

COVID-19'da Öne Çıkan Biyobelirteçler ve UÜTF Deneyimi

Öğr. Gör. Nilüfer Aylin Acet Öztürk

Moderatör: Prof. Dr. Mehmet Karadağ



Coronavirüs enfeksiyonlarında immunopatogenez

- Coronavirus enfeksiyonunda immunpatogenezde aşırı immun yanıt, pulmoner hücrelerin infiltrasyonu, vasküler permeabilite artışı ve doku hasarı vardır
- Coronavirüslerin primer etkisi;
 - Sitokin salınımı: özellikle Th17 hücrelerinden IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β , monocyte chemoattractant protein-1 salınımı
 - Apoptoz, piropitoz
 - RAS disfonksiyonu
- Coronavirüslerin sekonder etkisi;
 - Virüs-antikor komplekslerinin kompleman sistemini aktive etmesi ile hücre hasarı



İnterlökin-21

- IL-21 common γ -chain sitokin ailesinden
- Salınımından sorumlu hücreler
 - aktive CD4⁺ T cells,
 - natural killer (NK) T hücreleri
 - Th17 hücreleri
- IL-21 doğal ve edinilmiş bağışıklık üzerine etkili
- IL-21 dendritik hücreleri aktive ederek ve NK hücrelerinden IFN- γ üretimini arttırarak sitotoksik aktiviteyi arttırır
- Th1 hücrelerine dönüşümü inhibe ederek CD8⁺ T proliferasyonunu arttırır
- CD27 and CD28 ekspresyonunu upregule ederek virüs-spesifik efektör CD8⁺ T hücrelerini upregüle eder
- B hücre proliferasyonunu stimule eder ve B hücre matürasyonunda etkileri ile uzun dönem immunitede etkilidir
- Antikor üretiminde IgG1'e dönüşümden sorumludur



IL-21 ve Viral Enfeksiyonlar

- IL-21 anti-viral immunitenin programlanmasında ve devamlılığında etkilidir
 - Akut viral solunum yolu enfeksiyonlarında IL-21 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu
 - Değişik respiratuar virüsler arasında serum düzeyinin farklılık gösterdiği ancak ateş, öksürük, kas ağrısı gibi klinik parametrelerle ilişkisinin olmadığını
 - Kronik hepatit B olgularında viral replikasyonun kontrolü ve viral temizlikte etkili olduğunu
 - Hantavirüs enfeksiyonunda hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve hastalık seyri içerisinde farklılıklar gösterdiğini
- saptayan yeni çalışmalar mevcuttur



Amaç – Metod

- COVID-19 hastalarının diğer pnömoni olgularından ayrılmasını sağlayan
- COVID-19 hastaları arasında klinik kötüleşme açısından risk taşıyan olguların tanınmasını sağlayan bir biyobelirteç saptanması klinik önem taşımaktadır
- IL-21 ve IL-6 düzeylerinin bu amaçla değerlendirilmesi için COVID-19 pnömonisi ön tanısı ile hastaneye başvuran olguların başvurusundan sonra ilk 24 saat içinde kan örneklerinin incelenmesi planlanmıştır



Sonuçlar

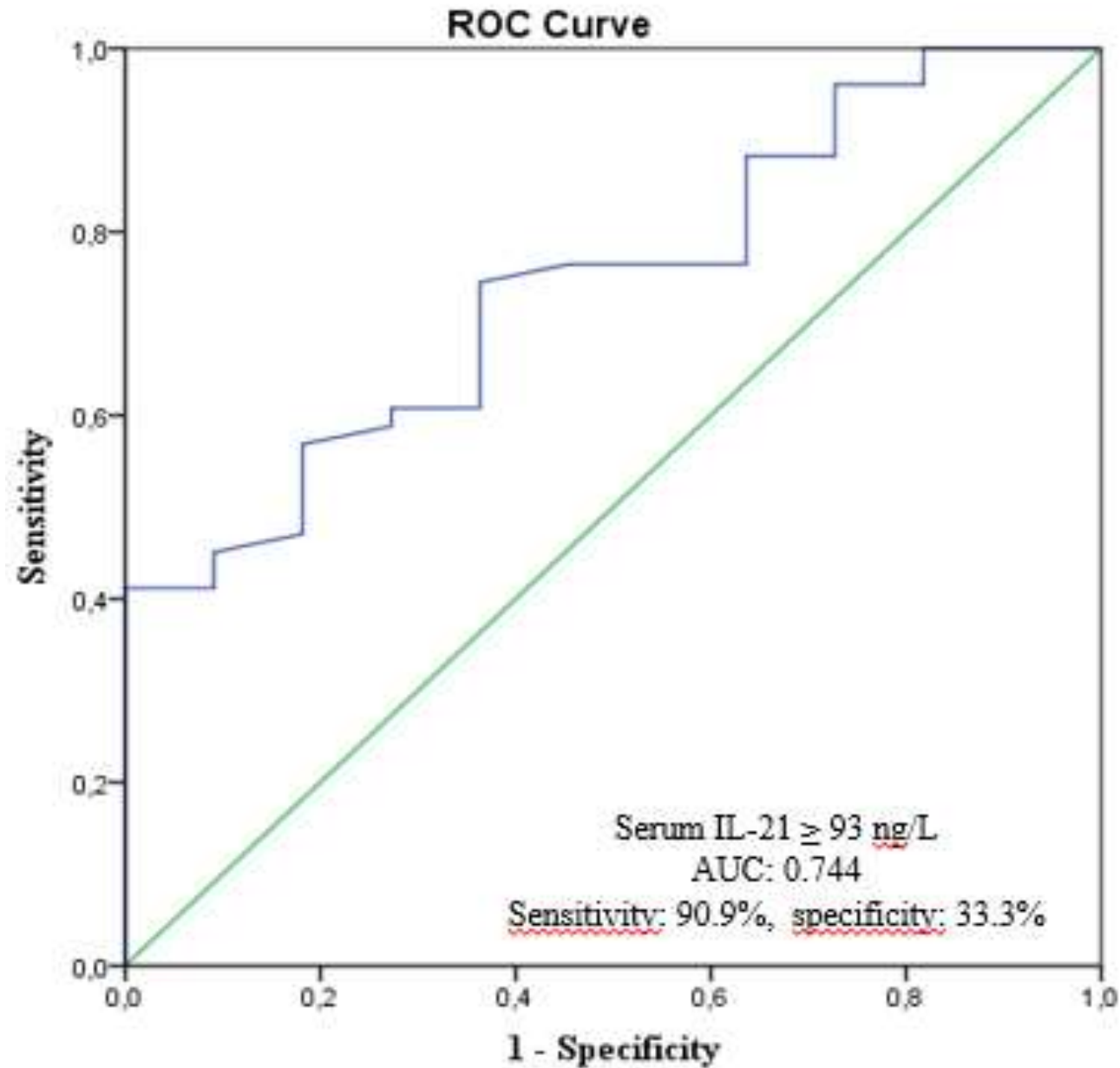
- 15 Mayıs - 15 Haziran 2020 arasında COVID-19 ön tanısı ile başvuran hastalar sırasıyla dahil edildi
- 62 hasta
 - 51 (82.2%) COVID-19 pnömonisi
 - 25 (49%) RT-PCR positive
 - 11 (18.8%) COVID-19 dışı pnömoni
- Ortalama yaş 54.9 ± 16.5
- Erkek cinsiyet 29 (46.7%)
- Semptom yaşı 3 [2-6] gün



Tablo-1		Çalışma popülasyonu (n=62)	COVID-19 olguları (n=51)	COVID-19 dışı Pnömoni olguları (n=11)	p
Yaş		54.9 ± 16.5	54.3 ± 15.2	57.5 ± 22.3	0.56
Erkek cinsiyet, n(%)		29 (46.7)	27 (52.9)	7 (63.6)	0.41
Başvuru semptomları, n(%)					
	Ateş, n(%)	28 (45.2)	23 (45.1)	5 (45.4)	0.61
	Öksürük, n(%)	39 (62.9)	33 (64.7)	6 (54.5)	0.38
	Dispne, n(%)	21 (33.9)	18 (35.3)	3 (27.2)	0.44
	Balgam, n(%)	17 (27.4)	14 (27.5)	3 (27.2)	0.65
	Halsizlik, n(%)	14 (22.6)	13 (25.5)	1 (9.1)	0.22
Semptom süresi		3 [2-6]	3 [2-6]	2 [1-4]	0.31
Toraks BT’de radyolojik bulgular					
Bilateral tutulum		31 (50)	27 (52.9)	4 (36.3)	0.97
	Üst lob tutulumu	26 (41.9)	22 (43.1)	4 (36.3)	0.45
	Alt lob tutulumu	50 (80)	40 (78.4)	10 (90.9)	0.36
	Periferal tutulum	55 (88.7)	44 (86.3)	11 (100)	0.28
	Santral tutulum	15 (24.2)	10 (19.6)	5 (45.5)	0.08
Toraks BT’de izlenen paternler					
	Buzlu cam opasitesi	53 (85.5)	43 (84.3)	10 (90.9)	0.55
	Hava bronkogramı	10 (16.1)	7 (13.7)	3 (27.2)	0.25
	Konsolidasyon	19 (30.6)	13 (25.5)	6 (54.5)	0.07
	Crazy paving	3 (4.8)	3 (5.9)	0 (0)	0.54
	Retiküler patern	5 (8.1)	4 (7.8)	1 (9.1)	0.64

