

Hastaneye İlk Başvurudaki Biyobelirteçlerle COVID-19 Kliniği Tahmin Edilebilir mi?

Can COVID-19 Clinic be Predicted by Biomarkers at First Admission to Hospital?

Nuray ARI¹ , Rabia GÜNEY KAVUŞAK² , Nazlı YANIK³ , Mehmet ERTEN⁴ 

¹Tuzla Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, TÜRKİYE

²Sultanbeyli Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, TÜRKİYE

³Sultanbeyli Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya, İstanbul TÜRKİYE

⁴Tıbbi Biyokimya, Malatya Halk Sağlığı Laboratuvarı, Malatya, TÜRKİYE

Öz

Amaç: COVID-19 hastalarında çeşitli enflamatuvar biyobelirteçlerin artmış seviyeleri bulunmuştur ve “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan şiddetli hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada iyileşen ve ölen hastalar arasında lenfosit sayısı, CRP, sedimentasyon, ferritin gibi inflamatuvar belirteçler ile cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamızda 03.04.2020-31.12.2020 tarihleri arasında hastalardan teşhis ve tedavi amaçlı istenen rutin laboratuvar sonuçlarını kullandık. Bunlardan CRP, sedimentasyon, fibrinojen, ferritin, troponin-I, D-dimer ve hemogram parametreleri geriye dönük olarak baktık. Başvuru sırasında ilk istenen kandaki parametreler temel alınarak istatistiksel anlamlılık araştırdık.

Bulgular: COVID-19 PCR testi pozitif 213 hastanın olduğu retrospektif çalışmamızda; 83’ü COVID-19’a bağlı nedenlerden hayatını kaybederken, diğerleri iyileşerek taburcu oldu. Trombosit sayısı hariç diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Bu testler ölen hastalarda ilk başvuru anında daha yüksekti. ROC eğrisi sağkalımı tahminlemede; Troponin-I, CRP, Ferritin, Nötrofil ve D-dimer en iyi biyobelirteçlerdi. Cinsiyete göre ölüm oranlarında erkekler lehine anlamlı fark bulduk. Hastaların yaşları incelendiğinde yaşla birlikte mortalitenin arttığı tespit ettik.

Sonuç: COVID-19 pandemisi, yüksek komplikasyon, ölüm oranı ve ekonomik etki ile küresel bir felaket oldu. Bu süreçte teşhisi hızlandırmak ve hastalık şiddetini değerlendirmek için düşük maliyetli, uygun göstergelere ihtiyaç duyuldu. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, biyobelirteçlerin COVID-19 hastalık ciddiyetine göre nasıl değişebileceğine dair kanıtlar bulunduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, klinik uygulamada tedaviyi belirlemek, uygun bakım ünitesine kabulü yönlendirmek ve kliniği tahmin edebilmek için yardımcı olarak kullanılabilir. Troponin-I, CRP, D-dimer, LDH ve COVID-19 ile kabul edilen hastaların kısa vadeli risk sınıflandırması için kullanılacak biyobelirteçlerdir. Güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artırmak için bunların prognoza etkileri üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Biyobelirteç, Troponin-I, CRP, D-dimer

Abstract

Background: Various inflammatory biomarkers have been associated with increased risk of severe disease, termed “cytokine storm,” in COVID-19 patients. In this study, it was aimed to investigate whether there is significant difference in terms of inflammatory markers such as lymphocyte count, CRP, sedimentation, ferritin, gender and age between the patients who recovered and died.

Materials and Methods: In our study, we used routine laboratory test results from patients in diagnosis and treatment process between 03.04.2020-31.12.2020. We investigated CRP, sedimentation, fibrinogen, ferritin, troponin-I, D-dimer and hemogram parameters retrospectively. We searched for statistical significance based on the parameters in the first admission blood.

