

COVID-19 HASTALARININ RİSK SINIFLAMASINDA ENFLAMATUVAR İNDEKSLERİN PROGNOSTİK ROLÜ

PROGNOSTIC ROLE OF INFLAMMATORY INDICES IN RISK CLASSIFICATION OF PATIENTS WITH COVID-19

Maide Hacer ALAGÖZ¹ , Ayşe Enise GÖKER² , Evin ADEMOĞLU¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: M.H.A. 0000-0003-2766-4125; A.E.G. 0000-0002-4625-2663; E.A. 0000-0003-2933-3119

Atıf/Citation: Alagoz MG, Goker AE, Ademoğlu E. Prognostic role of inflammatory indices in risk classification of patients with covid-19. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(3):179-185. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1135192>

ÖZ

Amaç: Pandemi süreci Covid-19'la etkin mücadele etmek, sınırlı hastane ve yoğun bakım kaynaklarının rasyonel kullanımı için yüksek riskli vakaların erkenden belirlenmesinde kanıta dayalı etkin bir triyaj sisteminin gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu amaçla çalışmamızda Covid-19 tanısı konmuş hastalarda kolay ulaşılabilen, hızlı ve ucuz test parametreleri kullanılarak kolayca hesaplanabilen çeşitli enflamatuvar indeksler değerlendirilerek risk sınıflaması ve prognoz öngörüsündeki katkıları araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışma, hastaların prognozlarına göre ayakta ve yatarak takip edilenler, yatarak takip edilenlerin de sağ kalanlar ve vefat edenler şeklinde gruplandırıldığı toplam 8036 Covid-19 tanısı konulmuş hasta verisinde yürütülmüştür. Hastaların ilk başvuru sırasındaki tam kan sayımı ve C-reaktif protein sonuçları kullanılarak nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), MVP-platelet oranı (MPR), platelet kütle indeksi (PMI), sistemik immün-enflamatuvar indeksi (SII), sistemik enflamatuvar yanıt indeksi (SIRI), multi-enflamatuvar indeksler (MII) hesaplanmıştır.

Bulgular: Enflamatuvar indekslerin hemen hepsinin hastalık şiddeti ve mortalite riski yüksek hastalarda anlamlı olarak farklı olduğunu ancak, hepsinin prediktif değere sahip olmadığını göstermiştir. Covid-19 başlangıcında hastalık şiddetinin belirlenmesinde en etkili faktörün SIRI ve yaş olduğu SII, MII-1 ve MII-3'ün de bu öngörüye katkı sağlayabileceği, NLR'nin ise hem hastalık başlanıcında hem de hastane içi mortalitenin öngörülmesinde en etkili bağımsız faktör olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Enflamatuvar indeksler özellikle SIRI, NLR, SII, MII-1 ve MII-3 Covid-19'da hastalığın başlangıcından itibaren yüksek riskli bireylerin erken saptanmasında ve mortalite öngörüsünde klinik kararlara önemli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Enflamatuvar indeksler, platelet kütle indeksi (PMI), sistemik immün-enflamatuvar indeksi (SII), sistemik enflamatuvar yanıt indeksi (SIRI), multi-enflamatuvar indeks (MII)

ABSTRACT

Objective: The Covid-19 pandemic has revealed the importance of an evidence-based efficient triage system in the early identification of high-risk patients and the rational use of limited medical resources for reducing mortality. The aim of this study was to evaluate the role of various inflammatory indices that can be easily calculated using readily accessible, inexpensive routine test parameters in risk stratification and prediction of prognosis in patients with Covid-19.

Material and Methods: The study was carried out retrospectively with the data of 8036 patients with Covid-19, who were grouped according to their prognosis in outpatient and inpatient follow-ups, and inpatients as survivors and death. Using the complete blood count and C-reactive protein baseline results of the patients at admission, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), MVP-platelet ratio (MPR), platelet mass index (PMI), systemic immune-inflammatory index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), and multi-inflammatory indices (MII) were calculated.

Results: Our results demonstrate that almost all of the inflammatory indices were significantly different in severe patients and in patients with high mortality risk, but not all of them had a predictive value. It has been seen that the most effective factors in determining the disease severity at the onset of Covid-19 are SIRI and age, and SII, MII-1 and MII-3 may also contribute to this prediction. Our results have also revealed that NLR is the most effective independent factor to predict mortality both at disease onset and for inpatients.

Conclusion: Inflammatory indices, especially SIRI, NLR, SII, MII-1 and MII-3 can substantially contribute to clinical decisions in the early identification of high-risk patients and predicting mortality beginning from the onset of Covid-19.

