



Özlem Polat,
İlkay Anaklı,
Gülçin Hilal
Alay,
Emre
Çeliksoy,
Verda Tuna,
Günseli
Orhun,

Mehmet Kılıç,
Mutlu
Mercan,
Figen Esen,
Arif Atahan
Çağatay,
Perihan Ergin
Özcan

COVID-19 Hastalarında Cinsiyetin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi

Effect of Gender on The Inflammatory Markers in COVID-19 Patients

Geliş Tarihi/Received : 17.07.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 03.09.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Özlem Polat
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

İlkay Anaklı
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Mehmet Kılıç
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Gülçin Hilal Alay
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Mutlu Mercan
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Emre Çeliksoy
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Figen Esen
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Verda Tuna
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Arif Atahan Çağatay
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye

Günseli Orhun
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi

Perihan Ergin Özcan
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Özlem Polat (✉),
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta : ozlemp@yahoo.com.tr

Tel. : +90 533 411 65 45

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-3806-5574

ÖZ Amaç: Kasım 2012 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde yeni tip Koronavirüse bağlı (SARS-CoV-2), Koronavirüse hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilen salgın bildirilmiştir. Mortaliteyi etkileyen risk faktörleri halen net olarak tanımlanmamıştır. Biz de çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastasında cinsiyetin enflamatuvar belirteçler üzerine etkisini saptamayı planladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastası retrospektif olarak tarandı. elektronik medikal kayıtlardan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar kayıtlarına ulaşılmış, erkek ve kadın cinsiyetler arası karşılaştırılmıştır.

Bulgular: İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) takip ettiğimiz 90 hasta da erkek hasta sayısı, kadın hasta sayısına oranla daha fazla olup (erkek hasta sayısı 66, kadın hasta sayısı 24), hastaların klinik verileri ve demografik verileri arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır. YBÜ'ye yatış sırasında erkek hastaların interleükin (İL)-6 ve ferritin düzeyleri kadın hastaların düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Cinsiyetler arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: COVID-19 hastalığına bağlı yoğun bakımda takip edilen hasta sayısı olarak erkek cinsiyet halen kadın cinsiyete göre yüksek olup mortalite üzerinde cinsiyetin anlamlı etkisi saptanmamıştır. Ancak erkek hastalarda enflamatuvar belirteçler olan İL-6 ve ferritin daha yüksek saptanması, hastalığın erkeklerde daha şiddetli geçmesine sebep olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, cinsiyet, enflamatuvar belirteçler

ABSTRACT Objective: In November 2019, an outbreak of coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2, a new type of coronavirus from Wuhan, China, was reported. The risk factors affecting mortality are still not clearly defined. This study aimed to determine the effect of gender on the inflammatory markers in COVID-19 patients who were admitted in the intensive care unit (ICU).

Materials and Methods: Data of 90 COVID-19 patients who were admitted in the ICU of Istanbul Medical Faculty Hospital between March 18, 2020 and May 30, 2020, were retrospectively reviewed. Demographic, clinical, and laboratory records of the patients were obtained from electronic medical records, and male and female characteristics were compared.

Results: The number of male patients (n=66) was higher than that of female patients (n=24). No significant difference was found between the clinical and demographic data of the patients. During admission to the ICU, interleukin-6 (IL-6) and ferritin levels of the male patients were significantly higher than those of the female patients. However, no significant difference was noted between the genders in terms of mortality.

Conclusion: Among the COVID-19 patients in the ICU, the number of male patients was higher than that of the female patients, but gender had no significant effect on mortality. However, the presence of higher levels of inflammatory markers IL-6 and ferritin in the male patients may indicate a more severe disease in men.

