Özgün Araştırma / *Original Investigation*

DOI: 10.5578/ced.20229620 • *J Pediatr Inf 2022;16(4):244-250*

Çocuklarda COVID-19 Hastalığında Enflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Inflammatory Markers in COVID-19 Disease in Children

Gülşen Yalçın[1] (İD), Murat Anıl[2] (İD)

[1] *Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediyatri Anabilim Dalı, Çocuk Acil Tıp Bölümü, İzmir, Türkiye*
[2] *İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediyatri Anabilim Dalı, Çocuk Acil Tıp Bölümü, İzmir, Türkiye*

Makale atıfı: Yalçın G ve Anıl M. Çocuklarda COVID-19 hastalığında enflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2022;16(4):244-250.

Öz

Giriş: Bu çalışma, Diyarbakır Çocuk Hastanesi çocuk acil servisine başvuran COVID-19 hastalarının tanısında tam kan sayımından elde edilen biyobelirteçlerin prognostik değerlerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya COVID-19 tanısı kesinleşmiş toplam 190 çocuk hasta ve kontrol grubu olarak 41 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların tam kan sayımlarından elde edilen lenfosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit krit (PCT), C-reaktif protein (CRP), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve sistemik immün enflamasyon indeksi (SII) değerlendirildi.

Bulgular: Lenfosit, trombosit, NLO, TLO, SII, PCT ve CRP değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p= 0.001, p< 0.0001, p< 0.0001, p= 0.007, p= 0.001, p< 0.0001 ve p= 0.002 sırasıyla). SII ve NLO arasında çok iyi bir pozitif korelasyon bulundu (r= 0.919, p< 0.0001). TLO ile NLO arasında ve SII ile TLO arasında iyi düzeyde bir pozitif korelasyon vardı (r= 0.746, p< 0.0001; r= 0.787, p< 0.0001 sırasıyla). NLO, trombosit, lenfosit için eğri altında kalan alan orta ve PCT için çok iyi olarak değerlendirildi. Trombosit sayısı (≤285.00; AUC= 0.740; %95 CI= 0.644-0.836; p< 0.0001), lenfosit sayısı (≤2.665; AUC= 0.727; %95 CI= 0.633-0.821; p< 0.0001), NLO (≥1.28; AUC= 0.707; %95 CI= 0.611-0.803; p< 0.0001) ve PCT (≥0.83; AUC= 0.979; %95 CI= 0.950-1.000; p< 0.0001).

Sonuç: Trombosit sayısı, lenfosit sayısı, NLO ve PCT, çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunda prognozu öngörebilecek enflamatuvar biyobelirteçler olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, çocuk, nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı, sistemik immün-enflamasyon indeksi

Abstract

Objective: This study aims to determine the prognostic values of biomarkers obtained from complete blood count in the diagnosis of the coronavirus disease of 2019 (COVID-19) patients who came to the pediatric emergency department of Diyarbakır Pediatric Hospital.

Material and Methods: A total of 190 child patients with COVID-19 with definite diagnosis and 41 healthy children as a control group were included in this study. The lymphocyte count, platelet count, mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT), C-reactive protein (CRP), neutrophil–lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammation index (SII) obtained from the patients' complete blood count were evaluated.

Results: A statistically significant difference was found between the patient and control groups in the lymphocyte, platelet, NLR, PLR, SII, PCT, and CRP values (p= 0.001, p< 0.0001, p< 0.0001, p= 0.007, p= 0.001, p< 0.0001, and p= 0.002, respectively). A very good positive correlation was found between SII and NLR (r= 0.919, p< 0.0001). There was a good level of positive correlation between PLR and NLR and between SII and PLR (r= 0.746, p< 0.0001; r= 0.787, p< 0.0001, respectively), a moderate positive correlation was found between SII and CRP, between WBC and PLR, and between WBC and PLT (r= 0.432, p< 0.0001; r= 0.408, p< 0.0001; r= 0.538, p< 0.0001 respectively). The relationship between CRP and NLR and between PCT and SII was determined to be a weak positive correlation. The area under the curve for NLR, platelet, lymphocyte was graded as moderate and for PCT very good. Cut-off points were found for the platelet count (≤285.00; AUC= 0.740; 95% CI= 0.644-0.836; p< 0.0001), lymphocyte count (≤2.665; AUC= 0.727; 95% CI= 0.633-0.821; p< 0.0001), NLR (≥0.28; AUC= 0.707; 95% CI= 0.611-0.803; p< 0.0001), and PCT (≥0.83; AUC= 0.979; 95% CI= 0.950-1.000; p< 0.0001).

