






Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):307-319

doi: 10.26559/mersinsbd.952298

Covid-19 hastalarında Eozinofil / Lenfosit ve D-Dimer/ Fibrinojen oranlarının hastalık seyri ile ilişkisi

 Yasemin Saygıdeğer¹,  Aslıhan Candevir²,  Hakan Özkan³,  Süheyla Kömür²,
 Merve Sancioğlu Demir²

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD

³ Özel Metro Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Öz

Amaç: Tüm dünyada önemli sağlık sorununa neden olan Covid-19 pandemisinde, hastalığın seyrini ve takibini ölçecek parametrelerin bilinmesi, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına ve yönetimine önemli katkı sağlayacaktır. Parazit ve allerjenlere karşı gelişen yanıtta sorumlu periferik kan hücrelerinden olan eozinofillerin, lenfosit ile olan oranı (ELO) inflamatuvar durumlar için bir biyolojik belirteç olarak görülmektedir. Benzer şekilde tromboembolik olaylarla seyreden hastalıklarda D-dimer/ Fibrinojen oranının (DFO) hastalığın ağırlığını belirlemede önemli olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada amaç inflamasyon ve tromboembolik olayların ön planda olduğu Covid-19 hastalarında ELO ve DFO'nun hastalığın seyri ile ilişkisini değerlendirmektir. **Yöntem:** Araştırma retrospektif veri taraması olarak yapıldı. Araştırma popülasyonu, Covid-19 pnömonisi nedeniyle Nisan – Aralık 2020 tarihleri arasında hastaneye yatırılan hastaları içermektedir. Hastalar 14 gün içinde iyileşerek taburcu olanlar ve 14 günden uzun süre yatışı gereken veya ölenler olarak gruplara ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları yanısıra hastaneye yatış anındaki laboratuvar değerleri analiz edildi. **Bulgular:** Toplam 486 hasta incelemeye alındı. İncelenen laboratuvar parametrelerinden ileri yaş, ek hastalık varlığı, CRP, Ferritin, LDH ve lökosit sayısı yüksekliği ve lenfosit sayısı düşüklüğü hastalığın 14 günlük seyrinde kötü prognoz ile ilişkili bulunurken ELO değerinde böyle bir anlamlılık bulunmadı. D-dimer ve fibrinojen değerleri, 14 günlük süreçte, iyileşen ve iyileşmeyen hastalar arasında farklı bulunmazken DFO hem iyileşmeyen grupta hem de ölen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. DFO'nun uzamış hastane yatışını belirlemede duyarlılığı %66 özgüllüğü %68, mortaliteyi belirlemede ise duyarlılığı %73, özgüllüğü %67 olarak hesaplandı. **Sonuç:** Covid-19 pnömonisi ile hastaneye yatan hastaların 14 günlük seyrinde ELO anlamlı bulunmazken DFO yüksekliği hem uzamış hastane yatışı hem de 14 günlük mortaliteyi göstermede anlamlı bulundu.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Eozinofil, Lenfosit, Eozinofil/Lenfosit oranı, D-dimer/Fibrinojen oranı

Yazının geliş tarihi: 16.06.2021

Yazının kabul tarihi: 12.07.2021

Sorumlu Yazar: Yasemin Saygıdeğer, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, 01330, Sarıçam, ADANA, Tel: 0544 5691515, e-posta: ysaygideger@cu.edu.tr

The relationship of Eosinophil / Lymphocyte and D-Dimer / Fibrinogen ratios with the course of the disease in Covid-19 Patients

Abstract

Objective: Knowing the parameters that will measure the course and follow-up of the disease in the Covid-19 pandemic, which causes an important health problem all over the world, will make an important contribution to the understanding and management of the pathophysiology of the disease. The ratio of eosinophils, which are one of the peripheral blood cells responsible for the response to parasites and allergens, to lymphocyte (ELO), appears to be a biomarker for inflammatory conditions. Similarly, it is known that D-dimer/Fibrinogen ratio (DFO) is important to determine the severity of the disease in diseases with thromboembolic events. The aim of this study was to evaluate the relationship of ELO and DFO with the course of the disease in Covid-19 patients, where inflammation and thromboembolic events are at the forefront. **Method:** The study was conducted as a retrospective data search. The research population included patients hospitalized for Covid-19 pneumonia between April and December 2020. The patients were divided into groups as those who recovered and were discharged within 14 days, and those who required hospitalization for more than 14 days or died. Age, gender and comorbidities of the patients, as well as laboratory values at the time of hospitalization were analyzed. **Results:** A total of 486 patients were included in the study. Advanced age, presence of additional disease, high CRP, Ferritin, LDH and leukocyte count, and low lymphocyte count were found to be associated with poor prognosis in the 14-day course of the disease, while ELO value was not significant. While D-dimer and fibrinogen values were not different between the patients who recovered and did not heal in the 14-day period, DFO was found to be significantly higher in both the non-healed and ex-groups. The sensitivity of DFO in determining prolonged hospitalization was 66%, its specificity was 68%, and its sensitivity was 73%, and its specificity was 67% in determining mortality. **Conclusion:** While ELO was not significant in the 14-day course of patients hospitalized with Covid-19 pneumonia, DFO elevation was found to be significant in showing both prolonged hospitalization and 14-day mortality.

