95 GA, 0.571-0.737, $p<.001$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 14,4 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için Pro-ADM belirtecinin hastalığı ağır geçirenlerde yoğun bakıma girişi ön görmedeki duyarlılığı %67, özgüllüğü %63, pozitif tahmin değeri %62 ve negatif tahmin değeri %68 olarak hesaplandı. Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin kritik hasta grubunu (yoğun bakımda takip edilen hastalar) ön görmedeki tanı performanslarının değerlendirilmesine ilişkin sonuçlar Tablo 4.6. ve Şekil 4.4'de verildi.

Tablo 4.6. Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin hastalığı ağır geçiren hasta grupları içerisinde yoğun bakıma girişi ön görmedeki tanı performansları

| Belirteçler | ROC analizi sonuçları | | | İstatistiksel Tanı Ölçüleri, % (%95 GA) | | | | | | | |
|---------------|-----------------------|------------------------|-------------|---|------------|------------|------------|--|--|--|--|
| | Cut-off | AUC (%95 GA) | p -değeri | Sens | Spec | PPV | NPV | | | | |
| IL-6 | >80.6 | 0.614 (0.526-0.697) | .021 | 58 (45-70) | 63 (51-74) | 59 (50-67) | 62 (50-70) | | | | |
| TNF- α | >290.43 | 0.619 (0.541-0.711) | .008 | 45 (33-58) | 83 (72-91) | 71 (58-81) | 62 (56-68) | | | | |
| PRO-ADM | >14.4 | 0.658 (0.571-0.737) | <.001 | 67 (54-78) | 63 (51-74) | 62 (54-70) | 68 (59-76) | | | | |

ROC: işlem karakteristik eğrisi, AUC: eğri altında kalan alan, %95 GA: %95 güven aralığı, Sens: sensitivity-duyarlılık, Spec: specificity-özgüllük, PPV: positive predictive value-pozitif tahmin değeri, NPV: negative predictive value-negatif tahmin değeri.

Bununla birlikte, Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin birbirlerine karşı tanı performanslarındaki üstünlükleri DeLong testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α ($p_{\text{PRO-ADM vs IL-6}}=.465$, $p_{\text{PRO-ADM vs TNF-}\alpha}=.630$, $p_{\text{IL-6 vs TNF-}\alpha}=.788$) belirteçlerinin tanı performansları arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin hastalığı ağır geçiren hastalar arasında, yoğun bakıma girişi ön görmedeki tanı performansları için çizilen ROC eğrileri (eğriler üzerindeki siyah noktalar en uygun kesim noktalarını gösterir.)

Kritik hasta grubunda(2b) bulunan hastaların, mortalite durumuna göre demografik ve klinik bulguları ile laboratuvar bulgularına ilişkin sonuçlar incelendiğinde, ex olan ve hayatta olan hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, satürasyon, WBC, lenfosit, platelet, LDH, troponin, procalcitonin, ferritin, D-dimer ve CRP'leri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak, ex olan hastaların fibrinojen (551.31 ± 177.37 vs. 448.59 ± 140.67 , $p=.014$), IL-6 (125.70 [IQR, $70.25 - 266.25$] vs. 62.02 [IQR, $28.20 - 128.02$], $p=.019$), TNF- α (312.12 [IQR, $186.79 - 599.70$] vs. 189 [IQR, $132.5 - 338.02$], $p=.019$), IP-10 (3037.39 [IQR, $1044.89 - 4652.09$] vs. 1296.01 [IQR, $973.34 - 1979.76$], $p=.031$), Pro-ADM (30.07 [IQR, $17.10 - 39.65$] vs. 12.60 [IQR, $9.50 - 17.01$], $p<.001$) ve MR (4.70 [IQR, $3.45 - 11.60$] vs. 3.60 [IQR, $2.50 - 4.90$], $p<.001$) seviyeleri hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksekti. Kritik hasta grubunda (2b) bulunan hastaların, mortalite durumuna göre demografik ve klinik bulguları ile laboratuvar bulgularına ilişkin sonuçlar Tablo 4.7. ve Şekil 4.6.'da verildi.

Tablo 4.7. Yoğun bakımda izlenen hastalarda, mortalite durumuna göre laboratuvar bulguları

| Bulgular | Mortalite Durumu | | <i>p</i> -değeri |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Survive (<i>n</i> =29) | Ex (<i>n</i> =35) | |
| Demografik ve klinik bulgular | | | |
| Yaş | 63.24 ± 13.29 (36 – 91) | 66.26 ± 14.59 (24 – 89) | .395 ¹ |
| Cinsiyet | | | .925 ² |
| Erkek | 19 (46.3) | 22 (53.7) | |
| Kadın | 10 (43.5) | 13 (56.5) | |
| Ek hastalık | | | .279 ³ |
| Yok | 6 (66.7) | 3 (33.3) | |
| Var | 23 (41.8) | 32 (58.2) | |
| SO2 | 83.69 ± 5.05 (70 – 92) | 83.57 ± 5.72 (70 – 91) | .931 ¹ |
| Laboratuvar bulguları | | | |
| WBC | 9.04 ± 1.07 | 8.19 ± 1.02 | .547 ⁴ |
| LYM | 0.90 (0.50 – 1.50) | 0.80 (0.50 – 1.05) | .166 ⁵ |
| PLT | 213 (172 – 247) | 180 (151.5 – 239.5) | .243 ⁵ |
| LDH | 397.48 ± 29.69 | 424.03 ± 25.48 | .477 ⁴ |
| Troponin | 9.7 (5.9 – 17.6) | 14.2 (7.1 – 44.5) | .119 ⁵ |
| Procalcitonin | 0.12 (0.07 – 0.42) | 0.19 (0.08 – 0.62) | .295 ⁵ |
| Ferritin | 260 (126 – 669) | 397 (218.5 – 1014.5) | .113 ⁵ |
| D-dimer | 836 (653 – 1470) | 866 (527 – 1635) | .562 ⁵ |
| CRP | 85 (35 – 120) | 93.5 (40.5 – 154.5) | .407 ⁵ |
| Fibrinojen | 448.59 ± 140.67 | 551.31 ± 177.37 | .014 ¹ |
| IL-6 | 62.02 (28.20 – 128.02) | 125.70 (70.25 – 266.25) | .019 ⁵ |
| TNF-α | 189 (132.5 – 338.02) | 312.12 (186.79 – 599.70) | .031 ⁵ |
| IP-10 | 1296.01 (973.34 – 1979.76) | 3037.39 (1044.89 – 4652.09) | .044 ⁵ |
| PRO-ADM | 12.60 (9.50 – 17.01) | 30.07 (17.10 – 39.65) | <.001 ⁵ |
| MR | 3.60 (2.50 – 4.90) | 4.70 (3.45 – 11.60) | .017 ⁵ |

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum), budanmış (trimmed) ortalama ± standart hata, medyan (interquartile range [IQR]: 1.çeyreklik – 3.çeyreklik) veya sıklık (*n*) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

İstatistiksel olarak anlamlı olan *p*-değerleri koyu renkli yazıldı.