Results: Which included 213 patients with positive PCR test, 83 died from COVID-19-related causes, while the others were discharged. Except for the platelet counts, we found a statistically significant difference in the others. These tests were higher in patients who died at the time of first presentation. The biomarkers with the best performance in predicting ROC curve survival were Troponin-I, CRP, Ferritin, Neutrophil, and D-dimer. There was a significant difference in favor of males in mortality rates by gender. When the patients are examined, it can be said that mortality increases with age.

Conclusions: The COVID-19 pandemic has been a global disaster with high complication, mortality and more economic impact. In this process, cost-effective and appropriate indicators were needed to simplify the diagnostic process and assess disease severity. Recent studies showed how biomarkers could change with COVID-19 severity. These results can be used as an aid in clinical practice to determine treatment, guide ICU admission, and predict clinical course. Troponin-I, CRP, D-dimer, LDH and are interesting biomarkers that can be used for short-term risk stratification of patients admitted with COVID-19. More research on the prognostic value of biomarkers is needed to increase reliability and reproducibility.

Key Words: Covid-19, Biomarkers, Troponin I, CRP, D-dimer

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Nuray ARI
Mimar Sinan, Emiroğlu Cd. No: 110, 34950
Tuzla/İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: dr.nurayari@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.11.2022

Kabul tarihi / Accepted: 30.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1202883

Giriş

İlk olarak 2019 yılı aralık ayında, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei Eyaleti Wuhan şehrinde nedeni belirlenemeyen pnömoni olguları bildirildi. Yapılan incelemeler sonucunda etkenin yeni bir koronavirüs olduğu anlaşıldı. Etken SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), hastalık ise COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) olarak adlandırıldı (1).

Koronavirüsler, Nidovirales sınıfındaki Coronaviridae ailesinin Coronavirinae alt ailesinde yer alan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Yüzeylerinde bulunan taç (corona) benzeri uzantılar nedeniyle "coronavirus" olarak isimlendirilmiştir. Alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olarak dört alt gruba ayrılmaktadır (2). Yapılan dizi analizleri SARS-CoV-2'nin beta koronavirüsler arasında yer aldığını, yarasa SARS-benzeri koronavirüsleri olarak tanımlanan bat-SL-CoV ZC45 ve bat-SL-CoV ZXC21 ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bununla birlikte viral genom dizi analizinin yapılması tanınan testlerin geliştirilmesine, tedavi ve aşı geliştirme alanındaki çalışmaların başlamasını sağladı (3,4).

Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u küresel bir pandemi olarak ilan ederken, ülkemizde ilk olgu 10 Mart 2020 tarihinde, hastalığa bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020 tarihinde rapor edildi (5). SARS-CoV-2'nin biyolojisi, epidemiyolojisi ve oluşturduğu klinik tablonun özellikleri ile ilgili bilgiler her geçen gün arttı. Yüksek morbidite-mortalitesi ve ekonomik etkileri nedeniyle insanlığın en büyük sorunlarından biri haline aldı. Ağırlıklı olarak bir solunum hastalığı olan COVID-19, asemptomatik veya çok az semptomatik hastalıktan şiddetli solunum yetmezliğine kadar değişebilen klinikle seyreder (6). SARS-CoV-2'nin aynı zamanda kardiyovasküler sistem gibi diğer organlara da genelde eksprese edilen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) yoluyla girdiği ve böylece geniş bir semptom yelpazesine yol açtığı bilinmektedir.

Koronavirüslerdeki yapısal S (Spike) proteini, E (Envelope) proteini, M (Membran) proteini ve N (Nucleocapsid) proteini olgun virüs partikülü (virion) oluşumunda ve enfeksiyonun ortaya çıkmasında görev almaktadır. Bunlardan S proteini, koronavirüsün yüzeyindeki çıkıntılarının (spike) oluşumundan, virüsün konak hücre reseptörlerine tutunmasından ve hücre içine girişinden sorumludur. Ayrıca, virüsün majör antijenik özelliğini sağlamaktadır. S proteini insanlarda ACE-2 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır (7).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, akut akciğer hasarına ve olumsuz prognoza katkıda bulunan pro-inflamatuvar sitokinlerin büyük ölçüde salınmasına işaret eden 'sitokin fırtınasını' tetikleyebilir. Oluşan bağışıklık tepkisi karaciğerde, böbreklerde, kalpte ve akciğerlerde doku hasarına neden olabilir (8,9).