Keywords: COVID-19, Eosinophil, Lymphocyte, Eosinophil/Lymphocyte ratio, D-dimer/Fibrinogen ratio

Giriş

Koronavirüs, üyeleri soğuk algınlığı ve MERS, SARS gibi ciddi hastalıklara sebep olan geniş bir virüs ailesindedir. COVID-19 2019 aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde açıklanamayan viral pnömonilere yol açan ve 2020, 11 Mart'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemik kabul edilen bir hastalıktır.¹ Covid-19 pandemisinde, SARS-CoV-2 virüsünün enfeksiyonu sonrası gelişen sitokin fırtınası, sistemik inflamatuvar yanıt ve koagülopatilerle seyreden ölümcül hastalık tüm dünyayı derinden etkilemiştir. Hastalıkta tahmini ölüm oranı %3.5 ile İspanyol gribine benzemekle beraber mevsimsel gripten daha fazladır. Hastaların %80'i hafif hastalık belirtisi verirken %10-20'si ciddi hastalık bulguları verir. Ciddi hastalarda hızlı solunum yetmezliği, akut

respiratuar sendrom, metabolik asidoz, kanama problemleri ve sepsis gelişebildiği bildirilmiştir.²

Hastalığın pek çok bilinmeyen yönü, kontrolünde zorluklara neden olmuş, halen de pato-fizyolojisini aydınlatma yolunda bilim dünyasının yoğun çabası artarak devam etmektedir. Bu süreçte yeni belirteçlerin bulunması kadar rutin laboratuvarlarda bakılan biyokimyasal parametrelerin de farklı perspektiflerle ve oransal analizlerle incelenerek biyobelirteç olarak kullanılması hem ekonomik hem de zaman kazandırıcı olacaktır.

Eozinofiller çok hücreli parazitlere karşı çalışan bağışıklık sistemine dahil periferik kan hücreleridir. Mast hücreleri ve bazofillerle beraber alerji ve astımla ilişkili mekanizmaları kontrol ederler. Bu

granülositler kemik iliğinde oluşup periferik kana geçerler ve çoğalmazlar³. Birçok çalışmada eozinofillerin solunum virüslerine karşı rolleri araştırılmıştır.⁴⁻⁶ Eozinofiller tarafından aktive edilen, önceden oluşmuş interlökin-2 (IL-2), interlökin-12(IL-12), interferon-c (IFN-c) gibi tipik T-helper 1 (Th 1) sitokinleri antiviral cevaptan sorumludur. Bunlar RNAzlar ve reaktif azot türleri gibi antiviral aktiviteye sahip moleküller üretir ve virüs tanıyan reseptörler içerir.⁴⁻⁶ Bununla beraber eozinofiller, T hücrelerine antijen oluşturabilecekleri lenf nodlarına göç edebilirler.⁴ Eozinofillerin, respiratuar sinsityal virüs ve influenza³⁻⁴ gibi solunum virüslerine karşı antiviral bağışıklık cevapları tanımlanmıştır. Eozinofiller, TLR-3, TLR-7, TLR-9 gibi virüs tanımlanmasında rol alan çeşitli toll like reseptörler (TLR) tanımlarlar.⁵ Aynı zamanda indüklenabilir nitrik oksit (NO) sentaz yardımıyla, çeşitli mekanizmalarla viral replikasyonu engelleyen NO üretirler.⁶

Yakın dönemde periferik kan eozinofil sayısının COVID-19 hastalarının tanı, değerlendirme ve prognozunda etkili ve yeterli bir gösterge olduğu gösterilmiştir.⁷⁻⁸ İnatçı eozinopeni yüksek hastalık ciddiyeti ve düşük iyileşme ile birliktelik gösterdiği öne sürülmüştür.⁹ Aynı zamanda eozinofilleri de içeren rutin kan parametrelerindeki dinamik değişikliklerin COVID-19 hastalarında hem prognoz hem de tedavi etkinliğinin göstergesi olabileceği belirlenmiştir.¹⁰ Eozinofil/Lenfosit oranı (ELO), birçok inflamatuvar durum ve kanserlerde yeni bir belirteçtir.¹¹ ELO'nun non-steroid anti-inflamatuvar ilaç aşırı duyarlılığı olan ve olmayan bronşiyal astım hastalarının ayırımında faydalı olabileceği gösterilmiştir.¹²

Covid-19 seyrinde kötü prognozla ilişkili bulunan diğer bir patofizyolojik mekanizma, hastalığın koagülopatiler ile seyretmesidir. Hiperkoagülasyonun en önemli belirteçleri olan D-Dimer ve Fibrinojen değerleri, halen yatan hastaların takibinde kullanılan parametrelerin başında gelmektedir. Yapılan araştırmalar, acilde bakılan bu parametrelerin mortaliteyi belirlemede güçlü olduğunu göstermektedir.¹³ D-dimer düzeyleri birçok hastalıkta artmış toplam mortaliteyle

ilişkilidir.¹⁴ Ancak D-dimer düzeyleri yaşlılık, kanserler, enfeksiyonlar gibi birçok durumdan etkilenir.¹⁵⁻¹⁶ Bir fibrin öncülü olarak bilinen fibrinojen ise, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar.¹⁷ Fibrinojen sadece koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve inmede değil koroner anjioplasti sonrası uzun dönem prognozda da bir belirteçtir.¹⁸ Son zamanlarda D-dimer/fibrinojen oranının pulmoner tromboembolide de anlamlı bir biyobelirteç olabileceği gündeme gelmiştir.¹⁹ Koagülopatilerle seyrettiği bilinen Covid-19 hastalarında henüz yeterli araştırma olmasa da DFO'nun prognostik bir belirteç olma potansiyeli yüksektir.

