



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PANDEMİ SÜRECİNDE KORONAVİRUS İLE
ENFEKTE OLAN VE OLMAYAN BİREYLERDE
YÜKSEK KARDİYAK BİYOBELİRTEÇ DÜZEYİNİN
PROGNOZLA İLİŞKİSİ

HAZIRLAYAN
DR. ARZU ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DR.ÖĞR.ÜYESİ AYÇA TUZCU

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2022/177
proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN 2023

TEŞEKKÜR

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD’da ikinci ihtisas olarak tıbbi biyokimya yapmaya karar verdiğim andan itibaren bana kapılarını sonuna kadar açan, bu camiada elimden tutan, değerli tecrübelerini ve gülyüzünü hiçbir zaman benden esirgemeyen, asil duruşu ve tarzıyla tam bir akademisyen timsali olan Prof.Dr.Aslıhan Büyüköztürk Karul’a;

Her zaman yardımsever, gülyüzlü, anlayışlı olan, tecrübelerini benden esirgemeyen Doç.Dr.Mustafa Yılmaz’a;

Bu çatı altına ilk geldiğim günden beri hayatıma akademik katkılarının yanında düşünce ve davranışlarıyla bana birçok katkısı olan, tez danışanım olmasının yanı sıra bana yeri asla dolmayacak bir dost olan Dr.Öğr.Üyesi Ayça Tuzcu’ya;

Akademik deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Özge Çevik, Doç.Dr.Yusuf Kurtulmuş ve emekli öğretim üyemiz Prof.Dr.Çiğdem Yenisey’e;

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarım Nurdan Erkmen, Nurullah Özsarı, Rabia Tan, Hayrullah Yıldız, Alperen Karapınar, Kenan Yörük, Senen Ezer, Aleyna Nur Zeren, Ömer Erdoğan, Burçin İrem Cabas, Fatih Birtekocak’a;

Hayattaki duruşuyla, karakteriyle bana ışık olan, tecrübelerini, gülyüzünü hiçkimseden esirgemeyen ve hayatıma yeniden yön verme kararım için aydınlanmamı sağlayan canım ablam Doç.Dr.Duygu Dağlar’a;

Hastanemiz biyokimya laboratuvarının eksiksiz ve kesintisiz hizmet vermesi için her zaman özverili çalışan tüm personel ekip arkadaşlarıma;

Bugün bu hayatı kurmamda desteklerini asla esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime; 15 yıl önce yolumun kesiştiği günden beri yanımda olan, yol arkadaşım canım eşim Erhan Ateş ve değerli ailesine;

Ve son olarak en kıymetlilerimden canım kızlarım İpek ve İnci Ateş’e

sonsuz saygı ve teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLOLAR DİZİNİ	V
RESİMLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Konusu	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
1.3. Araştırmanın Önemi	2
1.4. Kısıtlılıklar	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koronavirüsler	4
2.2. Koronavirüslerin Yapısal Özellikleri ve Replikasyonu	6
2.3. Koronavirüsün Konak reseptörleri	8
2.3.1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim	8
2.3.2. Transmembran Serin Proteaz Tip 2 Reseptörü	9
2.4. Koronavirüs ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2	9
2.5. Koronavirüs Hastalığının Patofizyolojisi	10
2.5.1. Koronavirüs Enfeksiyonunda Trombositlerin Rolü	13
2.5.2. Koronavirüs ve Akciğer Hasarı	15
2.5.3. Koronavirüs ve Kardiyovasküler Hasar	15
2.6. Koronavirüs Enfeksiyonda Laboratuvarda Yol Gösterici Parametreler	17
2.6.1. Tam Kan Sayımı	17
2.6.2. Koagülasyon testleri	18