Keywords: COVID-19, gender, inflammatory markers

Giriş

Kasım 2019 tarihinde Çin'in Vuhan şehrinden yeni tip koronavirüse bağlı Şiddetli Akut Solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilen salgın bildirilmiştir (1). Hızla tüm dünyaya yayılan ve 11 Mart tarihinde 4000'den fazla ölüme yol açan bu salgın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından aynı tarihte resmen pandemi olarak ilan edildi (1). Sürecin başlangıcından itibaren COVID-19 hastalığının epidemiyolojik özellikleri, klinik seyri ve risk faktörleri hakkında birçok rapor yayınlanmıştır. Çin'de Li ve ark.'nın (2) yaptığı 425 hastayı kapsayan çalışmaya göre, hastaların büyük bir kısmı ≥ 45 yaş ve %56'sı erkek cinsiyet olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yaşları ileri olan ve erkek hastalarda tablonun daha ağır seyrettiği izlenmiştir. Chen ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle takip edilen 99 hastada, ileri yaşlı erkeklerin hastalık için daha riskli olduğu ve bu hastalarda Akut Solunum Sıkıntısı sendromunu (ARDS) daha çabuk geliştiği ve bu tablonun hayati riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (3). COVID-19 enfeksiyondaki komorbiditeleri belirten bir meta analizde bu hastalığa yakalan hastaların yaklaşık %17'sinde hipertansiyon, %8'inde diyabet, %5'inde kronik kalp hastalığı ve %2'sinde kronik akciğer hastalığının olduğu belirtilmiştir (4). Biz de çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastasında cinsiyetin enflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 18 Mart 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilmiş olan laboratuvar ile onaylanmış 90 COVID-19 hastası (18 yaş ve üzeri) retrospektif olarak incelenmiştir. COVID-19 tanısı hastaların nazofaringeal sürüntü örneğinin reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirmesi sonucu konulmuştur. SARS-CoV-2 pnömonisi DSÖ'nün rehberliğine göre teşhis edildi ve solunum desteğine ihtiyaç duyan veya standart oksijen maskesi ile % 90'ın altında oksijen saturasyonu olan hastalar YBÜ'ye kabul edildi. ARDS, Berlin tanımına göre tanımlandı (5). İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Bilim Dalı araştırmacıları tarafından elektronik medikal kayıtlar ve hasta dosyaları incelenerek veriler toplandı. Üniversite Hastanesi Etik Komitesi çalışmayı

onayladı (08.05.2020/9 sayılı toplantı-dosya no:2020/523). Retrospektif çalışma olması nedeniyle her bir hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı. Semptomların başlamasından YBÜ'ye kabul ve entübasyon dönemlerine kadar geçen süre dahil demografik ve klinik veriler toplandı. Kaydedilen bilgiler yaş, cinsiyet, YBÜ'ye giriş hastalık şiddetini Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorunu, altta yatan komorbiditeleri (kronik kardiyak hastalık, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, maligniteler, serebrovasküler hastalık, otoimmün hastalık ve immünoşüpresif durum) olarak sıralanmaktadır.

Hastaların yoğun bakıma kabulünde mevcut olan vital bulguları (ateş, kalp hızı, sitolik ve diyastolik kan basıncı), kabul sırasında tespit edilen enflamatuvar belirteçler ve 6 ve 12. günlerde ölçülen enflamatuvar marker düzeyleri [C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6), lökosit, ferritin, D-dimer], yoğun bakıma giriş, 6 ve 12. günlerdeki kan biyokimyası değerleri [glukoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), total bilirubin, laktat dehidrogenaz, laktat, pro-beyin natriüretik peptid, troponin-T], giriş, 6 ve 12. günlerdeki hematolojik parametreleri (hemoglobin, lenfosit, trombosit, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AT-3, fibrinojen), klinik sonuç (yaşıyor, eksitus), yoğun bakım yatış gün sayısı, hastane yatış gün sayısı kaydedildi.

Hastalar cinsiyete göre bu klinik veriler ışığında karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS (Windows IBM SPSS Statistics, Versiyon 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin sayı ve yüzde değerleri sunuldu. Sürekli değişkenlerin kadın ve erkek cinsiyetler arasındaki karşılaştırmasında normal dağılıma uyan veriler için Student's t-test, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U test uygulandı. Kategorik değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında ki-kare testi uygulandı. Başvuru zamanı, 6. gün ve 12. gün laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasında Freidman analizi yapıldı ve anlamlı çıkan değişkenlerin post-hoc analizinde Wilcoxon Signed Rank test uygulandı. P değeri 0,05'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama yaş erkeklerde $65,3 \pm 14,9$ iken kadınlarda $70 \pm 19,7$ idi. Medyan APACHE II ve yoğun bakıma kabul sırasındaki SOFA skorları arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). İki grup arasında yoğun bakıma alındıkları sıradaki vital bulgular (ateş, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı) açısından fark bulunamadı ($p > 0,05$). Başlangıç AT-3 düzeyleri kadın hastalarda anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,023$). IL-6 ve ferritin düzeyleri erkeklerde başlangıçta anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,047$, $p = 0,006$). Yoğun bakıma kabul sırasında bakılan diğer enflamatuvar belirteçlerde her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. AST ve ALT düzeyleri anlamlı olarak kadınlarda giriş sırasında daha yüksek olarak bulundu ($p = 0,029$). Semptomların başlangıcından yoğun bakıma girişe kadar olan süre, cinsiyetler arası fark göstermemektedir (kadınlarda $7,3 \pm 6,2$, erkeklerde $8,5 \pm 7,3$ gün). Her iki grubun yoğun bakım ve hastane yatış süreleri benzerdi ($p > 0,05$).

