

Yoğun Bakımdaki COVID-19 Hastalarında Prognostik Belirteçler: Hemostatik Parametreler Mortaliteyi Öngörebilir mi?

Prognostic Markers in COVID-19 Patients in Intensive Care: Can Hemostatic Parameters Predict Mortality?

Duygu Kayar Çalılı¹, Ali Yasin Özercan², Halil Demirçakan³, Selman Ünal⁴, Serdar Başboğa⁵, Yılmaz Aslan⁶, Deniz Erdem⁷, Demet Bölükbaşı⁸, Seval İzdeş¹

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Şırnak Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Şırnak, Türkiye

³Çumra Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Konya, Türkiye

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilkent Şehir Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilkent Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilkent Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Araştırmamızda kritik Coronavirus 2019 (COVID-19) hastalarında birincil olarak hemostaz parametrelerinin, ikincil olarak da demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin hastalığın mortalitesini öngörüp öngöremediğini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Yoğun bakım (YB) ünitesine kabul edilen, tanısı laboratuvar sonucu ile doğrulanmış COVID-19' lu erişkin 180 YB hastası retrospektif olarak incelendi. Kayıtları tam olan 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ölen (n=58) ve taburcu olan (n=87) olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun demografik ve klinik özellikleri, vazopresör tedavi kullanımı, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gereksinimi, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru, YB yatış süreleri ve YB'a yatış laboratuvar değerlerinin mortalite ile ilişkisi ve kesim değerleri incelendi.

Bulgular: Hemostatik parametrelerden sadece D-dimer>1,08 mg L⁻¹ mortalite öngörücüsü olarak anlamlı bulunurken (p=0,04), trombosit, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ve fibrinojen değerlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Ayrıca ileri yaş>76 yıl, hipertansiyon (HT), İMV gereksinimi, APACHE II skoru>23, prokalsitonin (PCT)> 0,21 µg L⁻¹, lenfosit<0,4 10⁹ L⁻¹, interlökin 6 (İL-6)>93 pg mL⁻¹ parametreleri mortalite öngörücüsü olarak bulundu (p<0,05). Nötrofil ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi görülmedi (p>0,05).

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to investigate whether primarily hemostasis parameters and secondarily demographic, clinical, and laboratory values could predict the mortality of critically ill Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients.

Methods: We retrospectively examined 180 laboratory-confirmed adult intensive care unit (ICU) patients with COVID-19. A total of 145 patients with complete records were included in the study. The patients were divided into two groups: deceased (n=58) and discharged (n=87). The demographic and clinical characteristics of the two groups, use of vasopressor therapy, requirement for invasive mechanical ventilation (IMV), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, duration of ICU stay, and the relationship between laboratory values on ICU admission and mortality were evaluated using cutoff values.

Results: Among hemostatic parameters, only D-dimer>1.08 mg L⁻¹ was found to be a significant predictor of mortality (p=0.04), while platelet, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), International Normalized Ratio (INR) and fibrinogen values were not significantly associated with mortality (p>0.05). In addition, age >76 years, hypertension (HT), need for IMV, APACHE II score >23, procalcitonin (PCT) >0.21 µg L⁻¹, lymphocytes <0.4 10⁹ L⁻¹, interleukin 6 (IL-6) >93 pg mL⁻¹ were found to be predictors of mortality (p<0.05). Neutrophil and C-reactive protein (CRP) values were not significantly associated with mortality (p>0.05).

Geliş tarihi/Received : 15.06.2023

Kabul tarihi/Accepted : 20.07.2023

Yayın tarihi : 31.07.2023

*Yazışma adresi: Duygu Kayar Çalılı • duyukayar@gmail.com

Duygu Kayar Çalılı 0000-0001-9251-3708 / Ali Yasin Özercan 0000-0001-8378-0409

Halil Demirçakan 0000-0003-2376-580X / Selman Ünal 0000-0002-9000-304X

Serdar Başboğa 0000-0003-3385-518X / Yılmaz Aslan 0000-0003-0670-6840

Deniz Erdem 0000-0002-9329-7485 / Demet Bölükbaşı 0000-0003-2193-7655

Seval İzdeş 0000-0001-9856-2391

Atf: Kayar Çalılı D, Özercan AY, Demirçakan H, Ünal S, Başboğa S, Aslan Y, Erdem D, Bölükbaşı D, İzdeş S. Yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında prognostik belirteçler: Hemostatik parametreler mortaliteyi öngörebilir mi? JARSS 2023;31(3):230-238.



ÖZ

Sonuç: Araştırmamız sonucunda ileri yaş, HT, yüksek APACHE II skoru, İMV gereksinimi, vazopresör tedavi, PCT, Lenfosit, İL-6 ve D-dimer düzeyinin mortalite öngörücüsü olabileceğini belirledik. COVID-19' da mortalite öngörücülerini belirlemenin hastalığın kötü gidişinin erken tanınması ve gelişebilecek komplikasyonları yönetebilmek açısından değerli olduğu görüşündeyiz.

Anahtar sözcükler: COVID-19, mortalite, hemostaz, klinik belirteçler, laboratuvar belirteçleri

ABSTRACT

Conclusion: Our study determined that advanced age, HT, high APACHE II score, requirement for IMV, vasopressor therapy, PCT, lymphocyte count, IL-6, and D-dimer levels could serve as predictors of mortality. Identifying predictors of mortality in COVID-19 is valuable for early recognition of disease progression and management of potential complications.