Conclusion: Platelet count, lymphocyte count, NLR and PCT can be used as inflammatory biomarkers that can predict prognosis in COVID-19 infection in children.

Keywords: COVID-19, child, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Gülşen Yalçın

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediyatri Anabilim Dalı,
Çocuk Acil Tıp Bölümü,
İzmir-Türkiye

E-mail: drgyalcin@gmail.com

Geliş Tarihi: 29.11.2021 **Kabul Tarihi:** 30.03.2022 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), dünya çapında acil bir halk sağlığı sorunudur. Yetişkinlere kıyasla çocuklar COVID-19'dan daha az etkilenmektedir (1). 20 Ocak 2020'de Chan ve arkadaşları tarafından bildirilen ilk vaka sonrası, vakaların sayısı giderek artmaktadır (2). Enfeksiyonun çocuklardaki insidansı %1 ila %2 arasındadır (3). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Şubat 2020'deki toplam vakaların %1'inin 18 yaş ve altı bireyler olduğunu bildirmiştir; aynı şekilde ABD'deki toplam vakaların %1.7'sinin 18 yaşın altında olduğu rapor edilmiştir (4,5).

COVID-19 ile mücadelede erken tanı koymak önemlidir ve hastalığın şiddeti laboratuvar testleri ile belirlenir. Tam kan sayımı (TKS) uygun maliyetlidir, kolayca uygulanabilir ve TKS verileri biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu belirteçler arasında lökositler, trombositler, nötrofiller ve lenfositler bulunur (6). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranı (TLO), sistemik enflamatuvar hastalıkların prognozu ile korelasyon gösteren, uygun maliyetli ve kolay hesaplanabilir indekslerdir. İmmünolojik ve enflamatuvar olaylarda önemli rol oynarlar. Buna ek olarak sistemik immün-enflamasyon indeksi (SII), özellikle kanser ve enflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok durumda faydalıdır (7).

Bu çalışma ile, COVID-19'u olan çocuklarda ilk başvuru anındaki periferik tam kan testlerinde hücre sayısı, NLO, TLO, SII, CRP gibi biyobelirteçlerin prognostik değerlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Araştırma Tasarımı

Bu çalışma kapsamında, 11 Mart 2020 ve 6 Eylül 2020 tarihleri arasında Diyarbakır Çocuk Hastanesi'ne başvuran COVID-19 pozitif ve sağlıklı çocukların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 190'ı hasta, 41'i sağlıklı çocuk (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Dahil etme kriterleri uyarınca, PCR testi pozitif olan 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya alınmıştır. Kronik hastalığı, kronik diyaresi, kalp hastalığı, malnütrisyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu, solunum sistemi enfeksiyonu olan hastalar, son bir ay içinde antibiyotik kullanmış hastalar veya başvuru öncesi herhangi bir merkezde tedavi görmüş hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet oranı ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Kontrol grubu olarak aynı yaş (2-211 ay) ve cinsiyette (21 kız %51.2 ve 20 erkek %48.8) kronik hastalığı olmayan, çocuk polikliniğinde izlenen ve rutin sağlık muayenesi için başvuran 41 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır.

