

COVID-19 Yoğun Bakım Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyinin Solunum Yetmezliğinin Ciddiyeti ve Mortalite Üzerine Etkisi

Effect of Serum Uric Acid Level on Severity of Respiratory Failure and Mortality in COVID-19 Critical Patients

Ümmügülsüm Gaygısız, Lale Karabıyık

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19)'un klinik şiddeti ve mortalitesini tahmin etmede C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, d-dimer gibi rutin laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır. Bu parametrelerin sınırlı spesifiteleri ve hastalar arasındaki değişkenliği nedeniyle daha spesifik parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Ürik asit düzeyleri ile COVID-19'un ciddiyeti ve mortalitesi arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takibinin ilk 10 gününde yapılan günlük serum ürik asit ölçümleriyle invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı ve mortalite arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Etik komite onayı alınarak, YBÜ hasta kayıtları ve bilgisayarlı rutin laboratuvar verileri aracılığıyla uygun olan 151 hasta tarandı. Hastaneye ilk başvuruda ve YBÜ'de ilk 10 gündeki serum ürik asit ölçümleri, demografik ve klinik özellikleri, IMV ihtiyaçları ve mortaliteleri retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Yapılan analizde, IMV %60,3 ve mortalite %53,6 oranındaydı. Hastaneye ilk yatış anında ve yoğun bakım takibinde ölçülen ürik asit düzeyleri ile IMV ihtiyacı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ölen ve yaşayan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada; ölen grupta yoğun bakım 3. ve 4. gün ürik asit değerlerinin yaşayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.037$).

Sonuç: Yoğun bakım ünitesine yatışı gerektiren COVID-19 hastalarında ürik asit düzeylerinde 3. ve 4. günlerde görülen yükselme mortalite tahmininde anlamlı gibi görünmektedir. Bu grup hastaların YBÜ izleminde serum ürik asit düzeyi prognoz tayininde yararlı bir parametre olabilir.

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım, ürik asit, COVID 19, mortalite, mekanik ventilasyon

ABSTRACT

Objective: Routine laboratory parameters such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin, ferritin, d-dimer are used to estimate the clinical severity and mortality of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Because of the limited specificity of these parameters and their variability between patients, more specific parameters are needed. It is thought that there may be a relationship between uric acid levels and the severity and mortality of COVID-19. In this study, we aimed to retrospectively investigate the relationship between daily serum uric acid measurements in the first 10 days of follow-up in the intensive care unit (ICU) and the need for invasive mechanical ventilation (IMV) and mortality.

Methods: With the approval of the ethics committee, 151 eligible patients were screened through the ICU patient records and routine laboratory data on the computer. Serum uric acid measurements, demographic and clinical characteristics, IMV needs and mortality rates at the first admission to the hospital and in the first 10 days in the ICU were recorded retrospectively.

Results: In the analysis, rate of IMV was 60.3% and mortality was 53.6%. No significant correlation was found between the uric acid levels measured at the time of first hospitalization and in the ICU follow-up and the need for IMV. In the comparison between deceased and survived patient groups; the uric acid levels were found to be higher on the 3rd and 4th days of the ICU in the deceased group than in the survivors ($p=0.023$, $p=0.037$, respectively).

Conclusion: The increase in uric acid levels on the 3rd and 4th days in COVID-19 patients requiring ICU admission seems to be significant in the estimation of mortality. Serum uric acid level can be a useful parameter in determining the prognosis in the ICU follow-up of this group patients.



Keywords: Intensive care, uric acid, COVID 19, mortality, mechanical ventilation

Geliş tarihi/Received : 16.06.2023

Kabul tarihi/Accepted : 12.07.2023

Yayın tarihi : 31.07.2023

*Yazışma adresi: Ümmügülsüm Gaygısız • gulumgay@yahoo.com

Ümmügülsüm Gaygısız  0000-0002-6472-9429 / Lale Karabıyık  0000-0002-6009-8324

Atf: Gaygısız Ü, Karabıyık L. COVID-19 yoğun bakım hastalarında serum ürik asit düzeyinin solunum yetmezliğinin ciddiyeti ve mortalite üzerine etkisi. JARSS 2023;31(3):210-216.



Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virüsü tarafından oluşturulan ve dünya çapında meydana getirdiği pandemiyle ciddi sonuçlara yol açan önemli bir hastalıktır. Tüm dünyada, Nisan-2023 itibarıyla 81.538.409 vaka ve 1.021.826 ölüm sayılarına ulaşılmıştır (1). Coronavirus hastalığı 2019, primer olarak solunum yolunu etkilemekte, asemptomatik enfeksiyondan, ağır pnömoni ve ciddi solunum yetmezliğine uzanan klinik tablolara neden olmaktadır (2-4). Coronavirus hastalığı 2019'lu hastalar; iyileşme, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ve ölüm dahil olmak üzere farklı prognozlarla karşımıza çıkar.