Keywords: COVID-19, mortality, hemostasis, clinical markers, laboratory markers

GİRİŞ

Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) ciddi respiratuvar ve sistemik hastalık ile seyreden, ağır hastalık gelişmesi durumunda mortal sonuçlanabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. İleri yaş, erkek cinsiyet, komorbidite varlığının ağır hastalık tablosu gelişmesi açısından risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir. Biyokimyasal, hematolojik ve inflamatuvar vb. birçok laboratuvar parametresinin etkilendiği COVID-19'da laboratuvar da sıklıkla normal veya artmış beyaz küre, lenfosit sayısında azalma, laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (İL-6) ve ferritin artışı görülebilmektedir (1,2). COVID-19'lu hastalarda özellikle lenfopeni, trombositopeni, D-dimer, CRP ve İL-6 yüksekliğinin hastalık ciddiyeti ve prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

COVID-19 ile ilişkili koagülopati ile ilgili çok sayıda yayın literatürde bildirilmiştir (1-4). Bazı COVID-19 hastalarında enfeksiyonunun neden olduğu sitokin fırtınası, daha şiddetli olmakta ve yaygın mikro ve makrovasküler tromboz oluşumu ile organ yetmezliklerine neden olmaktadır. Ancak COVID-19'un neden olduğu koagülopatinin tam mekanizması anlaşılmamış olmakla birlikte, sepsis kaynaklı koagülopatiden farklı ve daha karmaşık mekanizması olduğu bildirilmektedir (1). Bildirilen COVID-19 ilişkili koagülopatiler çok çeşitlidir. Mikro ve makrovasküler trombozların eşlik edebildiği COVID-19'da, hemostaz parametreleri de etkilenmekte ve ciddi koagülasyon anomalileri, dissemine intravasküler koagülasyon ve trombotik mikroanjyopati gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. COVID-19'lu hastalarda hemostaz parametrelerinde D-dimer artışı ve trombositopeni yanında, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerlerinde uzama, fibrinojen ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) artışı gibi değişiklikler görülebilmektedir. Hemostaz parametrelerinin de hastalık ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1,3).

Bu konudaki çalışmalarda değerlendirilen parametreler ve değerlendirilme zamanları farklı olup, kesim değerleri de değişkendir ve henüz net sonuçlar elde edilememiştir. Biz çalışmamızda birincil olarak hemostaz parametrelerinin, ikincil olarak da hastaların demografik ve klinik özellikleriyle,

yoğun bakıma kabul anındaki bazı laboratuvar değerlerinin mortalite ile ilişkisini inceleyip, mortalite ile ilişkili olan parametrelerin kesim değerlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREK ve YÖNTEMLER

Araştırma retrospektif olarak 3. basamak tek bir yoğun bakım (YB) ünitesinde yapılmak üzere tasarlandı. Hastane etik kurul onayı (No: E1-21 -1454) alındı. Çalışmanın Eylül-Aralık 2020 tarihleri arasında YB'a yatan 18 yaş üstü Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Polimerase Chain Reaction (SARS-COV-2 PCR) testi pozitif olan COVID-19 hastaları ile gerçekleştirilmesi planlandı. Pandemi sürecinde, COVID-19' lu kritik hastaların tedavisine yönelik net öneriler sunulmadığı için, kliniklerin tedavi yaklaşımları oldukça heterojendi. Bu nedenle, tedavi homojenitesi için hem çalışma süresi kısa tutuldu hem de çalışmaya tek bir yoğun bakım alındı. Kayıtlarda eksiklik olup, verilerine ulaşılamayan ve YB'a yatmadan önce antikoagülan tedavi almış olan ve bir günden kısa süre yatan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar YB'da ölenler ve YB'dan taburcu olanlar (servise devir edilenler) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), komorbiditeleri [hipertansiyon (HT), akciğer hastalığı, diyabet, kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı, diyabet dışı diğer endokrin hastalık, serebrovasküler hastalık] vazopresör tedavi kullanımı, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulaması, YB yatış anında laboratuvar değerleri, YB yatış süreleri ve mortalite hastane bilgi sisteminden ve YB takip formları incelenerek kaydedildi.

Hastaların YB'a yatışında laboratuvar değerlerinden CRP, PCT, lenfosit, nötrofil ve platelet (PLT) sayısı, D-dimer, fibrinojen, aPTT, PT, INR, İL-6 değerleri de kaydedildi. Hastaların CRP değeri 0-5 mg L⁻¹ arasında ise normal, >5 mg L⁻¹ ise yüksek; PCT değeri <0,16 µg L⁻¹ ise normal, >0,16 µg L⁻¹ ise yüksek; lenfosit sayısı 1,1-4 10⁹ L⁻¹ arası normal, <1,1 10⁹ L⁻¹ ise düşük, >4 10⁹ L⁻¹ ise yüksek; nötrofil sayısı 1,5-7,7 10⁹ L⁻¹ arası normal, <1,5 10⁹ L⁻¹ ise düşük, >7,7 10⁹ L⁻¹ ise yüksek; PLT sayısı 160-400 10⁹ L⁻¹ arasında ise normal, <160 10⁹ L⁻¹ ise düşük, >400 10⁹ L⁻¹ ise yüksek; D-dimer değeri <0,55 mg L⁻¹ ise normal, >0,55 mg L⁻¹ ise yüksek; fibrinojen değeri 1,7-4,2 g L⁻¹ arasında