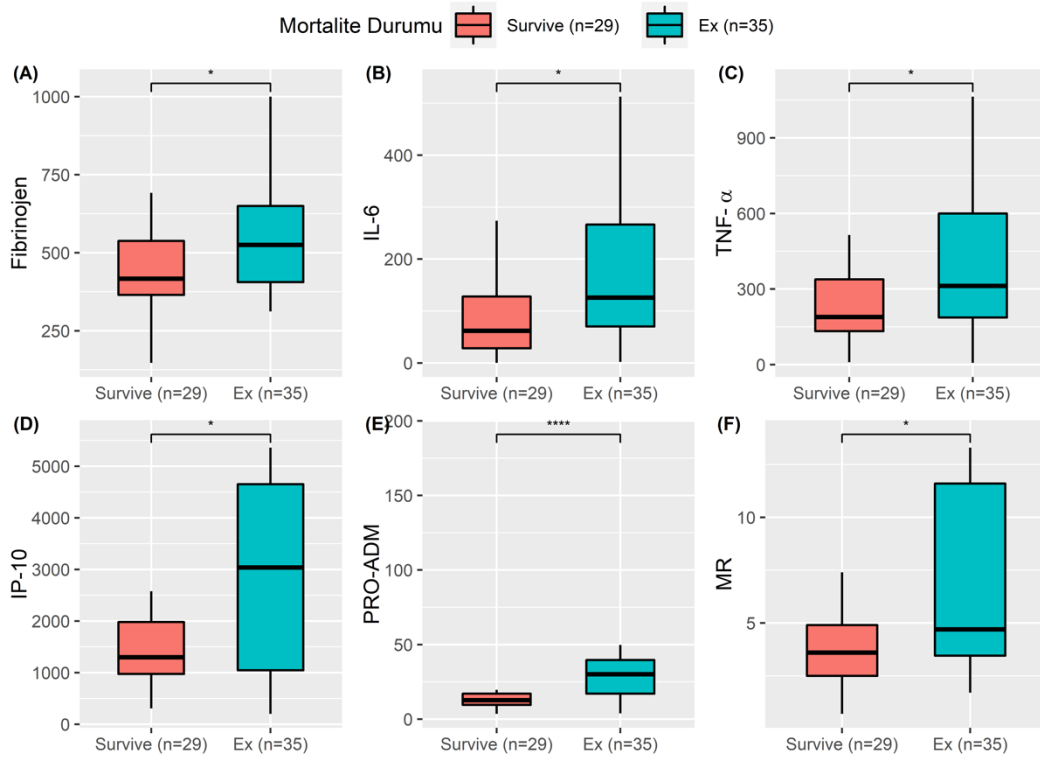
¹ Bağımsız örneklem *t* – testi

² Yates süreklilik düzeltmeli *ki-kare* testi

³ Fisher's exact testi

⁴ Yuen (robust) independent samples test

⁵ Mann – Whitney *U* testi



Şekil 4.6. (A) Fibrinojen, (B) IL-6, (C) TNF- α , (D) IP-10, (E) Pro-ADM, (F) MR belirteçlerinin yoğun bakımda izlenen hastalarda mortalite durumlarının karşılaştırılmasını gösteren kutu grafikleri, ns: not significant (anlamlılık yok), *, **** $p < .05$

IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM belirteçlerinin yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda mortaliteyi ön görmedeki tanı performanslarının değerlendirilmesine ilişkin sonuçlar incelendi. ROC analizi sonucu elde edilen bulgulara göre, IL-6 değeri için eğri altında kalan alan 0.672 (%95 GA, 0.544-0.785, $p = .011$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 66,2 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için IL-6 belirtecinin yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda mortaliteyi ön görmedeki duyarlılığı %77, özgüllüğü %55, pozitif tahmin değeri %68 ve negatif tahmin değeri %67 olarak hesaplandı.

TNF- α değeri için eğri altında kalan alan 0.658 (%95 GA, 0.528-0.772, $p = .023$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 514,2 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için TNF- α belirtecinin yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda mortaliteyi ön görmedeki duyarlılığı %37, özgüllüğü %93, pozitif tahmin değeri %87 ve negatif tahmin değeri %55 olarak hesaplandı.

IP-10 değeri için eğri altında kalan alan 0.648 (%95 GA, 0.518-0.763, $p=.036$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 2578,5 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için IP-10 belirtecinin yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda mortaliteyi ön görmedeki duyarlılığı %51, özgüllüğü %90, pozitif tahmin değeri %86 ve negatif tahmin değeri %61 olarak hesaplandı.

Pro-ADM değeri için eğri altında kalan alan 0.787 (%95 GA, 0.666-0.879, $p<.001$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 19,64 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için Pro-ADM belirtecinin yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda mortaliteyi ön görmedeki duyarlılığı %66, özgüllüğü %90, pozitif tahmin değeri %89 ve negatif tahmin değeri %68 olarak hesaplandı.

MR değeri için eğri altında kalan alan 0.675 (%95 GA, 0.546-0.787, $p=.009$) olarak hesaplandı ve Youden indeks kriterine göre en uygun kesim noktası 6 olarak belirlendi. Belirlenen bu kesim noktası için MR belirtecinin hastalığı ağır olan ve yoğun bakımda yatanlardaki mortaliteyi ön görmedeki duyarlılığı %46, özgüllüğü %86, pozitif tahmin değeri %80 ve negatif tahmin değeri %57 olarak hesaplandı.