Bu araştırmada amaç, Covid-19 hastalarında ELO ve DFO değerlerinin hastalığın klinik seyrinde kullanılabilecek bir prognostik belirteç olup olamayacağını değerlendirmektir.

Yöntem

Araştırma örnekleme ve veri toplama araçları

Araştırma retrospektif kohort olarak yapılmıştır. Araştırma örnekleme, tek merkezli üçüncü basamak üniversite hastanesinde Nisan - Aralık 2020 tarihlerinde Covid-19 pnömonisi nedeni ile erişkin Covid-19 servislerinde yatırılarak takip edilen 486 hastanın verilerini içermektedir. Etik kurul onayı, üniversite girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan 113/15 sayılı karar ile alınmıştır. Hastaların Covid-19 tanısı, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinde Covid-PCR pozitifliği ile belirlenmiştir.

Hastaların hastaneye kabul gününde yapılan tetkiklere ait laboratuvar verileri yanı sıra yatış- çıkış tarihleri, ek-hastalıkları ve tedavileri kaydedilmiş, primer sonlanım noktası olarak belirlenen 14. gün sonundaki klinik durumlarına göre "iyileşen= Hafif seyirli hasta" ve "iyileşmeyen=ağır seyirli hasta" olarak iki gruba ayrılmıştır. İyileşemeyen gruptaki hastalar ayrıca 14. günde "halen yatan= Yüksek Morbiditeli Hasta" ve "excitus olan = Ölen Hasta" olarak tekrar iki gruba ayrılarak analiz edilmiştir.

Hastaların dağılımlarını gösteren şema şekil olarak verilmiştir (Şekil-1).

Hasta dosyalarından elde edilen demografik veriler yaş, cinsiyet, ek hastalık ve 14. günde hastanın taburculuk durumudur. Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri sırasıyla PCR yöntemi ile doğrulanmış Covid-19 pnömonisi nedeni ile hastaneye yatmış olmak ve 18 yaş üzerinde olmak olup, kanser tanılı hastalar, immün sistemi baskılayıcı ilaç kullananlar ve HIV pozitif hastalar araştırmadan dışlanmıştır. Bunun dışındaki ek hastalıklar Diyabet, Koroner arter hastalığı, Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), Kronik böbrek yetmezliği ve Hipertansiyon varlığı dışlama kriteri olarak kabul edilmemiş, bu hastalıklardan herhangi birinin varlığında ek hastalık var olarak not edilmiştir. İncelenen laboratuvar parametreleri ve birimleri: CRP (mg/L), lökosit sayısı (n/µL), Lenfosit sayısı (n/µL), Eozinofil sayısı (n/µL), Prokalsitonin (ng/mL), D-Dimer (µg/L), Fibrinojen (mg/dL), Ferritin (mg/mL) ve LDH (U/L) olarak belirlenmiştir. ELO değeri Eozinofil sayısı/Lenfosit sayısı oranını, DFO ise D-dimer/Fibrinojen oranını ifade etmek için kullanılmıştır. Tüm parametreler, üniversite hastanesinin uluslararası akredite olmuş merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