Bazı biyobelirteçler, COVID-19 prognozunu belirleme ve kısa vadeli mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Mesela miyokardiyal hasarın bir yansıması olarak kardiyak troponin yükselmesi olan hastalar, daha yüksek kardiyovasküler hastalık yükü ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (10,11). D-dimer'in yüksekliği de mortalite ile ilişkili olarak bildirilmiştir (12). Benzer şekilde, enflamatuvar bir belirteç olarak C-

reaktif protein (CRP) COVID-19'un şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (13). Tüm bunlarla birlikte, biyobelirteçlerin COVID-19 hastalarının prognostik sınıflandırması için etkili bir araç olabileceğine dair kanıtlar var. Bu nedenle, çalışmamızda farklı biyobelirteçlerin COVID-19 ile başvuran hastalarda sağ kalım üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod

03.04.2020-31.12.2020 tarihleri arasında İstanbul Sultanbeyli Devlet Hastanesi'ne başvuran olası COVID-19 şüpheli hastalardan nazal ve oral sürüntüler alınıp PZR çalışılması için merkez laboratuvara gönderildi. Test sonucu pozitif olan hastalardan alınan kan örneklerinden teşhis ve tedavi amaçlı istenen C-reaktif protein (BN ProSpec System Siemens, Almanya (mg/dL)), sedimentasyon (Linear THERMA NE, İspanya (mm/H)), D-dimer (STA Compact Stago, ABD (ug/mL)), fibrinojen (STA Compact Stago, Amerika (ug/mL)), ferritin Dxl-800 (Beckman Coulter, ABD (ng/mL)), troponin (Beckman Coulter, ABD (ng/L)) ve hemogram (LH 780 Beckman Coulter Hematology Analyzer, ABD (10³/uL)) parametreleri incelendi. Hastaneye başvuruda ilk istenen kandaki parametreler değerlendirmeye alınarak istatistiksel anlamlılık araştırıldı.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ve MedCalc Version 19.4 istatistik paket programlarında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), ortanca (M), birinci çeyreklik (Q₁) ve üçüncü çeyreklik (Q₃), değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Cinsiyete göre gruplar arası karşılaştırmada Pearson Ki kare analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde önemli bulunan değişkenler Cox regresyon analizine dahil edildi. Sağkalımı etkileyen nihai faktörlerin belirlenmesi için backward Wald yönteminden yararlanıldı. Sağkalımı öngörebilecek biyobelirteçlerin performansı ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisi analizlerinden elde edilen optimum kesim noktalarına (cut off values) göre riskler tek değişkenli olarak binary logistic regression analizi ile değerlendirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya COVID-19 PCR testi pozitif bulunan 213 hastayı dahil ettik. Bu hastalardan 83 tanesi COVID-19'a bağlı nedenlerden hayatını kaybederken kalanı iyileşerek taburcu oldu. Cinsiyete göre erkeklerin mortalitesi daha yüksek oranda olduğu bulundu. Hastaların yaşları incelendiğinde

yaşla birlikte mortalitenin arttığı söylenebilir. İki grubun yaş ortalamaları arasındaki 15 yıllık fark mortalite açısından önemli bilgiler vermektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz laboratuvar parametreleri incelendiğinde trombosit sayısı hariç kalan tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu testler ölen hastalarda ilk başvuru anında daha yüksek bulundu.