Hastane başvurusunda laboratuvar bulguları	Çalışma popülasyonu (n=62)	COVID-19 olguları (n=51)	COVID-19 dışı Pnömoni olguları (n=11)	p
Lökosit sayısı, K/ μ L	8.59 [5.94-10.71]	8.06 [5.60-10.06]	9.09 [8.51-12.52]	0.11
Lenfosit sayısı, K/ μ L	1.59 [1.05-2.23]	1.57 [1.00-2.48]	1.66 [0.79-2.07]	0.80
Nötrofil sayısı, K/ μ L	5.67 [3.02-8.11]	4.83 [3.02-8.05]	6.07 [5.37-11.37]	0.22
Hemoglobin, g/dL	12.3 $\pm$ 2.6	12.4 $\pm$ 2.73	12.08 $\pm$ 2.17	0.57
CRP, mg/L	9.6 [2.5-42.6]	6.2 [2.0-25.4]	20.6 [9.3-95.9]	0.01
Prokalsitonin, μ g/L	0.05 [0.02-0.15]	0.04 [0.02-0.16]	0.06 [0.03-0.75]	0.42
LDH, U/L	211 [168-303]	211 [178-309]	137 [34-240]	0.55
Ferritin, μ g/L	135 [47.3-420.2]	147.0 [50.4-695.6]	69.5 [27.7-307.1]	0.34
d-dimer, mg/L	0.72 [0.31-1.48]	0.66 [0.3-1.5]	1.01 [0.69-1.31]	0.45
Üre, mg/dL	31 [24-42]	29.5 [23.0-39.5]	42 [30.5-52.5]	0.11
Kreatinin, mg/dL	0.81 [0.7-1.06]	0.81 [0.68-1.07]	0.79 [0.75-0.94]	0.25
ALT, U/L	19 [11-32]	19.0 [14.2-31.7]	10 [8.5-28.5]	0.18
AST U/L	21 [16-31]	21.0 [16.0-32.2]	19 [14-24]	0.25
IL-6, pg/mL	3.52 [2.95-4.57]	3.45 [2.93-4.31]	3.80 [3.07-5.61]	0.17
IL-21, ng/L	100.9 [90.2-169.0]	105.0 [93.9-210.7]	92.0 [47.6-100.8]	0.01
Hastane yatış süresi, gün	7 [6-9]	7 [6-10]	6 [5-7]	0.01





COVID-19 olguları ile COVID-19 dışı pnömoni olguları ayırımında IL-21 için ROC analizi

Cut-off değeri of 93 ng/L
Eğri altında kalan alan 0,744

Sensitivite %90,9

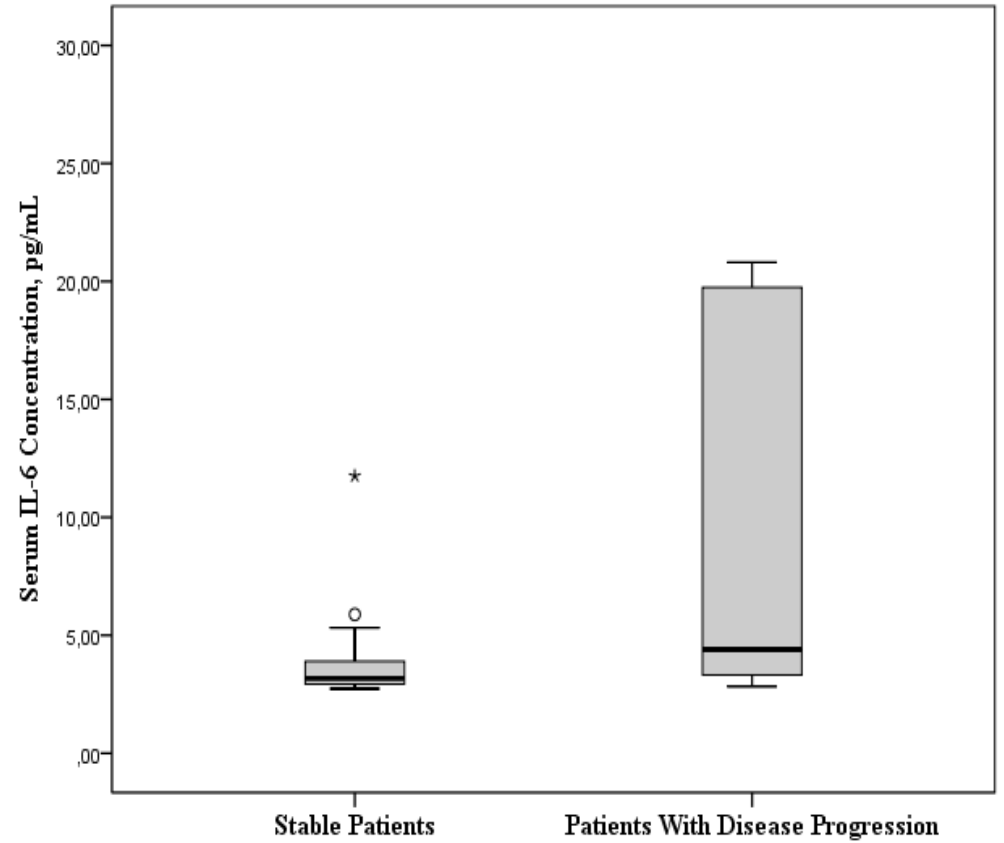
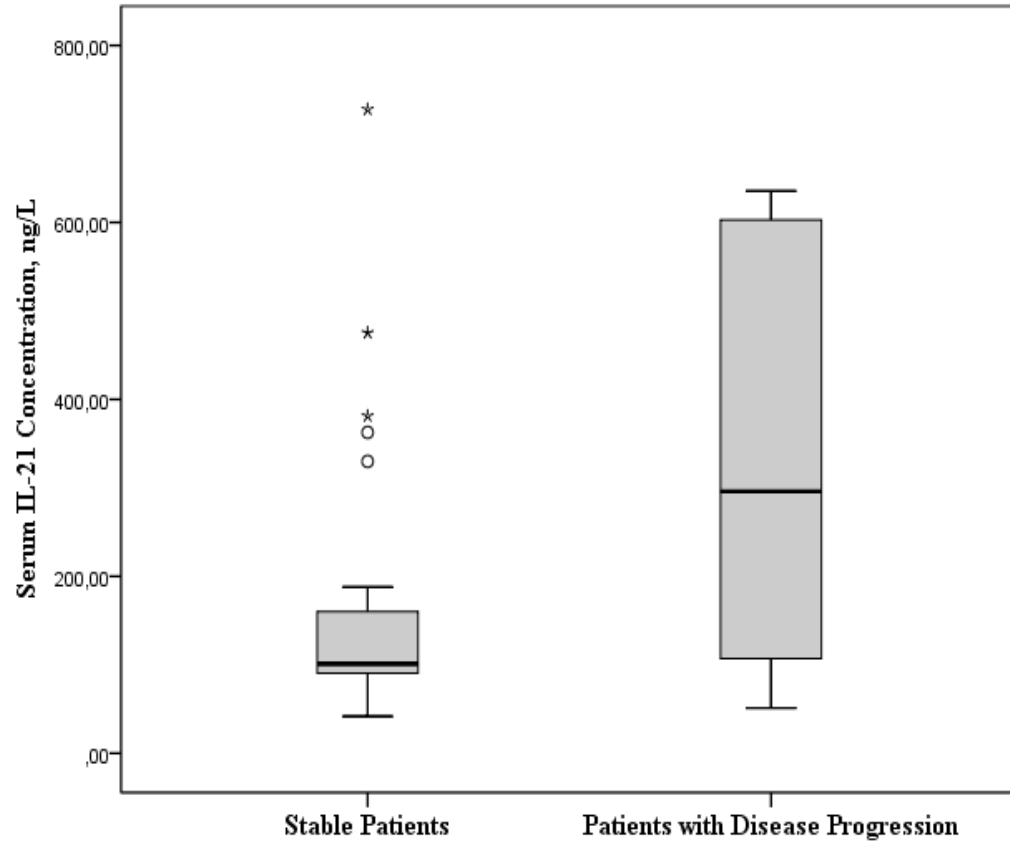
Spesifite %33.3

