

Klinik Araştırma

CHA₂DS₂-VASc Skorunun Asemptomatik COVID-19 Hastalarında Bilgisayarlı Tomografi Tutulum Şiddetini Öngörmeye Yararlılığı

Dr. Semih KALKAN*, Dr. Volkan GÜRLER**, Dr. Ahmet GÜNER***, Dr. Kamber KAŞALI****

Dr. Mustafa Ferhat KETEN*****, Dr. Gökhan TONKAZ*****, Dr. Sabahattin GÜNDÜZ*****

Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN*****

Öz

Amaç: Bilgisayarlı tomografi COVID-19 hastalık tanısında ve şiddetinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Bu çalışma, asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda, erken hastane yatışını sağlayabilmek için, bilgisayarlı tomografi tutulum şiddet skorunun değerlendirilmesine yardımcı olabilecek birkaç parametreyi tanımlamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Torakal bilgisayarlı tomografi görüntüsü COVID-19 endikasyonu dışında alınmış toplam 348 ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu pozitif hasta, bilgisayarlı tomografi tutulum şiddet skorları detaylı olarak değerlendirilerek üç gruba ayrıldı. Bu üç grup, sırasıyla hafif (1-20), orta-şiddetli (21-30) ve şiddetli (31-40) tutulum olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Kategorik değişkenlerin analizi; CHA₂DS₂-VASc risk skoru arttıkça şiddet skorunun artma eğiliminde olduğunu gösterdi. Hipertansiyon ve vasküler hastalığın daha yüksek şiddet skoru ile ilişkili olduğu bulundu (tümü için $p<0,001$). Yaş, nötrofil-lenfosit oranı, C-reaktif protein, D Dimer, laktat dehidrojenaz (tümü için $p<0,001$), daha düşük bir şiddet skorundan daha yüksek bir skora kademeli olarak artma eğilimindeydi. Youden indeksi kullanılarak hafif ve şiddetli (orta-şiddetli ve şiddetli) şiddet skorunun gruplarının karşılaştırılmasında duyarlılık parametreleri nötrofil/lenfosit oranı için %70,1, D-Dimer için %69,8 ve C-reaktif protein için %68,2 idi (her biri için %95 güven aralığı). Öte yandan CHA₂DS₂-VASc risk skoru (%73,0), laktat dehidrojenaz (%72,1) ileri yaş (%65,0) daha yüksek özgüllük gösteren parametreler (her biri için %95 güven aralığı) olarak bulundu. Tek değişkenli analizlerde önemli ölçüde anlamlı olan 5 değişkenli bir doğrusal regresyon modelinde, istatistiksel olarak anlamlı tek değişken CHA₂DS₂-VASc risk skoru idi.

Sonuç: CHA₂DS₂-VASc risk skoru; asemptomatik veya hafif semptomatik COVID-19 hastalarında bilgisayarlı tomografi tutulum şiddet skorunun tahmin etmede klinisyenlere yardımcı olabilir ve erken dönemde hastaneye yatış planması şansı sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, CHA₂DS₂-VASc, COVID-19, Pnömoni, Tromboz

The Usefulness of CHA₂DS₂-VASc Score to Predict Chest Computed Tomography Involvement in Asymptomatic COVID-19 Patients

Abstract

Objective: The central function of computed tomography in the diagnosis and evaluation of illness severity and outcome is to diagnose and assess the severity of disease and outcome. The goal of this study was to find factors that might help predict the first chest computed tomography severity score for early hospitalization in asymptomatic or minimally symptomatic individuals.

Material and Method: By examining the chest computed tomography severity score in detail, 348 reverse transcription polymerase chain reaction positive patients with computed tomography pictures were split into three groups. The computed tomography severity scores of 1-20, 21-30, and 31-40, respectively, were used to classify mild, moderate-severe, and severe involvement.

Results: Hypertension and vascular disease are linked to greater chest computed tomography severity score ($p<0.001$, for all) with a higher CHA₂DS₂-VASc risk score. From a lower computed tomography severity score to a higher computed tomography severity score, D-Dimer, age, neutrophil-lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase, and C-reactive protein (all $p<0.001$) tend to grow gradually. The neutrophil-lymphocyte ratio (70.1%), D-Dimer (69.8%), and C-reactive protein (68.2%) had greater sensitivity characteristics when compared between moderate and severe chest computed tomography severity score groups, matching to the 95 percent confidence interval for each. On the other hand, the factors with the highest specificity are older age (65.0 percent), lactate dehydrogenase (72.1 percent), and CHA₂DS₂-VASc risk score (73.0 percent) (95 percent confidence interval for each). The CHA₂DS₂-VASc risk score is the sole statistically significant variable, according to a 5-variable linear regression model.

Conclusion: The CHA₂DS₂-VASc risk score may help doctors predict computed tomography severity score in COVID-19 patients who are asymptomatic or minimally symptomatic, allowing for early hospital care.