Keywords: Covid-19, Inflammatory indices, platelet mass index (PMI), systemic immune-inflammatory index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), multi-inflammatory index (MII)

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Maide Hacer ALAGÖZ E-mail: maidehacer@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 24.06.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 28.07.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 28.07.2022 • **Kabul/Accepted:** 21.07.2022 • **Online Yayın/Published Online:** 21.09.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıkan ve hızla hemen her ülkeye yayılan nedeni bilinmeyen pnömoni ve şiddetli akut solunum sendromu vakaları görülmüştür. Ocak 2020'de bu duruma yol açan etkenin genom yapısı, doku tropizmi ve viral patogenezi açısından SARS-CoV-2'ye yakın benzerlik gösteren, betacoronavirüs tipinde yeni bir virüs olduğu saptanmıştır (1). İnsandan insana çok kolay bulaşan ve bilinen corona virüs enfeksiyonlarından daha farklı immün reaksiyonlara yol açan bu yeni virüs, "Şiddetli Akut Solunum Sendromu Corona virus 2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu SARS-CoV-2 enfeksiyon tablosu Corona Virüs Hastalığı 2019'un kısaltması olarak Covid-19 olarak isimlendirilmiştir(2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 11 Mart 2021'de resmen pandemi olarak sınıflandırdığı Covid-19, Mayıs 2022 itibarıyla dünya çapında 520 milyondan fazla bildirilen vaka sayısına ve 6,2 milyonu aşan ölüme neden olmuştur (3).

Covid-19 vakalarının büyük kısmı nispeten hafif bir klinik seyir göstererek iyileşirken bazı Covid-19 hastalarında hastalığın başlangıcından sonraki bir hafta içinde düzensiz immün yanıtla bağlı olarak hastaneye yatmayı hatta yoğun bakım ünitesine alınmayı gerektiren koagülopati, masif alveoler hasar ve ilerleyici solunum yetersizliği gelişmekte ve maalesef bu hastaların bir kısmı ölmektedir (4-6). Bu durum hastalıkla daha etkin mücadele etmeyi, sınırlı hastane ve yoğun bakım kaynaklarının rasyonel kullanımı için yüksek riskli vakaların erkenden belirlenmesinde kanıta dayalı etkin bir triyaj sisteminin gerekliliğini ortaya koymuştur. Pandeminin ilk aşamalarında, Covid-19 hastalarında risk sınıflaması ve prognoz öngöründe klinik değerlendirmeler ve radyolojik bulguları temel alan çalışmalar hız kazanmış, ilerleyen dönemde bunlara C-reaktif protein (CRP), d-dimer, interlökin-6, kan sayımı parametreleri klinik laboratuvar sonuçları da eklenmiştir (6-10).

Covid-19'un klinik seyri sırasında lökositler ve plateletlerden salınan interlökin (IL)-6, IL-1β, IL-2, IL-8, IL-17 ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) gibi bazı proinflamatuvar ve prokoagülatör sitokinler ve CRP düzeyi hastalığın ciddiyeti ilişkili olarak artmaktadır (10).

Buna karşılık çoğu antiviral yanıtta gözlemlenen aksine, bu hastaların immün yanıtlarında lenfosit sayısında azalma ve nötrofil-lenfosit oranında artış gibi bazı farklılıklar ortaya çıkmaktadır (11-13).

Diğer taraftan nötrofil, lenfosit trombosit sayısı ve CRP düzeyleri kullanılarak türetilen ve kolayca rutin kullanıma uygulanabilecek enflamatuvar indekslerin kanser, sepsis, pulmoner emboli gibi enfamasyonla ilişkili çeşitli hastalıklarda prognoz öngörüsü ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14-16). Bu indekslerden nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-enflamatuvar indeksi (SII) gibi bazılarının Covid-19'un ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17-19).

Bu kapsamdan hareketle, çalışmamızda Covid-19 tanısı konmuş hastaların ilk başvuru sırasındaki kan sayımı parametreleri ve CRP düzeyleri kullanılarak türetilen çeşitli enflamatuvar indeks-

ler birlikte değerlendirilerek risk sınıflaması ve prognoz öngörüsündeki katkılarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ- YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki bu çalışma Mart - Aralık 2020 tarihleri arasında Covid-19 şüphesi ile Bursa Çekirge Devlet Hastanesi'ne başvuran ve hastalık tanısı gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi ile doğrulanmış hasta verisi kullanılarak yürütüldü. Çalışma için Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Hasta mahremiyetinin korunması amacıyla verilerin toplanması aşamasından itibaren Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) ve Avrupa Birliği'ne uyum çalışmaları kapsamındaki General Data Protection Regulation (GDPR) gerekliliklerine uyuldu.

Çalışmaya Hastane Bilgi İşletim Sistemi'nde (HBİS) ilk başvuruda tam kan sayımı ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü için kayıtlı test sonucu ve hastalığın prognoz bilgisi bulunan 18 yaş ve üzerindeki 8036 hasta dâhil edildi. Çalışma grubunu oluşturan 8036 hastanın 6035 tanesi ayaktan izlenmiş, 2001 tanesi hastanede yatarak tedavi görmüş ve bunlardan 316 tanesi Covid-19 nedeniyle vefat etmiştir.