Tablo 1'e göre şifa grubunda 26 (%40,6), ölen grubunda 18 (%62,1) erkek bulunmaktadır. Gruplar cinsiyet yönünden istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. Ölen hastaların yaşları istatistiksel olarak şifa grubundan yüksekti. Hastane yatış süresi istatistiksel olarak ölenlerde daha yüksekti. Troponin I ve WBC değerleri istatistiksel olarak ölen grubunda yüksekti. Grupların Lenfosit değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi. Nötrofil sayıları istatistiksel olarak ölen grubunda yüksekti. Platelet değerleri gruplarda benzer dağılıma sahiptir. Ölümle sonuçlanan hasta grubunun Ferritin, Fibrinojen, D-Dimer, Protrombin zamanı değerleri istatistiksel olarak şifa grubundan yüksekti. INR değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi. Sedim ve CRP değerleri istatistiksel olarak şifa ile taburcu olan hastalardan yüksekti.

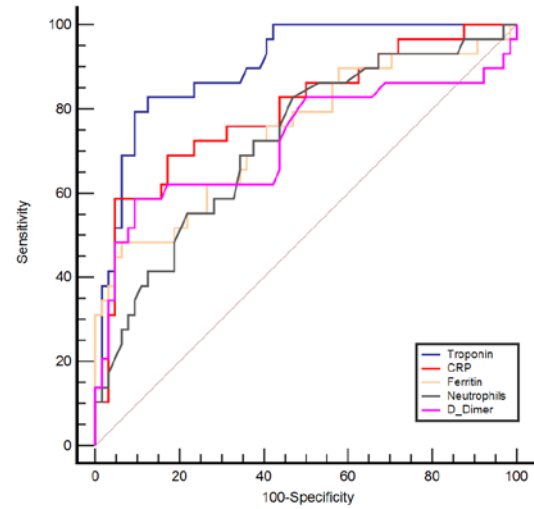
Tablo 1'de $p < 0,10$ değerine sahip değişkenler Çok Değişkenli Cox regresyon analizi ile yaşa ve cinsiyete göre düzeltme yapılmadan ve düzeltme yapılarak değerlendirilmiştir. Her iki durumda da troponin I, Nötrofil ve Ferritin değişkenleri sağkalım üzerine etkili bulunmuştur. Wald istatistiklerine göre sağkalım üzerinde en etkili değişken troponin olarak bulundu.

Cox Regresyon analizine göre yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında Troponin I ve ferritin değerlerinin artması ölüm riskini 1.001 kat arttırmaktadır. Nötrofil değerinin artması ise ölüm riskini 1.173 kat arttırmaktadır.

ROC analizi sonuçlarına göre sağkalımı öngörebilecek biyobelirteçler arasında en yüksek eğri altında kalan alana

troponin sahiptir. Troponin değeri $>9,9$ olduğunda ölümü tahminlemede sensitivity değeri %82,8; pozitif prediktif değer ise %75,0 olarak belirlenmiştir. En yüksek ikinci eğri altında kalan alana CRP sahiptir. CRP değeri >105 olduğunda ölümü tahminlemede sensitivity değeri %58,6; pozitif prediktif değer ise %85,0 olarak belirlenmiştir. CRP için sensitivity değeri düşük olmakla birlikte specificity değeri %95,3 olarak elde edilmiştir. CRP'nin ölenleri tahminlemesinden ziyade taburcu olacak hastaları belirleme başarısının daha iyi olduğu söylenebilir.

Şekil 1'de en yüksek eğri altında kalan alana sahip beş biyobelirteç için ROC eğrileri yer almaktadır. Şekilde troponine ait eğrinin en yüksek alana sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 1. Sağkalımı tahminlemede en iyi performansı gösteren biyobelirteçlerin ROC eğrileri