Araştırma Tasarımı ve Laboratuvar Testleri

Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, temas öyküsü, laboratuvar ve akciğer grafisi sonuçları hasta dosyalarından elde edildi. Skorlar periferik tam kan sayımlarına göre hesaplandı. SII= trombosit sayısı × nötrofil sayısı/lenfosit sayısı; NLO= nötrofil sayısı/lenfosit sayısı; ve PLO= trombosit sayısı/lenfosit sayısı formülleri kullanılarak hesaplama yapıldı. Klinik başvurunun ilk gününde elde edilen veriler, yani gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve laboratuvar verileri bu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların farinks ve nazal sürüntüleri Bio Rad (USA) cihazı kullanılarak çalışıldı. Serum üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), glükoz ve elektrolitler ile C-reaktif protein (CRP) Abbott Architect (ABD) c16000 cihazı kullanılarak çalışıldı. Spektrofotometrik ve tam kan sayımı Beckman Coulter (ABD) cihazı kullanılarak çalışıldı. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi laboratuvarında ABL80 FLEX BASIC analizörü ile elektrokimyasal biyosensör yöntemi kullanılarak elektronik empedans + optik saçma ve kan gazı testleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Toplanan hasta verileri, Windows 23.0 uyumlu IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak analiz edilmiştir, kategorik verilerin sıklığı ve yüzdesi ile sürekli verilerin ortalama ± standart sapması ve medyanı (span) tanımlayıcı değerler olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubu karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Spearman korelasyon analizi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır. Tanı için eşik değerleri alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, $p< 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Hususlar

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alınmıştır (11.09.2020/543). Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya PCR testi pozitif olan toplam 190 çocuk hasta dahil edildi. Bu hastaların 95 (%50.0)'i kız, 95 (%50.0)'i erkekti ve ortalama yaş 127.5 ± 70.0 (3-216) aydı. Kontrol grubundaki çocukların 21 (%51.2)', kız, 20 (%48.8)'si erkekti ve ortalama yaş 93.0 ± 72.2 (2-211) aydı. Hastaların 112 (%58.9)'sinde temas öyküsü varken, 78 (%41.1)'inde temas öyküsü yoktu ($p= 0.014$). Hastaların 165 (%86.8)'i evde, 22 (%11.6)'si serviste ve 3 (%1.6)'ü yoğun bakımda takip edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süreleri 12.0 ± 7.0 gündü. Yoğun bakımda yatan bir hasta hayatını kaybederken, diğer

Tablo 1. Laboratuvar parametre sonuçlarına göre karşılaştırma

	Kontrol (n= 41)		COVID-19 hastaları (n= 190)		
	Ortalama	**Standart sapma**	**Ortalama**	**Standart sapma**	**p**
Sodyum, mEq/L	138	2	137	3	0.057
Potasyum, mEq/L	4.42	0.44	4.26	0.60	0.124
Klorür, mEq/L	107	2	106	3	0.393
Kalsiyum, mg/dL	9.6	0.6	9.1	0.8	**0.001**
Glükoz, mg/dL	90	11	92	17	0.555
AST, IU/L	28	8	35	27	**0.045**
ALT, IU/L	18	8	23	22	**0.050**
BUN, mg/dL	20	7	21	7	0.683
Kreatin, mg/dL	0.54	0.14	0.57	0.14	0.297
CRP, mg/L	2.09	0.29	11.50	23.61	**0.002**
WBC, $10^3/mm^3$	9.19	3.57	8.33	3.83	0.250
Nötrofil, $10^3/mm^3$	3.91	1.47	4.69	2.72	0.058
Lenfosit, $10^3/mm^3$	4.14	2.34	2.74	1.94	**0.001**
Trombosit, $10^3/mm^3$	344	127	252	92	**<0.0001**
NLO	1.15	0.58	2.60	2.37	**<0.0001**
TLO	97.42	41.68	130.26	80.80	**0.007**
SII	367.573	174.789	614.110	524.793	**0.001**
Hemoglobin, g/dL	13.2	1.8	12.7	1.9	0.143
Hematokrit, %	39.9	4.8	38.2	5.3	0.090
PCT, μm^3	0.362	0.267	2.290	0.857	**<0.0001**
MPV, fL	9.2	1.1	9.6	1.4	0.154
pH	7.400	0.057	7.363	0.088	0.565
PCO_2, mmHg	38.2	0.6	39.0	9.5	0.904
PO_2, mmHg	36.7	3.9	40.8	17.6	0.744
HCO_3, mmol/L	23.3	3.1	21.5	3.1	0.418
Ca^{++}, mmol/L	1.26	0.09	1.30	0.11	0.547
Laktat, mmol/L	1.5	0.1	2.1	1.5	0.551