2.6.3. Diğer İnflamatuvar Biyobelirteçler ve Biyokimyasal Testler	19
2.6.4. Kardiyak Biyobelirteçler	19
2.6.4.1. Miyoglobın	19
2.6.4.2. Kreatinkinaz Band İzoenzimi	20
2.6.4.3. Yüksek Duyralıklı Troponinler	21
2.6.4.4. Natriüretik peptitler	22
2.7. Miyokardiyal hasar ve Akut Koroner Sendrom Tanımı	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	51
EK 1. Etik Kurul Onayı	51
EK 2:Tez Öneri Formu	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Birincil olarak solunum yollarını enfekte eden virusların sınıflandırılması..4	
Tablo 4.1:Hastalıkların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.....30	
Tablo4.2: Hastaların laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.....33	
Tablo 4.3: Miyokardiyal hasar olan ve olmayan hastalar arasında demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi.....34	
Tablo 4.4: Koronavirüs hastalığı olanlarda klinik sonlanımla ilişkili olabilecek değişkenlerin değerlendirilmesi.....36	
Tablo 4.5 : Demografik ve klinik özelliklerin miyokard hasarını yorlayabilme gücünün lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....37	

RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Koronavirüsün zarf proteinleri.....	7
Şekil 2.2: Koronavirüsün konak hücre reseptörleri.....	7
Şekil 2.3: Renin anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin yeri.....	8
Şekil 2.4: Koronavirüs hastalığı seyrinde meydana gelen immünopatolojik değişiklikler.....	11



KISALTMALAR DİZİNİ

- ACE2: Anjiotensin dönüştürücü enzim 2
- ALT: Alanin transaminaz
- APTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- ARB: Anjiotensin reseptör blokör
- ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu
- AST: Aspartat transaminaz
- BNP: Beyin natriüretik peptit
- BT: Bilgisayarlı tomografi
- CCL: CC motif ligand
- CK: Kreatin kinaz
- CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal band izoenzimi
- CMIA: Kemilüminesans mikropartikül immün assay
- COVID19: Koronavirüs hastalığı
- CV: Varyasyon katsayısı
- CRP: C reaktif protein
- DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EKG: Elektrokardiyografi
- G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör
- GİS: gastrointestinal sistem
- GM-CSF: Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör
- hsTrI: Yüksek duyarlı troponin I
- IL: İnterlökin
- ICD: İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör

IP10: İnterferon gama indüklenmiş protein
ISTH: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVS: Kardiyovasküler sistem
LDH: Laktat dehidrogenaz
MAC: membran atak kompleksi
MCP: Monosit kemoatraktan protein
MERS: Ortadoğu respiratuvar sendrom
MI: Miyokard enfarktüs
MIF-1A: Makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa
NETs: Nötrofil ekstraselüler tuzakları
NPD: Negatif prediktif değer
PAI: Platelet aktivatör inhibitör
PF: Platelet Faktör
PT: Protrombin zamanı
RAS: renin anjiotensin sistem
TF: Doku faktörü
TLR: Toll benzeri reseptör
TMPRSS2: Transmembran serin proteaz 2
TNF: Tümör nekroz faktör
t-PA: doku tipi plazminojen aktivatörü
u-PA: üriner tip plazminojen aktivatörü
URL: Üst referans limit
vWF: von Willebrand faktör

ÖZET

Amaç: Koronavirüs ön planda pnömoni ve ARDS'ye sebep oldu. Reseptörü ACEII olduğundan kardiyovasküler sistemi de etkiledi. Miyokardiyal hasarın göstergesi olan yüksek kardiyak biyobelirteçlerin, COVID-19 seyrinde özellikle yatan hastalarda, kliniği kötüleşen ve vefat eden hastalarda yüksek seyretme eğiliminde olduğu saptandı. Koronavirüs birçok sistemi etkilediği için, hastalığın seyrini öngörebilecek ideal biyobelirteç henüz tanımlanamadı. Biz de tezimizde, hastanemizde COVID-19 seyri sırasında yatarak tedavi edilen hastalarda saptanan yüksek kardiyak biyobelirteçlerin klinik gidişat ile ilişkisi olup olmadığını incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Tezimize; hastanemizde Mart 2020 - Mart 2022 tarihleri arasında yatarak takip edilen; 18-80 yaş arasında olup kliniğinde malignite, akut MI veya hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olmayan; COVID19 ve COVID19 dışı bir nedenle kardiyak biyobelirteçleri yüksek saptanan hastalar dahil ettik. Hastaların acil servise başvuru şikayetleri; seri çalışılan hsTrI, CK-MB, miyogloblin, BNP değerleri; özgeçmiş bilgileri, takip edildikleri süreçte gelişen olumsuz klinik olaylar hastane arşiv sisteminden retrospektif elde edildi.