Keywords: Computed tomography, CHA₂DS₂-VASc, COVID 19, Pneumonia, Thrombosis

* Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Erzurum, ** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara. *** Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul. **** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Erzurum. ***** Kartal Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul. ***** Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Erzurum. ***** Bahçeşehir Üniversitesi Medical Park Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul. ***** Ardahan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Ardahan.
Yazışma Adresi: Semih Kalkan, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Erzurum.
e-posta: semihby1@gmail.com

Geliş Tarihi: 20.02.2022, Revize Tarihi: 12.03.2022, Kabul Tarihi: 28.04.2022

ORCID No: SK: 0000-0002-1107-0296, VG: 0000-0001-9315-7055, AG: 0000-0003-3700-645X, KK: 0000-0002-2851-5263,

MFK: 0000-0003-2646-4981, GT: 0000-0001-5759-0206, SG: 0000-0003-0704-5335, MÖ: 0000-0002-6060-4098

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Kalkan S. Gürler V. Güner A. Kaşalı K. Ketten MF. Tonkay G. Gündüz S. Özkan M. CHA2DS2-VASc Skorunun Asemptomatik COVID-19 Hastalarında Bilgisayarlı Tomografi Tutulum Şiddetini Öngörmeye Yararlılığı. MN Kardiyoloji. 2022;29(2):56-65
	Copyright©:2022 Kalkan ve ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Aralık 2019'da ilk vakanın tespit edilmesinden bu yana yeni tip SARS-CoV-2 virüsü (COVID-19) ile mücadele devam etmekte, yapılan aşılamalara rağmen COVID-19 pandemisi etkisini sürdürmektedir. Torakal bilgisayarlı tomografi (BT), negatif ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) olan hastalarda dahi COVID-19 tanısında öne çıkan bir yöntemdir.¹ Yaygın BT tutulumunun mortalite ve yoğun bakıma yatışla ilişkili olduğu bilinmektedir.² Torakal BT şiddet skoru ise (BT-ŞS) Yang ve ark.³ tarafından tanımlanan, BT'de tutulum şiddetini değerlendirmek için kullanılan nispeten kolay uygulanabilir, yarı nicel bir yöntemdir.

CHA2DS2-VASc risk skoru (RS) [konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş (≥ 75 , 65-74), diabetes mellitus (DM), inme veya geçici iskemik atak, vasküler hastalık, cinsiyet kategorilerinden oluşur] atriyal fibrilasyonda (AF) tromboembolik riski belirlemek için geliştirilmiştir.⁴ Son zamanlarda yapılan çalışmalar CHA2DS2-VASc RS'nin COVID-19 hastalarında mortalite risk değerlendirme ölçeği olarak da kullanılabileceğini ortaya koymuş,⁵ inme ve kadın cinsiyet hariç CHA2DS2-VASc RS'nin diğer bileşenlerinin COVID-19 ile mortalite ilişkisini göstermiştir.⁶⁻⁹ Skorlamadan farklı olarak, sadece erkek cinsiyetin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Ayrıca COVID-19'un mortalite çalışmaları, bazı demografik ve laboratuvar parametrelerin (kronik böbrek hastalığı, artmış nötrofil/lenfosit oranı, laktat dehidrojenaz gibi) hastaneye yatış sırasında tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.⁸⁻¹⁴ Buzlu cam opaklığı (GGO) ve konsolidasyon, BT görüntülemesinde klinik bozulmanın erken belirleyicileridir. Asemptomatik olgularda dahi sinsi bir pnömoni tablosu

gelişip, klinik kötüleşme hızla ortaya çıkabileceğinden¹⁵ COVID-19'lu asemptomatik hastaların surveyansına dikkat etmek gerekir.¹⁶ Bu nedenle günlük pratikte asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda, BT tutulumunu öngörmek gerekebilir. Bu çalışma ile asemptomatik hastalarda erken dönem fırsatçı yatışı planlamak için BT tutulumunu öngörmeye yarayabilecek parametreleri tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu

Geriye dönük olarak dizayn edilen çalışmamıza Ekim 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran toplam 367 COVID-19 hastası dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri: I) Başvuru anında asemptomatik veya hafif semptomatik olması, II) BT'nin COVID-19 ile ilgili endikasyonu olmadan (göğüs röntgeninde saptanan bir anormalliğin değerlendirilmesi, koroner arter hastalığı, aort hastalığı, travma, malignite hastalıklarının değerlendirilmesi vb.) çekilmiş olması, III) Hem nazofarengeal hem de boğaz sürüntüsü kullanılarak tespit edilen RT-PCR pozitifliği olması, IV) Hastanın 18 yaşından büyük olması olarak belirlendi. Edinilmiş ya da kalıtsal immün yetmezliği olan ve taramalarda evre 3-4 malignite saptanan 19 hasta örneklemden çıkarıldı. Tüm BT görüntüleri; beş yıldan fazla deneyime sahip iki radyolog tarafından klinik veriler ve laboratuvar göstergelerinden bağımsız olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri Ulusal Sağlık Veri Tabanı'ndan ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı ve yerel etik kurul tarafından onaylandı (2021/21-208).

Klinik ve laboratuvar değerlendirme: Hastaların demografik verileri ve tıbbi kayıtları incelenerek CHADS₂ RS, CHA₂DS₂-VASc RS literatürde belirtildiği şekilde hesaplandı.^{17,18} Ayrıca puanlama sistemlerine katkı sağlayan parametreler tek tek analiz edildi. Hasta kayıtlarından nötrofil/lenfosit oranı (NLO), C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrojenaz (LDH), kardiyak troponin ve kan üre azotu (BUN) düzeylerini tespit edildi. İskemik inme; fokal serebral, spinal veya retinal enfarktüsün neden olduğu nörolojik disfonksiyon epizodu olarak tanımlandı.¹⁹ Bu embolik olaylar, klinik bulguların varlığında görüntüleme yöntemleriyle (anjyografi veya anjiyografisiz BT, manyetik rezonans görüntüleme) doğrulandı. İnme teşhisi nörolog tarafından yapıldı. Hipertansiyon (HT) tanımı sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanması,²⁰ DM ise açlık kan şekerinin 126 mg/dL'nin üzerinde olması, oral antidiyabetik veya insülin kullanımı olarak tanımlandı.²¹ Konjestif kalp yetmezliği ise Avrupa Kardiyoloji Derneği çalışma grubu tarafından önerildiği şekilde tanımlandı.²¹ Hastaların yukarıda bahsedilen komorborditelerinin tanı yılları ve hastalık süreleri not edildi.