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, SII: Sistemik immün enflamasyon indeksi, PCT: Plateletkrit, MPV: Ortalama trombosit hacmi: Ca++: İyonize kalsiyum.

hastalar tamamen iyileşerek taburcu edildi. Hasta ve kontrol gruplarının ilk muayene sırasındaki laboratuvar sonuçlarına göre yapılan karşılaştırmalarda lenfosit, trombosit, NLO, TLO, SII, PCT, CRP, kalsiyum, AST ve ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (sırasıyla p= 0.001, p< 0.0001, p< 0.0001, p= 0.007, p= 0.001, p< 0.0001, p= 0.002, p= 0.001, p= 0.045 ve p= 0.050) (Tablo 1). Enflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen Spearman korelasyon testi sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Sonuçların analizi yapıldığında, TLO ile NLO ve SII ile TLO arasında iyi düzeyde pozitif korelasyon olduğu (sırasıyla (r= 0.746, p< 0.0001; r= 0.787, p< 0.0001), SII ile NLO arasında çok iyi düzeyde pozitif korelasyon olduğu (r= 0.907, p< 0.0001), SII ile CRP, WBC ile TLO ve WBC ile PLT arasında orta düzeyde pozitif korelasyon (r= 0.432, p< 0.0001; r= 0.408, p< 0.0001; r= 0.538, p< 0.0001) olduğu görüldü. CRO ile NLO ve PCT ile SII arasındaki ilişkinin zayıf düzeyde bir pozitif korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla (r= 0.386, p< 0.0001; r= 0.224, p= 0.020). Testin ayırt ediciliğini belirlemek için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi yöntemi ile grafiksel yaklaşım verileri yorumlandı. Kontrol ve hasta grupları arasında lenfosit, trombosit, NLO, TLO, SII, PCT ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu için ROC analizleri yapıldı (Tablo 3, Şekil 1). NLO, PCT, trombosit, lenfosit değerleri anlamlı bulundu. NLO, trombosit, lenfosit ROC eğrisinin altında kalan alan orta, PCT ROC eğrisinin altında kalan alan ise çok iyi olarak derecelendirildi. Trombosit değerleri için cut-off değeri ≤285.00 idi (EAA= 0.740; %95 GA= 0.644-0.836; p< 0.0001). Lenfosit değerleri için cut-off değeri ≤2.665 idi (EAA= 0.727; %95

Tablo 2. Laboratuvar testleri arasında Spearman korelasyon çalışması

		CRP	NLO	TLO	SII	PLT	PCT	WBC
CRP	Korelasyon Katsayısı	1.000						
	p							
NLO	Korelasyon Katsayısı	**0.386**	1.000					
	p	**<0.0001**						
TLO	Korelasyon Katsayısı	0.141	**0.746**	1.000				
	p	0.149	**<0.0001**					
SII	Korelasyon Katsayısı	**0.432**	**0.907**	**0.787**	1.000			
	p	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**				
PLT	Korelasyon Katsayısı	0.052	**-0.308**	-0.090	-0.002	1.000		
	p	0.596	**0.001**	0.357	0.984			
PCT	Korelasyon Katsayısı	0.112	0.189	0.152	**0.224**	-0.036	1.000	
	p	0.252	0.051	0.117	**0.020**	0.716		
WBC	Korelasyon Katsayısı	**0.297**	-0.039	**-0.408**	0.100	**0.538**	0.074	1.000
	p	**0.002**	0.689	**<0.0001**	0.304	**<0.0001**	0.449	

CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, SII: Sistemik immün enflamasyon indeksi, PCT: Plateletkrit, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Trombosit.