Bulgular: Tezimize COVID19 olan (n:286) ve olmayan (n:210) 486 hastayı dahil ettik. Koronavirüsle enfekte olan grupta hastaların solunumsal şikayetlerle başvurması; özgeçmişlerinde kronik hastalık olması; NIMV ve MV ihtiyacının daha fazla olması; vefat eden COVID(+) alt grupta hsTrI ve CK-MB'nin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Koronavirüs dışı bir nedenle miyokardiyal hasar gelişen hastalarda ise KVS şikayetlerin daha fazla olması; hsTrI ve CK-MB'nin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Demografik ve klinik özelliklerin myokard hasarını yordalayabilme gücü lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve COVID-19'un myokard hasarı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi olmadığı saptandı.

Sonuç: Koronavirüsle enfekte grupta miyokardiyal hasar gelişmesi her ne kadar anlamlı olsa da enfekte olmayan grupta kıyaslanınca COVID19'un miyokard hasarı üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Koronavirüs, yüksek duyarlıklı troponin

ABSTRACT

Objective: Coronavirus caused pneumonia and ARDS primarily. It affected cardiovascular system since its reseptör was ACE2. It has been determined that elevated cardiac biomarkers which show myocardial damage, had a tendency to increase in the course of COVID19, especially in patients who hospitalized, whose clinical condition worsened and who dead. Since coronavirus affected many systems, ideal biomarker which can predict the course of the disease hasn't described yet. We aimed to examine whether elevated cardiac biomarkers are associated with clinical course in hospitalized patients during the COVID19 in our hospital.

Methods: We included the patients aged between 18-80, had elevated cardiac biomarkers due to COVID19 and non-COVID19 reasons -without malignancy, renal failure requiring hemodialysis, akut MI- hospitalized in March 2020-March 2022. Complaints of patients applying to emergency department; serially studied hsTrI, CK-MB, myoglobin, BNP values; patients' hystory, adverse clinical events developed during the follow up period obtained from the hospital archieve system retrospectively.

Results: We includee totally 486 patients confirmed COVID19 (n:286) and ruled out COVID19 (n:210). Presenting with respiratory complaints, having a chronic disease, excess need fort he MV and NIMV, elevated values of the hsTrI and CK-MB in death patients were significant statistically in COVID19 confirmed group($p<0,05$). Having cardiovascular complaints, more elevated hsTrI and CK-MB values were significant in COVID19 ruled out group ($p<0,05$). The predictive power of demographic and clinical features for myocardial damage evaluated by logistic regression analysis and it was determined that COVID19 didn't have a statistically significant effect on myocardial damage.

Conclusion: Although the development of myocardial damage was significant in COVID-19 confirmed group, COVID19 didn't have a significant effect on myocardial damage when compared with COVID-19 ruled out

Key words: Coronavirus, high sensitive troponin



1. GİRİŞ

1.1.Araştırmanın Konusu

Koronavirusun konak hücredeki reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) olduğundan kardiyovasküler ve pulmoner sistem asıl hedefi haline gelmiştir. Bu yüzden COVID-19 ciddi düzeyde mortal seyretmiştir. Özellikle pandeminin ilk yılında toplumsal bağışıklık sağlanamadığı için mortalite oranı yüksek seyretmiştir. Bu sistemlere ait biyobelirteçler, hastalığın gidişatı hakkında önemli prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir. Kardiyak biyobelirteçler (hsTrI, miyogloblin, CK-MB, BNP) birincil olarak akut koroner sendrom ve kalp yetmezliğinde yükselebileceği gibi ciddi enfeksiyon, sepsis, pulmoner emboli gibi nedenlerle de yükselebilir. Miyokardiyal iskemi bulguları yokken izole olarak kardiyak biyobelirteç yüksekliği olan durum “miyokardiyal hasar” olarak tanımlanır. Koronavirus da reseptörü nedeniyle miyokardiyal hasar etkenlerinden biridir.