Bilgisayarlı tomografi görüntülerinin değerlendirme: Geriye dönük olarak incelenen torakal BT görüntüleri 64 dedektörlü bir BT tarayıcı (Somatom Sensation 64

Eco; Siemens) kullanılarak yapılmış, tüm hastalar supin pozisyonda çekime alınmış, kontrastlı veya kontrastsız inspiratuar ve ekspiratuar aşamalarda BT görüntüleri elde edilmişti. COVID-19 dışında torakal BT görüntüleme endikasyonu (göğüs röntgeninde saptanan bir anormallüğün değerlendirilmesi, aort hastalığı, travma, malignite hastalıklarının değerlendirilmesi) olan hastalardan tipik COVID-19 tutulumu olanlar seçildi. Ardından tipik COVID-19 tutulumu olan hastalara RT-PCR testi yapıp ve COVID-19 tanısı doğrulanımlar çalışmaya dahil edildi.

Bilgisayarlı tomografi verileri daha önce bahsedilen BT şiddet skoru BT-ŞS ile sınıflandırıldı;³ buzlu cam opaklığı, interstisyel opaklık ve inspiratuar ve ekspiratuar taramalarla elde edilen hava hapsi kriterleri kullanıldı. BT-ŞS; akciğerin 20 bölgesini 0-1-2 noktası olarak ayrı ayrı belirler. Sıfır puan, tutulum olmadığını belirtir; bir puan %50'den az tutulumu açıklar; iki puan %50'den fazla tutulumu tanımlar. Bu skorlamada bir hasta için maksimum puan 40'tır.³ BT-ŞS her bir hasta için belirlendikten sonra, hastalar sırasıyla hafif, orta ve şiddetli (1-20, 21-30 ve 31-40) olmak üzere üç BT-ŞS grubuna ayrıldı (Tablo 1). Bu gruplamada kesim değeri (19,5) daha önce yapılmış bir çalışma göz önünde bulundurularak seçildi.³ Bu radyolojik değerlendirmelere ek olarak tüm hastalarda BT üzerinden çıkan aort çapı ve kardiyotorasik oran belirlendi.

Tablo 1: Bilgisayarlı tomografi tutulumu şiddet skorlarına göre hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişken	Torakal BT-ŞS Grupları				p
	Tüm hastalar (n=348)	1-20 (n=148)	21-30 (n=104)	31-40 (n=96)	
Yaş	66 (22-97)	62 (22-87)	66 (34-97)	71 (22-92)	<0,001
Erkek cinsiyet	174 (50%)	69 (48%)	51 (49%)	54 (55%)	0,38
Hipertansiyon	251 (72%)	90 (60%)	79 (73%)	82 (84%)	<0,001
DM	122 (35%)	44 (30%)	39 (37%)	39 (40%)	0,189
İnme	30 (8%)	8 (5%)	11 (10%)	11 (11%)	0,182
KKY	25 (7%)	8 (5%)	6 (6%)	11 (11%)	0,174
Vasküler hastalık	183 (53%)	58 (39%)	64 (62%)	61 (63%)	<0,001
KOAH	45 (12%)	19 (13%)	13 (13%)	13 (14%)	0,99
KBH	14 (4%)	9 (6%)	3 (2%)	2 (2%)	0,303
Atriyal fibrilasyon	18 (5%)	3 (2%)	7 (7%)	8 (8%)	0,067
RSNA tipik tutulum	283 (81%)	94 (64%)	92 (89%)	97 (100%)	<0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc RS					
0-1	58 (17%)	36 (24%)	13 (12%)	9 (9%)	0,001
2-3	146 (42%)	72 (49%)	43 (42%)	31 (32%)	
4<	144 (41%)	40 (27%)	47 (46%)	57 (59%)	
CHADS ₂ RS					
0-1	173 (50%)	89 (60%)	50 (48%)	34 (35%)	0,001
2-3	156 (45%)	55 (37%)	46 (45%)	55 (57%)	
4	19 (5%)	4 (3%)	7 (7%)	8 (8%)	

BT-ŞS: Bilgisayarlı tomografi tutulumu şiddet skorları, DM: Diabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, RSNA: Kuzey Amerika Radyoloji Derneği, RS: Risk skoru

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi ile Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. İki grup fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T² testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k-samples) testi kullanılarak yapıldı. İki grup fazla bağımlı grup değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda tekrarlanan ölçümler ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Friedman testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher'in kesin testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Ki-kare sonrası post-hoc testler Bonferroni metodu kullanılarak yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası

risk faktörleri kullanılarak gruplar arasındaki tahminci risk faktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Lojistik regresyon modeli sonuçları risk oranı (RO) ve RO'nun %95 güven aralıkları ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