Tablo 3. NLR, PLR, SII, PCT, MPV, trombosit, lenfosit, WBC için ROC analizi

Risk Faktörü	EAA (%95 GA)	Limitler	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
NLO	**0.707 (0.611-0.803)**	**1.28**	**<0.0001**	**62.1**	**61.0**
TLO	0.597 (0.490-0.704)	97.01	0.093	53.0	48.8
SII	0.596 (0.490-0.703)	340.17	0.094	59.1	41.5
PCT	**0.979 (0.950-1.000)**	**0.83**	**<0.0001**	**97.0**	**97.6**
MPV	0.574 (0.463-0.685)	9.15	0.198	57.6	46.3
Trombosit	**0.740 (0.644-0.836)**	**285.00**	**<0.0001**	**74.2**	**65.9**
Lenfosit	**0.727 (0.633-0.821)**	**2.665**	**<0.0001**	**66.7**	**68.3**
WBC	0.585 (0.477-0.693)	8.19	0.141	59.1	56.1

NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, SII: Sistemik immün enflamasyon indeksi, PCT: Plateletkrit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, WBC: Beyaz kan hücresi, EAA: Eğrinin altındaki alan.

GA= 0.633-0.821; p< 0.0001). NLO için cut-off değeri ≥1.28 idi (EAA= 0.707; %95 GA= 0.611-0.803; p< 0.0001). PCT için cut-off değeri ≥0.83 idi (EAA= 0.979; %95 GA= 0.950- 1.000; p< 0.0001).