Pozitif prediktif değer %22,7

Negatif prediktif değer %94,4

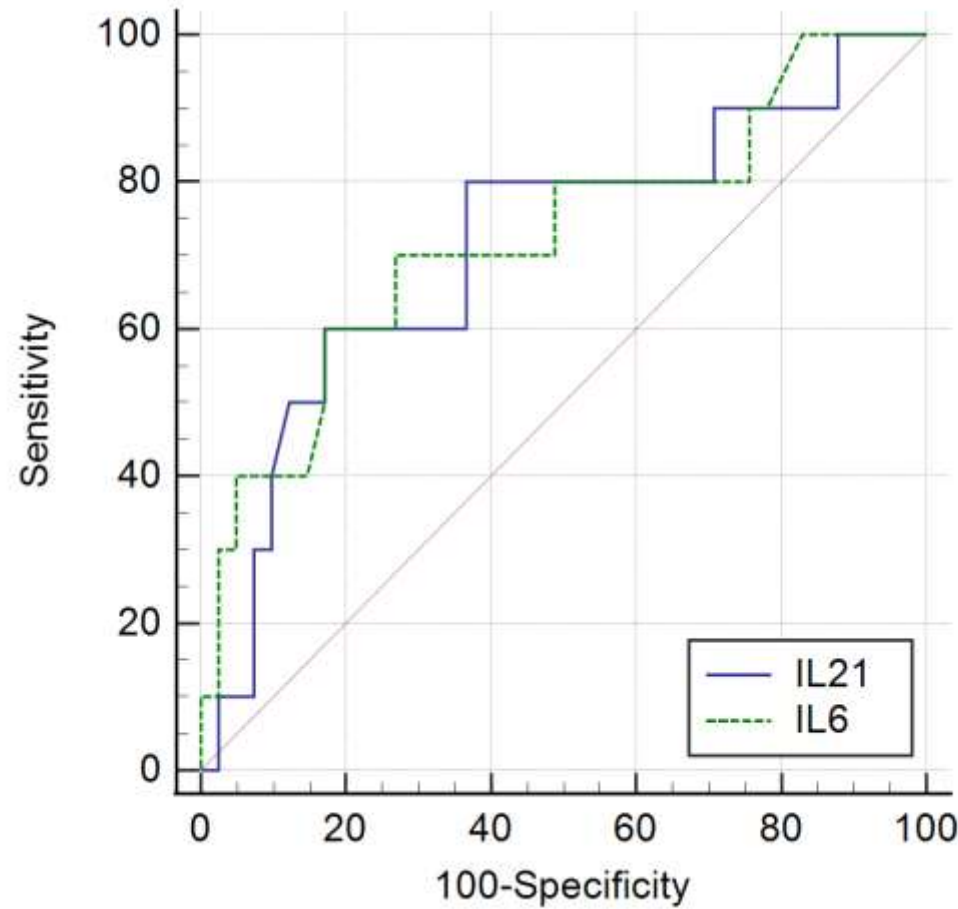


	Stabil olgular (n=41)	Klinik kötüleşme izlenen olgular (n=10)	p
Yaş	54.0 ± 16.7	53.4 ± 5.0	0.92
Erkek cinsiyet, n(%)	23 (56)	4 (40)	0.67
Komorbiditeler			
İmmunsupression, n(%)	6 (14.6)	5 (50)	0.03
Toraks BT’de bilateral tutulum	23 (56.0)	4 (40)	0.73
Lökosit sayısı, K/µL	8.29 [6.22-10.9]	6.73 [5.03-9.65]	0.21
Lenfosit sayısı, K/µL	1.65 [1.32-2.50]	0.78 [0.58-2.27]	0.05
Nötrofil sayısı, K/µL	5.26 [3.29-7.84]	4.17 [2.67-8.35]	0.55
Hemogloblin, g/dL	12.6 ± 2.9	11.4 ± 1.9	0.09
CRP, mg/L	4.9 [2.0-17.0]	18.5 [5.0-213.1]	0.31
Prokalsitonin, µg/L	0.03 [0.02-0.13]	0.12 [0.03-0.33]	0.10
LDH, U/L	203.0 [154.0-245.7]	321.5 [231.0-407.5]	0.08
Ferritin, µg/L	147 [50.4-695.6]	183.5 [61.7-1559.2]	0.76
d-dimer, mg/L	0.64 [0.29-1.44]	0.87 [0.57-1.88]	0.33
Üre, mg/dL	29 [23-36]	37 [28-50]	0.06
Kreatinin, mg/dL	0.82 [0.70-1.06]	0.69 [0.65-1.28]	0.37
ALT, U/L	19 [15-34]	19 [12.5-21]	0.21
AST U/L	21 [16-35]	20 [13.5-30]	0.49
IL-6, pg/mL	3.17 [2.89-3.91]	4.40 [3.21-20.0]	0.02
IL-21, ng/L	101.0 [89.9-161.6]	295.9 [103.8-611.0]	0.03
Hastane yatış süresi, gün	7 [6-9]	9.5 [9-11]	0.006
Hastane içi mortalite, n(%)	1 (2.43)	2 (20)	0.09



Stabil seyreden ve klinik kötüleşme izlenen olgularda serum IL-6 ve IL-21 ölçümleri





COVID-19 olguları içinde klinik kötüleşmenin öngörülmesi; IL-21 için ROC analizi

Cut-off değeri: 106 ng/L

Sensitivite %80

Spesifite %60,9

Pozitif prediktif değer %33,3

Negatif prediktif değer %92,5

COVID-19 olguları içinde klinik kötüleşmenin öngörülmesi; IL-6 için ROC analizi

Cut-off değeri: 3.24 pg/mL

Sensitivite %80

Spesifite %51,2

Pozitif prediktif değer %28,5

Negatif prediktif değer %91,3



COVID-19 olgularında klinik kötüleşmenin öngörülmesi, çoklu lojistik regresyon analizi

	OR	95% CI	p
Yaş	1.02	0.96-1.08	0.43
Lenfosit sayısı	1	0.99-1.00	0.95
Üre	0.99	0.96-1.01	0.55
İmmunsupresyon varlığı	2.35	0.25-19.4	0.42
IL-6 $\geq$ 3.2 pg/mL	8.07	1.37 – 47.5	0.04
IL-21 $\geq$ 106 ng/L	6.24	1.04 – 37.3	0.02



Sonuç

- Serum IL-21 düzeyinin hem COVID-19 olgularının ayırımında hem de prognozun ön görülmesinde kullanılabileceğini göstermekte



Turkish Journal of Medical Sciences

<http://journals.tubitak.gov.tr/medical/>

Research Article

Turk J Med Sci
(2021) 51: 2274-2284
© TÜBİTAK
doi:10.3906/sag-2102-24

Interleukin-21: a potential biomarker for diagnosis and predicting prognosis in COVID-19 patients

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK^{1*}, Ahmet URSAVAŞ¹, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI¹, Ezgi DEMİRDÖĞEN¹,
Necmiye Funda COŞKUN¹, Dane EDİGER¹, Ayşe Esra UZASLAN¹, Diğdem YÖYEN-ERMİŞ², Mert KARACA²,
Orkun Eray TERZİ¹, Merve BAYRAM¹, Dilara ÖMER TOPÇU¹, Büşra YİĞİTLİLER¹, Ahmet YURTTAŞ¹,
Shahriyar MAHARRAMOV¹, Gamze YAZICI¹, Haluk Barbaros ORAL¹, Mehmet KARADAĞ¹

¹Department of Pulmonology, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

²Department of Immunology, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey





IL-21 ve COVID ilişkisini değerlendiren diğer çalışmalar

Gut Dysbiosis and IL-21 Response in Patients with Severe COVID-19

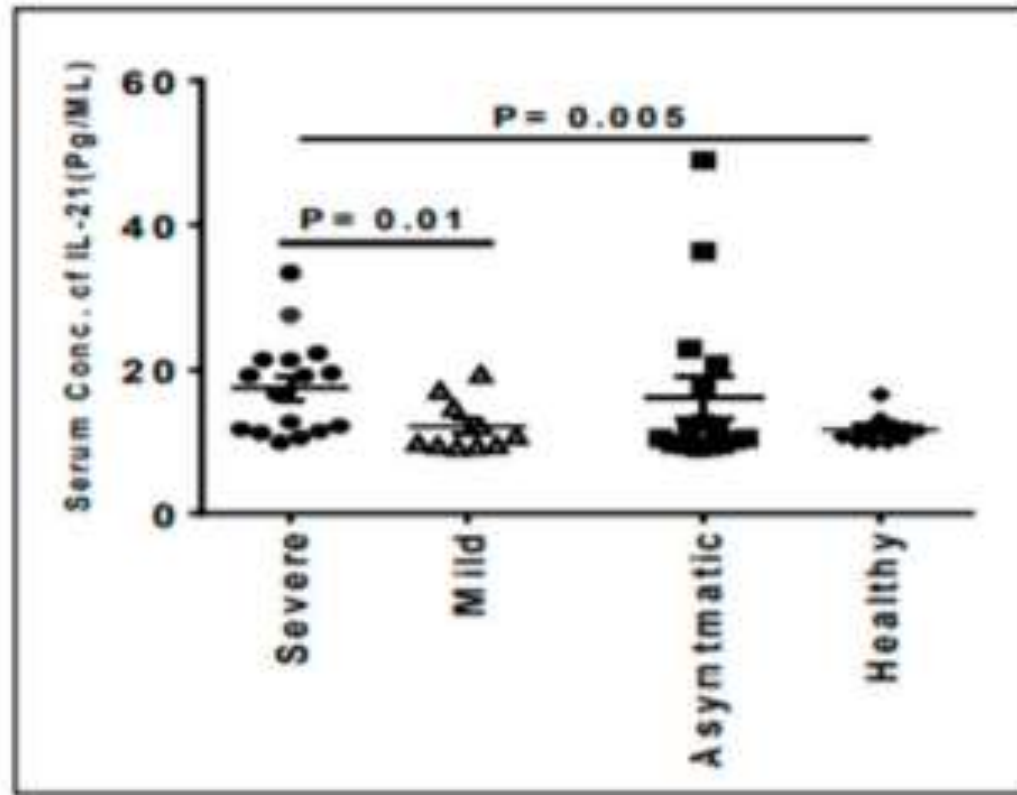
Mahejibin Khan ^{1,*} , Bijina J. Mathew ², Priyal Gupta ², Garima Garg ², Sagar Khadanga ³, Ashish Kumar Vyas ² and Anirudh K. Singh ^{2,*}

- Bağırsak mikrobiyasının mukozal immün yanıt üzerine ve intestinal mukozada yerleşim gösteren T hücre popülasyonu üzerinden proinflamatuar ve anti-inflamatuar etkileri bilinmekte
- Neuro-entero-endokrin etkileşim ve gut-lung axis tanımlanmış
- 30 hasta (asemptomatik/mild disease/severe disease) ve 10 kontrol
- Bağırsak mikrobiyaya değerlendirmesi ve serum IL-21, IFN- γ ve TNF- α ölçümü



Gut Dysbiosis and IL-21 Response in Patients with Severe COVID-19

Mahejabin Khan ^{1,*}, Bijina J. Mathew ², Priyal Gupta ², Garima Garg ², Sagar Khadanga ³, Ashish Kumar Vyas ² and Anirudh K. Singh ^{2,*}

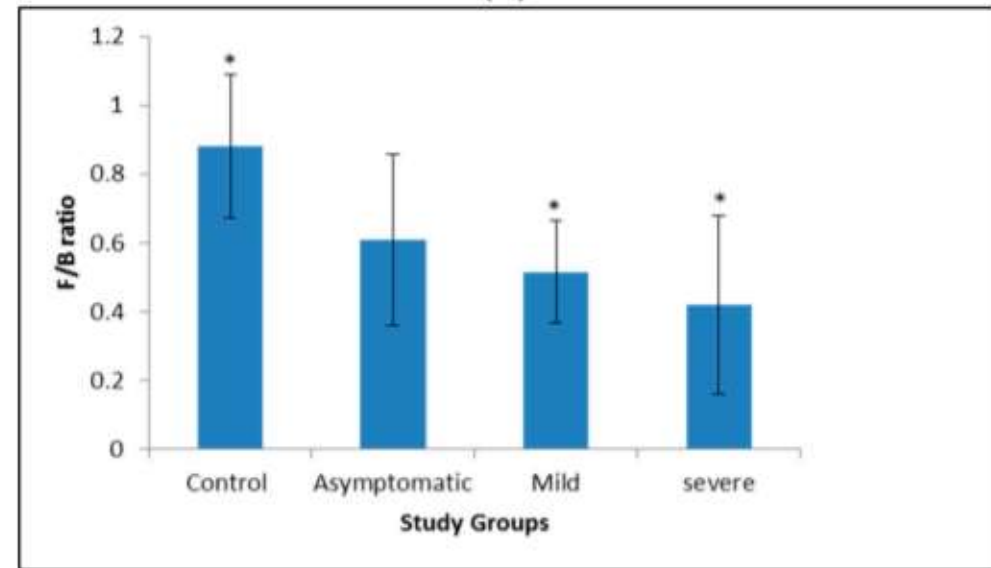
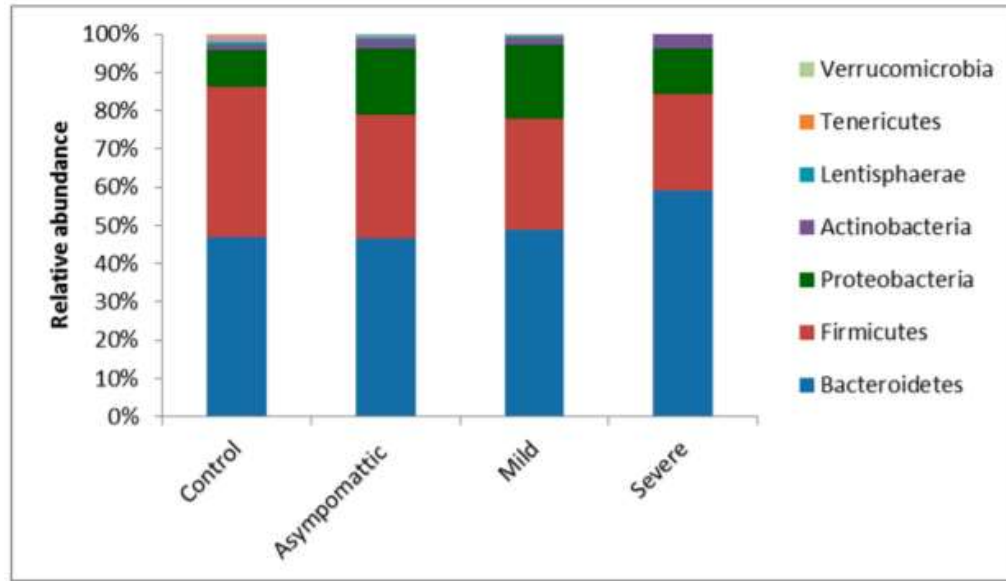


- Şiddetli hastalık olan popülasyonda hafif hastalık ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığında daha yüksek serum IL-21 ölçümleri izlenmiş
- IFN- γ ve TNF- α açısından gruplar arasında farklılık yok



Gut Dysbiosis and IL-21 Response in Patients with Severe COVID-19

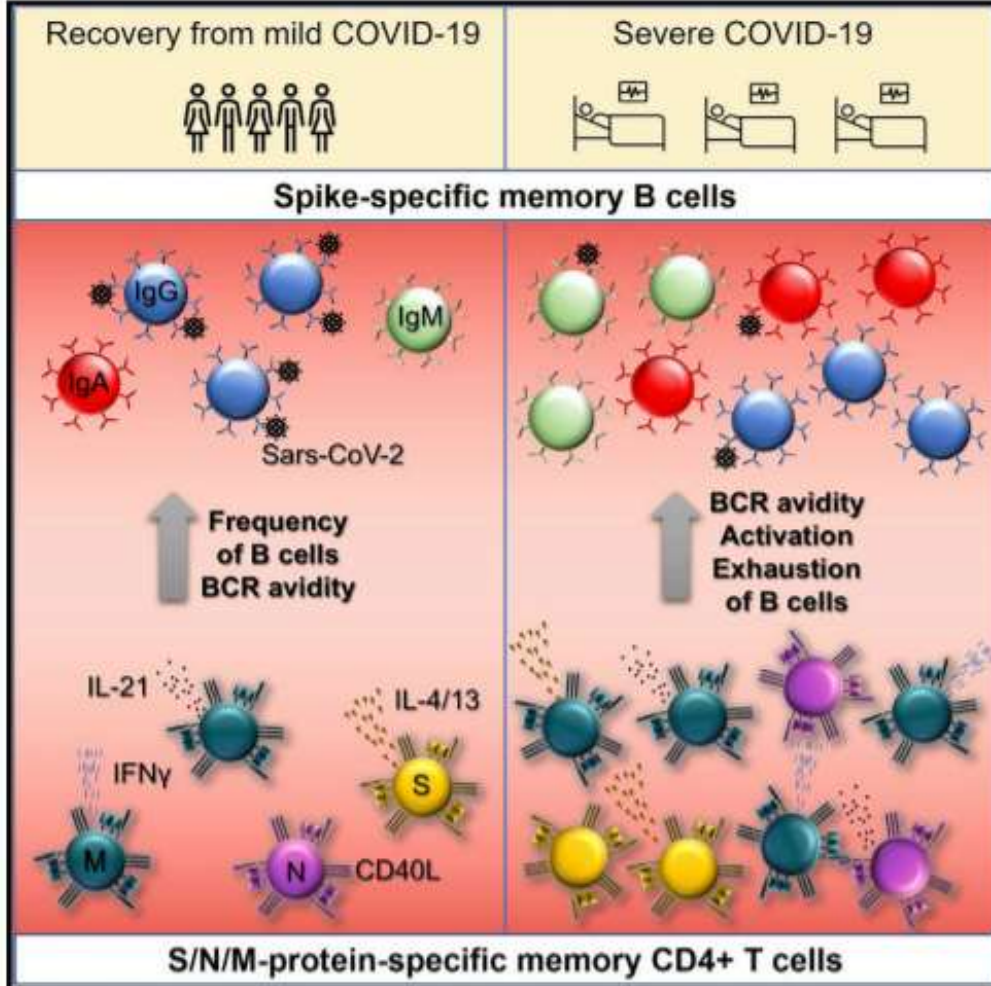
Mahejibin Khan ^{1,*}, Bijina J. Mathew ², Priyal Gupta ², Garima Garg ², Sagar Khadanga ³, Ashish Kumar Vyas ² and Anirudh K. Singh ^{2,*}