İstatistiksel Analizler

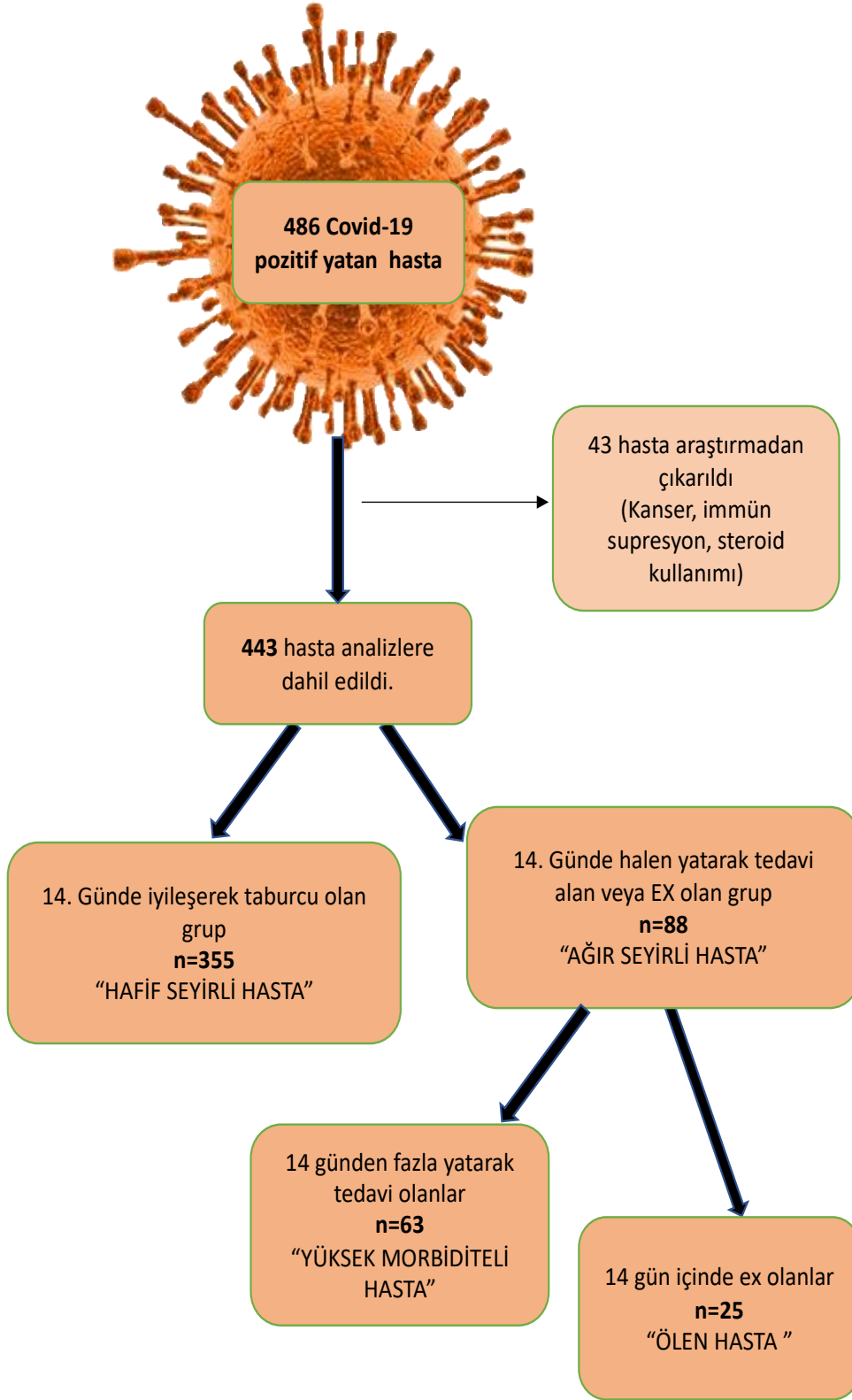
Verilerin istatistiksel analizleri SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. İki grup arasında farkın anlamlılığı, sürekli değişkenler için t-testi ile yapılmıştır. İncelenen gruplar arasında farklılığı anlamlı

bulunan DFO değerleri için ROC analizleri ile oran için en uygun kesim noktaları belirlenmiş ve buna göre testin duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Güven aralıkları hibrid Wilson/Brown yöntemi ile hesaplanmıştır.

Bulgular

Nisan-Aralık 2020 tarihlerinde Covid-19 servislerine yatan 486 hasta verisi taranarak araştırma kriterlerine uygun bulunmayan 43 hasta araştırmadan dışlandı. Araştırmaya dahil edilen 443 hasta, primer sonlanım durumu olan 14. günkü yatış durumuna göre iki gruba ayrıldı (Şekil-1). İki grubun demografik verilerinde yaş, cinsiyet ve ek hastalık durumu incelendiğinde yaş ve ek hastalık varlığı, beklenen şekilde ağır hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo-1).

Hafif ve ağır grupta Covid-19 hastalarının yatarak takibi sürecinde sıklıkla bakılan CRP, Prokalsitonin, D-Dimer, Fibrinojen, Ferritin, Lökosit, Lenfosit ve Eozinofil sayıları ile LDH düzeyleri karşılaştırıldı. Bu değerlerden CRP, Ferritin, LDH ve lökosit sayısının yüksekliği ve lenfosit sayısı düşüklüğü hastalığın 14 günlük seyrinde kötü prognoz ile ilişkili bulundu. Eozinofil sayısı, d-dimer, fibrinojen ve prokalsitonin düzeyleri, hafif ve ağır hasta grubunda benzer bulundu (Tablo-2).



Şekil 1: Araştırmaya dahil edilen, Nisan-Aralık 2020 tarihlerinde hastanenin Covid-19 servislerinde yatarak tedavi gören Covid-19 PCR pozitifliği bulunan 486 hastanın gruplara dahil edilme ve çıkarılmalarını gösteren akış Őeması.

Tablo 1: Araştırmaya dahil edilen 443 hastanın demografik bilgileri

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün şifa ile taburcu olmuş hastalar) n=355	Ağır Klinik Seyir (14. gün halen yatarak tedavi alan veya ex olmuş olan hastalar) n=88	Farkın anlamlılığı
Erkek Cinsiyet, n(%)	197 (%77.87)	56 (%83.16)	p=0.1865
Yaş	49.53 (12.53)	66.13 (16.12)	p<0.0001
Ek hastalık varlığı n(%)	209 (%58.87)	80 (%9.09)	p<0.0001

Tablo 2: Hafif ve ağır seyirli hastalarda laboratuvar parametreleri

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün şifa ile taburcu olmuş hastalar)	Ağır Klinik Seyir (14. gün halen yatarak tedavi alan veya ex olmuş olan hastalar)	Farkın anlamlılığı
CRP (mg/L)	37.61(49.73) n: 352	119.2 (113.9) n: 88	p<0.0001
Prokalsitonin (ng/mL)	0.6642(5.825) n: 344	2.344 (11.17) n: 87	p= 0.0532
D-Dimer (µg/L)	1109 (5596) n:298	2353 (3778) n:71	p=0.0762
Fibrinojen (mg/dL)	1575(7044) n: 322	531.6 (200.7) n: 78	p=0.1929
Ferritin (ng/mL)	230.7 (326) n: 371	619.5 (965.7) n: 88	p<0.0001
LDH (U/L)	284.8 (127) n: 352	461.7 (495.2) n: 88	p<0.0001
Lökosit sayısı /µL	6753 (3206) n: 354	10260 (6817) n: 88	p<0.0001
Lenfosit sayısı /µL	1503 (1431) n: 354	1145 (795) n: 88	p=0.0243
Eozinofil sayısı /µL	3800 (9300) n: 354	4700 (12000) n: 88	p= 0.3188

