

Yaşlı Hastalarda COVID-19 İnfeksiyonu Prognozuna Etki Eden Durumlar

Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Older Patients

Ömer KARAŞAHİN¹([iD](#)), Pınar TOSUN TAŞAR²([iD](#)), Buğra KERGET³([iD](#)), Doğan Nasır BİNİCİ⁴([iD](#)),
Emine Füsün KARAŞAHİN⁵([iD](#)), Can SEVİNÇ⁶([iD](#)), Bilge Nur SERİN⁷([iD](#)), Ayşe ALBAYRAK⁸([iD](#))

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

³ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

⁴ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

⁵ Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Birimi, Erzurum, Türkiye

⁶ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

⁷ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

⁸ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Makale atfı: Karaşahin Ö, Tosun Taşar P, Kerget B, Binici DN, Karaşahin EF, Sevinç C ve ark. Yaşlı hastalarda COVID-19 enfeksiyonu prognozuna etki eden durumlar. FLORA 2021;26(2):238-48.

ÖZ

Giriş: Yaşlı hastalarda COVID-19 enfeksiyonu sırasında akut solunum yetmezliği, metabolik asidoz, koagülopati, septik şok gelişebilmekte ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle riskli hastaların uygun zamanda seçimi, erken dönemde yoğun bakım izleniminin sağlanması yarar sağlayacaktır. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonunda ölüm için riskli grup olarak gösterilen geriatrik hastalarda prognoza etkisi olan durumların araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza COVID-19 olası vaka tanımına uygun olarak 65 yaşından büyük 61 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özellikleri, hastane yatışı sırasında akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), hemoglobin (g/dL), trombosit sayısı ($10^9/L$), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), total bilirubin (mg/dL), direkt bilirubin (mg/dL), laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L), kreatinin kinaz (CK) (U/L), kan üre azotu (blood urea nitrogen, BUN) (mg/dL), kreatinin (mg/dL), albümin (mg/dL), D-dimer (ng/mL), ferritin (ng/mL), troponin (ng/mL) C-reaktif protein (CRP) (mg/L) ve prokalsitonin (PCT) (ng/mL) gibi biyobelirteç değerleri, izlem sırasında hastada gelişmiş olan komplikasyonları, verilen tedaviler; hasta dosyalarından ve elektronik kayıtlardan geriye dönük olarak kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 71.13 ± 7.68 ve 32 (%52.5)'si erkekti. Hastane izleminde 18 (%29.5) hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve 10 (%16.4) hasta ölmüştür. Ölüm ile sonuçlanan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yaşlı olduğu bulunmuştur. Başlangıçta, nötrofil-lenfosit oranı, LDH, CK, BUN, kreatinin, troponin, D-dimer, CRP ve prokalsitonin değerleri ölen hastalarda daha yüksek saptanırken albümin daha düşük bulunmuştur. Hastanede yatış süresini istatistiksel olarak anlamlı olarak uzamasına neden olan durumlar ile oluşturulan Cox regresyon modelinde izlem sırasında en yüksek nötrofil/lenfosit oranının mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve ölüm riskini 10.67 kat (%95 GA 1.183-96.309) artırdığı bulunmuştur ($p=0.035$).

Sonuç: En yüksek nötrofil/lenfosit oranının mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve ölüm riskini 10 kat artırdığı bulunmuştur. Bu hastalarda mortaliteyi azaltmak için yakın izlem ve kapsamlı tedavi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Ölüm; Yaşlı

Geliş Tarihi/Received: 07/09/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 29/10/2020

©Telif Haklı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 11.06.2021

ABSTRACT

Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Older Patients

Ömer KARAŞAHİN¹, Pınar TOSUN TAŞAR², Buğra KERGET³, Doğan Nasır BİNİCİ⁴, Emine Füsün KARAŞAHİN⁵, Can SEVİNÇ⁶, Bilge Nur SERİN⁷, Ayşe ALBAYRAK⁸

¹ Clinic of Infection Diseases and Clinical Microbiology Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

² Division of Geriatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

³ Department of Chest Diseases, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

⁴ Clinic of Internal Diseases, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

⁵ Unit of Public Health, Erzurum Provincial Health Directorate, Erzurum, Turkey

⁶ Division of Nephrology, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

⁷ Department of Internal Diseases, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

⁸ Department of Infection Diseases and Clinic Microbiology, Ataturk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

Introduction: COVID-19 can cause acute respiratory failure, metabolic acidosis, coagulopathy, septic shock, and death in older adults. The timely identification of at-risk patients will facilitate early intensive care intervention. Therefore, this study aimed to investigate the prognostic factors of COVID-19 in geriatric patients, a group shown to have higher mortality risk.