- Gruplar arasında mikrobiota düzeyinde anlamlı kompozisyonel farklılıklar izlenmekte
- Firmicutes/Bacteroidetes oranları da gruplar arasında farklılık göstermekte
- Bulgular mikrobiyotada bozulmanın COVID-19 için duyarlaştırıcı bir faktör olabileceğini desteklemekte



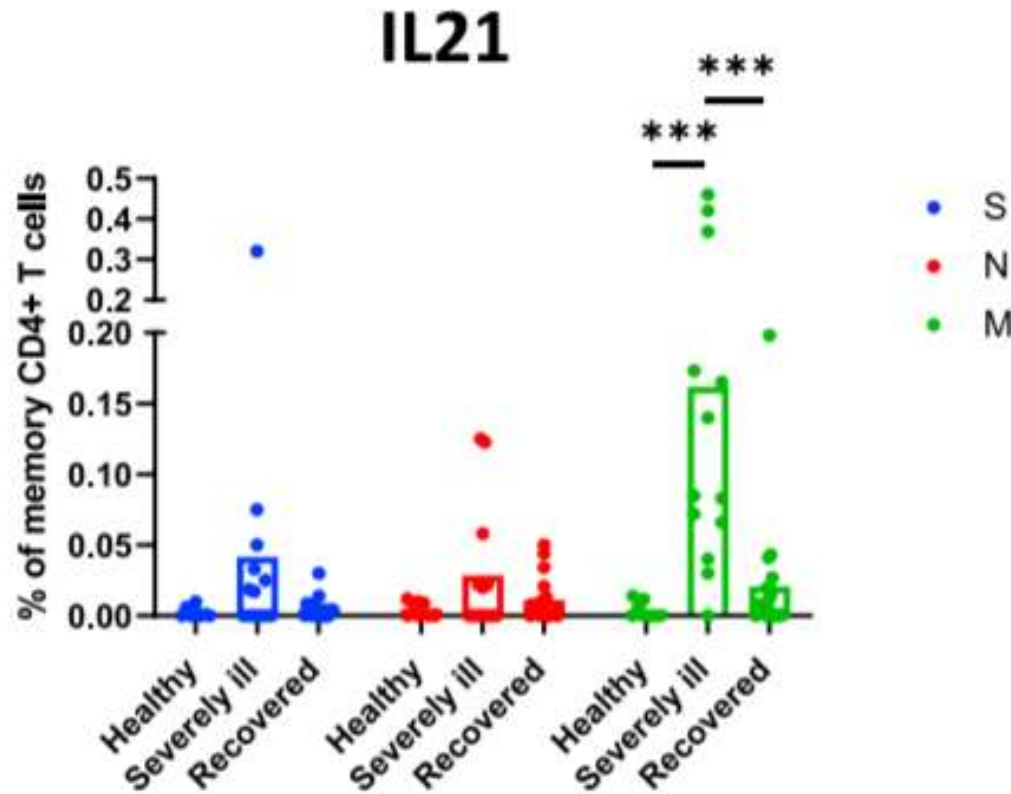
Memory B cells targeting SARS-CoV-2 spike protein and their dependence on CD4⁺ T cell help



- Hafif-orta COVID-19 enfeksiyonu sonrasında iyileşen olgularda şiddetli hastalık ile takip edilen olgulara oranla daha az miktarda ancak fonksiyonel olarak daha üstün olan spike-spesifik hafıza B hücreleri geliştiği izlenmiş
- Spike-spesifik B hücrelerinin gelişmesi ve afinite matürasyonu ise iyileşen olgularda IL-21⁺ CD4⁺ T hücreleri, şiddetli olgularda ise CD40L⁺ CD4⁺ T hücreleri ile ilişkilendirilmiştir



Memory B cells targeting SARS-CoV-2 spike protein and their dependence on CD4⁺ T cell help

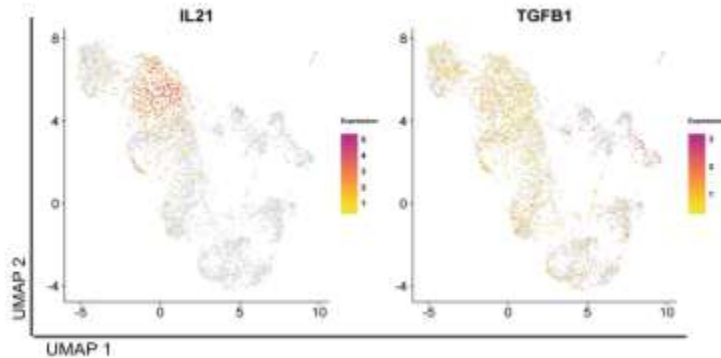


- S, N ve M proteinleri için spesifik CD4⁺ T hücrelerinin sıklıkları sağlıklı, şiddetli hasta ve iyileşmiş hasta grupları arasında karşılaştırılmış
- IL-21 salınımı fonksiyonu gösteren CD4⁺ T hücrelerinin sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği izlenmekte

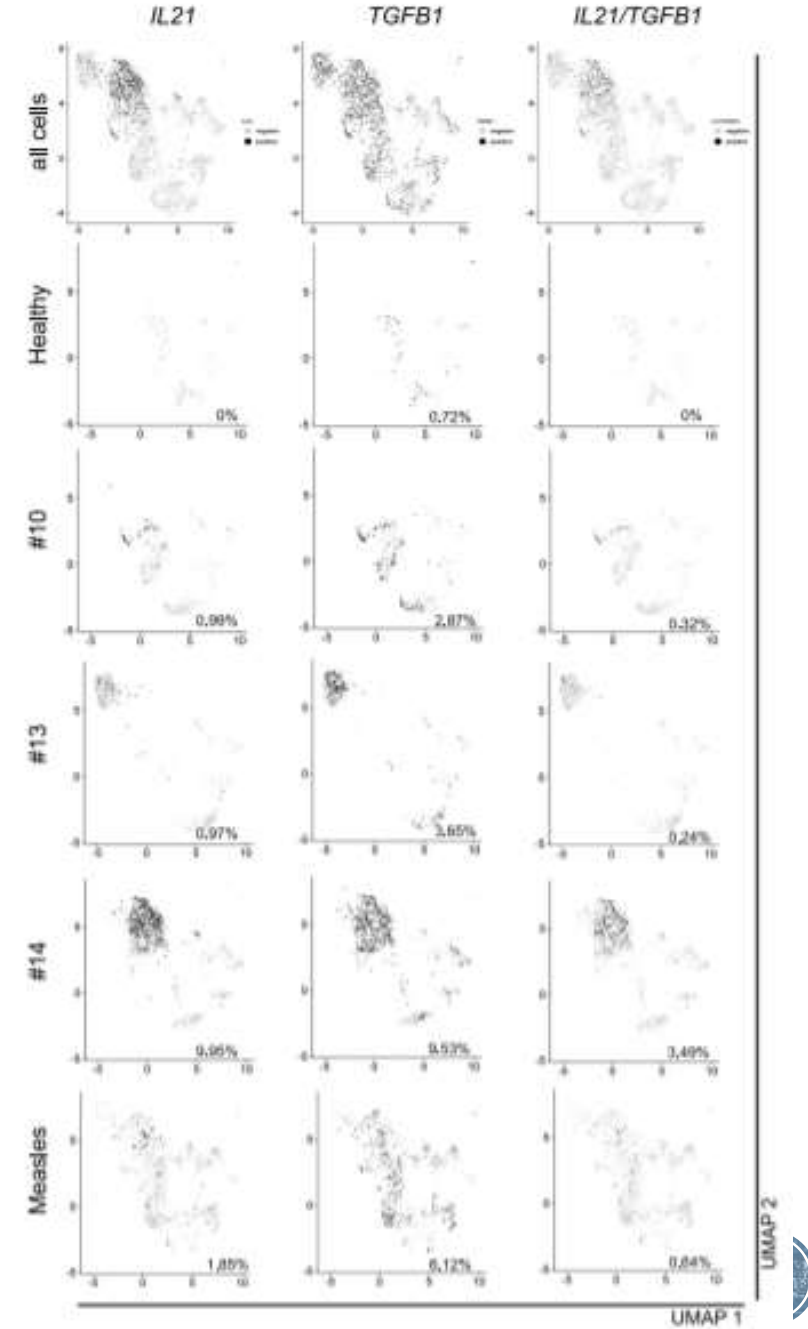


SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself

- Şiddetli klinik tablo ile takip edilen hastalarda IL-21 ile aktive olan B hücrelerinin süregelen inflamatuvar yanıtta rol oynadığı ve takiben TGF- β uyarısı ile bu sürecin sürdüğü
- IL-21'in B hücre matürasyonu ve yine IL-21 salınımı yapan Th17 hücrelerini uyardığı gösterilmiştir