ise normal, <1,7 g L⁻¹ ise düşük, >4,2 g L⁻¹ ise yüksek; aPTT değeri 21-32 sn arasında ise normal, <21 sn ise düşük, >32 sn ise yüksek; PT değeri 9,8-14 sn ise normal, <9,8 sn ise düşük, >14 sn ise yüksek; INR 0,8-1,2 arasında ise normal, >1,2 sn ise yüksek; IL 6 <3,4 pg mL⁻¹ ise normal, >3,4 pg mL⁻¹ ise yüksek olarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) istatistik paket programları kullanılarak yapıldı. Power analizi (APACHE II skoruna göre hesaplandı) G*Power 3.1.9.7 (Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) istatistik paket programı ile yapılmış olup; n1=87, n2=58, α=0,05, Effect Size (d) = 0,98 olmak üzere; power = %99 olarak bulundu. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-maks, IQR) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında, Ki-Kare (c²) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, basıklık-çarpıklık (skewness- kurtosis) ve grafiksel yöntemler (histogram, Q-Q Plot, Stem and Leaf, Boxplot) ile değerlendirildi. Araştırmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde, Independent Samples t testi (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesinde, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin ayırt ediciliğini belirlemek için ROC eğrisi yöntemi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Rho Correlation testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p>0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Belirlenen tarihler arasında yoğun bakıma yatan toplam hasta sayısı 180 idi. Daha önce antikoagülan tedavi almamış ve veri-

lerine eksiksiz ulaşılabilen toplam 145 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ölen (n=58, %40) ve taburcu olan (n=87, %60) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların özelliklerinin prognoza göre karşılaştırılması Tablo I' de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaşı 75,1 ± 11,9 yıl olup, ölen hastaların yaş ortalaması (78,3 ± 11,8 yıl) taburcu olan hastaların yaş ortalamasına göre (73,0 ± 11,6 yıl) daha büyüktü (p=0,009). Hastaların %54,5'u (n=79) erkekti. Ancak ölen ve taburcu olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farkı belirlenmedi. Hastaların %92,4'ünün (n=134) komorbiditesi mevcuttu (%71 oranda HT, %43,4 diyabet, %42,1 kardiyovasküler hastalık, %32,4 serebrovasküler hastalık, %20,7 akciğer hastalığı, %17,2 böbrek hastalığı, %5,5 oranda diyabet dışı endokrin hastalık) ancak ek hastalık varlığı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tüm hastaların APACHE II skoru ortalaması 21,5 ± 8 olarak bulundu, ölen hastaların APACHE II skoru taburcu olanlara göre anlamlı daha yüksek bulundu (p<0,001). Hastaların YB yatış süreleri 15,2 ± 9,4 gün olup ölen hastaların yatış süreleri daha kısaydı (p=0,006). Hastaların %26,9'unun (n=39) vazopresör tedavi kullanımı mevcuttu, ölen hastaların vazopresör tedavi ihtiyacı, taburcu olan hastalara göre istatistiksel anlamlı fazlaydı (p<0,001). Tüm hastaların %35,2'sine İMV uygulandığı görüldü, ölen hastalara İMV uygulama oranı daha yüksekti (p<0,001).

Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo II'de verilmiştir. Belirlenen laboratuvar değerleri sınırlarına göre, hastaların tamamının CRP ve İL-6 değerleri yüksek bulundu; bununla beraber lenfositozu veya PT düşüklüğü olan hastaya rastlanmadı. Ölen ve taburcu olan hastaların CRP, Nötrofil, PLT, Fibrinojen, aPTT, PT ve INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Taburcu olan hastaların,

Tablo I: Hastaların Özelliklerinin Prognoza Göre Karşılaştırılması

		Taburcu (n=87)	Exitus (n=58)	p
Cinsiyet	Kadın	37 (42,5)	29 (50)	0,376 ^a
	Erkek	50 (57,5)	29 (50)	
Yaş (yıl)		73,0 ± 11,6	78,3 ± 11,8	0,009^b
Komorbidite	Yok	9 (10,3)	2 (3,4)	0,200 ^a
	Var	78 (89,7)	56 (96,6)	
Vazopresör tdv	Yok	85 (97,7)	21 (36,2)	<0,001^a
	Var	2 (2,3)	37 (63,8)	
İMV	Yok	82 (94,3)	12 (20,7)	<0,001^a
	Var	5 (5,7)	46 (79,3)	
APACHE II		18,4 ± 5,3	26,3 ± 8,9	<0,001^b
YB Yatış Süresi (gün)		16,8 ± 10,2	12,7 ± 7,5	0,006^b

a: Chi-Square Test (n (%)), **b:** Independent Samples t Test (Mean ± SD), Veriler n, %, Ortalama ± Standart Sapma (Ort± SS), olarak verilmiştir. **tdv.:** tedavi, **İMV:** İnvaziv mekanik ventilasyon, **APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, **YB:** Yoğun bakım.

ölen hastalar ile karşılaştırıldığında PCT değerleri daha düşük ($p=0,008$), lenfosit sayıları daha yüksek ($p=0,013$), D-dimer ($p=0,049$) ve İL-6 ($p=0,017$) düzeyleri daha düşük bulundu.