Her iki grupta da başlıca komorbiditeler Tablo 2'de gösterilmekte olup en sık kronik kardiyak hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet olarak sayılabilmektedir. Komorbiditeler açısından gruplar arası fark yoktu ($p > 0,05$). Yine mortalite gruplar arası fark göstermemektedir, frekansı kadın-erkeklerde sırasıyla 14 (%58,3) ve 37 (%56,1) idi.

Erkek hastaların giriş, 6 ve 12. günlerdeki enflamatuvar belirteçler Tablo 3'te gösterilmiştir. Altıncı ve 12. günlerde CRP ve prokalsitonin düzeyi anlamlı olarak azalmış olup ($p = 0,11$, $p = 0,048$), lenfosit ve AT-3 düzeyleri anlamlı olarak artmıştı ($p = 0,035$, $p = 0,015$). Ferritin ve IL-6 düzeylerinde ise 6 ve 12. günlerde anlamlı değişiklik olmamıştı ($p = 0,122$, $p = 0,230$). Kadın hastaların giriş, 6 ve 12. günlerdeki enflamatuvar markerları Tablo 4'te gösterilmiş olup anlamlı değişiklik saptanamamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arası enflamatuvar marker düzeyleri arasındaki fark Tablo 5'te incelenmiştir. Altıncı gün ferritin düzeyi anlamlı olarak erkeklerde yüksek olup ($p = 0,019$), diğer enflamatuvar belirteçler giriş, 6 ve 12. günlerde erkeklerde daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p > 0,05$).

Tartışma

İstanbul Tıp Fakültesi YBÜ'de takip ettiğimiz 90 hastada erkek hasta sayısı, kadın hasta sayısına oranla daha fazla olup (erkek hasta sayısı 66, kadın hasta sayısı 24), hastaların klinik

verileri ve demografik verileri arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır. YBÜ'ye yatış sırasında erkek hastaların IL-6 ve ferritin düzeyleri kadın hastaların düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Cinsiyetler arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

Çin'de Li ve ark.'nın (2) yaptığı 425 hastayı kapsayan çalışmaya göre; hastaların büyük bir kısmı ≥ 45 yaş ve %56'sı erkek cinsiyet olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada yaşları ileri olan ve erkek hastalarda tablonun daha ağır seyrettiği izlenmiştir. Chen ve ark.'nın (3), yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle takip edilen 99 hastada, ileri yaşlı erkeklerin hastalık için daha riskli olduğu ve bu hastalarda ARDS daha çabuk geliştiği ve bu tablonun hayati riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV-2 için hücrenin enfekte olmasına izin veren hücresel transmembran reseptör görevi görür. Değişken ACE2 ekspresyon paternleri dokular arasındaki hastalık duyarlılığını etkiler (örneğin; solunum epiteline karşı bağışıklık hücrelerine), ancak potansiyel olarak bireyler arasında (erkekler, kadınlara, çocuklara ve yetişkinlere karşı) hastalık duyarlılığını etkiler, bu nedenle hastalık ilerlemesini ve iyi sonuçlandırılmasını sağlar. ACE2 ekspresyonu çocuklarda ve genç kadınlarda en yüksektir, ekspresyonu yaşla birlikte azalır ve diyabet ve hipertansiyon da dahil olmak üzere kronik hastalığı olan kişilerde en düşüktür. ACE2 reseptörleri hücreye viral girişi kolaylaştırdığı gibi aynı zamanda enfeksiyon ve enflamasyon kontrolünde rol oynar. ACE2; ACE 2/anjiyotensin/makrofaj aktivasyon sisteminin bir parçası olarak anjiyotensin 2'nin pro-enflamatuvar etkilerini dengelemektedir. Bu yolla ACE2 doku enflamasyonunu sınırlarken tamir mekanizmalarını destekler. Ayrıca SARS-CoV-2 virüs partikülleri, hücre yüzeyi bağlanma bölgeleri ve hücresel alım için anjiyotensin 2 ile rekabet edebileceğinden, yüksek ACE2 ekspresyonu yararlı olabilir. Nispeten artmış ACE2 ekspresyonu, çocuklarda ve genç yetişkinlerde özellikle genç kadınların COVID-19 ve ilişkili komplikasyonlardan korunmasını açıklamaktadır (6). Bizim çalışmamızda da 90 hastanın 66'sı erkek (%73) idi. Bu hastaların yaş ortalaması $65,3 \pm 14,9$ olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyondaki komorbiditeleri belirten bir meta analizde bu hastalığa yakalanan hastaların yaklaşık %17'sinde hipertansiyon, %8'inde diyabet, %5'inde kronik kalp hastalığı ve %2'sinde kronik akciğer hastalığının olduğu belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da erkek hastalarda hipertansiyon %43,9, diyabet %25,8, kronik kalp hastalığı %31,8, kronik akciğer hastalığı %22,7 oranında; kadın hastalarda hipertansiyon %58,3, diyabet %41,7, kronik kalp hastalığı