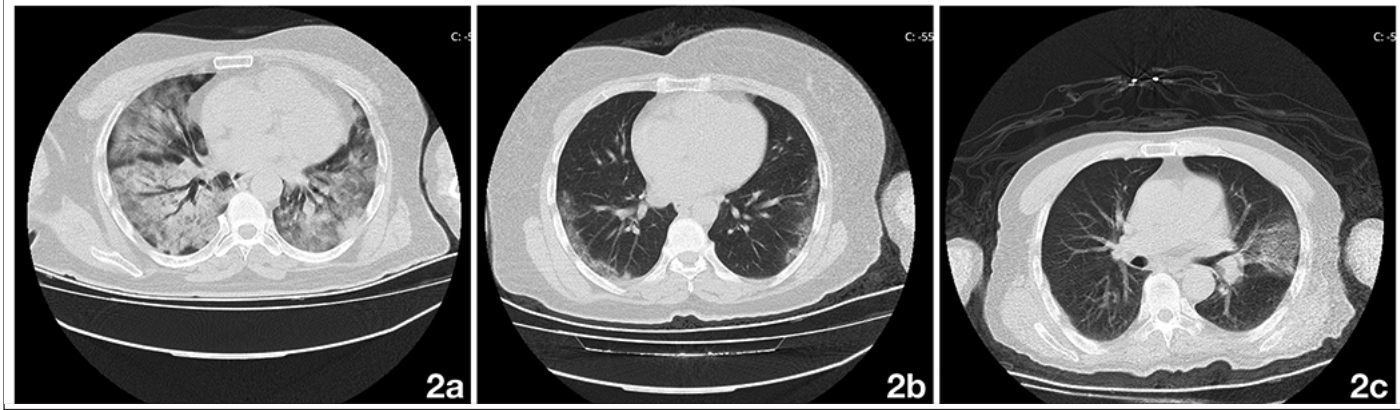
Bulgular

Hasta grubu, Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA) sınıflandırmasında (Şekil 1) tipik ve orta (intermediate) dereceli tutulum gösteren 348 olgudan (ortalama yaş = 66 (22-97) yıl, erkek = 174) oluşuyordu ve 1-20 (hafif) puan alan 148 hasta (%42,6) tespit edildi 104 hasta (%29,8) 21-30 arası (orta-şiddetli), 96 hasta (%27,6) 31-40 arası (şiddetli) olarak değerlendirildi (Şekil 2a-c). Çalışma grubunun BT-ŞS gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar parametreleri tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerde torakal BT-ŞS yüksek CHA₂DS₂-VAsC RS ($p=0,001$) ve CHADS₂ RS ($p=0,003$) ile artma eğiliminde olarak görüldü. Gruplamada CHA₂DS₂-VAsC, CHADS₂ RS toplam puanları; T1= ≤1, T2= 2-3, T3= ≥4 olarak kullanıldı. CHA₂DS₂-VAsC RS'nin parametrelerinden olan HT ve vasküler hastalığın, daha yüksek torakal BT-ŞS'isi ile ilişkili olduğu görüldü ($p < 0,001$, tablo 1). Ayrıca ileri yaş, NLO, CRP, D-dimer, BUN, LDH (tümü için $p < 0,001$) yüksek bir BT-ŞS skoruna doğru kademeli olarak artma eğiliminde idi (Tablo 2).

COVID-19 Pnömonisi Görüntülerinin Sınıflandırılması	Tipik tutulum	- Periferik, bilateral, konsolidasyon veya görünür intralobüler çizgileri (çılgin dökeme) olan veya olmayan GGO* - Konsolidasyon veya görünür intralobüler çizgiler (çılgin dökeme) olan veya olmayan yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı GGO - Ters halo işareti veya diğer organize pnömoni bulguları (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)
	Orta derecede tutulum	Tipik özelliklerin yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: - Konsolidasyonu olan veya olmayan, çok odaklı, yaygın, perihilar veya tek taraflı GGO, belirli bir dağılıma sahip ve yuvarlak değildir veya çevresel değildir. - Yuvarlak ve çevresel olmayan dağılıma sahip birkaç çok küçük GGO
	Atipik tutulum	Tipik özelliklerin olmaması ve aşağıdakilerin varlığı: - GGO'suz izole lobar veya segmental konsolidasyon - Ayrık küçük modüller (merkezci, "tomurcukta ağaç") - Akciğer kavitesi - Plevral efüzyonlu pürüzsüz interlobüler septal kalınlaşma
	Negatif	- Pnömoniyi düşündürecek BT özelliği yok

Şekil 1: COVID-19 ile ilgili bilgisayarlı tomografi bulgularının raporlanmasına ilişkin Kuzey Amerika Radyoloji Derneği Uzlaşma Raporu

* GGO: Buzlu cam opaklığı



Şekil 2a: Kuzey Amerika Radyoloji Derneği sınıflandırmasında tipik tutulumunu gösterir ve bilgisayarlı tomografi tutulumu şiddet skoru 36/40'tır. **2b:** Kuzey Amerika Radyoloji Derneği'nin sınıflandırması tipik görünümünü ancak 8/40'lık düşük şiddet skorunu sunar. **2c:** Tek taraflı tutulumu göstermektedir. Kuzey Amerika Radyoloji Derneği sınıflandırması orta tutulum kategorisinde ve şiddet puanı 5/40'tır.

Tablo 2: Bilgisayarlı tomografi tutulumu şiddet skoruna göre çalışma popülasyonunun biyokimyasal ve sayısal radyolojik özellikleri