Kritik hastalık gelişecek COVID-19 hastalarının erken tespiti, pandemi süresince ulaşılmaya çalışılan önemli hedeflerden biri olmuştur (5). Pek çok çalışma yaş, cinsiyet, biyokimyasal, hematolojik parametreler, Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulguları gibi verilerin tanı koyma ve prognoz tayinindeki önemini araştırmıştır (6,7). Hastalık ciddiyetini ve mortaliteyi tahmin etmede C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), ferritin, d-dimer, laktat dehidrogenaz (LDH), lenfosit ve trombosit sayısı gibi rutin laboratuvarında kolayca çalışılan parametreler sıklıkla kullanılmıştır (4,6,8). Tüm bu bahsedilen parametrelerin sınırlı özgüllükleri ve hastalar arasındaki değişkenliği nedeniyle daha özgül parametrelerin elde edilmesi için hâlâ çalışılmaktadır. Bu parametrelerden biri olma potansiyeliyle serum ürik asit düzeyleri ile COVID-19'un ciddiyeti arasında ilişki varlığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (9-13).

Ürik asit esas olarak karaciğerde, bağırsaklarda ve vasküler endotelyumda ekzojen bir pürin havuzunun son ürünü olarak ve aynı zamanda endojen, hasarlı, ölmekte olan ve ölü hücrelerden sentezlenir, bu sayede nükleik asitler, adenin ve guanin ürik aside parçalanır. Bu duruma zıt olarak yine ürik asit, plazmada baskın bir antioksidandır ve tip 2 bağışıklık yanıtının indüklenmesi için gereklidir. Bu özellikleriyle nörolojik ve enfeksiyöz hastalıklarda koruyucu bir rolü de vardır (14). Coronavirus hastalığı 2019 hastalarında gastrointestinal sistem (GİS) ve renal sisteme ait semptom ve bulgular sıklıktır. Hatta renal fonksiyon bozuklukları mortalite ile ilişkili bulunmuştur (15,16). Coronavirus hastalığı 2019'da virüsün hedef bölgelerdir. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, ürik asit metabolizmasını ve serum ürik asit serum düzeylerini etkilemesi olasılığı mevcuttur. Ayrıca hiperüriseminin, solunum yolu hastalıklarında hipoksi ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (17). Önceki raporlar, yüksek serum ürik asit seviyeleri ile COVID-19 şiddeti, özellikle mortalite veya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) kullanma oranı arasında bir ilişki tanımlamıştır (9,10). Diğer yandan bazı araştırmacılar, serum ürik asit seviyelerinin düşük olması ile de COVID-19 şiddeti arasında bir ilişki varlığını bildirmişlerdir (11,18). Bazı

çalışmalar ise, serum ürik asit seviyeleriyle hastalığın şiddeti ve mortalite arasında U şeklinde bir ilişki olabileceğini göstermiştir (19,20). Sonuçta COVID-19 şiddeti ile serum ürik asit seviyeleri arasındaki kesin ilişki bilinmemektedir.

Coronavirus hastalığı 2019 olgularında ürik asit düzeylerinin prognostik önemini araştıran çalışmaların çoğu hastaneye başvuru sırasında veya servis hastalarından alınan örneklerde çalışılmıştır (20, 21). Yoğun bakım izlem sürecinde yapılan ölçümlerle gerçekleştirilen çalışma sayısı azdır (11). Biz yoğun bakıma kabul edilen kritik COVID-19 hastalarında serum ürik asit düzeyleri ile İMV gereksinimi ve mortalite arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komisyonu'ndan onam alındıktan sonra (12.06.2023 E.677806) bu çalışma başlatıldı. Hastanemiz COVID-19 YBÜ'lerinde, tüm tanı ve tedavi protokolleri T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Yönetim Kılavuzu'na göre uygulanmakta olup, Mart 2020 ile Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 YBÜ'lerde izlenen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya ≥ 18 yaş COVID-19 tanısı almış, YBÜ'de takip edilen erişkin hastalar dahil edilirken, tıbbi kayıtları eksik olanlar, bilinen gut, hiperparatiroidizm, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği tanısı, böbrek transplantasyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm veriler; yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, laboratuvar bulguları, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorları bilgisayardaki hastane tıbbi kayıtları ve yoğun bakım hemşire gözlemlerinin incelenmesi ile elde edildi.