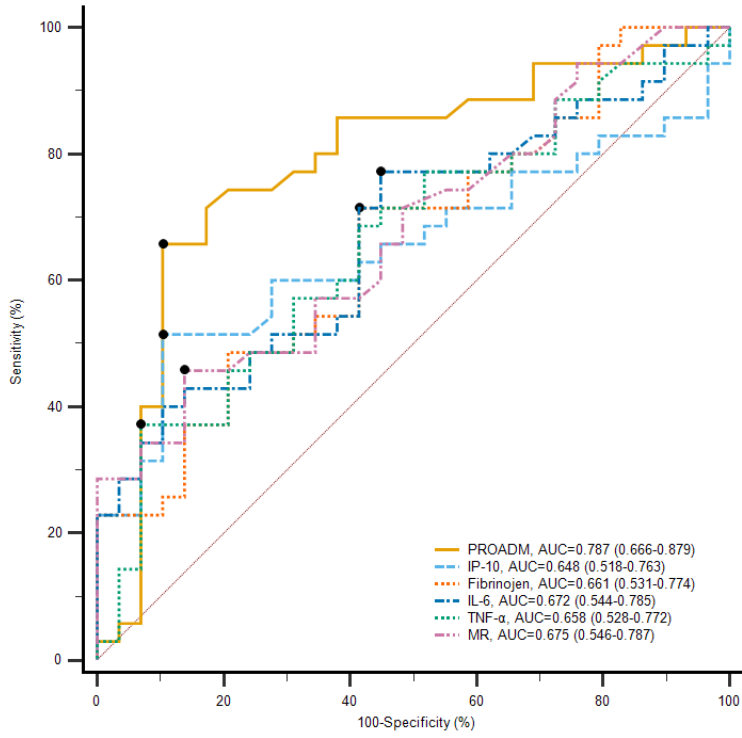
IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM belirteçlerinin yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda mortaliteyi ön görmedeki tanı performanslarının değerlendirilmesine ilişkin sonuçlar Tablo 4.8. ve Şekil 4.7’da verildi.

Tablo 4.8. IL-6, TNF- α , IP-10, Pro-ADM ve MR belirteçlerinin yoğun bakımdaki hastalarda mortaliteyi ön görmedeki tanı performansları

| Belirteçler | ROC analizi sonuçları | | | | İstatistiksel Tanı Ölçüleri, % (%95 GA) | | | | |
|---------------|-----------------------|----------------------------|-----------------|--|---|----------------|----------------|----------------|--|
| | Cut-off | AUC (%95 GA) | p - değeri | | Sens | Spec | PPV | NPV | |
| IL-6 | >66.2 | 0.672 (0.544- 0.785) | .011 | | 77 (60- 90) | 55 (36- 74) | 68 (57- 76) | 67 (50- 80) | |
| TNF- α | >514.2 | 0.658 (0.528- 0.772) | .023 | | 37 (22- 55) | 93 (77- 99) | 87 (62- 96) | 55 (48- 62) | |
| IP-10 | >2578.5 | 0.648 (0.518- 0.763) | .036 | | 51 (34- 69) | 90 (73- 98) | 86 (66- 95) | 61 (52- 69) | |
| PRO- ADM | >19.64 | 0.787 (0.666- 0.879) | <.001 | | 66 (48- 81) | 90 (73- 98) | 89 (72- 96) | 68 (57- 78) | |
| MR | >6 | 0.675 (0.546- 0.787) | .009 | | 46 (29- 63) | 86 (68- 96) | 80 (60- 91) | 57 (48- 65) | |

ROC: işlem karakteristik eğrisi, AUC: eğri altında kalan alan, %95 GA: %95 güven aralığı, Sens: sensitivity-duyarlılık, Spec: specificity-özgüllük, PPV: positive predictive value-pozitif tahmin değeri, NPV: negative predictive value-negatif tahmin değeri.

Bununla birlikte, Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10, Pro-ADM ve MR belirteçlerinin birbirlerine karşı tanı performanslarındaki üstünlükleri DeLong testi ile karşılaştırıldı ve belirteçlerin tanı performansları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>.05$).



Şekil 4.7. Fibrinojen, IL-6, TNF- α , IP-10, Pro-ADM, MR belirteçlerinin yoğun bakımda izlenen hastalarda mortalite durumunu ön görmedeki tanı performansları için çizilen ROC eğrileri (eğriler üzerindeki siyah noktalar en uygun kesim noktalarını gösterir.)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda; IL-6, TNF- α , IP-10, MR ve Pro-ADM'nin ciddi hastalık geliştirme olasılığı bulunan hastaları erken dönemde tespit edebileceği hipotezi varsayıldı. Belirlenen dahil etme ve dışlama kriterleri sonrası çalışma 259 hasta ile tamamlandı. Çalışmaya alınan hastalar, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan 2019 Korona Virüs Hastalığı Rehberine (6. baskı) göre sınıflandırıldı(88). Hafif klinik semptomlu, akciğer tutulumu olmayan hastalar 1a ve solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan hastalar 1b olmak üzere, hastalığı hafif geçirenler 1. grup, belirgin solunum semptomları olan, şiddetli klinik tabloya sahip hastalar 2a ve yoğun bakım takibi gereken kritik hastalar 2b olmak üzere, hastalığı ağır geçirenler 2. grup olarak ayrıldı.

Enfeksiyonu ağır geçiren 2. gruptaki hastaların WBC, LDH, Troponin, Procalcitonin, Ferritin, D-dimer, CRP değerleri enfeksiyonu hafif geçiren 1. gruba göre daha yüksek, lenfosit değeri anlamlı şekilde daha düşüktü($p<.001$). Hastalığı ağır geçiren grupta hafif geçiren gruba göre, IL-6 ($p<.001$), TNF- α ($p<.001$), IP-10 ($p<.001$) ve Pro-ADM ($p<.001$) seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Çalışılan markırların hastalık şiddetini öngörmedeki rolünü değerlendirmek için yapılan ROC analizinde; IL-6 ($p<.001$) belirtecinin duyarlılığı %78, özgüllüğü %82, TNF- α belirtecinin duyarlılığı %81, özgüllüğü %57, IP-10 belirtecinin duyarlılığı %63, özgüllüğü %82, Pro-ADM belirtecinin duyarlılığı %78, özgüllüğü %81 olarak hesaplandı. IL-6, TNF- α , IP-10 ve Pro-ADM belirteçlerinin DeLong testi ile karşılaştırılmasında, IL-6 ve Pro-ADM'nin hastalık şiddetini ön görmedeki istatistiksel tanı performansları TNF- α ve IP-10 belirteçlerinden anlamlı şekilde daha yüksek ($p_{IL-6 \text{ vs Fibrinojen}}<.001$, $p_{IL-6 \text{ vs TNF-}\alpha}<.001$, $p_{IL-6 \text{ vs IP-10}}<.001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs Fibrinojen}}<.001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs TNF-}\alpha}<.001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs IP-10}}<.001$) bulundu.