Değişken	Torakal BT-ŞS Grupları			p	Post-hoc analiz*
	1-20 (Grup 1, s= 148)	21-30 (Grup 2 s= 104)	31-40 (Grup 3 s= 96)		
Kardiyotorasik oran	0,48 (0,32-0,66)	0,52 (0,34-0,68)	0,54 (0,43-0,63)	0,179	
Aort çapı	34 (22-55)	35 (26-56)	36 (25-45)	0,039	
Hemoglobin (g/dL)	14,2 (5,6-36,80)	13,5 (7,6-18,7)	13,5 (9,2-18,7)	0,073	
Beyaz küre (mm ³)	5,82 (2,22-19,80)	6,18 (2,9-20,84)	6,18 (2,6-35,86)	0,129	
Nötrofil (/mm ³)	3,5 (1,03-18,6)	4,62 (1,28-17,94)	4,13 (1,4-30,86)	0,244	
Lenfosit (/mm ³)	1,37 (0,21-3,44)	1,12 (0,36-3,43)	1,22 (0,2-3,78)	0,128	
NLO	2,61 (0,02-61)	3,99 (0,06-31,11)	7,19 (1,4-73,71)	<0,001	Hepsi
Platelet (/mm ³)	217 (68-469)	196 (13-945)	207 (23-544)	0,138	
CRP (mg/dL)	17,2 (0,5-337,96)	33,85 (0,5-225)	54 (1,2-372)	<0,001	Grup 1-2, 1-3
ESH (mm/h)	20 (2-122)	24 (3-140)	29 (1-105)	0,293	
D-Dimer (ng/mL)	569 (19,25-13283)	733 (104-11049)	882 (190-18906)	<0,001	Grup 1-2, 1-3
Fibrinojen (mg/dL)	473,92 (171-797)	515,42 (218-1002)	480,29 (95-1128)	0,155	
Ferritin (ng/mL)	222,2 (11,6-1650)	289,6 (4-1650)	301,11 (21-3762)	0,142	
Kreatinin (mg/dL)	0,93 (0,3-4,2)	1 (0,5-14)	1 (0,36-4,8)	0,196	
BUN (mg/dL)	17 (6-81)	22 (0,88-131)	28 (12-98)	<0,001	Hepsi
Sodyum (mmol/L)	139,15 (123-149)	138,97 (126-152)	137,84 (126-150)	0,057	
Potasyum (mmol/L)	4,16 (3,2-5,49)	4,23 (2,9-5,44)	4,3 (2,99-5,72)	0,092	
ALT (U/L)	28 (9-187)	25,5 (6-140)	30 (9-319)	0,093	
AST (U/L)	33 (10-336)	34 (11-130)	32 (8-377)	0,218	
Trigliserid (mg/dL)	104,5 (55-358)	120 (45-529)	132 (65-394)	0,276	
pH	7,41 (7,25-7,52)	7,39 (7,25-7,52)	7,4 (7,16-7,49)	0,291	
LDH (U/L)	243 (108-2558)	295,5 (145-881)	383 (154-1105)	<0,001	Hepsi

BT-ŞS: Bilgisayarlı tomografi şiddet skoru, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: Alenin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, pH: Potansiyel hidrojen, LDH: Laktat dehidrojenaz

Youden indeksi kullanılarak hafif ve şiddetli (orta-şiddetli ve şiddetli) torakal BT-ŞS hasta gruplarının karşılaştırılması, duyarlılık açısından bakıldığında NLO'nun %70,1, D-Dimer'in %69,8 ve CRP'nin %68,2 duyarlılığına sahip olduğunu ortaya koydu (her biri için %95 güven

aralığına (GA) karşılık gelir). Öte yandan özgüllük açısından bakıldığında CHA₂DS₂-VASc RS (%73,0), LDH (%72,1) daha ileri yaş (%65,0) özgüllüğe sahipti (her biri için %95 GA). LDH, CRP, NLO, D-Dimer, CHA₂DS₂-VASc RS, yaş ve CHADS₂ RS için eğrinin altındaki alan-

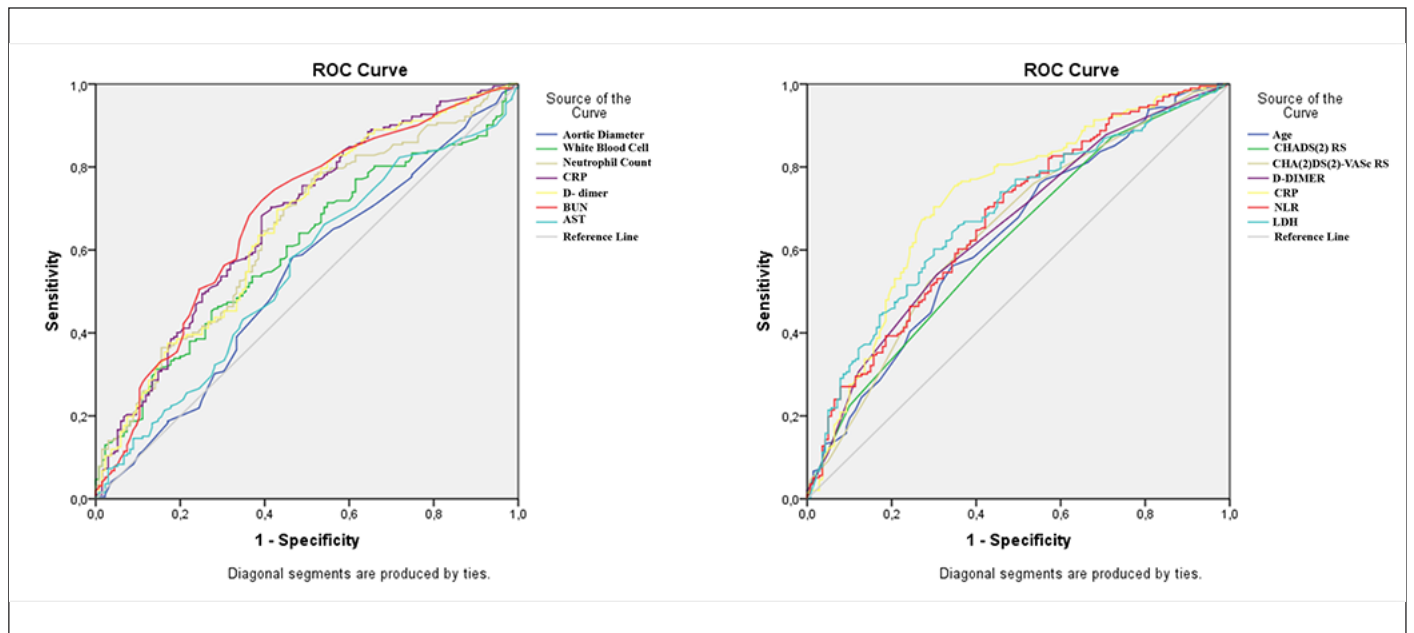
lar (AUC) sırasıyla 0,68, 0,67, 0,67, 0,659, 0,648, 0,63 ve 0,62 idi ($p < 0,001$, tümü için %95 GA, tablo 3). Alıcı çalışma karakteristikleri şekil 3'te gösterilmiştir. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde ise, tek değişkenli analizlerde önemli ölçüde farklı olan CHA₂DS₂-VASc