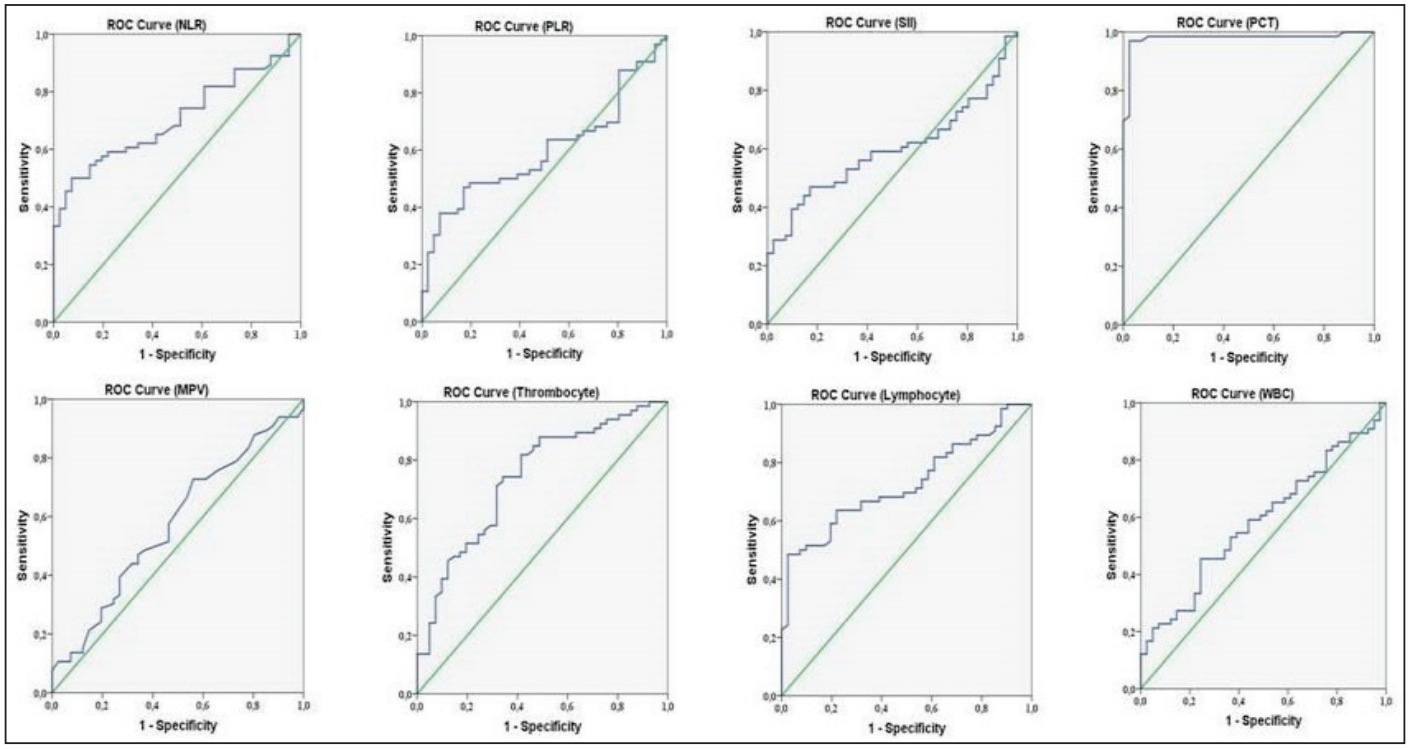
Tartışma

Bu çalışmada, gerçek zamanlı PCR analizi ve basit testler kullanılarak çocuk hastalarda COVID-19'un erken saptanma olasılığı incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 121.4 ± 71.4 aydı. Benzer şekilde, Gracia ve arkadaşlarının verilerinde medyan yaşın dokuz, ABD verilerinde 11 olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de ise yaş ortalamasının sekiz olduğu bildirilmiştir (3,5,8).

Çalışmamızda hastaların %58.4'ünde ev içi temas öyküsü mevcuttu. Choi ve arkadaşları, enfekte çocukların %71.2'sinin temas öyküsü olduğunu bildirirken, Gracia ve arkadaşları enfekte çocukların %69'unun temas öyküsü olduğunu bildirmiştir (3,9). Bu çalışmalarda çocukların çoğunun temas öyküsü olması, çocukları indeks vaka olarak görmememiz gerektiğini düşündürmektedir.

Pediyatrik hastalar tanı, klinik bulgular ve temas öyküsü açısından değerlendirilmiştir. Yapılan laboratuvar testleri tam kan sayımı, kan gazı, biyokimya ve C-reaktif protein testlerini içermiştir.

COVID-19'lu çocuk hastalarda, beyaz kan hücresi sayısı genellikle normaldir. CRP normal veya artmış olabilir (8). COVID-19 hastalarında periferik lenfosit sayısında azalma, hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili kritik bir faktör olarak kabul edilir (10). Bu nedenle enflamatuvar indeksler olarak kabul edilen NLO, TLO ve SII'nın sepsis ve multiorgan hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (11). COVID-19 hastalarında NLO'nun ağır hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12). Gracia ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, bi-



Şekil 1. Periferik hematolojik parametrelerin ROC analizi ile değerlendirilmesi.

NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, SII: Sistemik immun enflamasyon indeksi, PCT: Plateletkrit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, WBC: Beyaz kan hücresi.

zim çalışmamızda da lenfopeni, NLO artışı ve CRP'nin çocuk hastalarda anlamlı olduğu bulunmuştur. Wu ve arkadaşlarının 148 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, medyan lenfosit/μL düzeyi (IQR) 2.990 bulunmuştur (2.360-4.170) (13). Bununla birlikte, yetişkin hastalarda NLO'da anlamlı artış gözlemlenirken, çocuk hastalarda fark görülmemiştir. Mevcut çalışmamızda NLO yüksekliği, COVID-19 için duyarlı bir tanı belirteci olarak kabul edilmiştir. Qin ve arkadaşları da erken dönem taramada faydalı olabileceğini belirtmiştir (14). Tjendra ve arkadaşları COVID-19 enfeksiyonunda NLO ve SII gibi sistemik enflamasyon göstergelerinin hastalık şiddetini, sonucu ve mortaliteyi tahmin etmek için kullanılabileceğini gözlemlemiştir (15). Paliogiannis ve arkadaşları ölen hastalarda SII'nın anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (16). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmasına rağmen, duyarlılık %59.1, özgüllük ise %41.5 olarak bulunmuştur. Ponti ve arkadaşları, IL-6 ile ilişkili bir enfeksiyon belirteci olan CRP'nin COVID-19 hastalığının erken evrelerinde anlamlı ölçüde arttığını bulmuştur (17). Çalışmamızda kabul edilen serum CRP düzeyi hastalarda kontrol grubuna kıyasla ayırt edici olarak tanımlanmış, CRP düzeyi ile SII arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak veri setindeki CRP testlerinin %68'inin sonucu 1 mg/L olduğu için ROC analizine dahil edilmemiştir.