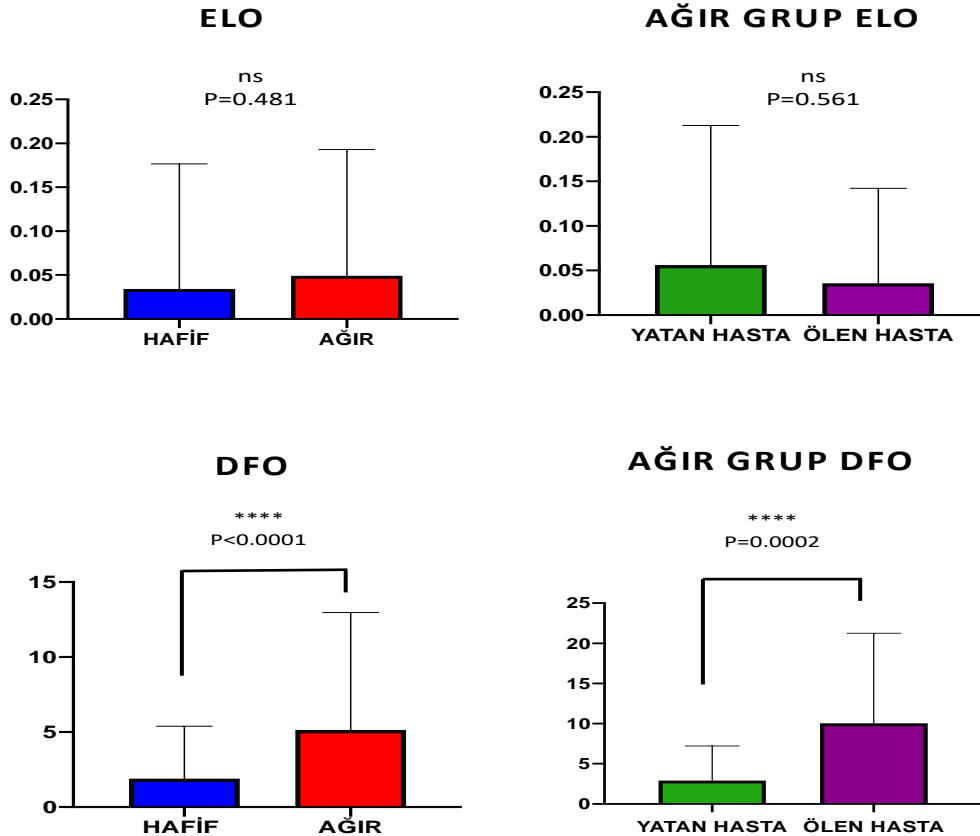
Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Sık bakılan ve Tablo-2’de listelenen parametrelerin değerlendirilmesinin ardından tek başına anlamlılık göstermeyen eozinofil, lenfosit, D-dimer ve fibrinojen değerleri oransal olarak karşılaştırıldı.

Eozinofil/lenfosit oranı ELO ve D-dimer/fibrinojen oranı DFO hesaplanarak yapılan analizlerde ELO her iki grupta benzer bulunurken DFO ağır hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu (Tablo-3) (Şekil-2).

Tablo 3: Eozinofil/ Lenfosit (ELO) ve D-Dimer/ Fibrinojen (DFO) oranlarının karşılaştırılması Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün şifa ile taburcu olmuş hastalar)	Ağır Klinik Seyir (14. gün halen yatarak tedavi alan veya ex olmuş olan hastalar)	Farkın anlamlılığı
ELO	0.03434 (0.14) n:344	0.04927 (0.14) n:88	p=0.3809
DFO	1.89 (3.5) n: 268	5.08 (7.78) n:72	p<0.0001



Şekil 2: Sol panelde, Hafif Klinik Seyirli Grup (mavi barlar) ve Ağır Klinik Seyirli Grup (kırmızı barlar) arasında ELO ve DFO değerlerinin karşılaştırılmasının grafik olarak sunumu. Sağ panelde ise Ağır Hasta grubunda Yatan hasta ve Ölen hasta gruplarında ELO ve DFO ortalamalarının karşılaştırılması verilmiştir.

Bundan sonra analizler, araştırmanın ilk bölümünde bakılan parametreler ile, ağır hasta grubunda 14. günün sonunda halen yatarak tedavi gören uzamış klinik seyirli 63 hasta ile 14 gün içinde ölen 25 hasta

arasındaki ilişkisini belirlemek üzere yapıldı. Demografik ölçütlerde bu iki grup arasında cinsiyet ve ek hastalık benzer bulunurken yaş, ölen grupta anlamlı olarak yüksekti (Tablo-4).