Tablo 1. Cinsiyetlere göre hastaların laboratuvar ve genel verilerinin dağılımı			
	Erkek N=66 Ortalama ± SS	Kadın N=24 Ortalama ± SS	p
*Yaş	65,3±14,9	70±19,7	0,233
Semptom başlangıcından YBÜ'ye yatışa kadar geçen süre	8,5±7,3	7,3±6,2	0,447
YBÜ'ye yatış süresi	6,6±11,5	4±3,9	0,351
*APACHE II	21,1±7,8	21,5±8,7	0,857
Medyan (min-maks)	21 (5-39)	21,5 (4-44)	
SOFA	6±3,4	4,9±2,7	0,295
Medyan (min-maks)	5 (2-16)	4 (0-11)	
*Maks SOFA	10,5±5,6	9,4±5,1	0,403
Medyan (min-maks)	9,5 (2-24)	9,5 (1-20)	
*SAPS II	48,3±17,7	44,7±14,7	0,372
Medyan (min-maks)	44,5 (15-87)	48,5 (16-66)	
YBÜ'ye giriş ateş	36,6±0,8	36,4±0,8	0,285
YBÜ'ye giriş kalp atım hızı	98±19,8	97,1±21,1	0,854
YBÜ'ye giriş sistolik kan basıncı	125,4±33,1	127,1±27,4	0,829
YBÜ'ye giriş diastolik kan basıncı	67,7±18,9	71,7±24,3	0,680
*CRP	144,6±117,3	133,2±102	0,674
Prokalsitonin	6,7±36	5,2±17,1	0,767
IL-6	2983,1±5695,4	2643,3±6689,1	0,047
Ferritin	1609,6±2037	812,2±1024,8	0,006
WBC (x10 ³ hücre/mm ³)	10,7±11,5	12,3±7,0	0,422
D-dimer	3736,1±4793,7	2745,8±4033,2	0,230
Trombosit (hücre/mm³)	258292,4±135907,8	259770,8±115764,4	0,962
*AT-3	73,7±22,5	86±18,5	0,023
*Fibrinojen	593,3±198,5	555±203,4	0,423
Glukoz	144,8±78,9	159,5±77,4	0,357
AST	54,4±41,5	97,8±317,7	0,029
ALT	52,7±53,7	85±279,8	0,029
Total bilirubin	0,5±0,6	0,4±0,2	0,606
LDH	454,9±287,9	416,9±192,9	0,515
Laktat	1,7±1,3	2,3±3,0	0,370
Pro-BNP	2888,7±5219,1	7380±11673,1	0,138
Troponin T	120±315,6	102,2±262,5	0,837
Hemoglobin	11,9±4	10,2±2,3	0,016
Lenfosit	1,1±1,6	0,7±0,4	0,736
Protrombin zamanı	17,2±9,9	16,4±3,8	0,837
aPTT	36±10	34,9±7,9	0,956
YBÜ süresi	12,2±9,9	9,9±6,3	0,470
Hastane yatışı	22,8±15,3	16,7±9,2	0,076