Hastaların özelliklerinin ve laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde, Cinsiyet ($r=-0,073$), diyabet ($r=0,023$), kardiyovasküler hastalık ($r=-0,011$), diyabet dışı diğer endokrin hastalık ($r=-0,012$), serebrovasküler hastalık

($r=0,066$), akciğer ($r<0,001$) ve böbrek hastalığı ($r=0,112$) varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamamış olup, yaş ve HT ile mortalite arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $r=0,238$, $p=0,004$; $r=0,169$, $p=0,042$). Vazopresör tedavi ihtiyacı ($r=0,679$), İMV uygulanması ($r=0,755$) ve APACHE II ($r=0,444$) skoru yüksekliği ile mortalite arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$) (Tablo III). Laboratuvar

Tablo II: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Prognoza Göre Karşılaştırılması

		Taburcu (n=87)	Ex (n=58)	p
CRP (0-5 mg L ⁻¹)		111,6 ± 68,1	123,2 ± 69,8	0,318 ^b
	Yüksek	87 (100)	58 (100)	1,000 ^a
PCT (<0,16 µg L ⁻¹)		0,1 (0,1 – 0,3)	0,3 (0,1 – 0,6)	0,013^c
	Normal	51 (58,6)	21 (36,2)	0,008^a
	Yüksek	36 (41,4)	37 (63,8)	
Lenfosit (1,1-4 10 ⁹ L ⁻¹)		0,7 (0,5 – 1)	0,5 (0,4 – 0,9)	0,013^c
	Düşük	67 (77)	49 (84,5)	0,373 ^a
	Normal	20 (23)	9 (15,5)	
Nötrofil (1,5-7,7 10 ⁹ L ⁻¹)		6,8 (4,6 – 9,9)	7,3 (5,9 – 10,6)	0,241 ^c
	Düşük	1 (1,1)	3 (5,2)	
	Normal	51 (58,6)	28 (48,3)	0,218 ^a
PLT (160-400 10 ⁹ L ⁻¹)		277,8 ± 127,5	247,9 ± 108,9	0,146 ^b
	Düşük	14 (16,1)	15 (25,9)	
	Normal	56 (64,4)	36 (62,1)	0,239 ^a
D-dimer (<0,55 mg L ⁻¹)		1,5 (0,8 – 3)	1,9 (1,2 – 6,7)	0,049^c
	Normal	11 (12,6)	2 (3,4)	0,109 ^a
	Yüksek	76 (87,4)	56 (96,6)	
Fibrinojen (1,7-4,2 g L ⁻¹)		5,4 ± 1,7	5,3 ± 1,7	0,938 ^b
	Düşük	1 (1,1)	1 (1,7)	
	Normal	29 (33,3)	13 (22,4)	0,359 ^a
aPTT (21-32 sn)		24,8 (22 – 32)	24,6 (22 – 29)	0,676 ^c
	Düşük	15 (17,2)	4 (6,9)	
	Normal	52 (59,8)	45 (77,6)	0,065 ^a
PT (9,8-14 sn)		13,0 (12,2 – 14)	13,3 (12 – 15)	0,797 ^c
	Normal	67 (77)	35 (60,3)	0,050 ^a
	Yüksek	20 (23)	23 (39,7)	
INR (0,8-1,2)		1,1 (1,1 – 1,2)	1,1 (1 – 1,3)	0,282 ^c
	Normal	66 (75,9)	42 (72,4)	0,785 ^a
	Yüksek	21 (24,1)	16 (27,6)	
İL-6 (< 3,4 pg mL ⁻¹)	Yüksek	41,0 (18 – 88)	65,5 (29,1–174)	0,017^c

a: Chi-Square Test (n (%)), **b:** Independent Samples t Test (Ort± SS), **c:** Mann-Whitney U test (Medyan Q1 – Q3). Veriler n, %, Ortalama ± Standart Sapma (Ort± SS), Medyan (Min-Max) olarak verilmiştir. **CRP:** C-reaktif protein, **PCT:** Prokalsitonin, **PLT:** platelet, **aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **PT:** Protrombin zamanı, **INR:** Uluslararası Normalleştirilmiş Oran, **İL-6:** İnterlökin-6.

değerlerinden CRP ($r=0,093$), nötrofil ($r=0,098$), PLT ($r=0,089$), fibrinojen ($r=0,011$), aPTT ($r=-0,035$), PT ($r=-0,021$) ve INR ($r=-0,090$) ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak PCT değerinde yükselme, lenfosit sayısında düşme, D-dimer ve İL-6 düzeylerindeki artış mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo III). Mortalite ile anlamlı ilişkisi olan tüm parametreler Tablo III'de verilmiştir.