Hasta örneklerinde tam kan sayımı akım sitometrisi yöntemle LH 780 otomatik hematoloji analizöründe, CRP düzeyi nefelometrik yöntemle Immage 800spesifik protein analizöründe (Beckman Coulter, Kaliforniya, ABD) tayin edildi.

Hastaların nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet sayıları ile ortalama platelet hacmi (MPV, fL) ve CRP(mg/L) değerleri kullanılarak aşağıdaki enflamasyon indeksleri hesaplandı:

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) = nötrofil sayısı/lenfosit sayısı

Platelet-lenfosit oranı (PLR) = platelet sayısı/lenfosit sayısı

Monosit-lenfosit oranı (MLR) = monosit sayısı/lenfosit sayısı

MVP-platelet oranı (MPR) =MPV/platelet sayısı

Platelet kütle indeksi (PMI) = MPV×platelet sayısı

Sistemik immün-enflamatuvar indeksi (SII)= (nötrofil sayısı×platelet sayısı)/lenfosit sayısı

Sistemik enflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) =(nötrofil sayısı×monosit sayısı)/lenfosit sayısı

Multi-enflamatuvar indeks (MII)-1 = NLR×CRP

MII-2 = PLR×CRP

MII-3 = SII×CRP

Hastalar prognozlarına göre ayaktan ve yatarak takip edilenler, yatarak takip edilenler de sağ kalanlar ve vefat edenler şeklinde gruplandırıldı ve istatistiksel analizler IBM® SPSS® Statistics 17 programı (IBM, IL, USA) ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve so-

nuçlar medyan olarak verildi. Hastaların yaşları normal dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırılma Oneway Anova testi ile yapılarak grupların varyansları Tamhane's T2 testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen parametreler için gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı ve gruplar arası farkın belirlenmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız prognostik faktörler, gruplar arası karşılaştırılmada anlamlı bulunan enflamatuvar indekslerin dâhil edildiği multivaryant lojistik regresyon analizi ile saptandı ve bağımsız değişkenler için odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) hesaplandı. P<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %52'si kadın, %48'i erkek idi ve yaş ortalamaları 51,4±17,1'di (18-99 yaş). Bu hastaların %75,1'ini ayakta %24,9'unu yatarak takip edilen hastalar oluşturmaktadırlar. Yatarak takip edilmiş olup toplam hastaların %3,93'ü, yatarak takip edilen hastaların %15,79'u olan 316 hasta vefat etmiştir. Çalışma grubunu oluşturan hastaların dağılımı ve çalışmada kullanılan parametrelerin medyan değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

En yüksek yaş ortalamasının vefat eden grupta olduğu, yatarak takip edilen hastaların yaş ortalaması ayakta takip edilenlerden ve vefat eden hastaların yaş ortalaması sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (hepsi için p<0,001).

Yatarak takip edilen hastaların lenfosit, monosit ve platelet sayılarının ayakta takip edilen hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu (hepsi için p<0,001), yatarak takip edilen hastalardaki bu düşük lenfosit ve platelet değerlerinin vefat eden hastalarda sağ kalanlardan daha belirgin olduğu saptanmıştır (sırasıyla p<0,001 ve p<0,01). Buna karşılık, yatarak takip edilen hastaların nötrofil sayıları ve CRP düzeylerinin ayakta takip edilen hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu (p<0,001), en fazla artışın vefat eden hasta grubunda olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Tam kan sayımı parametreleri ve CRP değerleri kullanılarak hesaplanan enflamasyon indeksleri değerlendirildiğinde, MLR ve PMI hariç tüm indekslerin yatarak takip edilen hastalarda ayakta takip edilenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu (hepsi için p<0,001) en fazla artışın da vefat eden hasta grubunda olduğu saptanmıştır. Yatarak takip edilip vefat eden hastaların PLO, MPO, SII, SIRI, MII indekslerinin sağ kalan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). Diğer indekslerin aksine MLR'de ayakta ve yatan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmazken vefat eden hastaların MLR değerlerinin sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). PMI'nin ise yatarak takip edilen hastalarda ayakta takip edilenlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu (p<0,001) ancak, sağ kalanlar ve vefat edenler arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1: Covid-19 tanısı ile takip edilen hastaların cinsiyet, medyan yaş, tam kan sayımı ve CRP sonuçlarının gruplara göre dağılımı