Şiddetli klinik tabloya sahip hastalar 2a grubundaki ve yoğun bakım takibi gereken 2b grubundaki kritik hastalar karşılaştırılmasında IP-10 ($p=.066$) düzeylerinin iki grupta da benzer olduğu görüldü. Yoğun bakımda takip edilen kritik hasta grubunda, IL-6 ($p=.023$), TNF- α ($p=.010$) ve Pro-ADM ($p=.002$) düzeyleri 2a grubundaki hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti. ROC analizi sonuçlarına göre; IL-6 belirtecinin ($p=.021$) hastalığı ağır geçirenlerde yoğun bakıma girişi ön görmedeki duyarlılığı %58, özgüllüğü %63, TNF- α belirtecinin için ($p=.008$) hastalığı

ağır geçirenlerde yoğun bakıma girişi ön görmedeki duyarlılığı %45, özgüllüğü %83, Pro-ADM ($p<.001$) belirtecinin hastalığı ağır geçirenlerde yoğun bakıma girişi ön görmedeki duyarlılığı %67, özgüllüğü %63 olarak hesaplandı. Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin birbirlerine karşı yoğun bakımı öngörmedeki tanı performansı üstünlükleri De Longa testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, Pro-ADM, IL-6 ve TNF- α ($p_{\text{PRO-ADM vs IL-6}}=.465$, $p_{\text{PRO-ADM vs TNF-}\alpha}=.630$, $p_{\text{IL-6 vs TNF-}\alpha}=.788$) belirteçlerinin yoğun bakımı öngörmedeki tanı performansları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hastalar mortalite durumuna göre incelendiğinde, ölen hastaların IL-6 ($p=.019$), TNF- α ($p=.019$), IP-10 ($p=.031$), Pro-ADM ($p<.001$) seviyeleri hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksekti.

Pro-ADM (MR-proADM), sepsis, septik şok, ARDS ve organ yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan bir prognoz faktörüdür. Bakteriler, mantarlar veya virüsler tarafından indüklenebilir(89). MR-Pro-ADM, vasküler geçirgenlik, inflamatuvar aracılık, endotel bariyerinin düzenlenmesi ve mikro dolaşımın stabilizasyonunda rol oynar. Bu sebeplerle, MR-proADM'deki artış, organ işlev bozukluğunun bir göstergesidir ve endotelial stabilitenin korunmasında çok önemlidir. COVID-19 enfeksiyonlarında, hastaların klinik durumu aniden ve öngörülemeyen bir şekilde kötüleşebilir. Yapılan çalışmalar henüz klinik kötüleşme başlamadan çok önce endotel hasarının başladığını öne sürmüştür(90). Enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, MR-Pro-ADM seviyeleri, hasta herhangi bir organ disfonksiyonu geliştirmeden veya olumsuz klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce mikrosirkülasyondaki anormallikler hakkında bilgi sağlayabilir(91). Yoğun bakımda takip edilen 57 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, yoğun bakıma kabulden 48 saat sonra, 3., 7. Ve 14. gün MR-Pro-ADM seviyeleri ölçülüp, mortalite ile ilişkisi incelenmiş ölen hastalarda MR-Pro-ADM 'nin daha yüksek ($p<0,001$) olduğu, hayatta kalan hastaları ayırt etme yeteneğinin, YBÜ'de rutinde kullanılan diğer tüm biyobelirteçlerden daha iyi olduğu bulunmuştur(87). Bu çalışmada hastalarda, hastane kabulünden sonraki 48. Saatte tek ölçümle IL-6, TNF- α , IP-10, Pro-ADM seviyeleri değerlendirildi. Çalışmada kullanılan markırların mortalite ile ilişkisi değerlendirildi ve IL-6 ($p=.019$), TNF- α ($p=.019$), IP-10 ($p=.031$), Pro-ADM ($p<.001$) seviyelerinin ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu buldu. DeLong testi ile çalışılan markırların mortaliteyi ön görmedeki tanı performansları değerlendirildiğinde Pro-ADM'nin diğer sitokinlerle benzer olduğunu gösterildi($p>.05$). Pro-ADM'nin endotel hasarının ilerlemesi ile daha

da arttığını biliyoruz, çalışmamız da erken dönemde tek ölçüm yapılmış olduğundan iki çalışma arasındaki farkın buna bağlı olabileceğini düşünüldü. Montruccio ve arkadaşları tarafından yoğun bakımda takip edilen 89 hasta ile yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarında MR-proADM seviyelerinin yüksek olduğunu ve MR-Pro-ADM 'nin hastalık progresyonu ve mortalite için belirleyici bir markır olduğu gösterilmiş. MR-proADM'nin mortaliteyi göstermedeki prognostik etkisi %93 duyarlılık, %60 özgüllük ve %97 negatif tahmin değeri ile gösterilmiş (87). Yaptığımız çalışmada daha geniş bir hasta popülasyonu alınarak sadece yoğun bakım hastaları değil, serviste takip edilen hafif klinik seyirli hastalarda çalışmaya dahil edildi. MR-Pro-ADM 'nin akciğerde hafif orta düzeyde pnömonisi olan hastalarda akciğer tutulumu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gösterdik ($p=.027$). Böylece sadece ağır hastalarda değil hafif klinik seyirli hastaların değerlendirilmesinde de MR-Pro-ADM 'nin klinik katkıları olabileceği gözlemlendi.