Yaş, APACHE II, YB yatış süresi, PCT, lenfosit, D-dimer ve İL-6 parametrelerinin ayırt ediciliğinin değerlendirilmesi için yapılan analiz sonucunda; yaş >76 yıl, APACHE II >23 , YB yatış süresi ≤ 23 gün, PCT $>0,21 \mu\text{g L}^{-1}$, Lenfosit $\leq 0,4 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$, D-dimer $>1,08 \text{ mg L}^{-1}$ ve İL6 $>93 \text{ pg mL}^{-1}$ değerleri kesim noktası olarak bulundu ($p<0,05$) (Tablo IV). Mortalite ile ilişkili parametrelerin ROC eğrileri de Şekil 1'de verildi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda klinik parametrelerden ileri yaş, HT varlığı, vazopresör tedavi, İMV uygulanması ve yüksek APACHE II skoru; laboratuvar parametrelerinden ise yüksek PCT, D-dimer, İL-6 düzeyleri ve lenfosit sayısında düşüklüğün mortalite

öngörücüsü olduğunu belirledik. COVID-19'da ileri yaş, erkek cinsiyet ve komorbidite varlığının kötü prognostik faktörlerden olduğu bilinmektedir (4-7). Ancak biz çalışmamızda cinsiyetin, mortaliteyi öngörmediğini belirledik. Erkek cinsiyette mortalitenin daha yüksek olduğunu belirleyen çalışmalarda hasta sayısı da daha fazla olduğundan, sonuçlarımızın daha fazla hasta varlığında değişebileceğini düşünmekteyiz (7,8). Özellikle aritmi, kalp hastalıkları, kanser, böbrek ve karaciğer hastalıkları, obezite ve diyabet COVID-19'un hastane mortalitesi ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir (9). Çalışmamızın sonucunda da literatür ile benzer şekilde ileri yaş ve hipertansif hastalarda mortalite daha fazlaydı, özellikle 76 yaş üzerinde mortalitenin arttığını gözlemledik. Yapılan bir çalışmada yaşa özgü spesifik mortalite değerlendirildiğinde, yaş arttıkça mortalitenin de arttığı ve 60 yaş üstünde yaşa özgü kesin mortalite riskinin de arttığı gözlenmiştir (7). COVID-19'da mortalitenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise 47 yaş üzerine mortalitenin arttığı belirlenmiştir (10).

COVID-19'da kritik hastalık durumunda, hastaların YB'da takip gereksinimi olabilmektedir. APACHE II skoru, COVID-19 olmayan kritik hastaları değerlendirmek ve ölüm oranlarını tahmin etmek için uzun yıllardır kullanılan en iyi bilinen puanlama sistemlerinden biridir. Kritik COVID-19 hastalarında APACHE II, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) gibi skorlar prognoz belirlenmesinde yer bulmaktadır (4,11,12). Kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin etmede günlük SOFA skorunun veya APACHE IV skorlama sisteminin, APACHE II'den daha iyi olduğunu ancak mortalitenin yine de yüksek doğrulukla tahmin edilemediğini, prognostik faktörleri dikkate alarak klinik durumdaki değişikliklerin günlük olarak değerlendirilmesi ile yeni skorlama sistemlerine gereksinim olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (13,14). Biz kritik COVID-19 de YB hastalarımızda APACHE II skorunun >23 olmasının mortalite ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Başka bir çalışmada da APACHE II skorunun >17 olmasının mortalite için öngörücü olabileceği gösterilmiştir (11).

Tablo III: Mortalite ile Anlamlı İlişkisi Olan Parametreler

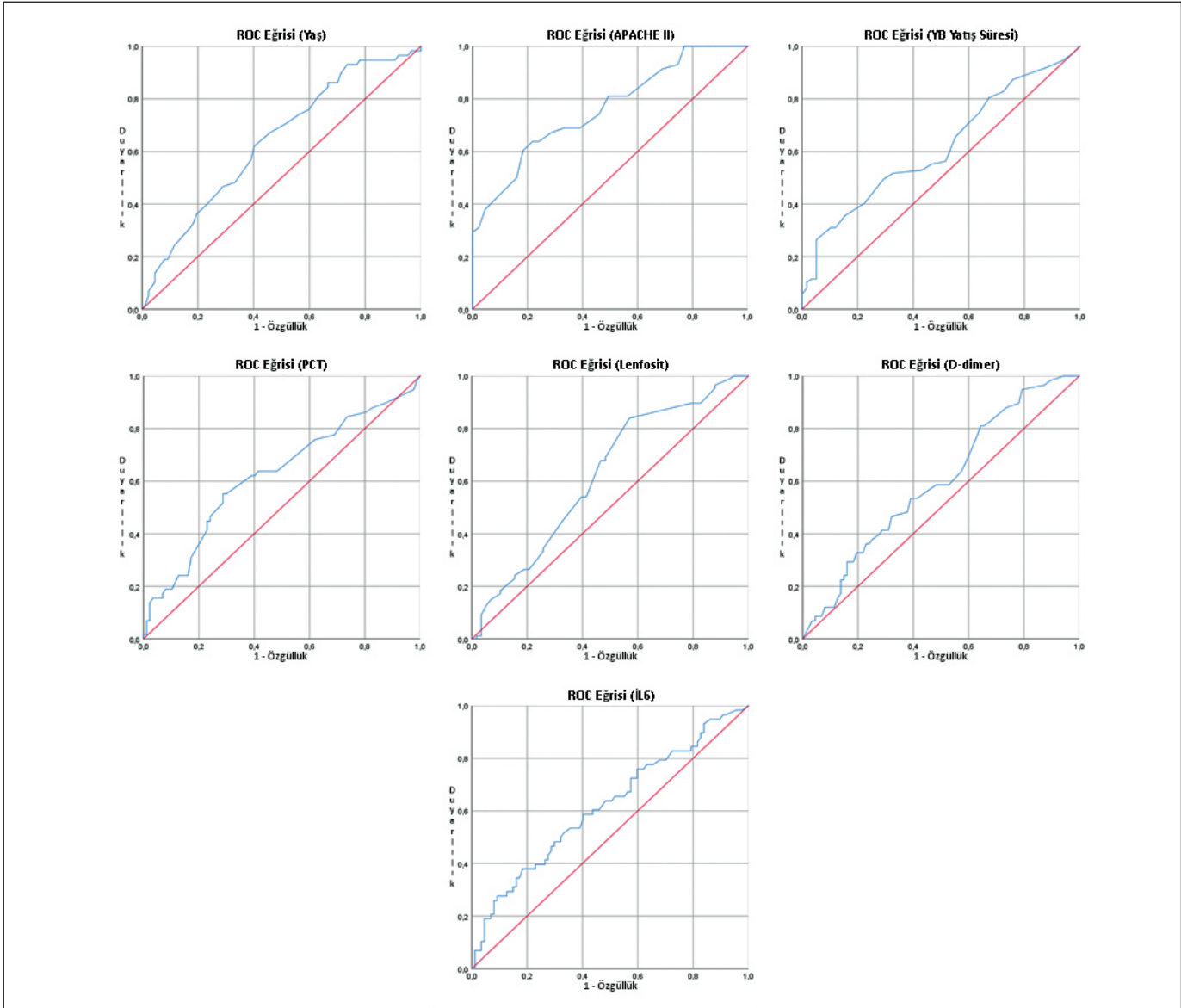
	Mortalite	
	r	p*
Yaş (yıl)	0,238	0,004
Hipertansiyon	0,169	0,042
Vazopresör tdv.	0,679	$<0,001$
İMV	0,755	$<0,001$
APACHE II	0,444	$<0,001$
PCT ($\mu\text{g L}^{-1}$)	0,208	0,012
Lenfosit (10^9 L^{-1})	-0,208	0,012
D-dimer (mg L^{-1})	0,164	0,049
İL-6 (pg mL^{-1})	0,198	0,017