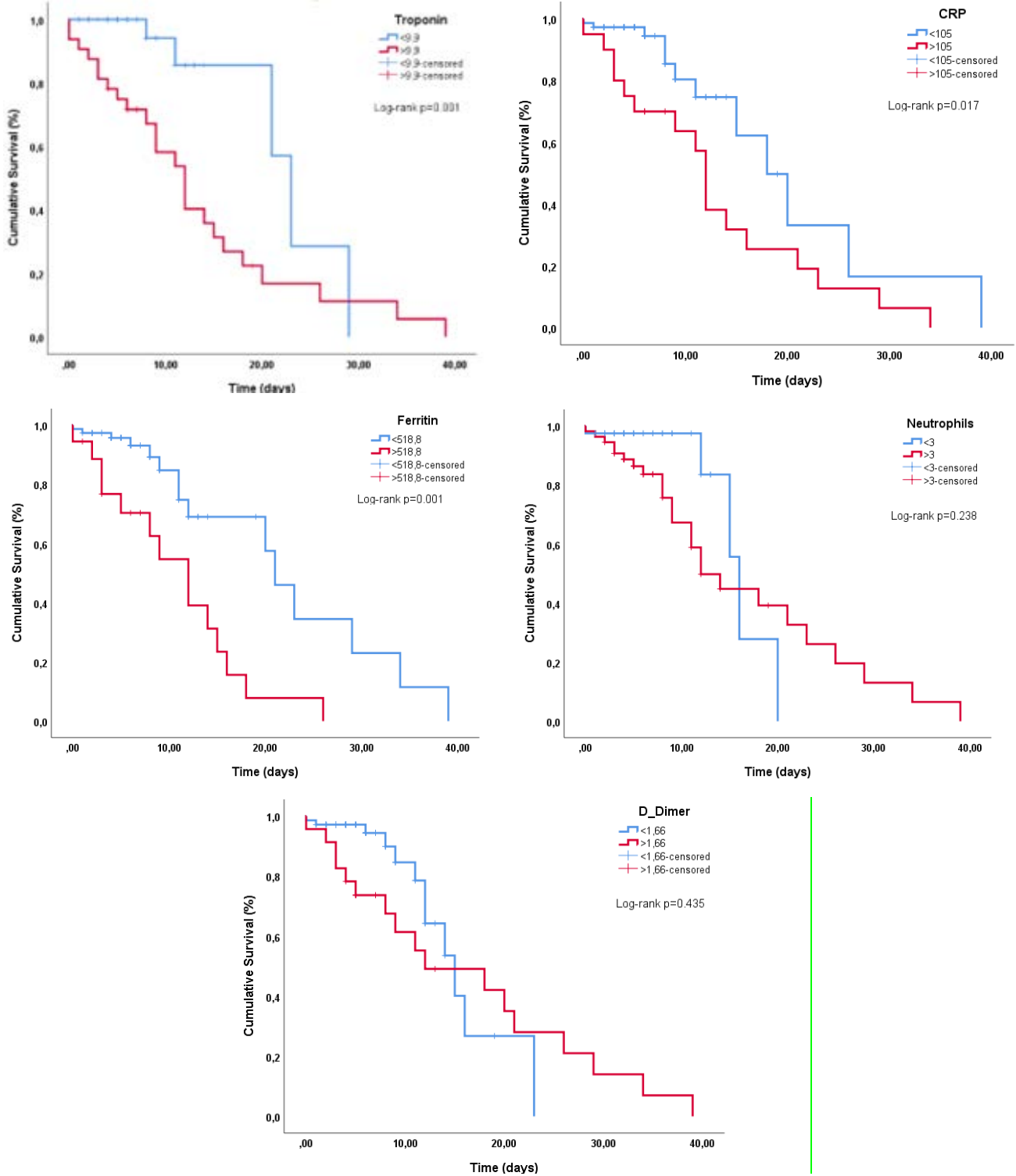
Tablo 1. Klinik Özelliklerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Gruplar		
	Şifa n=64	Ölüm n=29	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	26 (40,6)	18 (62,1)	0,073
Kadın	38 (59,4)	11 (37,9)	
Yaş	56,8±15,4	70,6±13,9	<0,001
Yatış süresi	5,0 (3,0-7,0)	11,0 (4,5-19,0)	0,001
Troponin I	3,10 (1,90-6,77)	21,40 (12,05-51,95)	<0,001
WBC	4,83 (4,00-6,75)	6,90 (4,85-9,77)	0,002
Lenfosit	1,20 (0,80-1,67)	0,90 (0,70-1,50)	0,169
Nötrofil	3,00 (2,20-4,47)	4,60 (3,24-7,75)	0,001
Trombosit	199,0 (155,5-237,7)	196,0 (146,0-291,0)	0,862
Ferritin	146,3 (64,3-325,4)	419,2 (170,2-832,4)	<0,001
Fibrinojen	434,5 (365,0-530,5)	578,0 (422,0-699,0)	0,002
D-Dimer	0,55 (0,36-0,91)	1,92 (0,57-3,46)	0,001
Protrombin Zamanı	13,85 (13,10-15,00)	14,50 (13,50-16,10)	0,033
INR	1,03 (0,98-1,11)	1,07 (0,99-1,17)	0,102
SEDİM	43,0 (24,2-62,7)	60,0 (38,0-83,0)	0,018
C-reaktif protein	24,80 (11,75-60,02)	110,00 (45,20-153,50)	<0,001