Coronavirus hastalığı 2019 YBÜ'lerinde serum ürik asit düzeyleri yoğun bakım rutin günlük kan tetkikleri içinde yer almakta olup, yoğun bakım takip süresince (uzun yatan hastalar için ilk 10 gün içinde) yapılan ürik asit ölçümleri kaydedildi. Aynı zamanda yoğun bakıma kabulde (1. gün) lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısı, CRP, PCT, LDH, ferritin ve D-dimer düzeyleri, APACHE II ve SOFA skorları kaydedildi. Hastaların izleminde gelişen İMV ihtiyacı ve yoğun bakımdan çıkış şekli "ölenler" ve "sağ kalanlar" şeklinde kaydedildi. Hastaneye ilk başvuru günüyle hastaneden çıkışta (uzun yatışlarda 10. gün) ölçülen ürik asit düzeyleri arasındaki fark hesaplanarak kaydedildi. Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra ilk 10 günde ardışık günlük serum ürik asit ölçümlerinin, İMV ihtiyacı ve mortaliteyi tahmin etmedeki rolü mevcut veriler aracılığıyla analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler, Mac OS X için IBM SPSS Statistics, sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) ile analiz edildi. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi, histogram ve Q-Q grafikleri ile belirlenirken, hastaların kategorik değerleri için Ki-kare

testi, parametrik olmayan değerler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada toplam 151 COVID-19 yoğun bakım hastasının verisi tarandı. Doksan bir hastada IMV ihtiyacı olduğu (%60,3) ve 81 hastanın mortal sonuçlandığı (%53,6) saptandı. Hasta-

ların 92'si (%60,9) erkek, median yaş 67 (57-76) idi. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma kabulde bakılan COVID-19 prognostik belirteçleri (lökosit, lenfosit sayısı, CRP, PCT, LDH, ferritin, D-dimer) ve renal fonksiyon testlerine ait veriler ve komorbiditeler Tablo I'de gösterildi. Yoğun bakım ünitesine kabulden itibaren günlük olarak ölçülen ürik asit medyan değerleri (min-maks) ise Tablo II'de gösterildi.

Tablo I: COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi Hasta Özellikleri

	Tüm hastalar n=151	IMV ¹ yok (n=57)	IMV var (n=94)	p	Ölenler (n=81)	Sağ kalanlar (n=70)	p
Yaş*	67 (57-76)	64,0 (56,0-75,0)	68,5 (60,7-77,0)	0,111	68 (25-97)	65 (18-92)	0,256
Erkek n (%)	92 (60,9)	36 (63,2)	56 (59,6)	0,662	48 (%59,3)	44 (%62,9)	0,651
Komorbid Hastalıklar n (%)							
Kronik kalp hastalığı	18 (11,9)	9 (15,8)	9 (9,6)	0,253	6	12	0,066
Serebrovasküler Hastalık	14 (9,3)	2 (3,5)	12 (12,8)	0,042	10	4	0,161
Demans	12 (7,9)	3 (5,3)	9 (9,6)	0,329	8	3	0,210
Kronik Pulmoner Hastalık	22 (14,6)	8 (14,0)	14 (14,9)	0,885	8	14	0,079
Kronik Karaciğer Hastalığı	9 (6,0)	5 (8,8)	4 (4,3)	0,264	4	5	0,569
Kronik Böbrek Hastalığı	18 (11,9)	9 (15,8)	9 (9,6)	0,253	8	10	0,404
Diyabetes Mellitus	54 (35,8)	20 (35,1)	34 (36,2)	0,893	26	28	0,312
Onkolojik Malignite	35 (23,2)	8 (14,0)	27 (28,7)	0,038 *	26	9	0,005**
Hematolojik Malignite	13 (8,6)	2 (3,5)	11 (11,7)	0,064	10	3	0,078
Hipertansiyon	86 (57,6)	33 (57,9)	54 (57,4)	0,957	44	43	0,378
YBÜ² Kabulde Hastalık Ciddiyeti Skorları							
APACHE II ^{3*}	16 (2-48)	12,5 (2-24)	19 (5-48)	<0,001**	19 (5-48)	13 (2-42)	0,000**
SOFA ^{4*}	4 (0-18)	3 (0-18)	5 (0-18)	<0,001**	5 (0-18)	3 (0-17)	0,000**
YBÜ Kabulde COVID-19 Prognostik Belirteçler, Böbrek Fonksiyonları ve Ürik Asit Düzeyleri							
Lökosit sayısı* ($10^3 \mu\text{L}^{-1}$)	8600 (5900-12914)	8050 (1400-19670)	9170 (310-30380)	0,144	9170 (600-28600)	8150 (310-30380)	0,188
Nötrofil sayısı* ($10^3 \mu\text{L}^{-1}$)	7200 (4400-11000)	6900 (600-17290)	7225 (10-26370)	0,396	7325 (330-23400)	6900 (10-26370)	0,375
Lenfosit sayısı* ($10^3 \mu\text{L}^{-1}$)	630 (370-1090)	700 (110-2600)	600 (0-4500)	0,229	600 (0-4500)	700 (110-2600)	0,203
D-dimer* (ng mL ⁻¹)	1,79 (0,97-4,52)	1,32 (0,26-92)	2,1 (0,2-277)	0,195	2,1 (0,2-277)	1,44 (0,26-207)	0,338
Ferritin* (ng mL ⁻¹)	415,5 (192,2-925,5)	343 (7-1744)	513 (25-2307)	0,018**	549 (35-9463)	336 (7-23070)	0,004**
LDH ^{5*} (U L ⁻¹)	435 (312-610)	384 (111-991)	499 (182-7921)	0,010**	509 (190-7921)	111 (2269)	0,002**
CRP ^{6*} (mg L ⁻¹)	101,5 (52-177,8)	79 (2-460)	112 (1-780)	0,012**	114,5(1-780)	79,3 (2-460)	0,006**
Prokalsitonin* (ng mL ⁻¹)	0,3 (0,11-1,15)	0,14 (0,02-248)	0,67 (0,01-171)	<0,001**	0,83 (0,01-171)	0,15 (0,02-248)	0,000**
BUN ^{7*} (mg dL ⁻¹)	28 (6-139)	23 (6-99)	34,5 (6,3-139)	0,002**	35,5 (6,3-139)	24,2 (6-99)	0,001**
Kreatinin* (mg dL ⁻¹)	1,0 (0,28-12,9)	0,89 (0,28-6,31)	1,14 (0,40-12,9)	0,186	1,26 (048-12,9)	0,8 (0,28-6,3)	0,007**
Ürik Asit-Hastaneye* ilk başvuru günü (mg dL ⁻¹)	5,5 (1,2-18,8)	5,6 (1,7-14,8)	5,5 (1,2-18,8)	0,891	5,5 (1,2-18,8)	5,4 (1,2-12,2)	0,670
Ürik Asit-YBÜ 1. gün (mg dL ⁻¹)	5,5 (3,6-7,6)	5,4 (1,2-12,2)	5,9 (1,1-18,8)	0,387	5,9 (1,1-18,8)	5,3 (1,2-12,2)	0,233