*: Spearman's rho Correlation Test. **tdv.:** tedavi, **İMV:** İnvaziv mekanik ventilasyon, **APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, **PCT:** Prokalsitonin, **İL6:** İnterlökin-6.

Tablo IV: Parametrelerin ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi

	EAA	%95 GA	Kesim değer	duyarlılık	özgüllük	Youden index	+PD	-PD	p*
Yaş (yıl)	0,640	0,556 – 0,718	>76	62,1	59,8	0,218	50,7	70,3	0,003
APACHE II	0,761	0,683 – 0,828	>23	63,8	78,2	0,420	66,1	76,4	$<0,001$
PCT ($\mu\text{g L}^{-1}$)	0,622	0,538 – 0,701	$>0,21$	55,2	71,3	0,264	56,1	70,5	0,012
Lenfosit (10^9 L^{-1})	0,622	0,538 – 0,701	$\leq 0,4$	43,1	83,9	0,270	64,1	68,9	0,012
D-dimer (mg L^{-1})	0,596	0,512 – 0,677	$>1,08$	81,0	35,6	0,167	45,6	73,8	0,043
İL-6 (pg mL^{-1})	0,617	0,532 – 0,696	>93	37,9	81,6	0,195	57,9	66,4	0,016

*: ROC analizi. **EAA:** Eğri altı alan, **GA:** Güven aralığı, **PD:** Prediktif değer, **APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, **PCT:** Prokalsitonin, **İL-6:** İnterlökin-6.



Şekil 1: Mortalite ile ilişkili parametrelerin ROC eğrileri.

Kritik COVID-19 hastalarının ağır solunum yetmezliği sebebiyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmekte ve hastalarda çoklu organ yetmezliği, şok tabloları da görülebilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada İMV ve non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması, septik şok varlığı ve hastane yatış süresi ciddi hastalık ile ilişkili bulunmuştur (4). Araştırmamızın sonucunda, İMV uygulanması ve şok nedenli vazopresör tedavi ihtiyacının mortalite için öngörücü olduğunu ve ölen hastaların YB'da yatış süresinin, taburcu olanlara göre daha kısa olduğunu gördük. Araştırmamızdaki bu sonucun, zaten şok tablosunda olan veya İMV uygulanan ağır hastaların, kritik olmalarından dolayı yatışlarının erken döneminde ölmelerine bağlı olduğunu düşündük. Araştırma sonucumuza benzer olarak, mortaliteyi etkileyebilecek faktörlerin değerlendirildi-

ği başka bir çalışmada İMV, mortalite için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (12). Yine, solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada ölen hastalarda mekanik ventilasyon uygulanma oranı daha yüksek tespit edilmiştir (15). COVID-19 progresyonu için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada ölen hastalarda septik şok oranının daha fazla olduğu görülmüştür (10).