RS, yaş, LDH, D-Dimer, CRP, NLO değerlendirildi. Regresyon analizi üç adımda uygulandı ve her adımda en düşük p değerine sahip varyantı hariç tutuldu. Tüm aşamalarda, CHA₂DS₂-VASc RS tek anlamlı değişkendi ($p=0,001$) ve RO'su her aşamada en yüksekti (Tablo 4).

Tablo 3: Hafif-orta ve şiddetli göğüs bilgisayarlı tomografi şiddet skoru gruplarını karşılaştıran ROC analizi

Değişken	Torakal BT-ŞS		Torakal BT-ŞS		ROC					
	Ort. ±std	Medyan (min-maks)	ort ±std	Medyan (min-maks)	Sınır Değer	Hassasiyet	Özgüllük	AUC ± Std. sapma	GA %95 (Üst - Alt)	p
CHA ₂ DS ₂ -VASc RS	2,64±1,59	3,00 (0-5)	3,55±1,59	4 (0-8)	3,5	0,518	0,73	0,648±0,03	0,588-0,707	<0,001
CHADS ₂ RS	1,23±1,06	1,00 (0-5)	1,79±1,17	2 (0-5)	1,5	0,579	0,586	0,621±0,03	0,561-0,681	<0,001
Yaş	62,43±12,7	64 (22-92)	68,76±10,6	70 (39-97)	68,5	0,563	0,657	0,633±0,03	0,573-0,693	<0,001
NLO	5,02±7,41	2,61 (0,02-61)	9,41±11,71	4,81 (0,06-73,7)	3,03	0,701	0,579	0,674±0,03	0,616-0,732	<0,001
CRP (mg/dL)	36,01±52,2	17,20 (0,5-337,9)	61,14±65,1	40,3 (0,5-372)	22,2	0,682	0,607	0,674±0,03	0,615-0,734	<0,001
D-Dimer (ng/mL)	876±1437	569 (19-13283)	1507±2382	797,5 (99-18906)	600,5	0,698	0,57	0,659±0,03	0,599-0,720	<0,001
LDH (U/L)	292,7±221	243 (108-2558)	366,4±161	324 (145-1105)	308,5	0,569	0,721	0,684±0,02	0,627-0,741	<0,001

BT-ŞS: Bilgisayarlı tomografi şiddet skoru, ROC: Alıcı işlem karakteristiği, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan, NLO: Nötrofil- lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrojenaz



Şekil 3: Parametrelerin tahmin etme doğruluklarını karşılaştıran ROC analizi

Tablo 4: Çoklu lineer regresyon modellemesi

	Standart sapma	Risk oranı	Güven aralığı %95 (üst ve alt sınır)	p
Model 1				
Yaş	0,014	1,008	0,98-1,037	0,570
NLO	0,017	1,028	0,995-1,063	0,099
D-dimer	-	1	1,000-1,000	0,256
LDH	0,001	1,002	1,000-1,004	0,087
CRP	0,003	1,005	1,000-1,010	0,064
CHA ₂ DS ₂ -VASc RS	0,100	1,244	1,022-1,514	0,03
Sabit	0,819	0,144	-	0,018
Model 2				
NLO	0,017	1,03	0,996-1,064	0,082
D-dimer	-	1	1,000-1,000	0,217
LDH	0,001	1,002	1,000-1,004	0,087
CRP	0,003	1,005	1,000-1,010	0,064
CHA ₂ (2)DS ₂ (2)-VASc RS	0,081	1,287	1,099-1,507	0,002
Sabit	0,387	0,217	-	-
Model 3				
NLO	0,017	1,029	0,995-1,063	0,092
LDH	0,001	1,002	1,000-1,004	0,054
CRP	0,003	1,005	1,000-1,010	0,053
CHA ₂ DS ₂ -VASc RS	0,079	1,315	1,126-1,536	0,001
Sabit	0,389	0,213	-	-

CHA₂DS₂-VASc RS: CHA₂DS₂-VASc risk skoru, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı

Tartışma

Mevcut çalışmanın ana bulgusu; CHA₂DS₂-VASc RS'nin, COVID-19'lu asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda BT-ŞS'yi tahmin etme konusunda ayırt edici olmasıdır. Önceki COVID-19 radyoloji çalışmaları, BT-ŞS ile hastanın komorbidite koşulları ve asemptomatik hastalarda laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde ortaya koymamaktadır. Bu çalışmadaki istatistiksel olarak anlamlı bulgular, günlük pratikte hastaları taramak ve başvuru sırasında ciddi BT tutulumu olabilecek hastaları etkili bir şekilde belirlemek için bir rehber olarak kullanılabilir.