	Ayaktan (n=6035)	Yatan (n=2001)	Sağ kalan (n=1685)	Vefat eden (n=316)
Yaş (yıl)	48 (36-61)	61 (49-72) ^a	57 (47-70) ^a	74 (66-71) ^{a*}
Cinsiyet (K/E)	3254/2781	886/1115 ^a	760/925 ^a	126/190 ^a
WBC (10 ³ /µL)	6 (4,9-7,4)	6,2 (4,8-8) ^a	6 (4,8-7,6)	7,8 (5,6-10,7) ^{a*}
Nötrofil (10 ³ /µL)	3,61(2,74-4,80)	3,7(2,79-5) ^a	3,80(2,78-5,40) ^a	6,13(4,0-9,18) ^{a*}
Lenfosit (10 ³ µL)	1,52 (1,1-2,1)	1,27 (0,87-1,78) ^a	1,34 (0,9-1,8) ^a	0,9 (0,6-1,3) ^{a*}
Monosit (10 ³ /µL)	0,55 (0,4-0,72)	0,46 (0,32-0,62) ^a	0,46 (0,33-0,61) ^a	0,44 (0,29-0,64) ^a
Platelet (10 ³ /µL)	220 (183-267)	207 (163-263) ^a	209 (166-263) ^a	195 (150-263) ^{a**}
MPV (fL)	7,9 (7,4-8,6)	8,1 (7,5-8,8) ^a	8,1 (7,4-8,8) ^a	8,20 (7,5-8,9) ^a
CRP (mg/L)	7,78 (4-16,8)	39,6 (10,8-92,1) ^a	29,20 (9,2-78,3) ^a	99,7 (61,5-169,3) ^{a*}

WBC:Toplam lökosit sayısı; MPV:Ortalama platelet hacmi; CRP:C-reaktif protein

^ap< 0,001: Ayaktan takip edilen hastalar yatan, sağ kalan ve vefat eden hastalarla karşılaştırıldığında

^{a*}p<0,001 ve ^{a**}p< 0,01: Sağ kalan hastalar vefat edenlerle karşılaştırıldığında

Tablo 2: Covid-19 tanısı ile takip edilen hastaların prognozlarına göre medyan enflamasyon indekslerinin dağılımı

	Ayaktan (n=6035)	Yatan (n=2001)	Sağ kalan (n=1685)	Vefat eden (n=316)
NLR	2,32 (1,55-3,63)	3,2 (1,82-5,71) ^a	2,86 (1,73-4,97) ^a	6,50 (3,52-12,94) ^{a*}
PLR	143,1 (106,9-196,8)	161 (112,3-249,2) ^a	154,3 (109,4-227,2) ^a	222,3 (138-380,7) ^{a*}
MLR	0,35 (0,24-0,54)	0,35 (0,24-0,51)	0,33 (0,23-0,50) ^a	0,45 (0,29-0,73) ^{a*}
MPR	0,036 (0,029-0,045)	0,039 (0,03-0,05) ^a	0,038 (0,029-0,05) ^a	0,042 (0,031-0,056) ^{a*}
PMI	1753 (1471-2107)	1683 (1338-2110) ^a	1688 (1358-2114) ^a	1653 (1249-2088) ^a
SII	512 (325-835)	648 (350-1297) ^a	588 (330-1111) ^a	1274 (619-3072) ^{a*}
SIRI	1,26 (0,76-2,23)	1,42 (0,78-2,72) ^a	1,3 (0,72-2,4)	2,57 (1,41-5,41) ^{a*}
MII-1	19 (7-51)	121 (23-480) ^a	84 (18-340) ^a	633 (229-1889) ^{a*}
MII-2	1194 (535-2760)	5872 (1421-19846) ^a	4402 (1206-16194) ^a	20905 (7885-52350) ^{a*}
MII-3	4145 (1668-11181)	23077 (4612-105041) ^a	16320 (3543-74095) ^a	115626 (37318-412845) ^{a*}

NLR:nötrofil/lenfosit oranı; PLR: platelet/lenfosit oranı; MLR:monosit/lenfosit oranı; MPR:ortalama platelet hacmi/trombosit oranı; SII: sistemik immün-enflamatuvar indeks; SIRI:sistemik enflamatuvar yanıt indeksi; MII: multi-enflamatuvar indeks; PMI:Platelet kütle indeksi

^ap< 0,001: Ayaktan takip edilen hastalar yatan, sağ kalan ve vefat eden hastalarla karşılaştırıldığında

^{a*}p <0,001: Sağ kalan hastalar vefat edenlerle karşılaştırıldığında

Covid 19 tanısı konmuş hastaların ilk başvuru sırasındaki başlangıç laboratuvar sonuçları kullanılarak türetilen enflamatuvar indekslere multivaryant regresyon analizi uygulandığında yaş ve erkek olma yanı sıra hastanede yatarak takip edilmeyi öngörmede en etkili faktörün SIRI (OR: 1,041 %95 CI: 1,006-1,078 p=0,021) olduğu bunu aynı OR değerine sahip SII, MII-1 ve MII-3'ün izlediği görülmüştür (Tablo 3). Enflamatuvar indekslerin başlangıç değerlerinden mortalitenin öngörülmesinde ise en belirleyici faktörün NLR (OR: 1,106 %95 CI: 1,078-1,135 p=0,000) olduğu, buna MII-1'inde katkı sağlayabileceği diğer indekslerin ise belirleyici bir prediktif değere sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 4).