Veriler yüzde, ortalama ya da medyan olarak verilmiştir.

ROC analizinde yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında Troponin değerinin $>9,9$ olması mortalite riskini 29,988 kat arttırmaktadır. Mortalite riskini CRP >105 olması 33,118 kat, ferritin $>518,8$ olması 18,773 kat, Nötrofil >3 olması 3,308 kat, D-dimer $>1,66$ olması 13,852 kat, fibrinojen >538 olması 11,061 kat, WBC $>7,7$ olması 6,701 kat arttırmaktadır. Sedim ve PT değişkenlerinin güven aralıkları incelendiğinde bu değişkenlerin mortalite üzerine etkili olmadığı görülmektedir.

Şekil 2'de biyobelirteçlere ait Kaplan-Meier eğrileri ve Log-Rank değerleri incelendiğinde Troponin değerleri $<9,9$ olan grubun sağkalımlarının istatistiksel olarak $\geq 9,9$ grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. CRP <105 olan hastaların sağkalımları istatistiksel olarak ≥ 105 olan gruba göre yüksektir. Ferritin $<518,8$ olan hastaların sağkalımları istatistiksel olarak $\geq 518,8$ olanlardan yüksektir. Nötrofil ve D-Dimer gruplarının sağkalımları istatistiksel olarak benzerdir.



Şekil 2. Sağkalımı tahminlemede en iyi performansı gösteren sağkalım eğrileri

Tartışma

COVID-19 pandemisi, yüksek komplikasyon, ölüm oranı ve daha çok ekonomik etki ile küresel bir felaket oldu. Bu nedenle, teşhis sürecini basitleştirmek ve hastalık şiddetini değerlendirmek için düşük maliyetli ve uygun göstergelere ihtiyaç duyuldu. Çok sayıda çalışmada, COVID-19 hastalarında inflamatuvar parametreler de dahil olmak üzere çeşitli serum veya plazma biyokimyasal bileşenlerinin yükselmiş seviyelerini tanımlandı (14, 15). Geçmişteki SARS ve MERS hastalarında, hafif ve orta dereceli vakalara kıyasla şiddetli vakaların serumunda yüksek düzey proinflamatuvar sitokinleri bildirilmiştir (16, 17).

Çalışmamızda COVID-19 tanısı alan hastaların ilk başvuru anındaki biyobelirteçler ile yaş ve cinsiyetin sağkalım hakkında yol gösterici olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan hastalarda geriye dönük olarak CRP, sedimentasyon, fibrinojen, ferritin, troponin I, D-dimer ve hemogram parametrelerini değerlendirdik. İyileşen ve ölen hastalar arasında trombosit sayısı dışındaki parametrelerdeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. İtalya'da daha önce yapılan bir çalışma (18), COVID-19 pozitif olanlarda CRP ve LDH'nin önemli ölçüde arttığını ve bu testlerin COVID-19 pozitif hastaları belirlemek için RT-PCR'ye alternatif olarak kullanılabilirliği bildirildi. Başka bir çalışma, hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için CRP, LDH, ferritin ve D-dimer'in kullanıldığını ve yüksek seviyenin kötü sonuç ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirdi (19, 20). Yaptığımız çalışmada ortalama standart sapmaya göre ileri yaş ve erkek cinsiyetin de mortaliteyi arttırdığını gördük. Benzer şekilde Qiubai Live arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ileri yaşla ilgili benzer sonuç bildirildi (21).