*median (min-maks), ** $p < 0,05$. ¹IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, ²YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ³APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, ⁴SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, ⁵LDH: Laktat dehidrogenaz, ⁶CRP: C Reaktif Protein, ⁷BUN: Kan üre nitrojeni.

Tablo II: Yoğun Bakım Ünitesi İnvaziv Mekanik Ventilasyon İhtiyacına Göre Günlük Ürik Asit Düzeyleri ve Mortalite Durumu

Ürik Asit Düzeyi (mg dL ⁻¹)	IMV ¹ var* (n=57)	IMV yok* (n=94)	p	Ölenler* (n=81)	Sağ kalanlar* (n=70)	p
1. Gün	5,4 (1,2-12,2)	5,9 (1,1-18,8)	0,387	5,9 (1,1-18,8)	5,3 (1,2-12,2)	0,233
2. Gün	5,0 (1,1-12,0)	5,3 (1,3-16,7)	0,265	5,3 (1,4-16,7)	4,95 (1,1-12,0)	0,127
3. Gün	4,5 (1,2-11,7)	4,96 (1,0-16,4)	0,240	5,1 (1,3-16,4)	4,25 (1,0-11,7)	0,023 **
4. Gün	4,2 (0,9-12,3)	5,1 (1,2-12,4)	0,482	5,35 (1,2-12,4)	4,0 (0,9-12,3)	0,037 **
5. Gün	4,5 (1,2-12,3)	4,9 (1,2-11,9)	0,693	5,0 (1,2-11,9)	4,2 (1,2-12,3)	0,324
6. Gün	5,0 (1,7-12,4)	4,7 (1,1-12,1)	0,905	5,1 (1,1-12,1)	4,3 (1,7-12,4)	0,534
7. Gün	4,6 (1,5-11,7)	4,8 (1,0-11,2)	0,988	4,85 (1,0-11,2)	4,1 (1,5-11,7)	0,549
8. Gün	4,6 (2,2-10,9)	4,9 (0,9-12,0)	0,887	4,95 (0,9-12,0)	4,6 (1,7-10,9)	0,825
9. Gün	3,7 (2,1-9,7)	4,9 (1,5-11,7)	0,150	4,5 (1,5-11,7)	4,0 (1,9-9,7)	0,207
10. Gün	3,9 (2,2-9,5)	5 (1,7-12)	0,153	5,0 (1,7-12,0)	3,9 (2,2-9,5)	0,071
Hastaneye ilk başvuru günü ürik asit düzeyi	5,5 (1,2-18,8)	5,6 (1,7-14,8)	0,891	5,5 (1,2-18,8)	5,4 (1,2-12,2)	0,670
Hastane başvurusu ile YBÜ ² ilk gün ürik asit düzeyleri arasındaki fark	0,0 (-5,2-6,1)	0,0 (-4,5-6,6)	0,122	0,0 (-5,2-6,0)	0,0 (-4,5-6,0)	0,189