Biz de araştırmamızda, ülkemizde pandemi ilanından normalleşmeye kadar geçen sürede COVID-19’un neden olduğu miyokardiyal hasar aracılıklı mortaliteyi ön görmede kardiyak biyobelirteçlerin ne kadar belirleyici olduğunu araştırmak istedik. Koronavirusun neden olduğu klinik durum birçok biyobelirteçle ilişkilendirilmiştir. Ancak yaptığımız literatür incelememizde pandemi sürecinde, koronavirusun neden olduğu miyokardiyal hasar ve diğer etkenlerin neden olduğu miyokardiyal hasar 4 kardiyak biyobelirteç (hsTrI, miyogloblin, CK-MB, BNP) ile değerlendirilmemişti. Bu yüzden koronavirusun neden olduğu miyokardiyal hasar ve mortalite, yüksek kardiyak biyobelirteçlerle öngörülebilir mi sorusuna cevap aramak için bu araştırmayı planladık.

1.2.Araştırmanın Amacı

“Koronavirusla Enfekte Olan ve Olmayan Bireylerde Yüksek Kardiyak Biyobelirteç Düzeyinin Prognozla İlişkisi” başlıklı tezimizde COVID-19’un hastanemizdeki seyrinde miyokardiyal hasar gelişme sıklığını, gelişen miyokardiyal hasarın hastalığın seyrine ve mortaliteye etkisini incelemeyi planladık. Ülkemizde toplumsal bağışıklık, pandeminin özellikle ikinci yarısı sağlandığından, araştırmamızı yaptığımız dönem aşılama öncesi ve sonrası dönemi de kapsamaktadır. Böylece araştırmamızla aslında aşılama öncesi ve sonrası COVID-19 ile gelişen miyokardiyal hasarın seyri, ciddiyeti ve mortaliteyi kıyaslamayı da planladık.

Hipotez

H1: Koronavirüsle enfekte olan bireylerde yüksek kardiyak biyobelirteçlerin prognozla ilişkisi vardır.

1.3.Araştırmanın Önemi

Yaptığımız literatür incelememizde pandemi sürecinde ülkemizde koronavirüsle enfekte olan ve olmayan bireylerde gelişen miyokardiyal hasarın hastalığın seyrine ve mortaliteye etkisinin kardiyak biyobelirteçlerle (hsTrI, CK-MB, miyogloblin ve BNP) ile birarada değerlendirildiği araştırmaya rastlamadık. Pandeminin özellikle ikinci yarısında toplumsal bağışıklanma gerçekleştiği için yaptığımız araştırmayla aşılama öncesi ve sonrası gelişen COVID19 kaynaklı miyokardiyal hasar ve mortalite verilerini de kıyaslamış olduk. Böylece araştırmamızın sonuçlarıyla, tıp literatürüne özgün katkılarda bulunmayı hedefledik.

1.4. Kısıtlılıklar

İlk olarak çalışmamızın tamamen retrospektif olması ve verilerin kayıtlardan elde edilmesi önemli bir kısıtlılık nedeniydi. İkinci olarak çalışmamızda koronavirüsle enfekte hastaların oluşturduğu grupta ilk troponin değerleri normal olan hastaların seri ölçümleri yoktu. Dolayısıyla başlangıçta normal olan troponin değerlerinin takipte nasıl değiştiği değerlendirilemedi. Üçüncü olarak tezimizde COVID-19 teşhisi RT-PCR ile değerlendirilmişti oysa bu yöntemin yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik gibi sebepleri vardı. Bunlar sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Son olarak COVID-19 negatif grupta troponini yükselten dekompanse kalp yetmezliği, pnömoni, sepsis gibi nedenler koronavirüs gibi hem solunum hem kardiyovasküler sistemi etkileyen sebeplerdi.