CD4+ T hücrelerinden IL-21
ve/veya TGF- β salınımı





Diğer biyobelirteçlerin incelendiği çalışmalardan örnekler

The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review

SAGE Open Medicine

Author	Country	Patient category	CRP value (mg/L)	comment
Li et al.	China	First test	52.9	In 85%–100% of dead patients, CRP was found increased before death indicating that there is a high inflammatory reaction in COVID-19 patients. CRP can be a good indicator of disease progression and the decline of lymphocytes counts
		Last test	96.2	
Han et al.	China	Mild	4.25	CRP level was increased among poor prognostic patients
		Severe	33.4	
Wang et al.	China	Mild	12.1	Patients with severe disease had increased levels of CRP compared with non-severe patients. CRP was highly associated with the aggravation of non-severe COVID-19 patients, which is evidenced from regression analysis
		Severe	43.8	
Wang		Mild	1.52	Increased CRP levels were correlated with severe COVID-19 presentation
		Severe	105	
Kermali et al.	United Kingdom	Mild	33.2	Among others, CRP showed higher levels in patients with severe COVID-19 patients compared to their non-severe counterparts
		Severe	57.9	
Pan et al.	China	Discharge	53.5	CRP level was found significantly correlated with death than discharged improved patients.
		Death	85.8	
Velavana et al.	Vietnam	All cases	Increased	Clinicians must consider the serum levels of CRP, which may be applicable in risk stratification to predict severe and fatal COVID-19 in admitted patients
		Severe cases	Increased	
Zhou et al.	China	Mild	0.46	CRP levels extremely varies between mild and severe COVID-19 patients
		Severe	1.46	
Luo et al.	China	Mild	9.65	Compared to survivors, non-survivors showed a significantly increased CRP level, and thereby identified as independent predictors of poor disease outcome.
		Severe	100	
Chen et al.	China	Mild manifestation on CT scan	11.47	Among others, increased CRP levels were all associated with the development of ARDS
		Moderate manifestation on CT scan	22.94	
		Severe manifestation on CT scan	34.8	
Chen et al.	China	Mild	12.47	Higher level of plasma CRP was linearly correlated to the severity of COVID-19 disease.
		Severe	23	
Potempa et al.	United States	Non-severe	28.7	CRP blood levels correspond with acute phase response activation, making them a straightforward, quick, and cost-effective tool to estimate the extent of tissue damage that is occurring in that patient
		Severe	47.6	
Sadeghi-Haddad-Zavareh et al.	Iran	Non-severe	Slight increase	In severe cases, CRP levels were substantially higher than in non-severe cases. CRP could be utilized as an independent predictor in predicting the severity of COVID-19, according to an analysis of the ROC curve.
		Severe	Increased	
Pepys	United Kingdom	–	–	CRP has not yet been identified in COVID-19 lesions, but given the significant cell damage and amount of circulating CRP, it must be there.
Ali et al.		Deceased (65%) Recovered (6%)	>100	They discovered that CRP levels in deceased individuals were significantly increased, indicating hepatic impairment.
Acar et al.	Turkey	Non-survivor Survivor		They concluded that inflammatory parameters, such as CRP, among others were associated with disease severity and could be used as potentially important risk factors for COVID-19 progression.
Stringer et al.	United Kingdom	Dead Survived	115 69	The most accurate predictor of death was found to be IL-6, with CRP coming in second.
Yauhen et al.	UAE	Admitted to ICU	High	Because CRP levels indicate the activity of an inflammatory process, they have a strong predictive value.
		Not admitted to ICU	Low	
Cui et al.	United States	Participants with Corticosteroid, low risk of death	CRP responder	Inpatient mortality may be predicted by a reduction in CRP of 50% or more within 72 h after starting corticosteroid medication. This could be used as an early indicator for COVID-19 patients' responsiveness to corticosteroid therapy.
		Participants with Corticosteroid, high risk of death	CRP non-responder	
Kazemi et al.	Iran	Dead	85.82	There's an association between CRP and illness severity.
		Improved	32.99	

20 çalışma
15.434 hasta

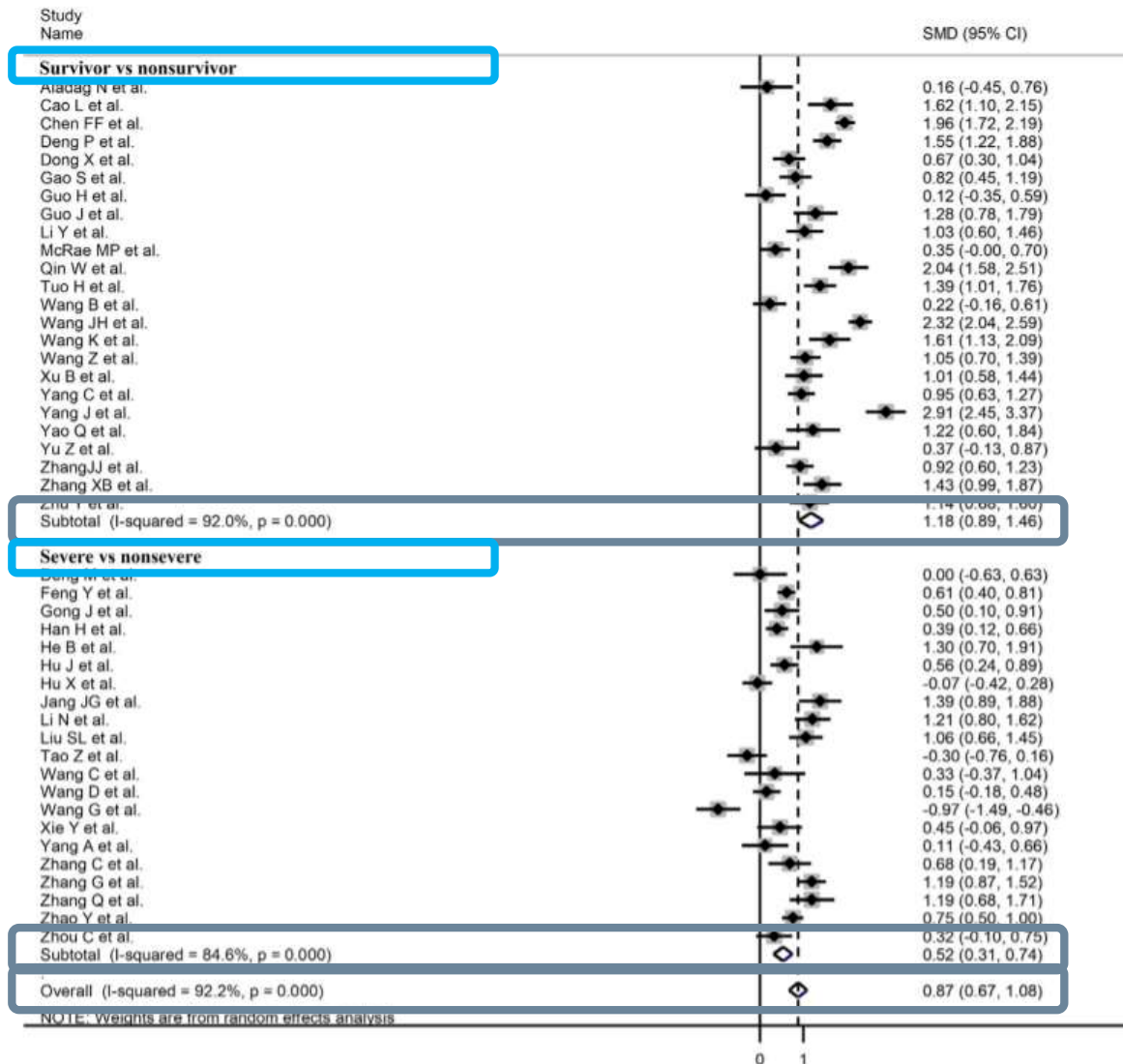
Bazal CRP ölçümü ile ilişkilendirilen parametreler