Materials and Methods: A total of 61 patients over 65 years of age with presumed COVID-19 were included in the study. Patients' demographic characteristics, chest computed tomography findings at admission, biomarkers such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), hemoglobin (g/dL), platelet count ($10^9/L$), alanine aminotransferase (ALT) (U/L), aspartate aminotransferase (AST) (U/L), total bilirubin (mg/dL), direct bilirubin (mg/dL), lactate dehydrogenase (LDH) (U/L), creatine kinase (CK) (U/L), blood urea nitrogen (BUN) (mg/dL), creatinine (mg/dL), albumin (mg/dL), D-dimer (ng/mL), ferritin (ng/mL), troponin (ng/mL), C-reactive protein (CRP) (mg/L), and procalcitonin (PCT) (ng/mL), complications during follow-up, and treatments received were recorded retrospectively from patient files and electronic records.

Results: Mean age was 71.13 ± 7.68 years, and 32 (52.5%) of the patients were males. During hospitalization, 18 patients (29.5%) were admitted to the intensive care unit and 10 (16.4%) died. Non-surviving patients were significantly older. Mean admitting NLR, LDH, CK, BUN, creatinine, troponin, D-dimer, CRP, and procalcitonin values were higher and mean albumin level was lower among the non-surviving patients. A Cox regression model based on variables associated with significantly prolonged hospital length of stay showed that highest NLR during follow-up was an independent risk factor for mortality and increased the risk of death by 10.67 times (95% Confidence Interval: 1.183-96.309) ($p=0.035$).

Conclusion: Highest NLR was found to be an independent risk factor for mortality and was associated with a 10-fold higher risk of death. Close monitoring and comprehensive treatment are required to reduce mortality in these patients.

Key Words: COVID-19; Mortality; Elderly

GİRİŞ

Koronavirüs'ün insanlarda, soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha şiddetli hastalıklara kadar solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir^[1-4]. 31 Aralık 2019'da ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde tanımlanmış ve viral pnömoni olarak tarif edilmiştir. Sonrasında Dünya Sağlık Örgütü tarafından 12 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus 2019-nCoV (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. Etken virüs SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı

SARS-CoV-2 olarak tanımlanmıştır. Hastalığın adı COVID-19 olarak isimlendirilmiş ve pandemi olarak kabul edilmiştir^[5].

COVID-19 ile infekte olan hastaların klinik gidişatları farklı olabilmektedir. Hastalığın bulguları arasında ateş, kuru öksürük, halsizlik, yorgunluk yer almaktadır. Çoğu hastada bulgular grip benzeri olmaktadır ve hızla düzelmektedir. Ancak yaşlı hastalarda virüs solunum yetmezliğine neden olabilmekte akut solunum yetmezliği (akut respiratuvar distres sendromu, ARDS) metabolik asidoz, koagülopati, septik şok gelişebilmekte ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir^[6]. Akciğer tomografisi

hem tanıda hem de takipte önemlidir^[7]. Erken dönemde buzlu cam alanları, interlobüler septal kalınlaşma, parsiyel konsolidasyon ilerleyen dönemlerde de bilateral yaygın konsolidasyon gelişebilmektedir^[8,9]. Akciğerdeki tutulum sayısı arttıkça mortalite artmaktadır^[6].

COVID-19 hastalarının değerlendirildiği 1625 hastadan oluşan bir çalışmada, en yüksek COVID-19 ile ilişkili mortalitenin ileri yaşlılarda olduğu görülmüştür^[10]. Klinisyen tedavi başarısını artırmak ve ölüm riskini azaltmak için ölüm risk faktörlerine dikkat etmeli, kritik hastaları erken tanımlamalı, tıbbi kaynakları rasyonel olarak tahsis etmeli ve tedavi planını zamanında belirlemelidir. Bu nedenle ağır hastalığı olan hastalarda risk faktörleri değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonunda ölüm için riskli grup olarak gösterilen geriatrik hastalarda prognoza etkisi olan durumların araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 22 Mart ile 6 Haziran 2020 arasında COVID-19 olası vaka tanımına uygun olarak bölgemizdeki Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastanesi'ne yatırılan, COVID-19 açısından akciğer bilgisayarlı tomografisi uyumlu ve COVID-19 polimeraz zincir reaksiyon ve/veya hızlı antikor testi pozitifliği olan 65 yaşından büyük 61 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olarak kurgulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara kullanımları), kronik hastalıkları, hastaneye yatış sırasındaki yakınmaları, şikayet başlangıcından hastaneye başvuru arasında geçen süre, hastaneye başvuru anındaki vital bulguları, hastane yatışı sırasında akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), hemogloblin (g/dL), trombosit ($10^9/L$), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), total bilirubin (mg/dL), direkt bilirubin (mg/dL), laktat dehidrohegenaz (LDH) (U/L), kreatinin kinaz (CK) (U/L), kan üre azotu (blood urea nitrogen, BUN) (mg/dL), kreatinin (mg/dL), albümin (mg/dL), D-dimer (ng/mL), ferritin (ng/mL), troponin (ng/mL) C-reaktif protein (CRP) (mg/L) ve prokalsitonin (PCT) (ng/mL) gibi biyobelirteç değerleri, izlem sırasında hastada gelişmiş olan komplikas-