Hastanede yatarak takip edilen hastalarda hastane içi mortalitenin öngörülmesinde etkili olan faktörler incelendiğinde, en etkili faktörlerin sırasıyla yaş (OR: 1,062 %95 CI: 1,049-1,075 p=0,000) ve NLR (OR: 1,047 %95 CI: 1,011-1,084 p=0,011) olduğu, MII-1, MII-2 ve PMI'nın da bu faktörlere katkı sağlayabileceği görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 3: Covid-19 hastalarının yatarak takip edilme öngörüsünde etkili faktörler

	OR	%95 CI	P
Cinsiyet (K/E)	0,487	0,424-0,559	0,000
Yaş (yıl)	1,022	1,019-1,026	0,000
SII	1,000	1,000-1,000	0,004
SIRI	1,041	1,006-1,078	0,021
MII-1	1,000	1,000-1,000	0,007
MII-3	1,000	1,000-1,000	0,000

Tablo 4: Covid-19 hastalarının mortalite öngörüsünde etkili faktörler

	OR	%95 CI	P
Cinsiyet (K/E)	0,588	0,443-0,779	0,000
Yaş (yıl)	1,068	1,057-1,080	0,000
NLR	1,106	1,078-1,135	0,000
MII-1	1,000	1,000-1,000	0,000

Tablo 5: Covid-19 hastalarının hastane içi mortalite öngörüsünde etkili faktörler

	OR	%95 CI	P
Yaş (yıl)	1,062	1,049-1,075	0,000
NLR	1,047	1,011-1,084	0,011
MII-1	1,000	0,999-1,000	0,000
MII-2	1,000	1,000-1,000	0,033
PMI	0,999	0,999-1,000	0,000

TARTIŞMA

Yaş ilerledikçe immün sistem kendini bağışıklık yanıtında körelme, enflamatuvar yanıtta yetersizlik ve enfeksiyonlara duyarlılıkla belli eden karakteristik ve çok yönlü bir değişimle ortaya çıkar (20). Kendine has dinamikler sergileyen bu değişikliklere

bir de eşlik eden hastalıkların eklenmesi ile yaşlılarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir ve bu durum Covid-19 sürecinde de gözlenmiştir. Yapılan çalışmalara benzer şekilde biz de çalışmamızda yaş ilerledikçe Covid-19 şiddetinin ve mortalitesinin arttığını saptadık(20,21,22). Ancak, çalışmanın yapıldığı zaman diliminde DSÖ'nün verileri ile karşılaştırıldığında çalışma grubumuzda Covid-19'a bağlı ölüm hızının belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu dönem de dünya genelinde %1,99 olan ölüm hızı, Avrupa'da %2,19, Türkiye'de %1,33 çalışma grubumuzda ise %3,93'dür. Bu yüksek ölüm hızının çalışma grubunu oluşturan hastaların pandemi hastanesi olarak ilan edilmiş bir hastaneden alınması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Diğer taraftan, kolay ulaşılabilen, hızlı ve ucuz bir test olan tam kan sayımı rutinde yaygın olarak kullanılmaktadır (15,19). Dikkatli ve doğru yorumlandığında anemi, enfeksiyon, travma, kanser, pıhtılaşma sorunları ve immün sistem hastalıkları gibi birçok hastalığın tanı, izleme ve yönetim süreçlerine yardımcı olacak çok yararlı bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir (23). Total lökosit sayısı yanı sıra tam kan sayımının bileşenleri olan, nötrofil, lenfosit, monosit gibi lökosit alt grupları ve plateletler, enflamatuvar ve prokoagülan süreçlerde önemli görevler üstlenir. Bu hücrelerin tümü aynı genel sürece katkıda bulursa da her hücre türü, homeodinamiğin farklı yönüne özel bir katkı sağlar, bu nedenle kimi zaman kendi başlarına da enflamatuvar belirteçler ya da enflamatuvar yanıtın göstergeleri olarak kullanılırlar (24). Bilindiği gibi periferik kanın hücresel bileşimi, virüsler, bakteriler, travma, yabancı maddeler, akut ve kronik stres gibi birçok farklı faktörden kaynaklanabilecek hem kısa hem de uzun vadeli değişikliklere uğrar. Örneğin toplam lökosit sayısında ve lökosit alt gruplarının dağılımında vasküler endotele kaynaklı marjinal havuz ve doku havuzundan salınımına bağlı olarak dakikalar içinde, kemik iliği depo havuzundan salınım nedeniyle saatler içinde ciddi değişiklikler meydana gelebilir (24). Benzer şekilde plateletler de proliferatif proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinler aracılığı ile miyeloid hücreler gibi immün ve immün olmayan hücrelerle etkileşerek inflamatuvar süreçlerde yer alırlar (25). Dolaşımdaki platelet boyutlarının bir ölçüsü olan MPV'de platelet fonksiyonunun ve aktivasyonunun potansiyel bir belirteci olarak kabul edilmektedir(26). Son yıllarda yapılan birçok çalışma, kan hücrelerinin bireysel olarak değerlendirilmesinin yanı sıra NLR, PLR, MLR, SII, SIRI gibi farklı tam kan sayımı bileşenlerini birlikte değerlendiren enflamatuvar indekslerinde birçok hastalığın prognoz öngörüsü ve/veya takibinde yararlı olduğunu göstermiştir (14-16). Bunlara ilaveten, nonspesifik bir akut faz proteini olan ve akutenflamatuvar/enfeksiyöz sürecin indirekt bir göstergesi olarak kabul edilen CRP'nin de hesaba katıldığı MII-1, MII-2 ve MII-3 gibi yeni tanımlanmış enflamatuvar indekslerin daha da güvenilir olduğu ileri sürülmektedir (14).