CRP, interlökin-6 stimülasyonuna yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen ve salınan, rutin olarak kullanılan bir enflamatuvar biyobelirteçtir. Akut enflamatuvar bir durum söz konusu olduğunda CRP, serum konsantrasyonunu artırır ve çoğu durumda hastalığın şiddetine göre artar ve enflamasyon çözüldüğünde azalır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, bazı hastalarda sitokin fırtınası, septik şok, pıhtılaşma bozuklukları, metabolik düzensizlik ve çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize hiperenflamatuvar bir yanıt meydana gelir (22). CRP, enfeksiyonun başlangıcında aşamalı olarak artar ve hastalık şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (23). Ayrıca, CRP yüksekliği, bilgisayarlı tomografi bulguları ve solunum yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (24, 25).

ROC eğrisi sağkalımı tahminlemede en iyi performansı gösteren biyobelirteçler sırasıyla Troponin I, CRP, Ferritin, Nötrofil ve D-dimer idi. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz (26), yüksek CRP, ferritin ve D-dimer düzeylerinin COVID-19'da kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterdi. Troponin I, CRP, D-dimer, LDH ve COVID-19 ile kabul edilen hastaların kısa vadeli risk sınıflandırması için kullanılabilir ilginç biyobelirteçlerdir. COVID-19 enfeksiyonunun klinik sonuçlarından biri de miyokardiyal hasardır.

Kardiyak hasar belirteçleri COVID-19 enfeksiyonunda yüksel

mektedir. Kardiyak hasar patofizyolojisi henüz tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, troponin I gibi kardiyak hasar belirteçlerinin düzeyleri ile ölüm riski arasında ilişki gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek troponin I düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Çalışmamız, D-dimer, CRP ve Troponin en iyi prognostik biyobelirteçler olarak belirlemekte ve klinik kullanımlarını kolaylaştırmak için kesme değerleri sağlamaktadır. D-dimer ve Troponin üstünlüğünün, bu biyobelirteçlerin kardiyovasküler risk faktörleri ve önceki kardiyovasküler hastalıklarla güçlü ilişkisiyle açıklanabileceğini varsaydık. Benzer şekilde Brian W Allwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarının mortalitesi, yüksek D-dimer ve Troponin ile ilişkilendirildi (27). COVID-19 enfeksiyonu sonucu gelişen mortalite, proinflamatuvar hiperkoagülabilite ve venöz tromboembolik olay riski ile yakından ilişkilidir. D-dimer gibi koagülasyon biyobelirteçler hastalık şiddetinin belirlenmesi, seyrinin takibi ve etkin terapötik anti-koagülan tedavi seçimi açısından diyagnostik değere sahiptir. Yapılan çalışmalarda D-dimer düzeyleri COVID-19 ilişkili advers olay gelişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bir çalışmada D-dimer düzeyi >1000 ng/ml bulunan hastalarda mortalite riski D-dimer düzeyi düşük olanlardan 20 kat yüksek bulunmuştur (28). Başvuru sırasında biyobelirteçleri test ettiğimizde, bazı hastalar hastalığın erken bir aşamasında olabilir ve bu nedenle, prognostik değerlerini sınırlayabilecek daha düşük LDH ve CRP konsantrasyonlarına sahip olabilir.