yonlar ARDS, dissemine intravasküler koagülasyon, sekonder bakteriyel enfeksiyon, akut renal yetmezlik, miyokard iskemisi, septik şok, yoğun bakım ünitesine yatış, mekanik ventilasyon, vazopressör kullanımı), verilen tedaviler (yüksek doz C vitamini, immün plazma, favipiravir, antibiyotik, antifungal, steroid kullanımı) hasta dosyalarından ve elektronik kayıtlardan geriye dönük olarak kayıt altına alınmıştır.

ARDS, akut başlangıçlı oksijenasyon indeksi (arteriyel kısmi oksijen basıncı/inspire edilen oksijenin fraksiyonu) <300 mmHg ve yamalı infiltrasyonlar gösteren akciğer grafisi olarak tanımlanmıştır^[6]. Hastalar hastaneye yatış sırasında ölüm gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Hastaların bilgisayarlı tomografi (BT)'lerine bilgi sistem açısından ulaşılmıştır. BT bulguları uluslararası terminolojiye göre buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve interlobüler septal kalınlaşma olarak tanımlanmıştır^[11,12]. Etkilenen akciğer lobu, sayısı ve tutulan akciğer lobu kaydedilmiştir^[13].

Veriler SPSS-21 paket programına kaydedilmiş ve tekrar aynı program kullanılarak analizler yürütülmüştür. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmış ve veriler ortanca (en küçük-en büyük değer), sayı ve yüzde dağılımı ile sunulmuştur. Elde edilen veriler mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar açısından karşılaştırılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Mann-Wilney U testleri kullanılmıştır.

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Klinik Olmayan Araştırmalar Etik kurulundan onay alınmıştır (Karar No: 34, Tarih: 07.05.2020).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 71.13 ± 7.68 ve ortancası 68 (en küçük-en büyük; 65-96) olup 32 (%52.5)'si erkekti. Hastane izleminde 18 (%29.5) hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve 10 (%16.4) hasta ölmüştür.

Hastane yatışı sırasında hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, yakınmaları ve vital bulgularının mortalite varlığı açısından dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Ölüm ile sonuçlanan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yaşlı olduğu bulunmuştur. Altta yatan hastalıklardan di-

Tablo 1. Hastane yatışı sırasında hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, yakınmaları ve vital bulgularının mortalite varlığı açısından dağılımı

	Mortalite		P*
	Var (n= 10)	Yok (n= 51)	
Demografik özellikler			
Yaş ortanca (en küçük-en büyük)	80 (65-96)	67 (65-90)	0.005
Cinsiyet			
Erkek	4 (%40.0)	28 (%54.9)	0.388
Kadın	6 (%60.0)	23 (%45.1)	
Sigara kullanımı			0.830
Hiç kullanmamış	6 (%60.0)	35 (%68.6)	
Aktif kullanım	3 (%30.0)	13 (%25.5)	
Geçmişte kullanım	1 (%10.0)	3 (%5.9)	
Şikayet başlangıcından hastaneye başvuru arasında geçen süre (gün) Ortanca (en küçük-en büyük)	4 (0-7)	2 (0-15)	0.133
Altta yatan hastalık			
Diyabetes mellitus	6 (%60.0)	9 (%17.6)	0.004
Hipertansiyon	7 (%70.0)	29 (%56.9)	0.440
Kronik karaciğer hastalığı	-	1 (%2.0)	1.000
Kronik böbrek hastalığı	1 (%10.0)	1 (%2.0)	0.303
Kalp yetmezliği	1 (%10.0)	5 (%9.8)	1.000
Koroner arter hastalığı	4 (%33.3)	8 (%15.7)	0.096
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3(%30.0)	10 (%19.6)	0.432
Nörolojik hastalık	2 (%20.0)	4 (%7.8)	0.253
Romatolojik hastalık	-	2 (%3.9)	1.000
Malignite	2 (%20.0)	3 (%5.9)	0.122
Başlangıç yakınmaları			
Ateş yüksekliği	5 (%50.0)	32 (%63.7)	0.495
Öksürük	6 (%60.0)	35 (%68.6)	0.595
Nefes darlığı	7 (%70.0)	22 (%43.1)	0.120
Baş ağrısı	1 (%10.0)	5 (%9.8)	1.000
Boğaz ağrısı	1 (%10.0)	9 (%17.6)	1.000
Burun akıntısı	-	1 (%2.0)	1.000
Koku kaybı	-	2 (%3.9)	1.000
Kusma	-	1 (%2.0)	1.000
Bulantı	1 (%10.0)	2 (%3.9)	0.421
Somnolans	6 (%60.0)	1 (%2.0)	<0.001
Karın ağrısı	1 (%10.0)	3 (%5.9)	0.521
Halsizlik	5 (%50.0)	10 (%19.6)	0.101
Miyalji	2 (%20.0)	8 (%15.7)	0.322
İştahsızlık	3 (%30.0)	8 (%15.7)	0.367
İshal	-	3 (%5.9)	1.000