IL-6 inflamasyon, immün yanıt ve hematopoezde rol oynayan, bir çok hücre tarafından salgılanabilen bir molekül olup pek çok fizyolojik sürece dahil olmaktadır(92, 93). Enflamasyonun ilk aşamalarında görev alarak C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobin ve α 1-antitripsin gibi pek çok akut faz proteinini indükleme görevi vardır(94). Yapılan çalışmalarda SARS ve MERS vakalarında IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiş olup, semptomların şiddeti ve ağır klinik durum ile ilişkilendirilmiştir(95-97). IL-6 seviyelerinin COVID-19 tanılı hastalarda da yüksek olduğu, yüksek IL-6 ekspresyonunun ise inflamatuvar süreci hızlandırarak sitokin fırtınasına katkıda bulunup prognozu kötüleştirdiği de gösterilmiştir ve kötü prognoz göstergesi olabileceği düşünülmüştür(98-101). Chen et al. tarafından 21 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, orta ve ağır hasta grupları karşılaştırılmıştır. IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri ağır hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri ile aralarında ters bir ilişki gözlenmiştir. SARS-CoV enfeksiyonuna karşı adaptif bağışıklığı azaltan şeyin sitokin fırtınası olabileceği vurgulanmıştır(100). Az sayıda hasta ile yapılmış olsa da bu çalışma sitokinlerin CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri ile ilişkisini değerlendirmesi sebebiyle farklı bir bakış açısı sunmaktadır. Retrospektif 452 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar hafif ve ağır hasta grubu olarak 2 ye ayrılmış, ağır vakalarda, hafif vakalara göre IL-6 ($P < .001$) seviyeleri anlamlı olarak yüksek, TNF- α ($P = .037$) seviyeleri gruplar arasında benzer bulunmuştur(102). Yapılan çalışmada IL-6 ve TNF-

α seviyelerine hangi günlerde bakıldığı belirtilmemiş olup retrospektif olarak incelenerek herhangi bir zamanda ölçülen sonuçlar analiz edilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre IL-6 ve TNF- α erken dönem etkileri için değerlendirme yapılamaz. Çalışmamızda kullandığımız ROC analizinde IL-6'nın ($p < .001$) hastalık şiddetini öngörmedeki duyarlılığı %78, özgüllüğü %82, TNF- α 'nın hastalık şiddetini öngörmedeki duyarlılığı %81, özgüllüğü %57 olarak bulduk ve erken dönemde IL-6'nın hastalık şiddetini ön görmedeki gücünün istatistiksel olarak TNF- α 'dan daha yüksek olduğunu ($p_{IL-6 \text{ vs } TNF-\alpha} < .001$) gösterdik. IL-6, COVID-19 hastalarında ARDS gelişimini etkileyebilir ve IL-6 artışı, şiddetli hastalık gelişiminin erken bir belirteci olabilir(77). Bu çalışmada yüksek IL-6 seviyelerinin kötü prognoz, yoğun bakıma gidiş ve mortalite için öngörücü bir faktör olabileceği gözlemlendi. IL-6 seviyelerindeki yüksekliğin hastalar için faydalı mı, zararlı mı olduğu, tocilizumab gibi IL-6 blokerlerinin kullanımının hastalara etkisi halen tartışılrsa da yüksek IL-6 seviyeleri kötü prognoz habercisi gibi görünmektedir.

İnterferon gama ile indüklenebilir protein 10 (IP-10), interferon-gama (IFN γ) ile uyarılan, endotel hücreleri, monosit, makrofaj, fibroblastlar, gibi hücrelerden kaynaklanan T hücre aktivasyonunda görevli bir proteindir(103). Monosit infiltrasyonun hakim olduğu psoriasis, romatoid artrit ve ateroskleroz gibi hastalıkların patogenezinde rol oynar ve monositlerin arter duvarına alınmasında etkindir(104). Yoğun bakımda takip edilen 74 hastanın ağır ve kririk hasta grubu olarak 2'ye ayrıldığı bir çalışmada, IP-10'un COVID-19 patogenezinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. COVID-19 hastalarında serum IP-10 ve MCP-1'in seviyeleri incelenmiş, ağır hastalarda hafif olanlara göre IP-10 ve MCP-1'in daha yüksek olduğu bulunmuştur ($P < 0.001$) ve COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile ilişkili oldukları vurgulanmıştır. Ayrıca, yine aynı çalışmada IP-10 ve MCP-1'in COVID-19 hastalarında ölüm riski ile ilişkisi vurgulanmıştır(105). Bu çalışmada IP-10'un kritik hasta grubunda ağır hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunsa da yaptığımız çalışmada, ağır ve kritik hasta gruplarının IP-10 ($p = .066$) düzeylerinin benzer olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada sadece ağır hasta grupları karşılaştırılmış, hastalığı hafif geçiren hastalar IP-10 seviyeleri açısından analiz edilmemiştir. Hafif klinik seyirli hastaları da dahil ettiğimiz çalışmamızda, hastalığı ağır geçiren grupta hafif geçiren gruba göre, IP-10 ($p < .001$) seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. IP-10, da dahil 14 sitokinin ayrıntılı olarak analiz edildiği, orta (14), ağır (25) ve kritik

(11) hasta gruplarının olduğu 50 kişilik bir çalışmada gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmada kullanılan IP-10 ve MCP-3 kombinasyonu, COVID-19 progresyonunu tahmin etme noktasında anlamlı biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır. IP-10 ve MCP-3'ün hastalık şiddeti ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve COVID-19 da erken dönemde hastaların prognozu ile ilgili öngöründe bulunma olanağı sağladığı belirtilmiştir(106). Nispeten az sayıda hastanın dahil edildiği bu çalışma, farklı şiddetteki hasta gruplarını incelemesi sebebiyle hafif ve ağır hasta grupları üzerinde değerlendirme yapma olanağı sağlamaktadır. Yaptığımız çalışmada hastaları mortalite durumuna göre incelediğimizde, ölen hastaların IP-10 ($p=.031$) seviyelerinin hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösterdik. IP-10'un hastalık prognozunun dışında mortaliteyi öngörmede de anlamlı olduğunu gösterdik. Hastaların hafif/orta ve şiddetli/kritik hasta gruplarına ayrıldığı başka bir çalışmada, COVID-19 hastalarından geniş bir sitokin, kemokin analizi yapılmış ve çalışma sonucunda IL-6, IP-10'un içinde olduğu beş faktör, şiddetli/kritik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak izlenmiştir(107). Sonuç olarak IP-10'un yüksek ekspresyonu COVID-19'da kötü prognoz ve hastalık şiddeti ile ilişkili görünmektedir.