SS: Standart sapma, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi skoru, min: Minimum, maks: Maksimum, SAPS II: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji skoru, CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin, WBC: Beyaz kan hücreleri, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin transaminaz, BNP: Beyin natriüretik peptid, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 2. Cinsiyetlere göre kronik hastalıkların dağılımı

	Erkek N=66 n (%)	Kadın N=24 n (%)	p
Kronik kalp hastalığı	21 (%31,8)	13 (54,2)	0,053
Hipertansiyon	29 (%43,9)	14 (%58,3)	0,227
Diabetes mellitus	17 (%25,8)	10 (41,7)	0,145
Kronik akciğer hastalığı	15 (%22,7)	6 (%25)	0,822
Serebrovasküler hastalık	3 (%4,5)	3 (%12,5)	0,336
Organ nakli	1 (%1,5)	1 (%4,2)	0,464
Malignite	10 (%15,2)	4 (%16,7)	0,861
Kronik böbrek hastalığı	6 (%9,1)	3 (%12,5)	0,696
Kronik karaciğer hastalığı	1 (%1,5)	1 (%4,2)	0,464
Toplam ölüm sayısı	37 (%56,1)	14 (58,3)	0,847

Tablo 3. Erkek cinsiyette enflamatuvar parametrelerin başvuru, 6. gün ve 12. gündeki karşılaştırılması

	YBÜ'ye giriş	YBÜ'de 6. gün	YBÜ'de 12. gün	p
CRP	144,6±117,3 ^{a,b}	98,7±105,2	52,2±84,4	0,011
Prokalsitonin	6,7±36 ^c	2,1±5,9	0,5±0,8	0,048
IL-6	2983,1±5695,4	3093,8±7250	2291,9±6302,6	0,230
Ferritin	1609,6±2037	1561,6±2067,8	1838,5±5196	0,122
D-dimer	3736,1±4793,7	4718,3±4765,4	3521,5±3760,3	0,086
Antitrombin 3	73,7±22,5 ^d	76,4±19,9 ^e	89,3±29,2	0,015
Fibrinojen	593,3±198,5	551,3±190,5	450,5±173,7	0,141
Pro-BNP	2888,7±5219,1	3588,1±6705,7	1476,6±1949,9	0,861
Lenfosit	1171,2±1657,1 ^e	1840,5±8294,1 ^f	4376,6±18961,6	0,035
Hemoglobin	11,9±4 ^{g,h}	10,9±2 ⁱ	10,1±1,5	<0,001

^aGiriş-6. gün: p=0,017, ^bGiriş-12. gün: p=0,001, ^cGiriş-12. gün: p=0,030, ^dGiriş-12. gün p=0,002, ^eGiriş-12. gün: p=0,047, ^f6. gün-12. gün: p<0,001, ^gGiriş-6. gün: p=0,034, ^hGiriş-12. gün: p=0,005, ⁱ6. gün-12. gün: p=0,001, CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin, BNP: Beyin natriüretik peptid, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 4. Kadın cinsiyette enflamatuvar parametrelerin başvuru, 6. gün ve 12. gündeki karşılaştırılması

	YBÜ'ye giriş	YBÜ 6. gün	YBÜ 12. gün	p
CRP	133,2±102	90,2±86,5	77,1±86	0,368
Prokalsitonin	5,2±17,1	0,6±0,9	1±1,5	0,397
IL-6	2643,3±6689,1	495,1±725,6	571±950,4	1,000
Ferritin	812,2±1024,8	821±1196,1	923,8±564,7	0,794
D-dimer	2745,8±4033,2	2749,4±2286,7	2847,4±2798,4	0,920
Antitrombin 3	86±18,5	71,7±15,6	73,7±24,3	0,607
Fibrinojen	555±203,4	539,3±125,3	462,3±167,3	0,178
Pro-BNP	7380±11673,1	3652,4±5563,1	1989,4±3064,2	0,320
Lenfosit	745,4±476,7	777,6±553	2089,2±3980,4	0,104
Hemoglobin	10,2±2,3	9,7±1,3	8,9±1,7	0,368

CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin, BNP: Beyin natriüretik peptid, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 5. Cinsiyetler arası enflamatuvar parametrelerin 6. gün ve 12. gündeki karşılaştırılması