İnflamatuvar markerların COVID-19'da hastalık ciddiyeti ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5,16). Kan CRP ve nötrofil yüksekliğinin lenfopeni ile beraberliğinin, oksijen ihtiyacı ve hastalık ciddiyeti ile birlikte olduğu bilinmektedir (4,5). Araştırmamızın sonucunda, CRP ve nötrofilin mortalite öngörücüsü olmadığını ancak; lenfosit değerinin $\leq 0,4 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$ ve PCT $> 0,21 \mu\text{g L}^{-1}$ olmasının, mortalite öngörücüsü

olduğunu saptadık. Bir derlemede, ölen hastaların %76'sının lenfosit sayısının $<0,8 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$ olduğu ve lenfopeninin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (1). COVID-19 hastalık ciddiyeti öngörücülerinin araştırıldığı bir derlemede lenfosit sayısının $>14,7$ oranının üstünde olması iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir (17). Nötrofil yüksekliğinin mortalite ile bağlantılı olduğu, mortalitede öngörücü olabileceği bilinmektedir (6,18). Klinik parametrelerin mortalite belirleyici etkisini değerlendiren bir çalışmada CRP yüksekliğinin hastalık ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (2). Dinamik parametre değişimlerinin mortalite üzerine etkisini değerlendiren başka bir çalışmada lenfopeni ve CRP yüksekliği, mortalite için bağımsız öngörücü olarak değerlendirilmiş, yine aynı çalışmada PCT'nin mortalite üzerine etkisi görülmemiştir (12). Prognoz belirteci biyomarkerlar ile ilgili yazılan bir derlemede de ölen hastalarda CRP değerinin 10 kat arttığı gözlenmiş, PCT yüksekliğinin ise mortalite öngörücüsü olmadığı görülmüştür (19). Araştırmamızın sonucuna paralel olarak, COVID-19'da prognostik faktörleri inceleyen bir derlemede PCT yüksekliğinin mortalitede öngörücü olduğu gösterilmiştir (6). İnflamatuvar ve hematolojik markerların prediktör olarak değerlendirildiği bir diğer derlemede PCT değerinin $>0,065 \text{ ng mL}^{-1}$ olması, hastalık ciddiyeti öngörücüsü olarak gösterilmiştir (18).

COVID-19 da proinflamatuvar sitokinlerin tetiklemesiyle oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sebebiyle mikrovasküler sistem hasarı, dolayısıyla da hemostatik sistemin disfonksiyonu ve mikrotrombozlar görülebilmektedir (1). Hemostaz sistemi de hastalıktan etkilenmekte, ileri yaş, erkek cinsiyet ve HT, diyabet ve kardiyovasküler hastalığın varlığı, koagülopatinin eşlik ettiği ciddi seyreden hastalık için risk faktörü olarak görülmektedir (3). Etkilenen PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer ve PLT sayısı gibi parametrelerin hastalık ciddiyeti ve prognoz ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (1). Sitokinlerden İL-6'nın hastalık ciddiyeti ve COVID 19'da koagülopati ile ilişkili olduğu, doku faktör salınımını indüklediği görülmüştür (1,20). Araştırmamızda D-dimer $>1,08 \text{ mg L}^{-1}$ ve İL-6 $>93 \text{ pg mL}^{-1}$ kesim değerleri mortalite öngörücüsü olarak belirlendi ancak rutin hemostaz parametrelerinden PLT, fibrinojen, aPTT, PT ve INR değerlerinin mortaliteyle ilişkisi görülmedi. İnterlökin 6 düzeyi yüksekliğinin hastalık ciddiyeti yanında, mekanik ventilasyon ihtiyacı ile de ilişkili olduğu düşünülmekte ancak kesim noktası tahmin etmenin düzey değişikliklerinin heterojen olması sebebiyle zor olduğu bildirilmektedir (19,20). Mekanik ventilasyon uygulanan, toplum kökenli pnömoniye bağlı sepsiste yüksek oksijen ihtiyacı olan hastalarda mortalite öngörücülerinin değerlendirildiği bir çalışmada İL-6 düzeyi mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (15). COVID-19'lu mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ortalama İL-6 düzeyinin $121-218 \text{ pg mL}^{-1}$ arasında olduğu raporlanmıştır (1). Araştırma sonucumuzun aksine, bir çalışmada İL-6 değişimlerinin öngörücü olmadığı bulunmuştur (12).

COVID 19'da koagülasyon ile ilişkili bir derlemede PLT sayısının $<100 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$ olması hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuş, trombositopeninin ölüm riskini yaklaşık 5 kat artırdığı gözlenmiştir (1). Araştırma sonucumuza benzer şekilde, hemostaz parametrelerinin dinamik değişikliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada da trombosit ve INR değişikliklerinin prognostik etkisi olmadığı görülmüştür (12). Ciddi COVID-19' da trombositopeninin prognostik olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3,20). Araştırma sonucumuz ile paralel olarak literatürde D-dimer düzeyi artışının prognoz ve mortalitede öngörücü olduğunun gözlendiği çalışmalar bulunmaktadır (3,4,21). D-dimer düzeyinin $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ üzerinde olması erken hastalık döneminde kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir (4). COVID-19'da koagülasyon parametrelerinin değişimini değerlendiren başka bir çalışmada D-dimerin $2,52 \text{ mg L}^{-1}$ üzerinde olması mortalite öngörücüsü olarak gösterilmiştir (21).

COVID-19'da fibrinojenin sıklıkla $4,5 \text{ g L}^{-1}$ üzerine çıktığı ve İL-6 ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (3). Fibrinojen düzeyinin dissemine intravasküler koagülasyon gelişimi durumunda azalmış olarak gözlendiği bilinmekle beraber, düzeyinin progresif düşüşü özellikle fatal vakalarda gözlenmektedir (22). Bazı yayınlarda, PT uzamasının öngörücü olabileceği de belirtilmiştir (1,7,10,23). Yetişkin COVID-19 hastalarının mortalite risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada PLT düşüklüğü ve $\text{PT}<16 \text{ sn}$ olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur (4). Koagülasyon parametrelerinin değerlendirildiği bir derlemede aPTT ve PLT değerleri mortalite için öngörücü bulunmuş, fibrinojen yüksekliğinin YB'a yatış ile ilişkisi belirlenmiştir (24). Literatürde araştırma sonucumuza benzer şekilde, aPTT, fibrinojenin prognozda öngörücü olmadığını değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır (1,19,25).