Tablo 4: Ağır hasta grubunda olan 88 hastanın demografik bilgileri

Parametreler	Hafif Klinik Seyir (14. gün halen hastanede yatan hastalar) n=63	Ağır Klinik Seyir (14. gün ex olmuş olan hastalar) n=25	Farkın anlamlılığı
Erkek Cinsiyet n(%)	42 (%66.7)	14 (%56)	p=0.462
Yaş	64.08 (13.3)	71.28 (8.7)	p<0.014
Ek hastalık varlığı n(%)	56 (%88.9)	24 (%96)	P=0.431

Ağır grupta olup, ölen ve uzamış yatışı olan hastalar arasında rutin biyokimyasal tetkikler incelendiğinde D-dimer ve ferritin değerleri ölen grupta anlamlı yüksek bulunurken, hafif-ağır grup karşılaştırmasında anlamlı bulunan CRP, Lökosit ve lenfosit sayısı bu gruplandırmada anlamlılığını yitirdiği görüldü (Tablo-5). ELO ve DFO değerleri karşılaştırıldığında ise ELO iki grup arasında anlamlı bulunmazken DFO yüksekliği 14 günlük mortalite ile ilişkili bulundu (Tablo-6).

Son olarak hastalığın 14 günlük klinik seyir ve mortalite ile ilişkisi bulunan DFO ile ROC analizleri yapılarak kesme değerleri ve bu değerlere göre duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı. Buna göre, DFO 0.67 düzeyi üstünde uzamış hastane yatışını belirlemede duyarlılığı %100 iken, 1.5 ve üzeri değerlerinde duyarlılığı %63, özgüllüğü %69, olasılık oranı (Likelihood Ratio) 2.0 olarak, Ağır hasta grubunda ise DFO 2.01 ve üzeri değerinde, mortaliteyi belirlemede duyarlılığı %72, özgüllüğü %65 olasılık oranı 2.0 olarak hesaplandı (Şekil-3).

Tablo 5: Hafif ve ağır seyirli hastalarda laboratuvar parametreleri farkı

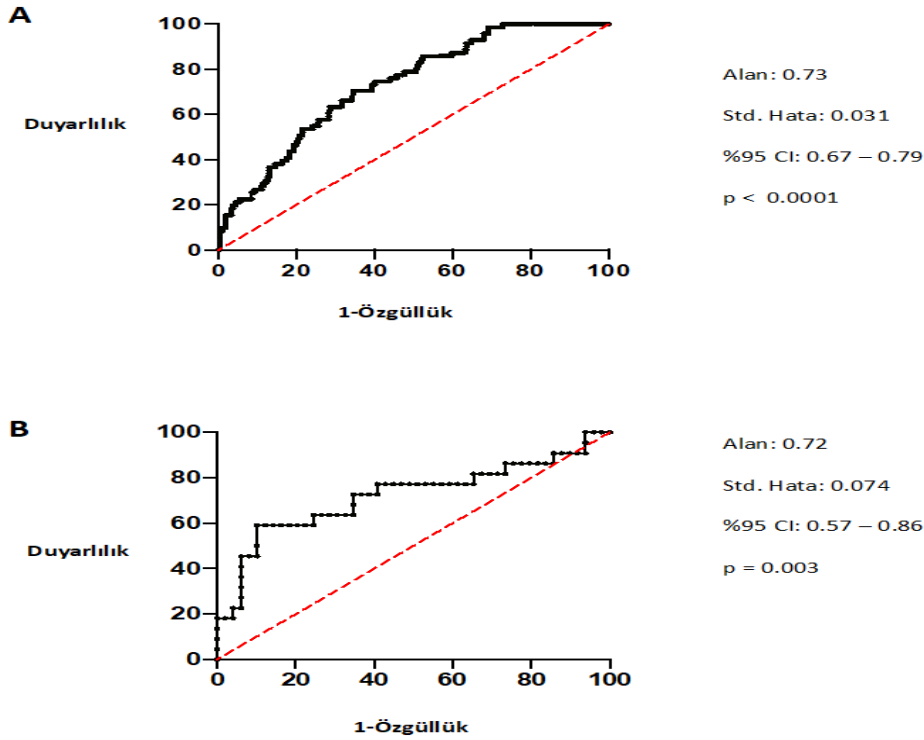
Parametreler	Yüksek Morbiditeli Hastalar (14. gün halen hastanede yatan hastalar) Ortalama (STD)	Ölen Hastalar (14. gün ex olmuş olan hastalar) Ortalama (STD)	Farkın anlamlılığı
CRP (mg/L)	811.7668 (5587.93997) n: 63	146.5044 (117.93561) n: 25	P=0.555
Prokalsitonin (ng/mL)	1.04134 (4.879085) n: 62	5.57612 (19.275433) n: 25	p= 0.256
D-Dimer (µg/mL)	1374 (1781) n:49	4532 (5755) n:22	P=0.0008
Fibrinojen (mg/dL)	550.91 (201.101) n: 33	542.27 (214.087) n: 15	p= 0.577
Ferritin (ng/mL)	443.141 (688.6023) n: 63	1063.8 (1367.0076) n: 25	P=0.039
LDH (U/L)	370.76 (185.073) n: 63	690.88 (850.908) n: 25	P=0.074
Lökosit sayısı /µL	9341.483 (6219.0945) n: 63	11748.292 (8732.5324) n: 25	P=0.217
Lenfosit sayısı /µL	1176.19 (846.952) n: 63	1068 (654.294) n: 25	p=0.568
Eozinofil sayısı /µL	55.556 (134.1374) n: 63	44 (119.3035) n: 25	p= 0.708

Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Tablo 6: Ağır hasta grubunda Eozinofil/ Lenfosit (ELO) ve D-Dimer/ Fibrinojen (DFO) oranlarının karşılaştırılması

Parametreler	Yüksek Morbiditeli Hasta (14. gün halen hastanede yatan hastalar)	Ölen Hasta (14. gün ex olmuş olan hastalar)	Farkın anlamlılığı
ELO	0.0561 (0.1565) n:63	0.0320(0.1060) n:25	p=0.481
DFO	2.934 (4.28) n: 49	10.05 (11.2) n:22	p=0.0002

Parametrelere ait değerler ortalama ve parantez içinde standart deviasyon şeklinde verilmiştir.



Şekil 3: Hem Hafif klinik seyirli ile Ağır klinik seyirli grupları hem de Ölen grup ile Yüksek Morbiditeli grupları ayırmada anlamlı çıkan DFO değerlerinin ROC eğrileri verilmiştir. A'da yani Hafif ve Ağır grup analizleri, B'de ise Ölen ve yüksek morbiditeli grup arasında yapılan analizler gösterilmektedir. (CI: Güven Aralığı, Std: standart)

Tartışma

Bu araştırma sonuçları, tek başına eozinofil veya ELO değerlerinin Covid-19 pnömonisi nedeni ile hastaneye yatan hastaların 14 günlük prognozunu belirlemede uygun bir parametre olmadığını ama DFO değerinin hem mortalite hem de hastalığın ağırlığını göstermede anlamlı olduğunu göstermiştir.

Literatürde ELO ile yapılmış bir araştırmada hastalar hafif orta ağır olarak gruplandırılmış ve ELO düşüklüğünün entübasyon ve mortalite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.⁸ Ancak bu araştırmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 93 olup, bulguların anlamlılığı tartışılabilir. Bizim araştırmamızda 443 hasta verisi ile yapılan analizlere göre ELO değerleri prognostik bir biyobelirteç olarak anlamlı bulunmamıştır.

Araştırmamız Covid-19 hastalarında DFO oranı ile literatürde yapılmış ilk araştırmalardandır ve hastaların erken dönem prognoz kestiriminde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yakın dönemde, Covid-19 hastalarında D-Dimer/ Albumin oranı ile Fibrinojen/Albumin oranları karşılaştırılmış, D-Dimer/Albumin oranının önemli bir mortalite göstergesi olabileceği bildirilmiştir.¹³ Covid-19 hastalarını ağırlıklarına göre gruplandırılmış, kısa etkili antikoagülan nafamostat mesylate tedavisi altında 15 hastada D-Dimer, Fibrinojen ve DFO düzeylerinin 14 günlük değişim dinamiklerini incelemiştir.¹⁹ Covid-19 hastalığı sürecinin, yaygın damar-ıçi koagülasyon (DIC) patogenezi ile benzer olması, böylece aktive olmuş fibrinolyze sekonder olarak fibrinojen seviyelerinde

düşme potansiyelini her iki araştırma da vurgulamıştır. Literatürde, Covid-19 seyrinde fibrinojen yüksekliği, daha çok bildirilmiş ve patogenezele ilişkilendirilmiş olsa da fibrinolizisin tamamen durduğu ve kötü prognozla ilişkilendirilmiş ağır vakalar da bildirilmiştir.²⁰⁻²¹ Her ikisi de trombotik hastalık olan Pulmoner Emboli (PE) ve Derin Ven Trombozlu (DVT) hastalarda yapılan karşılaştırmada fibrinojen düzeyleri PE hastalarında yüksek bulunmasına karşın DVT hastalarında normal bulunmuş ve tromboembolik olayların sürecinde fibrinojen düzeylerinin değişkenliğinin klinik seyre farklı etkisine işaret edilmiştir.²² Aynı araştırma fibrinojen seviyelerinin genotiple ilişkili olma potansiyelini de incelemiş, fibrinojen genotipi ile eşlik eden beden kitle indeksi, sigara içimi ve inflamasyon gibi faktörlerden özellikle inflamasyon varlığının tromboembolik olay geçirme ile ilişkili olduğunu göstermiştir.²² Bizim araştırmamızda primer sonlanım noktası 14 günlük morbidite ve mortaliteydi ve 14 gün içinde ölen hastalarda ölüm nedenleri Covid-19 pnömonisine bağlı solunum yetmezliği olarak not edilmişti. Kaybedilen 25 hastanın eşlik eden pulmoner emboli, kardiyak infarktüs veya diğer tromboembolik süreçlerinin detaylı incelemesi yapılmamıştı ancak literatürde Covid-19 pnömonisine bağlı gelişen ARDS ve solunum yetmezliği nedeni ile ölen hastaların akciğer kesitleri patolojisinde diğer viral pnömoni nedeni ölen hastaların kesitleri ile karşılaştırıldığında damar yapılarının bozulduğu, mikrotrombüslerin varlığı ve yeni damar yapımının uyarıldığı gösterilmiş, solunum yetmezliğine yol açan faktörlerin başında bu gelişen mikrotrombüsler suçlanmıştır.²³

Bu araştırmada biyokimyasal parametreler hastaların yattığı gün baz alınarak incelenmiştir. Hastaneye yatış kriterleri arasındaki fark göz ardı edilmiş, uzamış yatışı olan hastalar ağır hasta olarak değerlendirilmiştir. Bakılan parametrelerin yatış süresi boyunca belirli aralıklarla seyri nasıl etkilediğine bakılmaması, araştırmanın kısıtlılıklarından sayılabilir. Benzer şekilde bu parametrelerin 14 günden sonraki mortaliteye etkisi de araştırma dışında bırakılmıştır.