Tablo 1. Hastane yatışı sırasında hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, yakınmaları ve vital bulgularının mortalite varlığı açısından dağılımı (devamı)

	Mortalite		P*
	Var (n= 10)	Yok (n= 51)	
Başlangıç vital bulgular			
Ateş (>38.3°C)	5 (%50.0)	27 (%52.9)	1.000
Hipoksi (So ₂ < %93)	5 (%50.0)	15 (%29.4)	0.273
Taşikardi (>125 atım/dk)	3 (%30.0)	5 (%9.8)	0.115
Hipotansiyon (90/60 mm/Hg)	2 (%20.0)	-	0.025
Takipne (>22 /dk)	7 (%70.0)	7 (%13.7)	0.001

*Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

yabets mellitus, başlangıç şikayetlerinden somnolans ve başlangıç vital bulgularında takipne ve hipotansiyon ölen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.

Hastane yatışı sırasında akciğer BT bulgularının mortalite açısından dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. Hastaneye yatış sırasında etkilenen akciğer lob sayısı üçün üzerinde olması ölenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulunmuştur.

Hastane takipleri sırasında gelişen komplikasyon ve uygulanan tedavinin mortalite varlığı açısından dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. Komplikasyon gelişimi ve yoğun bakım ünitesinde yatışı olup da ölen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla sıklıkta görülmüş ve ölen hastalarda

istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tedavi uygulanmıştır. Hastaların tamamı hidroklorokin tedavisi almıştır. Hastaların 10 (%16.3)'ünde sekonder bakteriyel infeksiyon gözlenmiştir. Bu hastaların, 4 (%40.0)'ünde *Acinetobacter baumannii*, ikişer hastada (%20) *Enterococcus faecalis* ve *E. coli*, birer hastada ise (%10.0) Koagülaz negatif stafilokok ve *Klebsiella pneumoniae* tespit edilmiştir.

Hastane yatışı ve izlem sırasında bazı biyobertecilerin mortalite açısından dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur. Başlangıçta NLO, LDH, CK, BUN, kreatinin, troponin, D-dimer, CRP ve prokalsitonin değerleri ölen hastalarda daha yüksek saptanırken, albümin daha düşük bulunmuştur. İzlem sırasında ölen hastalarda NLO, ALT, AST, LDH, CK, BUN, kreatinin, troponin, D-dimer, CRP ve

Tablo 2. Hastane yatışı sırasında akciğer bilgisayarlı tomografi bulgularının mortalite açısından dağılımı

	Mortalite		P*
	Yok	Var	
Bilateral tutulum	8 (%80.0)	38 (%74.5)	1.000
Saf buzlu cam görünümü	6 (%60.0)	34 (%66.7)	0.725
Buzlu cam görüntüsü + İnterlobüler septal kalınlaşma	1 (%10.0)	7 (%13.7)	1.000
Buzlu cam görüntüsü + Konsolidasyon	7 (%70.0)	26 (%51.0)	0.319
Buzlu cam görüntüsü > Konsolidasyon	8 (%80.0)	32 (%62.7)	0.470
Konsolidasyon > buzlu cam görüntüsü	2 (%20.0)	4 (%7.8)	0.253
Etkilen akciğer lobu > 3	4 (%40.0)	7 (%13.7)	0.048
Sağ üst lob	5 (%50.0)	10 (%19.6)	0.101
Sağ orta lob	5 (%50.0)	18 (%35.3)	0.481
Sağ alt lob	9 (%90.0)	41 (%80.4)	0.673
Sol üst lob	5 (%50.0)	10 (%19.6)	0.101
Sol orta lob	7 (%70.0)	34 (%66.7)	0.100