TNF- α , inflamasyon ve enfeksiyonun akut fazında monositler, makrofajlar ve T hücreleri gibi immün hücrelerden salınan bir pirojen sitokindir. Viral hastalıklarda merkezi bir sitokin olup IL-6 ve IL-1 ile birlikte doğuştan gelen bağışıklık ile ilişkilidir. Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol alır(108). Viral hastalıklardaki rolü bilindiğinden tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığında da çalışmalara dayanak oluşturmuştur. COVID-19'da kötü klinik gidiş ve mortalite ile ilişkilendirilen sitokin fırtınasının gelişmesinde, pek çok sitokin ve kemokinle birlikte TNF- α 'nın önemli olduğu pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Sitokin artışları, bağışıklık sistemi elemanlarının enfeksiyon bölgesine göç ederek hücre-hücre etkileşimlerinin bozulması, damar bariyerinin hasar görmesi, yaygın alveoler hasar, çoklu organ yetmezliği ve son aşamada ölüme kadar giden etkilere sebep olur(42, 109). Son zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, TNF- α ile ilgili bu bilgileri destekler nitelikte sonuçlar bulunmuş, ağır kliniğe sahip COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu izlenmiştir. Özellikle yoğun bakım da izlenen hastalarda ve mortal seyreden hastalarda hafif/orta vakalara kıyasla anlamlı bir yükseklik söz konusudur(39, 73, 110). Geniş

çaplı 1.484 COVID-19 tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalar yatış gününden itibaren taburculuk ya da ölüm durumuna göre takip edilmiş ve hastaneye başvuru sırasında ölçülen serum IL-6, TNF- α düzeylerinin, diğer etkileyici faktörlerden bağımsız olarak, hastalık şiddeti ve sağ kalım için güçlü belirleyiciler olduğu bulunmuştur ve yüksek TNF- α düzeyinin mortalite için erken prognostik bir faktör olduğu belirtilmiştir(111). Bu çalışma katılımcı sayısının fazla olması ve hasta yelpazesinin genişliği nedeniyle pek çok noktaya değinen güçlü bir çalışmadır. Ağır ve kritik hasta gruplarını karşılaştırdığımız bu çalışmada; TNF- α 'nın ($p=.010$) kritik hasta grubunda ve ölen hastalarda ($p=.019$) hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu buldu. Yaptığımız ROC analizi sonuçlarına göre TNF- α 'nın ($p=.023$) yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda mortaliteyi ön görmedeki duyarlılığı %37, özgüllüğü %93, pozitif tahmin değeri %87 olarak hesaplandı. Yapılan çalışmalara göre TNF- α , COVID-19'da prognoz, yoğun bakıma gidiş ve mortalite ile ilişkili gibi görünmektedir.

Bu çalışmada bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Hastalardan PCR testi alınırken semptomlarının kaçınıcı günü olduğu sorgulanmamıştır, hastaların başvurusu sırasındaki hastalık evreleri farklı olabileceğinden, alınan kan örnekleri her hasta için erken dönem verilerini göstermeyebilir. Buda sonuçlarda bazı yanlışlıklara sebep olmuş olabilir. Hastalarda mortalite ve yoğun bakım yatışı değerlendirilirken, pandemi şartlarındaki yoğunluk, hasta kayıtlarındaki bazı eksiklikler nedeniyle bakteriyel süper enfeksiyonların etkisi göz ardı edilmiştir, buna benzer limitasyonları olan çalışmalar literatürde mevcuttur(87).

6. SONUÇ

Sonuç olarak yüksek Pro-ADM, TNF- α , IP-10, IL-6 değerlerinin hastalık şiddetini tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu izledik. Pro-ADM, TNF- α , IL-6'nin yaş, cinsiyet, komorbidite vs gibi etkileyici faktörler dışlandıktan sonra yoğun bakıma gidiş göstermede erken dönemde önemli katkılar sağladığını ve Pro-ADM, TNF- α , IP-10 ve IL-6'nin mortalitenin erken habercisi olduğunu gösterdik. Pro-ADM'nin sadece ağır klinik seyirli hastalarda değil, pnömonik infiltrasyonu olan hafif hastalarda infiltrasyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gösterdik.

COVID-19 pandemisinin tüm dünyada sağlık sistemleri, acil servisler ve yoğun bakım üniteleri üzerinde oluşturduğu iş yükü her geçen gün artmaktadır. Bu sebepten etkin bir triyaj yapılarak, kötüleşme ihtimali olan hastalar belirlenmeli, gerekli önlemler erken dönemde alınmalıdır. Bu çalışma erken dönemde; tedavide öncelik verilecek hasta gruplarını belirleme, gerekli tedavi stratejilerini planlanma, yoğun bakım kaynaklarının planlı kullanımı, sepsisin erken tespiti, ileriye dönük çalışmalara dayanak sağlama, klinik sonuçları iyileştirme gibi noktalarda faydalı olabilir. Mevcut çalışmamızı destekleyecek, halen cevaplanmayan soruların çözülmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19.
2. Khan M, Khan H, Khan S, Nawaz M. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. *J Med Microbiol*. 2020;69(8):1114-23.
3. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
4. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41.
5. Copaescu A, Smibert O, Gibson A, Phillips EJ, Trubiano JA. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):518-34.e1.
6. Keam S, Megawati D, Patel SK, Tiwari R, Dhama K, Harapan H. Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol*. 2020;30(5):e2123.
7. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García M. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med*. 2016;4(17):329.
8. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16(1):69.
9. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;57(4):933-40.
10. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465-522.
11. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 Suppl):S223-7, discussion S6.
12. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA, Elsevier. *Fenner and white's medical virology*. Amsterdam [i pozostale]: Academic Press, an imprint of Elsevier; 2017.
13. Shi ZL, Guo D, Rottier PJ. Coronavirus: epidemiology, genome replication and the interactions with their hosts. *Virol Sin*. 2016;31(1):1-2.
14. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol*. 2017;3(1):vex012.
15. Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(12):4526-9.
16. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20.
17. Severe respiratory illness associated with a novel coronavirus--Saudi Arabia and Qatar, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(40):820.