*median (min-maks), **p <0,05, ¹IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, ²YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

En sık karşılaşılan komorbid hastalıklar; 86 hastada hipertansiyon (%57,6) ve 54 hastada diabetes mellitus (%35,8) idi. Hastalık ciddiyeti değerlendirilmesi için kabulde bakılan skorlar; APACHE II: 16 (2-48) ve SOFA: 5 (0-18) idi. Ölçülen ürik asit düzeyinin medyan değeri yoğun bakım yatışının 1. gününde 5,5 (3,6-7,6) ve hastaneye ilk başvuru anında 5,5 (1,2-18,8) idi (Tablo I).

Yoğun bakımın 1. gününde bakılan verilerle (APACHE II, SOFA skoru, lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, CRP, PCT, LDH, ferritin, D-dimer, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, serum ürik asit düzeyi) IMV tedavisi ihtiyacı ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran analizde, IMV uygulanan ve ölen hasta gruplarında, APACHE II, SOFA skoru, ferritin, LDH, CRP, PCT, BUN değerleri istatistiksel olarak anlamlı parametreler olarak saptanmıştır (p<0.05). Kreatinin değerleri ise, ölen hasta grubunda anlamlı yüksek bulunurken IMV uygulanan grupta anlamlı bir yükseklik oluşturmamıştır (Tablo I).

Günlük ürik asit değerlerinin analizinde; hastaneye ilk başvuru anında ve yoğun bakım takibi boyunca (uzun yatan hastalarda ilk 10 gün) bakılan ürik asit düzeyleri IMV uygulanan grupta anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Ölen ve sağ kalan hasta grupları karşılaştırıldığında ise YBÜ yatışının 3. ve 4. günündeki ürik asit değerleri yaşayan hastalara göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,023, p=0,037) (Tablo II).

Hastane başvurusu ile YBÜ ilk gün ürik asit düzeyleri arasındaki fark değerlendirildiğinde ise; IMV ihtiyacı göstermeyen hastalar ile IMV ihtiyacı gösteren hastalar arasında ve sağ kalan hastalar ile ölen hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo II).

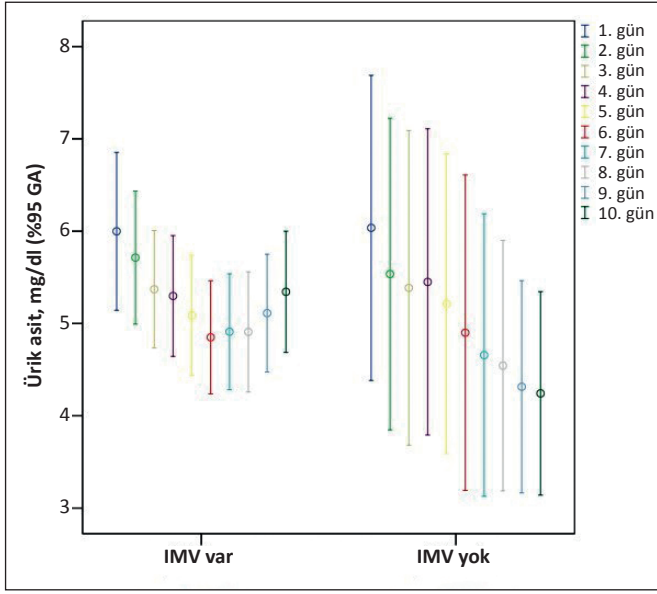
Yoğun bakım ünitesi ilk 10 gün ürik asit düzeylerinin seyri ile IMV ilişkisi Şekil-1'de, mortalite ilişkisi Şekil 2'de sunulmuştur.

İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı göstermeyen hastalarda ürik asit düzeylerinin doğrusal bir şekilde azalma eğilimi gösterdiği, IMV ihtiyacı olan hastalarda ise ürik asit düzeylerinin bu gruba göre her ne kadar istatistiksel anlamlılık olmasa da yüksek kaldığı ve kendi içinde U şeklinde günlük değişim gösterdiği görülmüştür (Şekil 1).

Sağ kalan hastalarda ürik asit düzeylerinin doğrusal bir şekilde azalma eğilimi gösterdiği, ölen hastalarda ise ürik asit düzeylerinin sağ kalan gruba göre, özellikle 3 ve 4. günlerinde istatistiksel anlamlı olmak üzere, yüksek kaldığı ve kendi içinde U şeklinde günlük değişim gösterdiği görülmüştür (Şekil 1).