- Doku hasarı
- Radyolojik tutulumun yaygınlığı
- Klinik ağırlık
- Hastalık progresyonu
- Mortalite

Takiplerde CRP artışı ile mortalite ilişkili

Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression

Angelo Zinellu^a, Salvatore Sotgia^a, Alessandro G. Fois^b, Arduino A. Mangoni^{c,*}



- 55 çalışma
- 11.791 hasta
- CK-MB düzeyi (başvuru ölçümü)
- Şiddetli hastalık ve mortalite ile sonuçlanan hastalık süreçlerinde daha yüksek



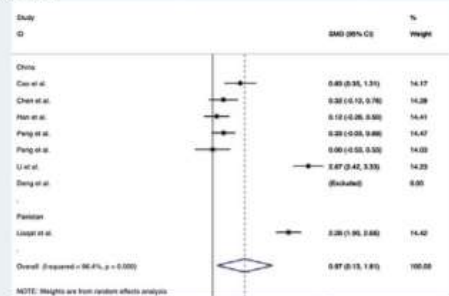
Cardiac biomarkers and COVID-19: A systematic review and meta-analysis

Journal of Infection and Public Health

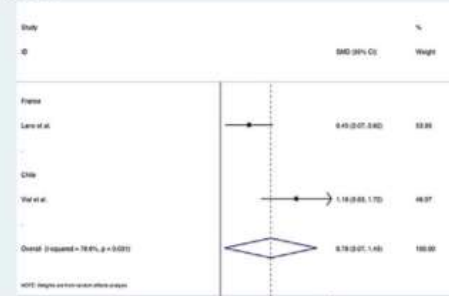
Wen An^a, Ju-Seop Kang^{a,*}, Qiuyang Wang^b, Tae-Eun Kim^c

Severity

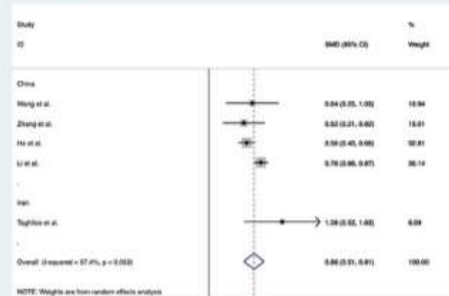
A. cTnI



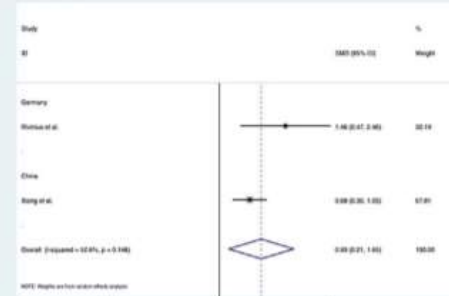
B. cTnT



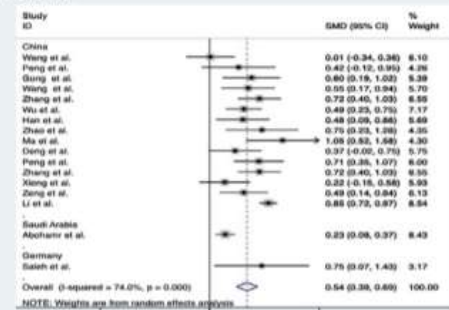
C. hs-cTnI



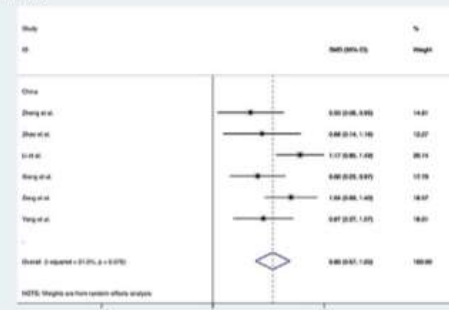
D. hs-cTnT



E. CK-MB



F. Mb



- 28/67 çalışma şiddetli hastalık değerlendirmesi içermekte
- Hastalık şiddeti ile ilişkili kardiyak biyobelirteçler
- cTnI
- cTnT
- hs-cTnI
- hs-cTnT
- CK-MB
- Miyogloblin



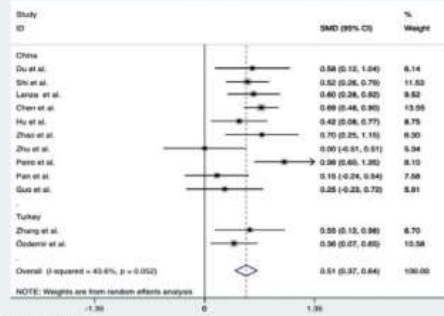
Cardiac biomarkers and COVID-19: A systematic review and meta-analysis

Journal of Infection and Public Health

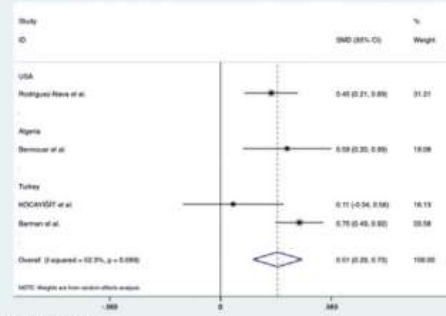
Wen An^a, Ju-Seop Kang^{a,*}, Qiuyang Wang^b, Tae-Eun Kim^c

Mortality

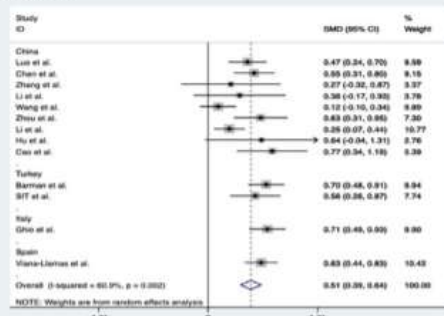
A. cTnI



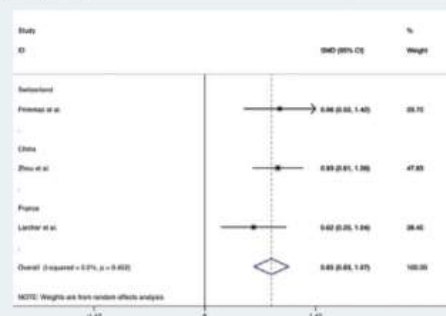
B. hs-cTn



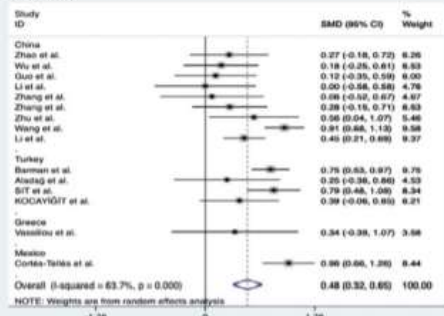
C. hs-cTnI



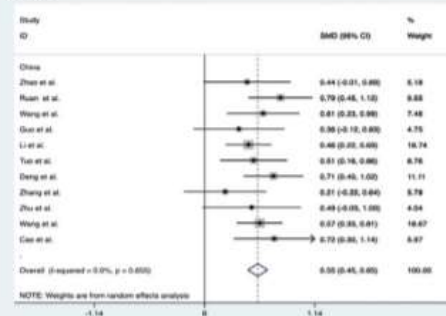
D. hs-cTnT



E. CK-MB



F. Mb



- 41/67 çalışma mortalite değerlendirmesi
- Hastalık şiddeti ile ilişkili kardiyak biyobelirteçler
- cTnI
- hs-cTn
- hs-cTnI
- hs-cTnT
- CK-MB
- Miyogloblin



Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID 19 diagnosis

- Sitokinlerin ferritin ekspresyonunu arttırıcı ve bir kısır döngü içinde ferritinin sitokin yapımını uyarıcı etkisi mevcut
- Hastalık şiddeti ile ferritin düzeyi ilişkili
- Ferritin yüksek olgularda mortalite daha fazla
- D-dimer koagülasyon ve fibrinoliz aktivasyonu için ideal bir biyobelirteçtir
- Yüksek d-dimer düzeyi ile hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili
- D-dimer düzeyi ile trombotik olaylar, akut böbrek hasarı da ilişkilendirilmiş