Sonuç olarak araştırmamızın verileri, Covid-19 hastalığı seyrinde DFO'nun erken dönem morbidite ve mortalite belirlemede biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Hastalığın seyri sırasında DFO takibinin yapılacağı araştırmalarla bu parametrenin genel mortalite veya morbidite ile ilişkisi daha değerli bir belirteç olabilmesi adına olanaklı görünmektedir.

Yazar katkısı: YS: araştırma tasarımı, makale yazımı, AC: verilerin analizi ve yorumlanması, HÖ, SK e MSD verilerin toplanması

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. LiuJ, LiuY, XiangP, PuL, XiongH, LiC, ZhangM, TanJ, Xu Y, Song R, Song M, Wang L, Zhang W, Han B, Yang L, Wang X, Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z and Wang X: Neutrophil- to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 18(1):206, 2020. PMID: 32434518. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
2. Chang MC, Park YK, Kim BO and Park D: Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):445,. PMID: 32576139. DOI: 10.1186/s12879-020- 05144-x
3. Uhm TG, Kim BS and Chung IY: Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):68-79,. PMID: 22379601. DOI: 10.4168/aair.2012.4.2.68
4. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E and Rosas-Taraco AG: Eosinophils and respiratory viruses. *Viral Immunol* 2019;32(5):198-207,.

- PMID: 31140942. DOI: 10.1089/vim.2018.0150
5. Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, Newhouse M, Ramirez R, Rosenberg HF, Foster PS and Matthaei KI: Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood* 2007;110(5):1578-1586. PMID: 17495130. DOI: 10.1182/blood-2007-01-071340
 6. Samarasinghe AE, Melo RC, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, Surman SL, Lee JJ, Hurwitz JL, Thomas PG and McCullers JA: Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza A virus. *J Immunol* 2017;198(8):3214-3226. PMID: 28283567. DOI:0.4049/jimmunol.1600787
 7. XieG, DingF, HanL, YinD, Lu Hand Zhang M: The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*, 2020. PMID: 32562554. DOI: 10.1111/all.14465
 8. Vasiliki E., Kopoulou G., Garmpis N., Damaskos C., Valsami S., Dimitroulis D. et al. The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In Vivo* 2021;35:641-648 doi:10.21873/invivo.12303.
 9. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B and Hupart KH: Eosinopenia and COVID-19. *J Am Osteopath Assoc*, 2020. PMID: 32672799. DOI: 10.7556/jaoa.2020.091
 10. Lu G and Wang J: Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta* 2020;508: 98-102. PMID: 32405079. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034
 11. Çekici Y, Yılmaz M and Seçen Ö: New inflammatory indicators: Association of high eosinophil-to-lymphocyte ratio and low lymphocyte-to-monocyte ratio with smoking. *J Int Med Res* 2019;47(9): 4292-4303. PMID: 31319727. DOI: 10.1177/0300060519862077
 12. Branicka O, Rogala B and Glück J: Eosinophil/neutrophil/ platelet-to-lymphocyte ratios in various types of immediate hypersensitivity to NSAIDs: A preliminary study. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181(10): 774-782. PMID: 32814336. DOI: 10.1159/000509116
 13. Küçükceran K, Ayrancı M. K., Girişgin A. S., Koçak S. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021;00:e14263. doi: 10.1111/ijcp.14263 .
 14. Bai, Y., Zheng, Y.-Y., Tang, J.-N., Yang, X.-M., Guo, Q.-Q., Zhang, J.-C., et al. D-Dimer to Fibrinogen Ratio as a Novel Prognostic Marker in Patients After Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Clin App Thromb Hemost.*, 2020;26, 107602962094858. doi:10.1177/1076029620948586
 15. Lippi, G, Cervellin, G, Franchini, M, et al. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(4):459-471.
 16. Heim, SW, Schectman, JM, Siadaty, MS, et al. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem.* 2004;50(7):1136-1147.
 17. Arbustini, E, Narula, N, D'Armini, AM. Fibrinogen: a circulating factor in search of its genetic architecture. *Circulation.* 2013;128(12):1276-1280.
 18. Ang, L, Behnamfar, O, Palakodeti, S, et al. Elevated baseline serum fibrinogen: effect on 2-year major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006580.
 19. Osawa I, Okamoto K, Ikeda M, Otani A, Wakimoto Y, Yamashita M et al. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *J Thrombosis and Thrombolysis.* 2021;51:649-656. Doi: 10.1007/s11239-020-02275-5.

20. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 2020;136(4):489-500.
21. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2): 193-203.
22. Klovaite J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A and Benn M. Elevated Fibrinogen Levels are associated with risk of Pulmonary Embolism, but not with Deep Venous Thrombosis. *AM J Resp Crit Care Med*. 2012;187(3): 286-293.
23. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-128.