2. GENEL BİLGİLER

PANDEMİ SÜRECİNDE KORONAVİRUS ile ENFEKTE OLAN ve OLMAYAN BİREYLERDE YÜKSEK KARDİYAK BİYOBELİRTEÇ DÜZEYİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesinde 25 çeşit olarak yer alır. Birincil olarak solunum yollarını enfekte eden virüsler, 2011 yılında Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesince yapılan sınıflandırmada *Coronaviridae* ailesinin, *Coronavirinae* alt ailesinde, grup(tür) olarak grup IIb’de yer alır (1).

Tablo 2.1: Birincil olarak solunum yollarını enfekte eden virüslerin sınıflandırılması

Aile	Alt aile	Cins	Tür (grup)
RNA virüsleri <i>Orthomyxoviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i>	<i>Pneumovirinae</i> <i>Paramyxovirinae</i>	<i>Influenza virüs A,B,C</i> <i>Pneumovirus</i> <i>Metapneumovirus</i> <i>Respirovirus</i> <i>Rubulavirus</i> <i>Enterovirus</i>	İnfluenza virüs A,B,C RSV HMPV* Parainfluenza virüs 1,3 Parainfluenza virüs 2,4 Rhinovirus A, B,C*
<i>Picornaviridae</i> <i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i> <i>Betacoronavirus</i>	(I)229E, NL-63* (IIa) OC43, HKU1* (IIb)SARS-CoV
DNA virüsleri <i>Adenoviridae</i> <i>Parvoviridae</i> <i>Polyomaviridae</i>	<i>Parvovirinae</i>	<i>Mastadenovirus</i> <i>Bocavirus</i> <i>Polyomavirus</i>	Adenovirus A, B(1,2), C,D, E, F, G Human Bocavirus WU, KI*

*Yeni tanımlanan virüsler HMPV: *Humanmetapneumovirus*

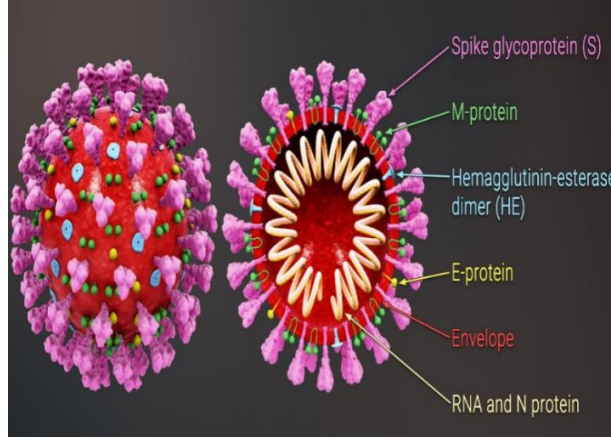
Koronaviruslar, rinoviruslardan sonra soğuk algınlığının en sık ikinci etkenidir. İlk kez 2002 yılında Çin'in Guangdong eyaletinde ciddi akut solunum distress sendromu (ARDS)-(severe acute respiratöry syndrome-SARS)- adı altında atipik pnömoni hastalığı tanımlanmış ve etkenin koronavirus olduğu saptandıktan sonra CoV-SARS olarak adlandırılmış. İnsanları enfekte eden koronavirus, yarası koronavirusuna akraba olduğu için, virusun kaynağının yarasalar olduğu düşünülmüş. O dönemde toplumda solunum yoluyla hızla yayılan virusun etkilediği 8.300 hastanın 776'sında ölümcül seyrettiği (%9) saptanmış. Benzer durum 2012 yılında Suudi Arabistan ve komşu ülkelerde görülmüş, bu kez gözlenen ve daha ölümcül seyreden atipik pnömoni hastalığı Ortadoğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome) olarak tanımlanmış. Bu klinik durumda da etken koronavirus olarak saptanmış ve MERS koronavirusu (CoV-MERS) olarak adlandırılmış. Bu salgında ise virusun develerle yayıldığı düşünülüp, 2017 yılına kadar devam eden hastalıkta bildirilen 1879 olgunun %35 ölümcül seyrettiği saptanmış (2).