COVID-19 ciddi bir immün reaksiyon ile ilerleyebilen ve ayrıca trombüs yüküne neden olabilen bir hastalıktır. Enfeksiyon, enflamasyon, koagülopati 3'lüsünün etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte SARS-CoV ve EBOLA viral enfeksiyonlarında da benzer durum gözlenmiştir. Bu gibi bir viral enfeksiyon sırasında makrofajlar ve T lenfositlerin aracılık ettiği reaksiyonda, sitokinler ve kemokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-b ve monosit kemoatraktan protein 1) endotel aktivasyonuna sebep olur. Tümör nekroz faktörü (TNF), IL-6 ve IL-1 prokoagülan aktiviteyi güçlendirir. Bu hem trombüs oluşumunu uyarır hem de artan vasküler endo-

tel etkileri nedeniyle geçirgenlik artışına sebep olur. Bunun akciğer endotelindeki yansıması, fibrin artışı ve alveolar hasarla ilişkilidir. Alveolar kollapsa yol açan hiyalin membran birikimi ve mikrovasküler trombüs oluşumu gaz değişimini bozar, bu da akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile sonuçlanır. Sonuç olarak koagülopati gelişimi hastalığın prognozunu olumsuz etkiler. CHA₂DS₂-VASc RS, AF olan veya olmayan hastalarda tromboembolik kaynaklı iskemik inmeyi öngörmektedir ve tedavi kararını şekillendirmektedir.⁴ Aynı rasyonellik- le SARS-CoV-2 ile enfekte CHA₂DS₂-VASc skorlaması görece yüksek olan hastalarda daha etkin bir antikoagülan tedavi başlanması düşünülebilir. CHA₂DS₂-VASc skoru; kullanımının basit olması, başvuru sırasında yapılabilmesi, laboratuvar veya diğer ölçümlere bağlı olmaması gibi avantajları nedeni ile diğer risk sınıflandırmalarına üstünlük sağlar. Skorlama birinci basamak sağlık merkezi koşullarında dahi kolayca uygulanabilir. Ruocco ve ark.'nın⁵ bu konudaki ilk bulguların yer aldığı çalışmasında hastalar CHA₂DS₂-VASc RS'ye göre 4'ten büyük, 2-3 ve 1'den küçük olarak gruplandırılmış ve ilk iki grupta mortalite ve istenmeyen olay sıklığı fazla bulunmuştur. Ancak CHA₂DS₂-VASc skorlaması COVID-19 hastalığı sürecinde gelişecek tromboembolik olayları tahmin etmede yararlı olsa da; akut koroner sen-

drom, akut kalp yetersizliği, miyokardit, aritmi gibi kardiyojenik komplikasyonları öngörmeye yetersizdir.

Koagülopatiyi saptamak için D-Dimer, trombosit sayısı, protrombin zamanı, fibrinojen düzeyi kullanılmaktadır. Artan D-Dimer ve masif fibrin oluşumu; kötü prognoz, uzun süreli mekanik ventilasyon ve ölüm ile ilişkilidir. Stabil izlenen hastalarda gelişen ani kötüleşme COVID-19 sırasında gelişen pıhtılaşma kaskadının tetiklenmesiyle açıklanabilir. Bunu engellemek adına D-Dimer seviyelerinde artış COVID-19 hastaları için antikoagülasyon uygulanması için kullanılabilir. CHA₂DS₂-VASc RS ayrıca SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda D-Dimer ve hs-Troponin artışı ile ilişkilidir.²² COVID-19 erkek cinsiyette daha kötü seyretmektedir.¹⁰ Bu sebeple araştırmacılar CHA₂DS₂-VASc RS bileşenlerinden türetilen M-CHA₂DS₂-VASc RS kullanabilmektedir. Bu skorlamada erkek cinsiyet 1 puan almaktadır. Her iki skorlamanın da mortalite, artmış yoğun bakım ihtiyacını ve uzun yoğun bakım yatış süresini öngördüğü gösterilmiştir.²³ Çalışmamız ise literatürden farklı olarak radyoloji temelli bir çalışmadır ve asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda BT-ŞS skorunun artan CHA₂DS₂-VASc RS ile kademeli olarak arttığını göstermiştir.

Yukarıda da bahsedildiği üzere COVID-19'da kontrolsüz immün tepki, hastalarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve lökositoz, nötrofili, monositoz ve lenfopeni ile ilerler. Son dönemde birkaç araştırmacı, NLO'nun hastalık şiddetini ve ilerlemesini kategorize etmeyi kolaylaştırabileceğini, böylece klinik takipte daha uygun ve bilinçli kararlar verilebileceğini bildirmiştir.²⁴ Bu nedenle lökositoz ve NLO'yu torakal BT-ŞS ile karşılaştırdık. Sonuçlar, NLO'nun BT-ŞS ile korele olduğunu göstermektedir. Ayrıca yukarıda bahsedilen kontrolsüz immün yanıt, hastalarda makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) da neden olabilir. MAS'ın patofizyolojisi tam olarak tanımlanamamıştır ancak MAS'ın çeşitli çalışmalarda ortaya konan birçok farklı parametresi vardır;²⁵ bu parametrelerden LDH ve CRP yüksek BT-ŞS ile ilişkilidir.

Yaşlılık ve HT; COVID-19 hastalarında kötü klinik gidiş ve mortalite ile ilişkilidir^{6,10} ve vasküler hastalıklardan biri olan koroner arter hastalığı ile de COVID-19 hastalarında mortalite artmaktadır.⁹ Çalışmamızda aort aterom plakları, karotis arter stenozu, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı plakları gibi vasküler hastalıkları olan hastalarda daha şiddetli BT tutulumu görülmüştür. CHA₂DS₂-VASc skorlama sisteminin unsurları olan ileri yaş, vasküler hastalık ve hipertansiyon, ar-

tan BT-ŞS skorunu öngörmektedir. Literatür gözden geçirildiğinde; bir çalışmada⁸ KBH'nin COVID-19 hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ancak çalışmamızda KBH ile göğüs BT-ŞS arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır.