Yaşanan pandemi süreci Covid-19'un hızlı tanı ve tedavi gerektiren mortalitesi yüksek bir viral enfeksiyon olduğunu ortaya koymuştur. Morbidite ve mortalitenin azaltılmasında yüksek riskli hastaların hızlı, güvenilir ve kanıta dayanır yöntemlerle belirlenerek mevcut sağlık altyapısının en rasyonel şekilde kullanılmasının önemi bir kez daha görülmüştür. Bu nedenle kolay

ulaşılabilen, hızlı ve ucuz test parametreleri kullanılarak kolayca hesaplanabilen enflamatuvar indeksler de çeşitli Covid-19 çalışmalarına konu olmuştur (11,13,16,27,28). Bu çalışmalardan, mekanik ventilasyon gerektiren hastaların kritik, diğerlerinin ise ciddi ve ciddi olmayan olarak sınıflandığı 496 hastada yürütülmüş bir çalışmada, NLR'nin Covid-19 ciddiyetinin belirlenmesinde öngörücü bir belirteç, LMR ve PLR'nin ise risk sınıflandırmasına yardımcı belirteçler olduğu bildirilmiştir (27). Hastalık ciddiyetinin mekanik ventilasyon gerektiren ve gerektirmeyen olarak sınıflandığı 452 hastada yürütülmüş benzer bir çalışmada da NLR ve lenfosit alt sınıflarının kritik vakaların erken saptanması ve tedavisi takibinde yararlı olduğu ve yakından izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (28). Hastaların iyileşen ve vefat eden olarak gruplandığı bir çalışmada ise NLR ve CRP'nin vefat eden hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu ve mortalitenin öngörülmesinde etkili belirteçler olabileceği bildirilmiştir (16). Li ve ark.'larının hastalık şiddeti ve mortalitenin belirlenmesinde NLR'nin prediktif değerini irdeledikleri 19 çalışmayı kapsayan meta-analizinde, NLR'nin triyaj yönetimi ve ciddi vakaların erken belirlenmesinde klinisyenlere yardımcı olabileceği ve uygun tedavinin zamanında başlatılması ile Covid-19 nedenli mortalitenin azaltılmasında yararlı olacağı sonucuna varılmıştır (29). Diğerlerinden farklı olarak prospektif yürütülmüş ve Covid-19'lu hastaların NLR ve PLR değerlerinin ilk başvurudan itibaren izlendiği bir çalışmada da ilk başvuru sırasında hesaplanan NLR'nin hastalık şiddetinin ve olumsuz klinik sonuçların kestiriminde yüksek prediktif değere sahip olduğu, PLR'nin ise böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (30). Diğer taraftan, enflamatuvar yanıtta instabiliteyi yansıttığı kabul edilen ve nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet sayıları ile hesaplanan SII ve SIRI'yı da kapsayan Covid-19 çalışmalarının sayısı oldukça kısıtlı ve incelenen hasta grupları da birbirinden farklıdır (31-34). Bu çalışmalardan hastane içi mortalitenin öngörülmesinde NLR, MLR, SII ve SIRI'nın rolünün araştırıldığı 108 vakalık bir seride sağ kalan ve vefat eden hastaların SII değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, SIRI'nın ise vefat edenlerde anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen mortalitenin öngörüsünde kullanmak için prediktif değerinin yeterli olmadığı bildirilmiştir (31). Hastaların yoğun bakım gerektiren ve gerektirmeyen şeklinde gruplandırıldığı 495 vakalık bir başka çalışmada ise SII ve SIRI dâhil incelenen tüm indekslerin yoğun bakım gerektiren hastalarda anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen multivaryant regresyon analizinde iyileşmeyi etkileyen bağımsız faktör olarak sadece SII öne çıkmıştır (32). Çalışmamıza benzer şekilde, hastane içi mortalite riskinin belirlenmesinde enflamatuvar indekslerin başvuru sırasındaki başlangıç değerlerinin kullanıldığı 119 hastalık bir çalışmada ise NLR, MLR, SII ve SIRI'sı yüksek hastalarda sağ kalım anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ancak, multivaryant regresyon analizi hastane içi mortalitenin öngörülmesinde sadece SII'nin yararlı olabileceğini göstermiştir. Fois AG ve ark.'ları tarafından yapılan bu çalışmada sadece SII'nin bağımsız öngörücü faktör olduğu ve erken risk sınıflandırmasına yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (33). Multi-enflamatuvar indeksler ve PMI gibi yeni enflamatuvar indeksleri de içeren birkaç Covid-19 çalışması bulunmaktadır, bunlarda da sadece MMI-1 değerlendirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında NLR, MLR, PLR, PMI ve MII-1'in mortaliteyi öngörücü etkisinin