Trombositler kanın pıhtılaşmasında, anjiyogenezde, bağışıklıkta ve enflamasyonda önemli bir rol oynar. Mevcut çalışmada olduğu gibi, Fan ve arkadaşları da bazı vakalarda ilk başvuruda hafif trombositopeni saptamıştır (18). Trombosit aktivasyonu ile korelasyonu olan ortalama trombosit hacmi (MPV), esas olarak genç trombositlerin hacmi ile enflamasyon sırasında kemik iliğinden salgılanan daha yaşlı trombositlerin hacmine dayalı hesaplanır; trombositler yaşlandıkça hacimleri küçülür. Trombosit indeks pad ile koagülasyon sisteminin aktivasyonu, ağır enfeksiyon, travma, sistemik enflamatuvar reaksiyon sendromu ve trombotik hastalıklar arasında bir ilişki bulunmaktadır (19). Güçlü ve arkadaşları COVID-19 hastalarında hastaneye yatışın ilk ve üçüncü günleri arasındaki MPV farkını, mortaliteyi öngörmede bir parametre olarak tanımlamıştır (20). Mevcut çalışmamızda MPV değerlerinde anlamlı farklılık olmamasının, periferik kanda kemik iliğinden hızlı salınım veya periferde hızlı yıkım sonucu değişikliklere neden olacak kadar yeterli zaman geçmiş olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

PCT, enfeksiyonlarda, solunum ve kardiyovasküler patolojilerde değişebilen başka bir biyobelirteçtir. PCT ile enflamasyon arasında pozitif bir korelasyon gösteren veriler, MPV ve enflamasyon arasında pozitif bir korelasyon gösteren verilerden daha tutarlıdır (21). Sayed ve arkadaşları, çocuklarda plateletkrit ve MPV/PCT'nin ağır sepsisli hastaları tanımlaya-

bilen, kolayca test edilebilen, duyarlı prognostik belirteçler olduğunu bildirmiştir (22). Nam ve arkadaşları, sepsisli çocuk hastalarda PCT'yi iyi bir tanısal belirteç olarak tanımlamıştır (23). Hastalarımızın PCT değerlerinde, diğer çalışmalarla tutarlı biçimde erken dönemde anlamlı artış saptanmıştır. COVID-19 tanısı almış çocuk hastaların takibinde PCT'nin de önemli bir parametre olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Ancak PCT değerlerindeki artışın özellikle geç dönemdeki devamlılığını daha iyi anlamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında enflamatuvar biyobelirteç olarak yüksek CRP, düşük trombosit sayısı, düşük lenfosit sayısı, yüksek NLO, yüksek TLO, yüksek SII oranı ve yüksek PCT düzeylerinin anlamlı olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızın güçlü yanı, hasta ve kontrol gruplarının birlikte değerlendirilmesi, hastaların daha önceden bilinen, enflamasyona neden olabilecek kronik hastalıklarının olmaması, son bir ay içinde hastaneye yatış ve ilaç kullanım öyküsünün bulunmamasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları ise tek merkezli retrospektif bir çalışma olması, hasta sayımızın sınırlı olması, hastaların uzun dönem takiplerinin olmaması ve diğer enflamatuvar belirteçlerin bir arada değerlendirilmemiş olmasıdır. Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise çalışmamızda sadece COVID-19 tanılı çocuklar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması ve diğer viral enfeksiyonların çalışmada değerlendirilmemiş olmasıdır. Sağlıklı çocuklar ile COVID-19 tanısı konan çocukları ayırt etmede etkili olan bu testler, diğer enfeksiyonlarda da (örneğin diğer viral enfeksiyonlar sırasında) anlamlı ölçüde değişebilir. İleride yapılacak çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubu ve COVID-19 tanılı çocuklar ile diğer viral enfeksiyonların tanısı konan çocukların birbiriyle karşılaştırılmasının klinik pratiğe katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Sonuç