TARTIŞMA

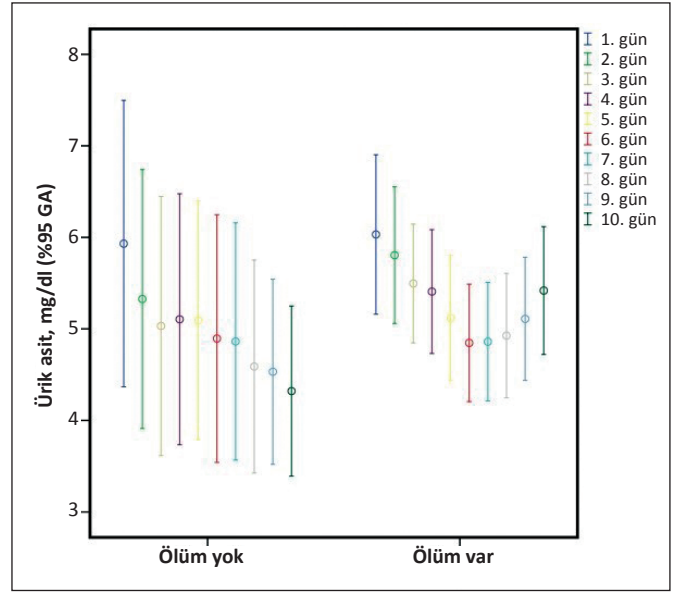
Çalışmamızda COVID-19'lu hastaların yoğun bakım takibinde 10 günlük sürede günlük ürik asit düzeylerindeki değişimin prognostik önemi araştırılmıştır. Ürik asit düzeyleri IMV uygulanan ve uygulanmayan hasta grupları arasında önemli farklılık göstermemiş olup, ölen hasta grubunda ise yoğun bakım yatışının 3. ve 4. günlerinde yaşayanlara göre daha yüksek seyretmiştir. Coronavirus hastalığı 2019 hastalarında ürik asit düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda, genellikle hastane başvurusu sırasında bakılan ürik asit düzeylerinin; mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve MV gereksinimini öngörme gücü değerlendirilmiştir (10,12,20,21). Bizim çalışmamızda ise yoğun bakım izlemi sırasında özellikle ilk 10 günlük sürede ürik asit seyri araştırılmıştır.



Şekil 1: Yoğun bakım ünitesi ilk 10 gün ürik asit düzeylerinin seyri ile IMV ihtiyacı arasındaki ilişki.

Çalışmaların bir kısmında yüksek ürik asit düzeyleri prognostik bir belirteç olarak saptanırken (10,22), bir kısmında ürik asit düzeylerinin düşük olması anlamlı bulunmuştur (11,12,23). Serum ürik asit seviyeleriyle hastalık şiddeti ve mortalitesi arasında U şeklinde bir ilişki olabileceği de gösterilmiştir (21). Hem düşük hem de yüksek ürik asit seviyeleriyle COVID-19 şiddeti arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir.

Ürik asit, purin metabolizmasının bir ürünü olup, serum ürik asit düzeyleri, ürik asitin üretim ve atılımı arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Doku hasarı hücre içinde depolanan ürik asitin hücre dışına salınımına ve dolayısıyla hiperürisemiye neden olmaktadır (14,24). Şiddetli COVID-19, oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, renin-angiotensin-aldosteron sistem aktivasyonu ve insülin direnci dahil olmak üzere çok sayıda patofizyolojik etkiye neden olur (25-27). Ağır COVID-19 olgularında var olan bu yüksek inflamasyona, artmış serum ürik asit düzeylerinin eşlik etmesi beklenir. Nitekim yüksek serum ürik asit düzeylerinin artmış mortaliteyle birlikteliğini gösteren çalışmalar bu durumu desteklemektedir (9,10,22). Diğer yandan böbrek, toplam vücut ürik asidinin çoğunu attığı için dolaşımdaki ürik asit düzeylerinin önemli bir düzenleyicisidir (28). Serum ürik asidi, böbrek proksimal tübüllerinde karmaşık bir yeniden emilim ve sekresyon dengesiyle vücuttan uzaklaştırılır (29). Viral enfeksiyonlarda proksimal tübülde yer alan ürik asit taşıyıcılarında ve tübüler geri emilimde azalma olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (30). Ürik asit üretimi ve atılımı arasındaki bu dengenin bozulması sonucunda COVID-19 hastalarında hipoürisemi varlığı da beklenen bir tablodur. Dufour ve arkadaşları, ürik asit düzeyi düşük (<2,5 mg/dL) COVID-19 olgularının hastaneye ilk başvuru



Şekil 2: Yoğun bakım ünitesi ilk 10 gün ürik asit düzeylerinin seyri ile mortalite arasındaki ilişki.