Tablo 3. Hastane takipleri sırasında gelişen komplikasyon ve uygulanan tedavinin mortalite varlığı açısından dağılımı

	Mortalite		P*
	Var (n=10)	Yok (n= 51)	
Komplikasyon			
Akut respiratuvar distres sendromu	3 (%30.0)	-	0.003
Dissemine intravasküler koagülasyon	4 (%40.0)	-	<0.001
Sekonder bakteriyel infeksiyon	9 (%90.0)	1 (%2.0)	<0.001
Akut renal yetmezlik	9 (%90.0)	-	<0.001
Miyokard iskemisi	5 (%50.0)	1 (%2.0)	<0.001
Septik şok	10 (%100)	2 (%3.9)	<0.001
Yoğun bakım ünitesine yatış	10 (%100)	8 (%15.7)	<0.001
Tedavi			
Mekanik ventilasyon	10 (%100)	1 (%2.0)	<0.001
Vazopressör	10 (%100)	2 (%3.9)	<0.001
Yüksek doz C vitamini	8 (%80)	3 (%5.9)	<0.001
İmmün plazma	4 (%40)	-	<0.001
Favipiravir	8 (%80)	18 (%35.3)	0.014
Antibiyotik	10 (%100)	31 (%60.8)	0.023
Antifungal	5 (%50)	-	<0.001
Steroid	7 (%70)	3 (%5.9)	<0.001

*Ki-kare testi uygulanmıştır.

prokalsitonin değerleri daha yüksek bulunurken; albümin ve trombosit sayısı ise daha düşük tespit edilmiştir.

Hastane yatışı ve izlem sırasında bazı biyo-belirteçlerin belirlenen kesme noktası değerleriyle mortalite öngörü gücü, duyarlılığı ve özgüllüğü Tablo 5'te sunulmuştur. Başlangıçta en yüksek, prokalsitonin, BUN, D-dimer ve NLO'nun; izlem sırasında ise en yüksek BUN, en yüksek NLO ile en düşük albümin düzeyinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.

Hastanede yatış süresini istatistiksel olarak anlamlı olarak uzamasına neden olan durumlar ile oluşturulan Cox regresyon modelinde izlem sırasında en yüksek NLO'nun mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve ölüm riskini 10.67 kat (%95 GA 1.183-96.309) artırdığı bulunmuştur (p= 0.035).

TARTIŞMA

Aralık 2019 yılında ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde tanımlanmış olan COVID-19 infeksiyonu-

na ilk olarak ülkemizde 11 Mart 2020'de rastlanmıştır. Gün geçtikçe ülkemizde de vaka sayısı ve ölüm oranı artmaktadır.

COVID-19 infeksiyonunda prognozun en kötü olduğu dönemler hastalığın 7-14. günleri arasındadır; hastalarda solunum yetmezliği ve ciddi pnömoni gelişebilmektedir. Çalışmalarda komorbiditesi yüksek, ileri yaşlı olan kişilerde mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^[14]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması 80 yaş ve yukarısında olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda mortalitesi daha yüksek olan grupta sırasıyla gelişen komplikasyonlar %100 oranında septik şok, %90 oranında akut renal yetmezlik, %90 oranında sekonder bakteriyel infeksiyondur. Akut respiratuvar distres sendromu ise %30 oranında gözlenmiştir. Çin'de Wuhan'da ortalama yaşı 65.7 olan, hem genç hem de yaşlıların dahil olduğu COVID-19 infeksiyonu olan 85 hasta arasında yapılan retrospektif bir çalışmada

Tablo 4. Hastane yatışı ve izlem sırasında bazı biyobelirteçlerin mortalite açısından dağılımı