Yang ve arkadaşları;³ COVID-19 hastalarında hızlı ve objektif değerlendirme için BT-ŞS skorlama sistemini tasarlamıştır. Kolombiya ve ark.² ise yakın zamanda BT tutulum seviyesinin klinik sonuç ve mortaliteyi gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Ancak çalışmamızdaki gibi geniş bir örneklem ve değişken büyüklük kullanılarak BT'de tutulum derecesini öngören parametreleri araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarında asemptomatik olgularda da pnömoni olabileceği, klinik kötüleşmenin hızla ortaya çıkabileceği bilinmektedir.¹⁶ Öte yandan, önceki COVID-19 radyoloji çalışmaları, BT tutulum şiddeti ile hastanın komorbidite koşulları, klinik skorlama sistemleri ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde ortaya koymamaktadır. Bu çalışmadaki istatistiksel olarak anlamlı bulgular, hastaları taramak ve günlük pratikte başvuru sırasında ciddi BT tutulumu olabilecek hastaları etkili ve doğru bir şekilde belirlemek için bir rehber olarak kullanılabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu, asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda BT tutulum şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olabilecek komorbidite koşulları veya ölçekleri, radyolojik ve biyokimyasal özelliklerin ilk kapsamlı analizidir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Geriye dönük olarak tasarlanan bir çalışma olması ve nispeten küçük bir hasta popülasyonunu içermesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca semptomların başlangıcı ile hastaneye yatış arasındaki zaman aralığının belirsiz olması ve hastaların mortalitesi ve uzun süreli takibi hakkında bilgi içermemesi de kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak; CHA₂DS₂-VASc RS, asemptomatik veya hafif semptomatik COVID-19 hastalarında BT-ŞS'yi tahmin etmede klinisyenlere yol gösterip; asemptomatik PCR pozitif hastalarda erken dönemde görüntüleme incelemesi yapmaya ve hastaneye yatışını planlamaya yardımcı olabilir. Günlük pratikte hastaları taramak ve başvuru sırasında ciddi BT tutulumu olabilecek hastaları etkili bir şekilde belirlemek için bir rehber olarak kullanılabilir. Ancak bulgularımızın daha büyük çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.
Yazarların çalışmaya katkıları: SK: Fikir ve kavram, tasarlama, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazımı.

VG: Fikir ve kavram. AG: Eleştirel inceleme. KK: Analiz ve yorum. MFK: Veri toplama ve işleme. GT: Veri toplama ve işleme. SG: Denetleme ve danışmanlık. MÖ: Denetleme ve danışmanlık.

Kaynaklar

1. Li Y. and Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. Am J Roentgenol. 2020;214(6):1280-6.
2. Colombi D. Bodini FC. Petrini M. et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. Radiology. 2020;296(2):E86-E96.
3. Ran Y. Xiang L. Huan L. et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2):e200047. doi.org/10.1148/ryct.2020200047.
4. Hindricks G. Potpara T. Dagres N. et al. ESC Scientific Document Group; 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5): 373-498.
5. Ruocco G. McCullough PA. Tecson KM. et al. Mortality Risk Assessment Using CHA(2)DS(2)-VASc Scores in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 Infection. Am J Cardiol. 2020;137:111-7.
6. Lipi G. Wong J. Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Polish Arc Intern Med. 2020;130(4):304-9.
7. Huang I. Lim MA. Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):395-403.
8. Ssentongo P. Ssentongo AE. Heilbrunn ES. Ba DM. Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(8):e0238215.
9. Mandeep RM. Sapan SD. SreyRam K. Timothy DH. Amit NP. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. N Engl J Med. 2020;382:e102.
10. Palaiodimos L. Kokkinidis DG. Li W. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabolism. 2020;108:154262.
11. Tao G. Yongzhen F. Ming C. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5(7): 811-18. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
12. Yuwei L. Xuebei D. Jing C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infection. 2020;81(1):e6-e12.
13. Yuan Y. Sun C. Tang X. et al. Development and Validation of a Prognostic Risk Score System for COVID-19 Inpatients: A Multi-Center Retrospective Study in China. Engineering (Beijing). 2022;8:116-21. doi:10.1016/j.eng.2020.10.013.
14. Cheng A. Hu L. Wang Y. et al. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(3):106110.
15. Cecconi M. Piovani D. Brunetta E. et al. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. J Clin Med. 2020;9(5):1548.
16. Meng H. Xiong R. He R. Lin W. et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. J Infect. 2020;81(1):33-9.
17. Gage BF. Waterman AD. Shannon W. Boechler M. Rich MW. Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001;285(22):2864-70.
18. Nielsen PB. Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. Thromb Haemost. 2020;120(6):894-8.
19. Powers WJ. Rabinstein AA. Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.
20. Williams B. Mancia G. Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041.

21. Ponikowski P. Voors AA. Anker SD. et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
 22. Arcari L. Luciani M. Cacciotti L. et al. CHA₂DS₂-VAsC score in patients with COVID-19 pneumonia and its relationship with biomarkers of thrombosis, inflammation and myocardial injury. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021;33(3):188-192.
 23. Gunduz R. Yildiz BS. Ozdemir IH. et al. CHA₂DS₂-VAsC score and modified CHA₂DS₂-VAsC score can predict mortality and intensive care unit hospitalization in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):914-24.
 24. Bg S. Gosavi S. Ananda Rao A. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, and Platelet-to-Lymphocyte Ratios: Prognostic Significance in COVID-19. *Cureus*. 2021;13:e12622.
 25. McGonagle D. Sharif K. O'Regan A. Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537.
-