Son olaraksa koronavirus 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinin Hubei bölgesinde, hayvan pazarında alışveriş yapan insanlarda ARDS'ye sebep olarak hızla yayıldı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 22 Eylül 2021 verilerine göre 187'den fazla ülkede, bildirilmiş yaklaşık 230 milyon hastanın 4 milyonunun ölümüne sebep olarak pandemiye sebep oldu. Koronavirus ikinci kez ciddi solunum yolu sendromu ağırlıklı bir salgına sebep olduğu için bu kez SARS-CoV-2 olarak ve sebep olduğu hastalığın da 2019 yılında ortaya çıkmasından dolayı COVID-19 (coronavirusdisease 2019) olarak isimlendirildi (3).

2.2. Koronavirüslerin Yapısal Özellikleri ve Replikasyonu

Koronavirüs; partikülleri yaklaşık 80-160 nm boyutlarında olan; zarflı; sferik görünümlü; heliksel nükleokapsidli RNA virusudur. Viral genom tek iplikli, pozitif polariteli (viral RNA'nın, mRNA gibi çalışma özelliği) lineer RNA'dan oluşur. Koronavirüslerin RNA'sı 27-32 kb büyüklüğünde olup, tüm RNA virusları arasındaki en büyük RNA molekülüdür. Zarf üzerinde, virusun ismine ilham kaynağı olan taç görünümlü (Latince corona:taç) glikoproteinler bulunur. Bu proteinler S, E, M ve HE proteinleridir. *Spike* (S) glikoproteini, yüzeyden çıkıntılar yaparak zarfın asıl antijenik yapısını oluşturur ve konak hücresinde reseptöre bağlanarak füzyondan sorumludur. *Envelope* (E) proteini ise pentamer yapıda küçük bir membran proteindir.

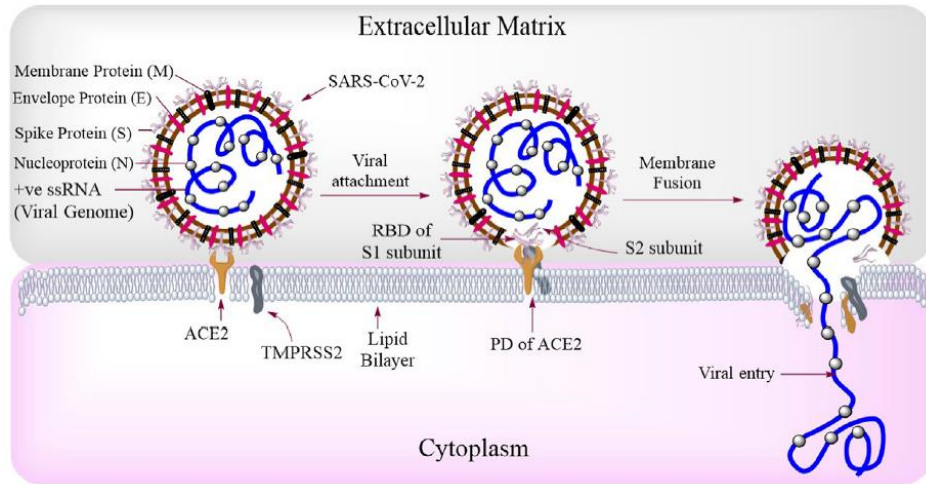
Membran (M) proteini virusun replikasyonu sonrası tomurcuklanarak zarfını almasını sağlayan transmembran proteindir. Zarfın bir diğer transmembran proteini ise HE proteindir ve *hemaglutinin esterase* aktivitesine sahiptir. Virüs genomunu çevreleyen protein kılıf ise *Nucleoprotein* (N) proteininden oluşmuştur. Koronavirüslerin hücre yüzey reseptörleri, HCoV-229E için CD13; HCoV-OC43 için sialik asit ve SARS-CoV için anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) moleküleridir. Virusun konak hücreye tutunması S glikoproteini ile olur ve tutunmada HE proteininin de rolü olduğu düşünülmektedir (1). Virüs yüzeyindeki S glikoproteini S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birime bölünür. Konak ACE-2 (peptidaz parçasına) reseptörüne bağlanması S1 ile, hücresel membranlarının bağlanması ise S2 parçası ile olur (4). Resim 1'de virusun zarf proteinleri görülmektedir.