değerlendirildiği bir çalışmada NLR ve MMI-1'in bağımsız öngörücü faktörler olduğu, diğer indekslerin ise öngörücü bir role sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (35). Covid-19 hastalarında hastalık şiddeti ile PMI arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada da PMI ile mortalite arasında bir ilişki bulunmamış, ancak PMI'nın akciğer hasarının bir göstergesi olarak klinik kararlara katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (49).

Bu konudaki diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda Covid-19 hastalarında SII, SIRI, MII-1, MII-2, MII-3 ve PMI gibi yeni indeksleri de içerecek şekilde, enflamatuvar indekslerin hem hastalık şiddeti ve mortalite riski hem de hastane içi mortalite öngörüsündeki rolü hastalığın başlangıcından itibaren bir arada değerlendirilmiştir. Benzer çalışmalara göre daha büyük bir örneklem grubundan elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalarla uyumludur. Biz de hastalık şiddeti ve mortalite riski yüksek hastalarda enflamatuvar indekslerin hemen hepsinin düşük riskli hastalardan anlamlı olarak farklı olduğunu ancak, hepsinin prediktif değere sahip olmadığını saptadık. Sonuçlarımız Covid-19 başlangıcında hastalık şiddetinin belirlenmesinde etkili faktörün SIRI ve yaş olduğunu SII, MII-1 ve MII-3'ün de bu öngörüye katkı sağlayabileceğini, NLR'nin ise hem hastalık başlanıcında hem de hastane içi mortalitenin öngörülmesinde etkili bağımsız faktör olduğunu göstermiştir.

Çalışmamız Covid-19 hastalarında enflamatuvar indekslerin prognostik rolünü hastalığın başlangıcından itibaren bir arada değerlendiren ilk çalışmadır. Ancak, bir pandemi hastanesinden elde edilmiş verinin kullanıldığı tek merkezli bir çalışma olması, eşlik eden hastalık bilgileri ve yatan hastalara uygulanan tedavi protokollerini içermemesi gibi bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Enflamatuvar indeksleri eşlik eden hastalıklar ve farklı tedavi protokollerine göre değerlendiren geniş katımlı prospektif çalışmalar, bu indekslerin klinik kararlara sağlayacağı katkıyı arttıracaktır.

Sonuç olarak, enflamatuvar indeksler özellikle de NLR, SIRI SII, MII-1 ve MII-3' hastanın yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde sadece hastanede yatan hastaların değil, hastalık tanısının konulduğu ilk aşamadan itibaren Covid-19'da yüksek riskli bireylerin belirlenmesi ve mortalite öngörüsünde klinik kararlara önemli katkılar sağlayabilir. İlave bir ölçüm gerektirmeden kolaylıkla hesaplanabilen bu indekslerin laboratuvar sonuçları ile birlikte raporlanmasının Covid-19 hastalarının risk sınıflaması ve prognoz öngörüsünde klinisyenlere yardımcı olacağı görüşündeyiz.

Teşekkür: Bu çalışma verileri Maide Hacer Alagöz'ün doktora tez çalışmasının bir kısmından oluşturulmuştur. İstatistiksel düzenlemeler katkılarından dolayı Dr.Mehmet Güven Günver'e teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.(Tarih: 19.08.2020, No: 2020-5/9).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.A., M.H.A.; Veri Toplama- M.H.A.; Veri Analizi/Yorumlama- M.H.A., A.E.G., E.A.; Yazı Taslağı-

M.H.A, E.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.E.G., E.A.; Son Onay ve Sorumluluk- E.A., M.H.A.; Süpervizyon- A.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Acknowledgements: This study data was formed from a part of Maide Hacer Alagöz's doctoral thesis. We thank Dr.Mehmet Guven Gunver for his contribution to statistical arrangements.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Bursa City Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 19.08.2020, No: 2020-5/9).