Biyobelirteçler	Mortalite		P*
	Var (n= 10)	Yok (n= 51)	
Başlangıç			
Trombosit sayısı (10 ⁹ /L)	254 (119-353)	202 (115-422)	0.325
Hemoglobin (g/dL)	12.75 (10.10-20.40)	14.00 (10.60-17.70)	0.059
Nötrofil-lenfosit oranı	9.07 (1.99-16.64)	2.62 (0.75-11.44)	0.002
ALT (U/L)	42 (9-61)	25 (9-142)	0.117
AST (U/L)	41 (19-99)	32 (13-106)	0.071
LDH (U/L)	372.5 (284-748)	258 (80-620)	0.002
CK (U/L)	361.5 (45-1360)	88 (22.39-646)	0.005
BUN (mg/dL)	29.9 (17.2-139.2)	18.3 (5-51)	0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.15 (0.83-7.42)	0.89 (0.30-2.00)	0.007
Albümin (mg/dL)	3.5 (3-4.7)	4.00 (2.82-4.60)	0.030
Total bilirubin (mg/dL)	0.65 (0.25-1.5)	0.54 (0.07-1.64)	0.126
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.28 (0.06-0.9)	0.19 (0.06-1.00)	0.094
D-dimer (ng/mL)	2487.5 (440-6300)	560 (100-3500)	0.002
Ferritin (ng/mL)	645.5 (39.1-2000)	282.7 (16-1541)	0.213
Troponin (ng/mL)	0.415 (0.01-88.1)	0.01 (0.01-42.50)	0.003
C-reaktif protein (mg/L)	162 (26.2-194)	54.1 (3-196)	0.037
Prokalsitonin (ng/mL)	1.24 (0.08-46.42)	0.05 (0.01-72.78)	0.001
İzlem			
En düşük trombosit sayısı (10 ⁹ /L)	103 (11-440)	169 (102-327)	0.001
En düşük hemoglobin (g/dL)	8.25 (4.10-13.20)	13.50 (7.70-16.20)	0.223
En yüksek NLO	10.75 (4.12-34.26)	2.44 (0.92-10.84)	<0.001
En yüksek ALT (U/L)	148 (27-519)	37 (12-145)	<0.001
En yüksek AST (U/L)	538.5 (121-822)	38 (14-106)	<0.001
En yüksek LDH (U/L)	720 (309-1242)	301 (150-2060)	<0.001
En yüksek CK (U/L)	1068 (284-6948)	103.5 (33-1189)	<0.001
En yüksek BUN (mg/dL)	104.2 (51.6-188.7)	20.4 (10.0-63.4)	<0.001
En yüksek kreatinin (mg/dL)	2.99 (1.10-7.60)	0.98 (0.50-2.67)	<0.001
En düşük albümin (mg/dL)	2.09 (1.78-2.80)	3.70 (2.18-4.60)	<0.001
En yüksek total bilirubin (mg/dL)	1.45 (0.62-4.40)	0.64 (0.26-1.64)	<0.001
En yüksek direk bilirubin (mg/dL)	0.67 (0.22-3.86)	0.20 (0.09-1.00)	<0.001
En yüksek D-dimer (ng/mL)	5740 (2000-7838)	850 (100-64000)	<0.001
En yüksek ferritin (ng/mL)	1650 (446.1-2000)	287.35 (35-1541)	<0.001
En yüksek troponin (ng/mL)	5.42 (0.3-2893.3)	0.10 (0.01-127.10)	<0.001
En yüksek C-reaktif protein (mg/L)	204.5 (130.9-496)	76.4 (3.41-218)	<0.001
En yüksek prokalsitonin (ng/mL)	18.06 (1.84-59)	0.05 (0.01-72.78)	<0.001

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatinin kinaz, BUN: Kan üre azotu.
*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 5. Hastane yatışı ve izlem sırasında bazı biyobelirteçlerin belirlenen kesme noktası değerleriyle mortalite öngörü gücü, duyarlılığı ve özgüllüğü