Şekil 2.1: Koronavirusun zarf proteinleri

<https://www.scientificanimations.com>

Bu bağlanma sırasında virüs, konak kaynaklı transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) proteinine de ihtiyaç duyar (5). Sonrasında E proteini yardımıyla endozom membranı ve viral zarfın füzyonu gerçekleşir, böylece viral RNA sitozole geçmiş olur. Viral RNA enfeksiyözdür ve mRNA gibi çalışarak (pozitif polarite özelliği) RNA bağımlı RNA polimeraz ile viral replikazpoliproteinlerini (PP1a ve PP1ab) oluşturmak üzere translasyona başlar. Sonrasında viral RNA polimeraz, viral proteinlerin sentezleneceği alt genomik mRNA'ları çoğaltır. Oluşan yeni virionlar hücre dışına çıkabilmek için viral protein ve genomlar endoplazmik retikulum (ER) ve golgi organelinde biraraya gelirler. Oluşan virionlar egzozitozla hücreden ayrılır (1,3)



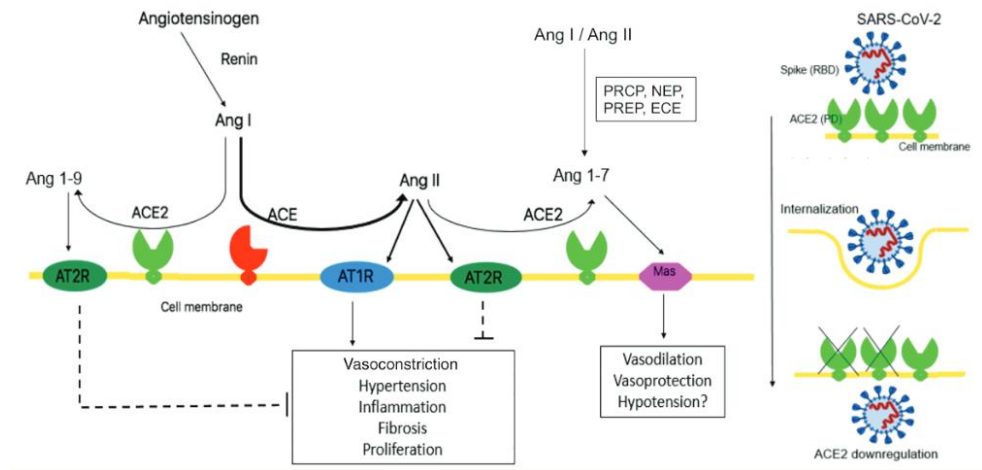
Şekil 2.2 :Koronavirusun konak hücre reseptörleri (3)

2.3. Koronavirüsün Konak reseptörleri

2.3.1. Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 reseptörü

Koronavirüsün insan hücresine giriş reseptörlerinden biri olan ACE2, 10. kromozomda kodlanmış, 805 aminoasitten oluşan tip 1 integral membran glikoproteinidir. Bu protein,renin-anjiotensin sisteminin (RAS) önemli bir parçasıdır. Anjiotensinojen, renin tarafından anjiotensin 1'e, anjiotensin 1 de anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından oktapeptit yapıda anjiotensin 2'ye dönüştürülür. Ayrıca anjiotensin 1, ACE2 enzimi ile anjiotensin 1-9'a çevrilir. Bu yolaktaki ACE ve ACE2 enzimlerinin katalitik etkileri %42 benzerlik gösterse de (bu özellik ACE2 enziminde daha fazladır) ACE2, anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye çeviremez (3).