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.A., M.H.A.; Data Acquisition- M.H.A.; Data Analysis/Interpretation- M.H.A., A.E.G., E.A.; Drafting Manuscript- M.H.A, E.A.; Critical Revision of Manuscript- A.E.G., E.A.; Final Approval and Accountability- E.A., M.H.A.; Supervision- A.E.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
2. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it, Available from: URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it), Erişim Tarihi: 11.02.2020
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, Available from: URL: <https://covid19.who.int>, Erişim Tarihi: 20.06.2022
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
5. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(8):1063-8.
6. 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):1-18.
7. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):656-7.
8. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1393-9.
9. Hu H, Du H, Li J, Wang Y, Wu X, Wang C, et al. Early prediction and identification for severe patients during the pandemic of COVID-19: A severe COVID-19 risk model constructed by multivariate logistic regression analysis. *J Glob Health* 2020;10(2):020510.
10. 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.
11. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng Li, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81(1):6-12.
12. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell* 2020;182(6):1419-40.
13. Walter LO, Cardoso CC, Santos-Pirath ÍM, Costa HZ, Gartner R, Werle I, et al. The relationship between peripheral immune response and disease severity in SARS-CoV-2-infected subjects: A cross-sectional study. *Immunology* 2022;165(4):481-96.
14. Casadei Gardini A, Scarpi E, Valgiusti M, Monti M, Ruscelli S, Matteucci L, et al. Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:doi: 10.1177/1758835920958363.
15. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal* 2019;33(8):doi: 10.1002/jcla.22964.
16. Ergenç H, Ergenç Z, Dog An M, Usanmaz M, Gozdas HT. C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019. *Rev Assoc Med Bras* 2021;67(10):1498-502.
17. Lattanzi S, Norata D, Divani AA, Napoli MD, Broggi S, Rocchi C, et al. Systemic Inflammatory Response Index and Futile Recanalization in Patients with Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment. *Brain Sci* 2021;11(9):1164.
18. Mobarki AA, Dobie G, Saboor M, Madkhali AM, Akhter MS, Hakamy A, et al. MPR And NLR as prognostic markers in ICU-admitted patients with COVID-19 in Jazan. Saudi Arabia. *Infect Drug Resist* 2021;14:4859-64.
19. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res* 2020;12(7):448-53.
20. Butler T, Newland AC. Haematological Problems in Older Adults In: Proven D, editor. *ABC of Clinical Haematology*. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2018. p. 81-4.
21. Zhao Z, Chen A, Hou W, Graham JM, Li H, Richman PS, et al. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One* 2020;15(7):doi: 10.1371/journal.pone.0236618.
22. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol* 2020;92(7):719-25.
23. Erhabor O, Muhammad HA, Muhammad K, Onwuchekwa C, Egenti NB. Interpretation of Full Blood Count Parameters in Health and Disease. *Haematol Int J* 2021;5(1):00180.
24. Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphol* 2017;77(2):171-8.
25. Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, Burnouf T. Platelets effects on tumor growth. *Semin Oncol* 2014;41(3):359-69.
26. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.

27. Aly MM, Meshref TS, Abdelhameid MA, Ahmed SA, Shaltout AS, Abdel-Moniem AE, et al. Can Hematological Ratios Predict Outcome of COVID-19 Patients? A Multicentric Study. *J Blood Med* 2021;12:505-15.
28. Rathod BD, Amle D, Khot RS, Prathipati KK, Joshi PP. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity and Mortality in Coronavirus Disease 2019: Prospective Study From Central India. *Cureus* 2022;14(3):doi: 10.7759/cureus.23696.
29. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24(1):647.
30. Singh Y, Singh A, Rudravaram S, Soni KD, Aggarwal R, Patel N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio as Markers for Predicting the Severity in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med* 2021;25(8):847-52.
31. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(1):122.
32. Hamad DA, Aly MM, Abdelhameid MA, Shaltout AS, Abdel-Moniem AE et al. Combined Blood Indexes of Systemic Inflammation as a Mirror to Admission to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients: A Multicentric Study. *J Epidemiol Glob Health* 2022;12(1):64-73.
33. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules* 2020;25(23):5725.
34. Nalbant A, Demirci T, Kaya T, Aydın A, Altındış M, Güçlü E. Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in COVID-19? *Int J Clin Pract* 2021;75(10):doi: 10.1111/ijcp.14544.
35. Gozdas HT, Kayis SA, Damarsoy T, Ozsari E, Turkoglu M, Yildiz I, et al. Multi-inflammatory Index as a Novel Mortality Predictor in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. 2022;8850666221100411. doi: 10.1177/08850666221100411.
36. Yurekli UF, Liste U, Ertunc B, Tercan M, Tahtabasi M. Could platelet mass index (PMI) be a new prognostic biomarker for COVID-19? *Ann Clin Anal Med* 2022;13(1):72-5.