Başlangıç	Kesme noktası	EAA	Duyarlılık	Özgüllük	p
NLO	4.70	0.814 (0.665-0.973)	%80.0	%76.5	0.002
LDH	811 (U/L)	0.811 (0.700-0.921)	%100	%62.7	0.002
CK	330.5 (U/L)	0.784 (0.596-0.972)	%60	%93.9	0.005
BUN	24.8 (mg/dL)	0.838 (0.711-0.965)	%80	%78.0	0.001
Kreatinin	1.01 (mg/dL)	0.770 (0.635-0.904)	%80	%70.6	0.007
Albümin	3.64 (mg/dL)	0.719 (0.529-0.909)	%72.5	%80	0.003
D-dimer	1345 (ng/mL)	0.814 (0.646-0.983)	%70	%87	0.002
Troponin	0.035 (ng/mL)	0.784 (0.643-0.925)	%90	%68.3	0.006
C-reaktif protein	152.5 (mg/L)	0.712 (0.524-0.900)	%60	%90	0.036
Prokalsitonin	0.205 (ng/mL)	0.840 (0.730-0.951)	%90	%78	0.001
İzlem					
NLO	5.98	0.972 (0.976-1.000)	%90	%96.1	<0.001
ALT	70 (U/L)	0.894 (0.766-1.000)	%90	%82.4	<0.001
AST	113 (U/L)	0.930 (0.817-1.000)	%90	%96.1	<0.001
LDH	561 (U/L)	0.895 (0.794-0.996)	%80	%92	<0.001
CK	226.5 (U/L)	0.961 (0.914-1.000)	%100	%85.7	<0.001
BUN	49.5 (mg/dL)	0.998 (0.991-1.000)	%100	%97.1	<0.001
Kreatinin	1.31 (mg/dL)	0.944 (0.958-1.000)	%90	%85.4	<0.001
Albümin	2.33 (mg/dL)	0.985 (0.958-1.000)	%98	%90	<0.001
D-dimer	1985 (ng/mL)	0.907 (0.827-0.987)	%100	%77.8	<0.001
Ferritin	875 (ng/mL)	0.923 (0.835-1.000)	%80	%91.7	<0.001
Troponin	0.23 (ng/mL)	0.893 (0.803-0.982)	%100	%78.6	<0.001
C-reaktif protein	129.9 (mg/L)	0.944 (0.884-1.000)	%100	%76	<0.001
Prokalsitonin	1.805 (ng/mL)	0.937 (0.870-0.987)	%100	%85.4	<0.001

EAA: Eğri altı alan, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatinin kinaz, BUN: Kan üre azotu.

Tablo 6. Hastanede yatış süresine etki eden durumlar

		Ortalama (%95 GA)	p
En yüksek nötrofil/lenfosit >5.98	Var	33.2 (18.1-48.2)	0.011
	Yok	30.0 (30.0)	
Sekonder bakteriyel infeksiyon	Var	34.9 (23.9-25.3)	0.027
	Yok	24.6 (21.0-48.8)	
En yüksek ferritin >875 ng/mL	Var	36.9 (21.2-52.5)	0.046
	Yok	24.5 (23.2-25.7)	
Bilateral akciğer bulguları	Var	44.0 (29.9-58.9)	0.043
	Yok	15.9 (14.6-17.1)	

mortalitesi yüksek olan grupta en sık gözlenen komplikasyonlar sırasıyla %94.1 oranında solunum yetmezliği, %81.2 oranında şok, %74.1 oranında da akut respiratuvar distres sendromudur^[15]. Bulgularımızın farklı olmasının nedeni çalışmamızın daha yaşlı grup arasında yapılması, yoğun bakımdaki yatış süresinin uzunluğu ve buna sekonder gelişen nozokomiyal infeksiyonlarla açıklanabilir. Çalışmamızda mortalitesi yüksek olan grupta daha fazla komplikasyon geliştiği, daha fazla yoğun bakım ihtiyaçları olduğu görülmüştür; bu beklenen bir durumdur. Ayrıca mortalitesi yüksek olan grupta daha fazla immün plazma verildiği görülmektedir. Bulgularımız literatürle uyumludur^[15]. Burada akla gelen soru immün plazmanın etkili olmadığı ya da genel durumları kötü olan hastaların tedaviye yanıtı ile ilişkili olabilir.

COVID-19 infeksiyonu sırasında ateş varlığının kötü prognoz göstergesi olduğuna dair çalışmalar vardır^[16,17]. Ancak çalışmamızda ateş yüksekliği ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum hasta sayımızın azlığı ile ya da yaşlanmayla birlikte yaşanan immün sistem nedeniyle bozulmuş sitokin ve ateş yanıtı ile açıklanabilir. Çalışmamızda uykuya eğilim ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Bu durumda hipoksi ve hipoksiye sekonder deliryum tablosu ile açıklanabilir.

Çalışmamızda mortalitesi daha yüksek olan grupta daha fazla kortikosteroid kullanıldığı görülmüştür. Yüksek doz steroid kullanılması pre-dispozan bir faktör olmasından ziyade hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir. Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada metilprednizolon tedavisinin COVID-19 infeksiyonu nedeni ile ARDS gelişen hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir^[18]. Ancak kritik hastalarda kortikosteroid tedavisi dikkatle kullanılmalıdır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda lenfosit sayısının CRP'ye oranının^[19] trombosit sayısının lenfosit oranının^[20] ve trombositopeninin^[21] mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Laboratuvar değerlerinden lenfopeni varlığının ciddi infeksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın patogenezi anlaşılamamıştır. COVID-19 infeksiyonunun T lenfositleri etkilediği ve T lenfositindeki hasarlanmanın hastanın sağlık durumunu kötüleştirdiği düşünülmektedir^[22]. Kritik hastalarda löko-