COVID-19-related laboratory coagulation findings

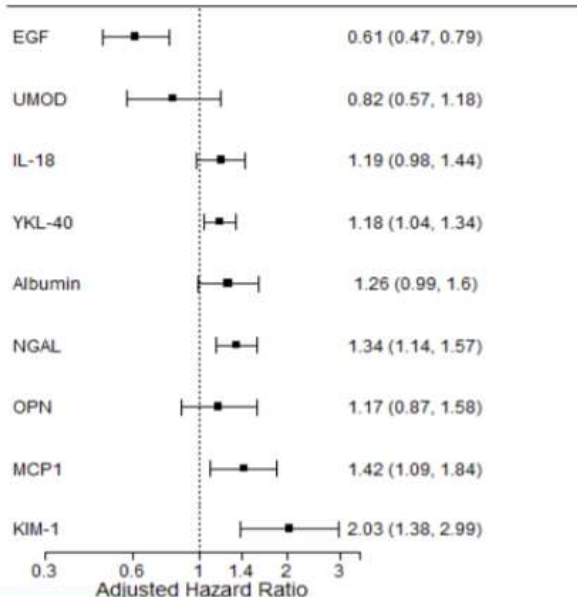
Katrien M. J. Devreese 

Management of coagulopathy		Therapeutic management	Observed derangements	
Decreased	Increased		Increased	Equivocal
	D-dimers	Anti-Xa	FVIII	aPTT
	PT (sec)		VWF	AT
Platelet count			Clot formation in TEG	PC
Fibrinogen				PS
				Fibrinolysis parameters
				aPL

Abbreviations: aPL, antiphospholipid antibodies; aPTT, activated partial thromboplastin time; AT, antithrombin; FVIII, factor VIII; PC, protein C; PS, protein S; PT, prothrombin time; TEG, thromboelastography; VWF, von Willebrand factor.



Prognostic Significance of Urinary Biomarkers in Patients Hospitalized With COVID-19

Setting and Participants	Analysis	Results
 Multicenter prospective cohort study   JOHNS HOPKINS YALE  153 patients admitted with COVID-19  Urine samples available • Research protocol -or- • Leftover clinical samples	Exposure Urinary biomarkers of injury, inflammation, and repair Composite outcome (within 60 days) <i>Event rate (15.7%)</i>  KDIGO stage 3 AKI  Dialysis  Death Statistical analysis • Time-varying Cox proportional hazards regression • Adjustment for WHO disease severity scale	Indexed to Urine Creatinine and Adjusted for WHO Score Adjusted Hazard Ratio (95% CI) 

CONCLUSION: Urinary biomarkers (NGAL, MCP-1, KIM-1, YKL-40, EGF) are associated with adverse kidney outcomes in patients hospitalized with COVID-19.



Biomarkers Predictive of Extubation and Survival of COVID-19 Patients

Cureus

Gregory Topp¹, Megan Bouyea¹, Nicholas Cochran-Caggiano¹, Ashar Ata², Pedro Torres², Jackey Jacob³, Danielle Wales^{3,4}

	Admission			Intubation			Extubation		
Laboratory Test	Survival	Death	P-value	Survival	Death	P-value	Survival	Death	P-value
WBC (103/ μ L)	11.40	9.87	0.12	11.78	11.53	0.51	12.3	16.96	0.16
Hemoglobin (g/dL)	11.88	11.95	0.85	11.394	11.94	0.57	9.82	9.57	0.69
Hematocrit (%)	37.38	37.79	0.97	35.97	37.24	0.69	31.67	30.67	0.43
Platelet (103/ μ L)	257.73	215.60	0.024*	282.18	221.85	0.024*	327.71	203.78	0.0002*
Lymphocyte %	10.065	8.30	0.58	9.063	6.71	0.11	12.15	7.7	0.0013*
Neutrophil/lymphocyte ratio	16.20	15.23	0.55	16.29	23.58	0.15	10.57	25.94	0.0024*
Absolute lymphocyte	1298.78	693.54	0.047*	1037.22	709.85	0.037*	1324.61	909.43	0.0096*
D-dimer (mg/L FEU)	18.82	24.49	0.21	10.40	83.45	0.0014*	3.60	51.089	0.035*
Ferritin - total (ng/ml)	550.23	1056.65	0.018*	687.70	1910	0.0015*	613.83	2793.68	0.0012*
Ferritin - male (ng/ml)	901	976.31	0.064	994.4	2058.4	0.0597	809.15	2948.42	0.0094*
Ferritin - female (ng/ml)	257.92	1205.86	0.0127*	304.33	1662.67	0.0033*	359.9	2528.43	0.0231*
CRP (mg/L)	190.83	160.077	0.67	186.24	186.046	0.84	84.1	140.01	0.0455*
LDH (IU/L)	392.046	488.94	0.058	398.88	663.52	0.0145*	305.28	1473.42	0.0020*
AST (IU/L)	44.064	81.7	0.0045*	43.91	334.76	0.018*	34.35	1019.57	<0.001*
ALT (IU/L)	43.031	50.22	0.24	42.031	83	0.29	50.18	451.19	0.1618
ALK (IU/L)	75.47	115.03	0.099	79.28	127	0.089	78.35	159.53	0.0048*

■ Prognozda rol oynayan biyobelirteçler

- Lenfosit sayısı
- Trombosit sayısı
- NLR
- D-dimer
- Ferritin
- CRP
- AST
- ALT
- LDH



A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with COVID-19

Variables	Number of studies included	Heterogeneity I^2	SMD (95% CI)	p^*	Publication bias	
					T	$p^\#$
Cytokines						
IL-2	9	77%	0.40 (0.10, 0.71)	<0.01	0.721	0.495
IL-2R	12	89%	1.12 (0.80, 1.44)	<0.01	3.146	0.011
IL-4	11	95%	0.71 (0.10, 1.33)	0.02	1.406	0.193
IL-6	54	94%	1.16 (0.94, 1.38)	<0.01	2.435	0.018
IL-8	13	80%	0.75 (0.49, 1.00)	<0.01	1.301	0.220
IL-10	27	95%	1.26 (0.92, 1.59)	<0.01	3.236	0.003
TNF- α	26	88%	0.55 (0.32, 0.78)	<0.01	0.856	0.400
IL-5	3	92%	0.00 (−0.94, 0.95)	0.99	1.052	0.484
IL-1 β	13	79%	0.33 (0.00, 0.67)	0.05	0.841	0.425
IFN- γ	12	96%	0.46 (−0.25, 1.17)	0.20	1.724	0.116
Specific antibodies						
IgA	8	79%	0.39 (0.10, 0.68)	<0.01	1.902	0.106
IgG	8	59%	0.22 (0.01, 0.42)	0.04	0.626	0.555
IgM	8	22%	−0.18 (−0.32, −0.03)	0.02	0.376	0.719
IgE	4	26%	0.16 (−0.11, 0.43)	0.24	3.307	0.081



Variables	Number of studies included	Heterogeneity I^2	SMD (95% CI)	p^*	Publication bias	
					T	$p^\#$
T cells						
CD3+ T cells count	22	88%	-1.14 (-1.41, -0.88)	<0.01	-0.712	0.485
CD4+ T cells count	32	92%	-1.16 (-1.44, -0.89)	<0.01	-2.857	0.008
CD8+ T cells count	32	89%	-1.03 (-1.27, -0.79)	<0.01	-0.938	0.356
CD4+CD25+CD127- Treg cells count	4	0%	-0.45 (-0.76, -0.13)	<0.01	1.317	0.319
CD3+ T cells ratio	10	92%	-1.10 (-1.77, -0.42)	<0.01	-3.268	0.012
CD4+ T cells ratio	10	85%	-0.61 (-1.02, -0.19)	<0.01	-1.125	0.293
CD8+ T cells ratio	10	95%	-0.61 (-1.35, 0.12)	0.10	-3.784	0.005
CD4+/CD8+ (Th/Ts)	23	87%	0.16 (-0.10, 0.42)	0.23	0.575	0.571
B cells, NK cells						
CD19 ⁺ B cells count	17	86%	-0.74 (-1.05, -0.42)	<0.01	0.798	0.437
CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK cells count	17	74%	-0.61 (-0.84, -0.38)	<0.01	0.664	0.517
CD19 ⁺ B cells ratio	8	0%	0.35 (0.15, 0.55)	<0.01	0.113	0.913
CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK cells ratio	9	95%	0.19 (0.30, 2.07)	<0.01	5.821	0.001
Neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils						
Neutrophils cells count	114	91%	0.72 (0.61, 0.82)	<0.01	1.590	0.115
Neutrophils cells ratio	25	96%	0.62 (0.35, 0.88)	<0.01	0.793	0.436
Monocytes cells count	36	70%	-0.06 (-0.15, 0.04)	0.24	-1.148	0.259
Monocytes cells ratio	11	79%	-0.36 (-0.51, -0.21)	<0.01	-0.418	0.686
Eosinophils cells count	19	62%	-0.45 (-0.59, -0.31)	<0.01	0.079	0.937
Basophils cells count	7	62%	-0.14 (-0.43, 0.15)	0.34	-1.332	0.254





Teşekkürler