Araştırmamızın retrospektif olmasını ve tek merkezden, tek bir YB ünitesinden hastaların çalışmaya alınmasını, çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirdik. Retrospektif çalışmamızı tek bir YB ünitesinde kısa zaman periyodunda yapmamızın nedeni, COVID-19'un yeni ortaya çıkan ve tam bilinmeyen bir hastalık olması ve bu nedenle tedavi protokollerinin değişebilmesiydi. Gelecekte yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmaların, mortalite ile belirleyicileri arasında daha güçlü ilişkilere ışık tutacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Araştırmamız sonucunda ileri yaş, HT varlığı, yüksek APACHE II skoru, IMV uygulanması, vazopresör tedavi ihtiyacı ve PCT, lenfosit, İL6 ile hemostaz parametrelerinden de D-dimer'in mortalite öngörücüsü olabileceğini ve bunların kesim değerlerini belirledik.

COVID-19'da klinik veya laboratuvar parametrelerinden mortalite öngörücülerinin belirlenmesinin, hastalığın kötü

gidişinin erken tanınip müdahalesinin sağlanması, daha bireyselleştirilmiş tedavi planlarının yapılması, salgın durumunda tıbbi kaynakların daha verimli kullanılması açısından değerli olduğu görüşündeyiz. Laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkili olabilecek kesim değerlerinin belirlenmesi, klinisyenlere monitörizasyon, hastalığın ciddiyeti ile mortalite tahmini ve tedavinin yönetimi açısından yol gösterici olacaktır. Ayrıca mortaliteyi öngören hemostaz parametrelerinin takip edilmesi ve kesim değerlerinin bilinmesi, mortalitede önemli olan trombotik süreçler ile başa çıkılabilmesi, gereğinde uygun antikoagülan tedavinin planlanabilmesi için bu hastalara özel yeterli antikoagülasyon uygulama kılavuzlarının hazırlanması açısından da önemli olacağı düşüncesindeyiz.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: DKÇ, YA

Veri toplama: AYÖ, HDİ SÜ, SB, DB

Veri analizi ve yorumlama: DKÇ, AYÖ, DB, DE, YA

Makalenin taslağının hazırlanması: DKÇ, Sİ, DE, YA, HD

Makalenin kritik revizyonu: Sİ, DE, YA, DKÇ

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): SB, SÜ

Yazarlar (DKÇ, AYÖ, HD, SÜ, SB, YA, DE, DB, Sİ) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

- Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* 2021;47:100761.
- Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92(10):2188-92.
- Mitra S, Ling RR, Yang IX, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singap* 2021;50(4):325-35.
- 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.
- Liu A, Hammond R, Donnelly PD, Kaski JC, Coates ARM. Effective prognostic and clinical risk stratification in COVID-19 using multimodality biomarkers. *J Intern Med* 2023;294(1):21-46.
- Buttia C, Llanaj E, Raeisi-Dehkordi H, et al. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: A systematic review. *Eur J Epidemiol* 2023;38(4):355-72.
- Tiwari L, Gupta P, N Y, et al. Clinicodemographic profile and predictors of poor outcome in hospitalised COVID-19 patients: A single-centre, retrospective cohort study from India. *BMJ Open* 2022;12(6):e056464.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323(20):2052-9.
- Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev* 2022;31(166):220098.
- Liu W, Yang C, Liao YG, et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health* 2022;15(1):13-20.
- Zou X, Li S, Fang M, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48(8):e657-65.
- Zlojutro B, Jandric M, Momcicevic D, et al. Dynamic changes in coagulation, hematological and biochemical parameters as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients: A prospective observational study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2023;83(2):137-48.
- Beigmohammadi MT, Amoozadeh L, Rezaei Motlagh F, et al. Mortality predictive value of APACHE II and SOFA scores in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Can Respir J* 2022;2022:5129314.
- Vandenbrande J, Verbrugge L, Bruckers L, et al. Validation of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II and IV score in COVID-19 patients. *Crit Care Res Pract* 2021;2021:5443083.
- Popadic V, Klasnja S, Milic N, et al. Predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients demanding high oxygen flow: A thin line between inflammation, cytokine storm, and coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:6648199.
- Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: A review. *Ann Hematol* 2021;100(2):309-20.
- Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021;31(1):1-10.
- Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021;41:110-9.
- Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for prognosis and treatment response in COVID-19 patients. *Ann Lab Med* 2021;41(6):540-8.
- Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19- A systematic review. *Life Sci* 2020;254:117788.
- Luo HC, You CY, Lu SW, Fu YQ. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2021;100(1):45-52.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-7.

23. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Coagulation dysfunction is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(2):962-72.
24. Uzun G, Althaus K, Hammer S, Bakchoul T. Assessment and monitoring of coagulation in patients with COVID-19: A review of current literature. *Hamostaseologie* 2022;42(6):409-19.
25. Esmaeel HM, Ahmed HA, Elbadry MI, et al. Coagulation parameters abnormalities and their relation to clinical outcomes in hospitalized and severe COVID-19 patients: Prospective study. *Sci Rep* 2022;12(1):13155.