sitoz beklenen bir durumdur, akciğerdeki hasarlı olan hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler makrofajları ve granülositleri uyarmaktadır^[23]. Bu nedenle NLO bakteriyel infeksiyonların, pnömone ve tümörlerde prognostik faktör olarak kullanılmaktadır^[24-26]. Jingyuan Liu ve arkadaşları tarafından 61 COVID-19 hastası arasında yapılan bir çalışmada NLO'nun mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve ölüm riskini 3.13 kat arttırdığı gösterilmiştir^[27]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde NLO'nun mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve ölüm riskini 10.67 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ile kronik akciğer hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir^[28]. Ancak çalışmamızda sigara kullanımı ile kronik akciğer hastalığı arasında ilişki saptanmamıştır; bu durum vaka sayımızın az olması ile açıklanabilir.

Akciğerde etkilenen lob sayısı arttıkça mortalite artmaktadır^[8]. Çalışmamızda da hastaneye yatış sırasında etkilenen akciğer lob sayısı üçün üzerinde olanlarda mortalitenin arttığı gözlenmiştir.

Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan biri çalışmamızın retrospektif olması, diğeri hasta sayımızın azlığıdır. Üçüncüsü mortalite açısından etkili olabileceğini düşündüğümüz CURB-65, APACHE gibi skorların kullanılmamasıdır. Dördüncüsü hastanede yatan hastalarda yapılmış olmasıdır, yani semptomu olup genel durumu daha kötü olan hastalar arasında yapılmıştır, bu nedenle genel durumu orta ya da asemptomatik olan hastalar atlanmış olabilir. Ancak çalışmamızın güçlü tarafı ise ülkemizdeki COVID-19'un mortalite üzerine etkisinin incelendiği nadir çalışmalar arasında olmasıdır.

Sonuç olarak en yüksek NLO'nun mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve ölüm riskini 10 kat artırdığı bulunmuştur. Bu hastalarda mortaliteyi azaltmak için yakın izlem ve kapsamlı tedavi gerekmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Klinik Olmayan Araştırmalar Etik kurulundan onay alınmıştır (Karar No: 34, Tarih: 07.05.2020).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: ÖK, PTT, AÇ, DNB, BK

Analiz/Yorum: ÖK, PTT

Veri Sağlama: BS, CS, PTT, BK

Yazım: PTT, ÖK, BK, FŞK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: ÖK, CS, BK

Onaylama: AÇ, DNB, BK, ÖK, PTT, BS, CS, FŞK, BK

KAYNAKLAR

1. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;362(9380):263-70.
2. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967-76.
3. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 2013;87(14):7790-2.
4. 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.
5. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020:100134.
6. 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.
7. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020:200432.
8. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):425-34.
9. 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.
10. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775-6.
11. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics* 2018;38(3):719-39.
12. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology* 2011;260(1):18-39.
13. Ooi GC, Khong PL, Muller NL, Yiu WC, Zhou LJ, Ho JC, et al. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology* 2004;230(3):836-44.
14. 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.
15. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1372-9.
16. Mohamed R, Aleanizy FS, Alqahtani FY, Alanazi MS, Mohamed N. Common Co-morbidities Are Challenging in the Diagnosis of Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) in Saudi Arabia. *Pak J Biol Sci* 2020;23(2):119-25.
17. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1032-8.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-43.
19. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92(10):1733-4.
20. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020;92(9):1533-41.
21. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
22. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res* 2017;137:82-92.
23. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;27(5):1451-4.
24. Berhane M, Melku M, Amsalu A, Enawgaw B, Getaneh Z, Asrie F. The role of neutrophil to lymphocyte count ratio in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia: a cross-sectional study at Ayder and Mekelle Hospitals, Ethiopia. *Clin Lab* 2019;65(4).

25. Chen XQ, Xue CR, Hou P, Lin BQ, Zhang JR. Lymphocyte-to-monocyte ratio effectively predicts survival outcome of patients with obstructive colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2019;25(33):4970-84.
26. Feng DY, Zhou YQ, Zhou M, Zou XL, Wang YH, Zhang TT. Risk factors for mortality due to ventilator-associated pneumonia in a Chinese Hospital: a retrospective study. *Med Sci Monit* 2019;25:7660-5.
27. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020;18(1):206.
28. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55(5):2000688.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Pınar TOSUN TAŞAR

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Erzurum-Türkiye

E-posta: pinar.tosun@gmail.com