18. WHO. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2004.
19. Berry M, Gamiieldien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*. 2015;7(3):996-1019.
20. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, Ciccozzi M. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *J Med Virol*. 2020;92(5):518-21.
21. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon*. 2020;6(8):e04743.
22. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol*. 1995;380:197-211.
23. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92. e6.
24. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020;198(6):867-77.
25. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
26. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol*. 2006;581:163-73.
27. Kuo L, Masters PS. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. *J Virol*. 2002;76(10):4987-99.
28. Perlman S. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. *Adv Exp Med Biol*. 1998;440:503-13.
29. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020;551:1-9.
30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
31. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):613-20.
32. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res*. 2013;100(3):605-14.
33. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.e6.
34. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
35. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021;18(3):754-71.
36. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213.

37. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44.
38. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020:1-15.
39. 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. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
40. Bakanlığı TCS. COVID-19

(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)

GENEL BİLGİLER,

EPİDEMİYOLOJİ VE TANI 2020:11.

41. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* 2020;296(2):E41-E5.
42. 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. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
43. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest.* 2021;159(3):1241-55.
44. 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.
45. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21.
46. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463.
47. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-50.
48. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med.* 2020;59(3):403-8.
49. Ahmet UH, A covid-19 2021:103-6.
50. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):2013-4.
51. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-9.
52. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *Aaps j.* 2021;23(1):14.
53. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644.

54. Liya G, Yuguang W, Jian L, Huaiping Y, Xue H, Jianwei H, et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS- CoV- 2, SARS- CoV, and MERS- CoV: a literature review. *Apmis*. 2020;128(6):423-32.
55. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*. 2020;12(5).
56. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19—the search for effective therapy. *Mass Medical Soc*; 2020.
57. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807.
58. Pandey S, Pathak SK, Pandey A, Salunke AA, Chawla J, Sharma A, et al. Ivermectin in COVID-19: What do we know? *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1921-2.
59. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
60. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmac-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80(13):1267-92.
61. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis*. 2020;99:291-7.
62. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393-e400.
63. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6).
64. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e13-e20.
65. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *Bmj*. 2020;371:m3939.
66. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):10-8.
67. Shalhoub S. Interferon beta-1b for COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10238):1670-1.
68. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021;191(1):4-17.
69. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.

70. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-9.
71. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537.
72. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
73. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9.
74. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389-91.
75. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021;93(4):e12998.
76. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
77. Zhao Z, Xie J, Yin M, Yang Y, He H, Jin T, et al. Clinical and laboratory profiles of 75 hospitalized patients with novel coronavirus disease 2019 in Hefei, China. *MedRxiv.* 2020.
78. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: a cautionary case report. *Chest.* 2020;158(1):e15-e9.
79. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv.* 2020.
80. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-32.
81. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology.* 2020;11:827.
82. Ruffilli I, Ferrari SM, Colaci M, Ferri C, Fallahi P, Antonelli A. IP-10 in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2014;46(9):597-602.
83. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv.* 2020.
84. 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.
85. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care.* 2018;22(1):79.
86. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care.* 2019;23(1):40.

87. Montrucchio G, Sales G, Rumbolo F, Palmesino F, Fanelli V, Urbino R, et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246771.
88. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):525.
89. Sozio E, Tascini C, Fabris M, D'Aurizio F, De Carlo C, Graziano E, et al. MR-proADM as prognostic factor of outcome in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-7.
90. Sozio E, Tascini C, Fabris M, D'Aurizio F, De Carlo C, Graziano E, et al. MR-proADM as prognostic factor of outcome in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):5121.
91. Saeed K, Legramante JM, Angeletti S, Curcio F, Miguens I, Poole S, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a supplementary tool to clinical parameters in cases of suspicion of infection in the emergency department. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021;21(4):397-404.
92. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014;6(10):a016295.
93. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *International journal of biological sciences*. 2012;8(9):1281.
94. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621-36.
95. Cheung CY, Poon LL, Ng IH, Luk W, Sia S-F, Wu MH, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *Journal of virology*. 2005;79(12):7819-26.
96. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *Journal of virology*. 2009;83(7):3039-48.
97. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-12.
98. 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.
99. Chen L, Liu H, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2020;43:E005-E.
100. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2202-5.
101. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Sun R, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*. 2020.
102. 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.

103. Bodnar RJ, Yates CC, Wells A. IP-10 blocks vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell motility and tube formation via inhibition of calpain. *Circ Res.* 2006;98(5):617-25.
104. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research.* 2009;29(6):313-26.
105. Chen Y, Wang J, Liu C, Su L, Zhang D, Fan J, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Molecular Medicine.* 2020;26(1):1-12.
106. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(1):119-27. e4.
107. Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, Nomoto H, Nakamoto T, Saito S, et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene.* 2021;766:145145.
108. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72(9):3666-70.
109. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. *Cytokine storm syndrome: Springer; 2019.* p. 31-41.
110. 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. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
111. Liuzzo G, Patrono C. COVID 19: in the eye of the cytokine storm. *Eur Heart J.* 2021;42(2):150-1.

ÖZET

COVID-19 hastalığında, hastalığın seyri çok değişken olup, hangi hastaların kötüleşeceğini erken dönemde tespit etmek en az tanı konulması kadar önemlidir. Bu çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda IL-6, TNF- α , IP-10 ve MR-Pro-ADM seviyelerinin, klinik seyri ve prognozu ön görmedeki rolünü, yoğun bakım yatışı ve mortalite ile ilişkisini, çalışma grupları arasındaki farklılıkları değerlendirmek amaçlandı.

Çalışmaya dâhil edilen 259 hastada, yatışlarının ilk 48. saatinde alınan kan örneklerinden ELİSA kitleri kullanılarak IL-6, TNF- α , IP-10, MR -Pro-ADM serum düzeyleri çalışıldı. Hastaların yaşı, demografik bilgileri, rutin alınan laboratuvar tetkikleri, yatış süreleri ve sonlanım durumları (taburcu/yoğun bakım/ölüm) not edildi. Hastalar Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan 2019 Korona Virüs Hastalığı Rehberine (6. baskı) göre sınıflandırıldı. Hafif klinik semptomlu, akciğer tutulumu olmayan hastalar 1a ve solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan hastalar 1b olmak üzere, hastalığı hafif geçirenler 1. grup, belirgin solunum semptomları olan, şiddetli klinik tabloya sahip hastalar 2a ve yoğun bakım takibi gereken kritik hastalar 2b olmak üzere, hastalığı ağır geçirenler 2. grup olarak ayrıldı.