ru günü ve COVID-19 öncesi dönemdeki ürik asit düzeylerini araştırmışlar ve COVID-19 öncesi dönemde ürik asit düşüklüğü %0,8 oranında iken COVID-19 tanısıyla birlikte %6,8 olarak yüksek saptanmıştır. Bu da ürik asit metabolizmasında COVID-19 varlığında gelişen bozukluğu desteklemektedir (11). Bizim çalışmamızda hastaneye ilk başvuru gününde bakılmış olan serum ürik asit düzeyleri ile yoğun bakım 1. gününde bakılan ürik asit düzeyleri arasındaki farkın, mortalite ve IMV gereksinimiyle ilişkisi gösterilemedi.

Coronavirus hastalığı 2019 olgularında serum ürik asit değerlerinin düşük olması ile ağır hastalık, IMV ihtiyacı, mortalite birlikteliğini gösteren çalışmalarda hipoüriseminin kötü prognoza neden olabileceği vurgulanmıştır (11,12,23). Bu mekanizmalardan biri ürik asitin anti-oksidan özelliğiyle ilgilidir (29). Ürik asit düşüklüğünde bu antioksidan etki zayıflayacağından COVID-19'a eşlik eden inflamasyonun zararlı etkilerinin artması beklenir. Ek olarak, ürik asit doğal bağışıklığın modülatörlerinden biri olup düzeyinin azalması kontrolsüz bir inflamasyonun ve sitokin fırtınasının oluşumuna katkıda bulunabilir (14,31).

Dufour ve ark. COVID-19 hastalarının yoğun bakım takip süresince düşük ürik asit (<2,5 mg dL⁻¹) düzeylerine sahip hastaların sonuçlarını değerlendirmişler ve invaziv mekanik ventilasyon oranları %12 ve mortalite oranını %18 olarak saptadıkları çalışmalarının sonucunda, düşük serum ürik asit seviyelerinin (<2,5 mg dL⁻¹), ciddi hastalık, mortalite ve IMV gereksinimi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (p<0.001) (11). Bu çalışmada MV gerektiren olgularda ürik asit düzeylerinin seyri de analiz edilmiş olup, serum ürik asit düzeyleri IMV başlamadan önce düşmeye başlamış; entübasyondan 48-72 saat sonra en

düşük değerlerine ($1,7 \text{ mg dL}^{-1}$) ulaşmıştır. Takiben hastaların çoğunda (%72) yeniden yükselmeye başlamıştır. Bu alt grupta kabülden, en düşük serum ürik asit düzeyine kadar geçen median süre 7 gün, hipoüriseminin saptandığı güne kadar geçen medyan süre 4,5 gün olarak bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda IMV ihtiyacı ile ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olmakla beraber, 10 günlük seyir incelendiğinde 6. günde başlangıca göre en düşük değerler elde edilmiştir. Yine mortalite eğrisi de benzer bir eğilim göstermiştir.

Diğer bir grup araştırmacı ise, serum ürik asit düzeyleri ve COVID-19 hastalık ağırlığı arasında "U" şeklinde bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Fukushima ve ark.'nın çalışmalarında, hastane başvurusunda elde edilen ürik asit düzeyleriyle IMV ihtiyacı arasındaki ilişkiyi değerlendiren analizlerinde; yüksek değerlerin veya hiperürisemi öyküsünün IMV riskinde artışla birlikteliği ve aynı şekilde düşük ürik asit düzeylerinin de anlamlı risk artışıyla birlikteliği gösterilmiştir. Araştırmacılar hiperürisemiye eğilim oluşturan genler ve ağır seyirli COVID-19 gelişimine neden olan genler arasındaki ilişkiye vurgu yapmışlardır. Bu çalışmada hipoürisemi ve ağır seyirli COVID-19 birlikteliği ise hastalık nedeniyle gelişen renal tübüler disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (21).

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma kohortumuzda malignitesi olan hastaların oranı yüksek olup bu hasta gruplarında ürik asit düzeyleri farklı seyredebilmektedir. İkincisi, hastalığın hastane öncesi başlangıcı ile hastane koşullarında serum ürik asit düzeylerinin takibi arasındaki süre belirsizdir. Pandemi döneminde dış merkezde bir süre takip edilip YBÜ'de yer bulunmadığı için hastaların yoğun bakımımıza doğrudan kabulü de gerekmiştir. Yine YBÜ de yer olmadığı için serviste bir süre oksijenle takip edilen, kimi zaman servis veya acil serviste entübe edilip yoğun bakıma alınan hastalarda, ürik asitte anlamlı değişimlerin izlendiği sürece ait verilerin değerlendirilmesi önlenmiş olabilir. Ayrıca bizim hasta grubumuzda aşıların kullanıma girmesi ve immün modülatör tedavilerin daha sık kullanılması ile bazı hastalarda COVID-19'un tipik seyri etkilenmiş olabilir. Hasta sayımız anlamlı sonuçların ortaya konulması için yetersiz kalmış da olabilir.