	Erkek Ortalama ± SS n= 66	Kadın Ortalama ± SS n=24	P
Fibrinojen 6	551,3±190,5	539,3±125,3	0,813
Fibrinojen 12	450,5±173,7	462,3±167,3	0,840
Hemoglobin 6	10,9±2	9,7±1,3	0,033
Hemoglobin 12	10,1±1,5	8,9±1,7	0,021
Antitrombin-3 6	76,4±19,9	71,7±15,6	0,397
Antitrombin-3 12	89,3±29,2	73,7±24,3	0,156
CRP 6	98,7±105,2	90,2±86,5	0,974
CRP 12	52,2±84,4	77,1±86	0,296
Prokalsitonin 6	2,1±5,9	0,6±0,9	0,111
Prokalsitonin 12	0,5±0,8	1±1,5	0,564
Interlökin-6 6	3093,8±7250	495,1±725,6	0,132
Interlökin-6 12	2291,9±6302,6	571±950,4	0,264
Ferritin 6	1561,6±2067,8	821±1196,1	0,019
Ferritin 12	1838,5±5196	923,8±564,7	0,190
D-dimer 6	4718,3±4765,4	2749,4±2286,7	0,057
D-dimer 12	3521,5±3760,3	2847,4±2798,4	0,668
Pro-BNP 6	3588,1±6705,7	3652,4±5563,1	0,603
Pro-BNP 12	1476,6±1949,9	1989,4±3064,2	0,817
Lenfosit 6	1840,5±8294,1	777,6±553	0,645
Lenfosit 12	4376,6±18961,6	2089,2±3980,4	0,874

%54,2, kronik akciğer hastalığı %25 oranında saptanmıştır. Cinsiyetler arasında komorbidite sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. COVID-19 hastalarının bazılarında abartılı enflamatuvar yanıt gelişmekte ve buna bağlı bu hastalarda enflamatuvar belirteçlerde (D-dimer, ferritin) ve proenflamatuvar sitokinlerde (IL-1, IL-6) artış izlenmektedir. Bu tablo da kritik ve ölümcül hastalıkla ilişkilendirilmiştir (7-9). Wang ve ark. (9) hastaların kan ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-6 seviyelerini karşılaştırılmışlar, bronkoalveolar sıvı örneğinde IL-6 seviyesi kana göre 10 kat daha fazla saptanmıştır. Bu tabloda lokal sitokin fırtınasının sistemik sitokin fırtınasından organ hasarı yaratmak açısından daha kötü olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Bir çok çalışmada COVID-19 hastalarında ferritin ve IL-6 seviyesi yaşayan ve hayatını kaybedenler arasında karşılaştırılmış ve yaşayan hastalarda ferritin ve IL-6 seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (10-12). Ancak bu çalışmalarda cinsiyetler arası fark bakılmamıştır. SARS-CoV-2 virüsü epitel hücrelerindeki

reseptörlerine bağlanmayı takiben doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini aktive eder, buna bağlı aralarında IL-6'nın da olduğu birçok sitokin salgılanır. IL-6; T-hücreleri, B-hücreleri, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, mezengial hücreler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından sentezlenen çok işlevli bir sitokin olup hem proenflamatuvar, hem de anti-enflamatuvar etkilere sahiptir. IL-6, sitokin fırtınası sendromunda kilit rol oynamaktadır (13). COVID-19 hastalığında da gelişen sitokin fırtınası; akciğer hasarı, çoklu organ yetmezliği ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da erkek hastalarda YBÜ'ye girişte IL-6 ve ferritin düzeyleri kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç

Her ne kadar çalışmamızda cinsiyetler arasında komorbiditeler, laboratuvar bulguları ve mortalite açısından

anlamalı fark bulunmasa da yoğun bakıma yatış, enflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olmasının erkek cinsiyetin belirgin risk altında olduğunu göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Üniversite Hastanesi Etik Komitesi (08.05.2020/9 sayılı toplantı-dosya no: 2020/523).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olması nedeniyle her bir hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: FE., A.A.Ç., PE.Ö., Dizayn: FE., A.A.Ç., PE.Ö., Veri Toplama ve İşleme: Ö.P., İ.A., G.H.A., E.Ç., V.T., G.O., M.M., M.K., Analiz ve Yorumlama: G.H.A., FE., A.A.Ç., PE.Ö., Literatür Tarama: Ö.P, Yazan: Ö.P

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020;63:119-24.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
3. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E005.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.
5. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
6. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020;215:108448.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao PJ, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
9. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020:L20-0354.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
11. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763-70.
13. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrobial Agents* 2020;55:105954.
14. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* 2020;11:1446.