Hastalığı ağır geçiren grupta hafif geçiren gruba göre, IL-6, TNF- α , IP-10 ve Pro-ADM seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. IL-6 ve Pro-ADM'nin hastalık şiddetini ön görmedeki tanı performanslarının, TNF- α ve IP-10 belirteçlerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu (pIL-6 vs TNF- α <.001, pIL-6 vs IP-10<.001, pPro-ADM vs TNF- α <.001, pPro-ADM vs IP-10<.001) bulundu. Yoğun bakımda takip edilen kritik hasta grubunda, IL-6 (p=.023), TNF- α (p=.010) ve Pro-ADM (p=.002) düzeyleri 2a grubundaki hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek, IP-10 (p=.066) düzeyleri 2a ve 2b gruplarında benzer bulundu. Çalışılan markırların yoğun bakıma gidişi ön görmedeki rolünü değerlendirmek için yapılan ROC analizinde, IL-6'nın (p=.021) duyarlılığı %58, TNF- α 'nın (p=.008) duyarlılığı %45, Pro-ADM'nin (p<.001) duyarlılığı %67, olarak hesaplandı. Hastalar mortalite durumuna göre incelendiğinde, ölen hastaların IL-6 (p=.019), TNF- α (p=.019), IP-10 (p=.031), Pro-ADM (p<.001) seviyeleri hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı şekilde

yüksek bulundu. IL-6, TNF- α , IP-10, Pro-ADM belirteçleri DeLong testi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi ön görmedeki tanı performansları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>.05$). Pro-ADM çalışılan diğer markırlardan farklı olarak sadece ağır klinik seyirli hastalarda değil, solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan 1b grubundaki hastalarda, hafif klinik semptomlu, akciğer tutulumu olmayan 1a grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.

Sonuç olarak bu çalışmada MR-Pro-ADM , TNF- α , IP-10 ve IL-6'nın erken dönemde, hastalık progresyonu, yoğun bakıma gidiş ve mortalite için prognostik faktörler olarak anlamlı sonuçlar gösterdiği bulundu. COVID-19 patogenezi de aydınlatılması gereken pek çok nokta vardır ve hastaların kötüleşmesinde etkili olan faktörler halen tam olarak bilinmemektedir. Bu noktaların aydınlatılması, prognozda önemli olan faktörlerin gösterilmesi için geniş çaplı çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; MR-proADM; IL-6; TNF- α ; IP-10

ABSTRACT

The Role of TNF- α IL-6 IP-10 and MR-PRO-ADM in Predicting the Prognosis in Patients with a Diagnosis of Covid-19

Since COVID-19 is associated with a highly variable disease course, early identification of patients with a potentially worse outcome is at least as important as establishing a diagnosis. In this study, IL-6, TNF- α , IP-10, and MR-Pro-ADM levels were compared between study groups in terms of their ability to predict the prognosis, intensive care unit admission, and mortality.

IL-6, TNF- α , IP-10, and MR-Pro-ADM were determined in 259 patients using ELISA kits on blood samples obtained within 48 hours of admission. Age, demographic data, routine laboratory tests, length of hospital stay, and the discharge status (discharged/intensive care/death) were recorded. Patients were categorized using the 2019 Coronavirus Disease Guidelines (6th Edition) proposed by the Chinese National Health Commission. Group 1 consisted of patients with mild (1a) and moderately (1b) severe disease, while Group 2 consisted of patients with severe (2a) and critical (2b) disease.

Patients with severe disease had significantly elevated IL-6, TNF- α , IP-10, and MR-Pro-ADM ($p < 0.001$ for all) levels as compared to patients with mild disease. IL-6 and Pro-ADM had significantly better diagnostic performance than TNF- α and IP-10, in terms of their ability to predict disease severity ($p_{IL-6 \text{ vs TNF-}\alpha} < .001$, $p_{IL-6 \text{ vs IP-10}} < .001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs TNF-}\alpha} < .001$, $p_{PRO-ADM \text{ vs IP-10}} < .001$). In critically ill patients admitted to ICU, IL-6, TNF- α , and PRO-ADM were significantly higher than in patients in Group 2a ($p=0.023$, $p=0.010$, and $p=0.002$, respectively), while IP-10 and was similar between Groups 2a and 2b ($p=0.066$). In a ROC analysis performed to assess the predictive value of the study markers for admission to ICU, the sensitivity of IL-6, TNF- α , and PRO-ADM were 58% ($p=0.021$), 45% ($p=0.008$), and 67% ($p < 0.001$). Patients who died significantly higher IL-6 ($p=0.019$), TNF- α ($p=0.019$), IP-10 ($p=0.031$), and Pro-ADM ($p < 0.001$) as compared to those who survived. A comparison of IL-6, TNF- α , IP-10, and MR-Pro-ADM using DeLong test did not suggest any differences in the diagnostic performance of these parameters with regard to their ability to predict mortality ($p > .05$).

In conclusion, our findings suggest that MR Pro-ADM, TNF- α , IP-10, and IL-6 measured early in the course of the disease may be utilized as prognostic markers to predict ICU admission and mortality. The exact pathogenetic mechanisms of COVID-19 and factors responsible for a worse outcome remain largely unknown. Further multi-center, large scale studies should shed more light on these mechanisms and prognostic factors.

Keywords: COVID-19; MR-proADM; IL-6; TNF- α ; IP-10



EKLER



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2020/22

Toplantı Tarihi : 18.11.2020

Karar Sayısı 2020/506 S.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Baykal TÜLEK'in "Covid-19 Tanılı Hastalarda TNF-a IL-6 IP-10 Ve MR-PRO-ADM'nin Prognozu Öngörmedeki Rolü" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 23.10.2020 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr.Baykal TÜLEK'in "Covid-19 Tanılı Hastalarda TNF-a IL-6 IP-10 Ve MR-PRO-ADM'nin Prognozu Öngörmedeki Rolü" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Derya TOSUN, Fikret KANAT, Dilek ERGÜN, Recai ERGÜN, Burcu YORMAZ, Hüsamettin VATANSEV, M.Kazım KÖREZ.