Sonuç olarak; serum ürik asit düzeyleri ağır COVID-19 olgularında pek çok mekanizmanın ortak alanında yer aldığı için önemli bir parametre olup, bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak mortalitenin izlendiği grupta özellikle yoğun bakım takibinin 3.-4. günlerinde artış göstermiştir.

SONUÇ

Yoğun bakım ünitesine yatışı gerektiren COVID-19 hastalarında ürik asit düzeylerinde 3. ve 4. günlerde görülen yükselme mortalite tahmininde anlamlı gibi görünmektedir. Bu grup hastaların YBÜ izleminde serum ürik asit düzeyi prognoz tayininde yararlı bir parametre olabilir.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: LK, ÜG

Veri toplama: ÜG

Veri analizi ve yorumlama: LK, ÜG

Makalenin taslağının hazırlanması: ÜG

Makalenin kritik revizyonu: LK

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): ÜG

Yazarlar (ÜG, LK) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

1. Update, C. 46,432,714 Cases and 1,200,927 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic-Worldometer. Worldometers. info.. <https://www.worldometers.info/coronavirus>
2. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
3. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):748-55.
4. Zhou F, Yu T, Du R, 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(10229):1054-62.
5. Vincent JL, Wendon J, Martin GS, Juffermans NP, Creteur J, Cecconi M. COVID-19: What we've done well and what we could or should have done better-the 4 Ps. *Crit Care* 2021;25:40.
6. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370.
7. Chen R, Liang W, Jiang M, et al. risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest* 2020;158(1):97-105.
8. Henry BM, Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-8.
9. Ghazanfari T, Salehi MR, Namaki S, et al. Interpretation of hematological, biochemical, and immunological findings of COVID-19 disease: Biomarkers associated with severity and mortality. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2021;20(1):46-66.
10. Zheng T, Liu X, Wei Y, et al. Laboratory predictors of COVID-19 mortality: A retrospective analysis from Tongji Hospital in Wuhan. *Mediators Inflamm* 2021;2021:6687412.
11. Dufour I, Werion A, Belkhir L, et al. Serum uric acid, disease severity and outcomes in COVID-19. *Crit Care* 2021;25(1):212.

12. Parmaksız E, Parmaksız ET. Uric acid as a prognostic predictor in COVID-19. *Pak J Med Sci* 2022;38(8):2246-52.
13. Chauhan K, Pattharanitima P, Piani F, et al. Prevalence and outcomes associated with hyperuricemia in hospitalized patients with COVID-19. *Am J Nephrol* 2022;53(1):78-86.
14. Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res* 2017;8(5):487-93.
15. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46(7):1339-48.
16. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020;69(6):997-1001.
17. Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014;43(1):43-53.
18. Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 2020;98(5):1296-307.
19. Hu L, Hu G, Xu BP, et al. U-shaped association of serum uric acid with all-cause and cause-specific mortality in US adults: A cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(1):dgz068.
20. Chen B, Lu C, Gu HQ, et al. Serum uric acid concentrations and risk of adverse outcomes in patients with COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:633767.
21. Fukushima T, Chubachi S, Namkoong H, et al. U-shaped association between abnormal serum uric acid levels and COVID-19 severity: Reports from the Japan COVID-19 Task Force. *Int J Infect Dis* 2022;122:747-54.
22. Jin Z, Zheng M, Shi J, et al. Correlation analysis between serum uric acid, prealbumin level, lactate dehydrogenase, and severity of COVID-19. *Front Mol Biosci* 2021;8:615837.
23. Li G, Wu X, Zhou CL, et al. Uric acid as a prognostic factor and critical marker of COVID-19. *Sci Rep* 2021;11(1):17791.
24. Liu S, Zhong Z, Liu F. Prognostic value of hyperuricemia for patients with sepsis in the intensive care unit. *Sci Rep* 2022;12(1):1070.
25. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes* 2021;15(4):629-34.
26. Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2022;77:103893.
27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):1653-9.
28. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(6):358-71.
29. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417(6887):447-52.
30. Karimian Pour N, McColl ER, Piquette-Miller M. Impact of viral inflammation on the expression of renal drug transporters in pregnant rats. *Pharmaceutics* 2019;11(12):624.
31. De Becker B, Coremans C, Chaumont M, et al. Severe hypouricemia impairs endothelium-dependent vasodilatation and reduces blood pressure in healthy young men: A randomized, placebo-controlled, and crossover study. *J Am Heart Assoc* 2019;8(23):e013130.