Mevcut çalışma, COVID-19'lu çocuk hastalarda CRP, NLO, TLO, SII, PCT, MPV, trombositler ve lenfositler gibi enflamatuvar belirteçlerdeki ilk değişiklikleri tanımlayan ilk çalışmadır. Trombosit sayısı, lenfosit sayısı, NLO ve PCT, sağlıklı ve COVID-19 ile enfekte çocukları ayırt etmeye yarayan, kolayca test edilebilen, duyarlı enflamatuvar biyobelirteçlerdir. Bu testler, çocuk hastalarda hastalık şiddetini öngörmek için biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, enflamasyonun şiddetini belirlemek için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (11.09.2020/543). Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - GY; Tasarım - MA; Denetleme - MA; Kaynaklar - GY; Veri toplanması ve/veya işlemesi - GY; Analiz ve/veya yorum - MA; Literatur taraması - GY; Yazıyı yazan - GY; Eleştirel inceleme - MA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. *Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics 2020;145(6):e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702*
2. *Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Jang J, et al. Familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. Lancet 2020;395(10223):514-23. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9*
3. *Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course in children admitted with SARS-CoV-2 infection. An Pediatr (Barc) 2020;93(5):323-33. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.025*
4. *Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239-42. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648*
5. *CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(14):422-6. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4*
6. *Fankhauser CD, Sander S, Roth L, Gross O, Eberli D, Sulser T, et al. Systemic inflammatory markers have independent prognostic value in patients with metastatic testicular germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy. Br J Cancer 2018;118(6):825-30. https://doi.org/10.1038/bjc.2017.467*
7. *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):e22964. https://doi.org/10.1002/jcla.22964*
8. *Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turk J Med Sci 2020;50:592-603. https://doi.org/10.3906/sag-2004-174*
9. *Choi SH, Kim HWİ, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and Clinical Features of Coronavirus disease 2019 in children. Clin Exp Pediatr 2020;63(4):125-32. https://doi.org/10.3345/cep.2020.00535*
10. *Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8(4):420-2. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X*
11. *Takada T, Hoogland J, Yano T, Fujii K, Fujiishi R, Miyashita J, et al. Added value of inflammatory markers to vital signs to predict mortality in patients suspected of severe infection. Am J Emerg Med 2020;38(7):1389-95. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.11.030*
12. *Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, 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. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002*

13. *Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. JAMA Netw Open 2020;3(6):e2010895. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10895*
14. *Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;71(15):762-68. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248*
15. *Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al.Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: A review of multiple biomarkers. Arch Pathol Lab Med 2020;144(12):1465-74. https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0471-SA*
16. *Paliogiannis P, Zinellu A, Scano V, Mulas G, De Riu G, Pascale RM, et al. Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: A preliminary report. J Infect Dev Ctries 2020;14(7):685-90. https://doi.org/10.3855/jidc.12879*
17. *Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci 2020;57(6):389-99. https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685*
18. *Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol 2020;95(6):131-4. https://doi.org/10.1002/ajh.25774*
19. *Thachil J. Platelets in inflammatory disorders: A pathophysiological and clinical perspective. Semin Thromb Hemost 2015;41(6):572-81. https://doi.org/10.1055/s-0035-1556589*
20. *Güçlü E, Kocayiğit H, Okan HD, Erkorkmaz U, Yürümez Y, Yaylacı S, et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. Rev Assoc Med Bras 2020;66(8):1122-7. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1122*
21. *Wang LR, Zhou YF, Zhou YJ, Zhang SH, Liu WY, Wu SJ, et al. Elevation of plateletcrit increasing the risk of non-alcoholic fatty liver disease development in female adults: A large population-based study. Clin Chim Acta 2017;474:28-33. https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.08.031*
22. *Sayed SZ, Mahmoud MM, Moness HM, Mousa OS. Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe sepsis: A prospective hospital-based study. BMC Pediatr 2020;20(1):387. https://doi.org/10.1186/s12887-020-02278-4*
23. *Nam M, Son BH, Seo JE, Kim IR, Park CH, Kim HK. Improved diagnostic and prognostic power of combined delta neutrophil index and mean platelet volume in pediatric sepsis. Ann Clin Lab Sci 2018;48(2):223-30.*