Ferritin demir depolayan intasellüler bir protein olup inflamatuvar süreçlerde kritik role sahiptir. Ferritin diğer inflamatuvar sitokinler gibi makrofajlardan salınır ve hücrelerde nükleer faktör kappa aktivasyonu ve down stream inflamatuvar moleküllerin sentezi ile sonuçlanan proinflamatuvar yolları aktifler. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında ferritin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Serum ferritin düzeyleri ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, ileri seviye hastalarda ferritin düzeyleri 2,3-4,6 kat yüksek bulunmuştur. Sağ kalım analizlerinde ferritin düzeyleri mortalite açısından öngördürücü olarak bulunmuştur. Gruplar arası ölüm riski değerlendirildiğinde orta ve yüksek ferritin seviyeleri olan hasta gruplarındaki ölüm riski, düşük ferritin düzeylerine sahip hasta grubuna ait ölüm riskinden sırasıyla 3,55, 32,63 kat yüksek bulunmuştur (29). Bu veriler ışığında hiperferritineminin hastalık şiddeti ve mortaliteyi yansıtan bir parametre olduğu söylenebilir. Hastaneye ilk yatıştaki ferritin düzeyleri erken evre hastalarda yoğun bakıma yatış için prediktif bir parametre olabilir.

Çalışma Sınırlamalar

Nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip tek merkezli, geriye dönük bir gözlemsel çalışmadır. Biyobelirteçlerin sadece hastaneye ilk başvurudaki değerleri çalışmaya alındığında bazı hasta verilerinde eksiklik mevcuttur. Polimeraz zincir reaksiyonu testi ile doğrulanmasına rağmen, yanlış

pozitifler ve yanlış negatifler mevcut olabilir. Son olarak, çok değişkenli bir analiz yapılmasına rağmen, geriye dönük gözlemsel bir çalışmanın doğası nedeniyle verilerde kesinlik olmayabilir.

Sonuç

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, biyobelirteç düzeylerinin COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyetine göre nasıl değişebileceğine dair açık kanıtlar bulunduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, klinik uygulamada tedavi ve yoğun bakım ünitesine kabulü yönlendirmek, klinik seyri tahmin edebilmek için bir yardımcı olarak kullanılabilir. Bu şekilde prognozu iyileştirebilir ve mortalite oranlarını en aza indirebiliriz. Bununla birlikte, bu hastalığın patolojisini daha iyi anlamak için dünya çapında daha fazla araştırma yapılmasını gerekmektedir. Güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artırmak için biyobelirteçlerin prognostik değeri üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Etik onam: Sağlık Bakanlığına Bilimsel Araştırma Başvurusu (**-2020-07-10T_49_02) yapıldı ve Etik kurul izni Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Karar no: 514/194/48 tarih: 27.01.2021) alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Literatür Tarama: N.A., M.E.

Tasarım: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Veri toplama: N.A., R.G.K.

Analiz ve yorum: N.A., M.E., R.G.K.

Makale yazımı: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Eleştirel incelenmesi: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401-2.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;102433.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23.
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess Cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med* 2020 May 18;27(3)
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020 Mar 27;12(4).
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 269- 270.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 424- 432.
- Chen, T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Lui T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *JAMA cardiology*, 5 (7), 802–810.
- Huang, I, Pranata R, Lim MA, Qehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620937175.
- Ponti, G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory science*, 2020 Sep;57(6):389-399.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):791–796.
- Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016. Article number: 25359.
- Yousif NG. Fibronectin promotes migration and invasion of ovarian cancer cells through up-regulation of FAK–PI 3 K/A kt pathway. *Cell Biol Int*. 2014 Jan;38(1):85–91.
- Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1095–1099.
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020;17(9):1281–1292.
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* 2020 May 18;17(9):1281-1292
- Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* 2020 Aug;34(8):2163-2172.
- Potempa, L.A, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *American journal of tropical medicine and hygiene* 2020 Aug;103(2):561-563.
- Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open forum infectious diseases*, 2020 Apr 29;7(5):ofaa153.
- Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of medical virology*, 2020 Jul;92(7):856-862.
- Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinica chimica acta*, 2020 Oct;509:135-138.

26. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175.
27. Allwood BW, Koegelenberg CF, Ngah VD, SigwadhiLN, Irusen EM, Lalla U et al. Predicting COVID-19 outcomes from clinical and laboratory parameters in an intensive care facility during the second wave of the pandemic in South Africa. *IJID Region*, Available online 1 April 2022
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062.
29. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect*. 2020 Oct; 81(4): 647–679.