Anjiotensin 1, tip 2 reseptörü üzerinden; anjiotensin 2 ise anjiotensin tip 1 ve 2 reseptörleri üzerinden RAS aktivasyonunun istenmeyen etkileri olan vasokonstrüksiyon, hipertansiyon, inflamasyon, proliferasyon ve fibrozise sebep olur. Anjiotensinojen dönüştürücü enzim 2 ise anjiotensin 2'yi, istenmeyen etkilerinden korunmak için vasodilatatör, antifibrotik, antihipertrofik etkileri olan heptapeptit yapıda anjiotensin 1-7'ye dönüştürür. Anjiotensin 1-7, Mas-GPCR (G protein-Coupled reseptör) reseptörü üzerinden etki eder ve alternatif yollar tarafından da sentezlenebilir (Resim-3)(6).



Şekil 2.3: Renin anjiotensin sistemi ve ACE2'nin yeri.

AngI:Anjiotensin I, AngII:Anjiotensin II, AT1R:Anjiotensin II tip 1 reseptör, AT2R:Anjiotensin II tip 2 reseptör,ECE:Endotelin dönüştürücü enzim, NEP:Nötralendopeptidaz, PCRP:Prolikarboksipeptidaz, PREP:proliendopeptidaz, RBD:reseptörbağlacıcı domain (alan), PD:peptidaz domain (alan)

Anjiotensin dönüştürücü enzim 2'nin bu koruyucu etkileri sayesinde kardiyovasküler homeostaz sağlanmış olur. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörleri yoğunlukla endotel yüzeyi, akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistemde bulunur(6).

2.3.2.Transmembran serin proteaz tip 2 reseptörü

Koronavirusun insan hücrelerine girmek için kullandığı bir diğer reseptör ise 21. kromozomda kodlanmış, 492 aminoasitten oluşan, transmembran serin proteaz tip 2 (TMPRSS2) enzimidir. Bu reseptör de çoğunlukla prostat, kolon, akciğer, böbrek, dalak ve pankreasta bulunur (7). Ayrıca virusun S proteinlerini parçalama özelliği de vardır (8).

2.4. Koronavirus ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

Anjiotensin dönüştürücü enzim 2, anjiotensin 2'yi anjiotensin 1-7'ye çevirerek MAS reseptörleri üzerinden RAS sisteminin olumsuz etkilerini önler. Koronavirus, potansiyel reseptörü ACE2'ye bağlandığında enzimin aktivitesi azalır. Ortamda artan anjiotensin 2; yarattığı vasokonstriksiyon, oksidatif stres, hiperinflamasyon ile mikrovasküler disfonksiyon, endotel hasarı ve plak instabilitesine sebep olarak ACE2 reseptörünün yoğun olarak bulunduğu akciğer, vasküler yatak, kalp, böbrek gibi organları virus için potansiyel hedef organ haline getirir (9).

Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklarda ACE2'nin hem aktivitesinin hem reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Artan enzim duyarlılığı bu yüzden bu hasta grubunu SARS-CoV'e karşı duyarlı hale getirmiştir. Bu hastalar koronavirus ile enfekte olunca ACE2 aktivitesi azalır; enzimin karşıt düzenleyici etkileri azalır; ortamda artan ACE2, COVID-19'un büyük komplikasyonları olan akciğer hasarı ve ARDS'nin asıl sorumlusu haline gelir. Bu mekanizmaya göre "Mevcut bir hastalık sebebiyle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiotensin reseptör blokör (ARB) tedavisi almak, SARS-CoV enfeksiyonuyla ilişkili organ hasarı için koruyucu etkiye sahip olabilir. " hipotezi oluşsa da yapılan bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlarla bu hipotezi desteklenmemiştir (6).

Altta yatan kardiyovasküler hastalığı sebebiyle ACEİ/ARB kullanan hastalarda COVID-19 ve ciddiyetinin, ilaç kullanmayan gruba göre daha hafif olmadığı, aralarında anlamlı fark olmadığı birçok çalışmayla gösterilmiştir (10).

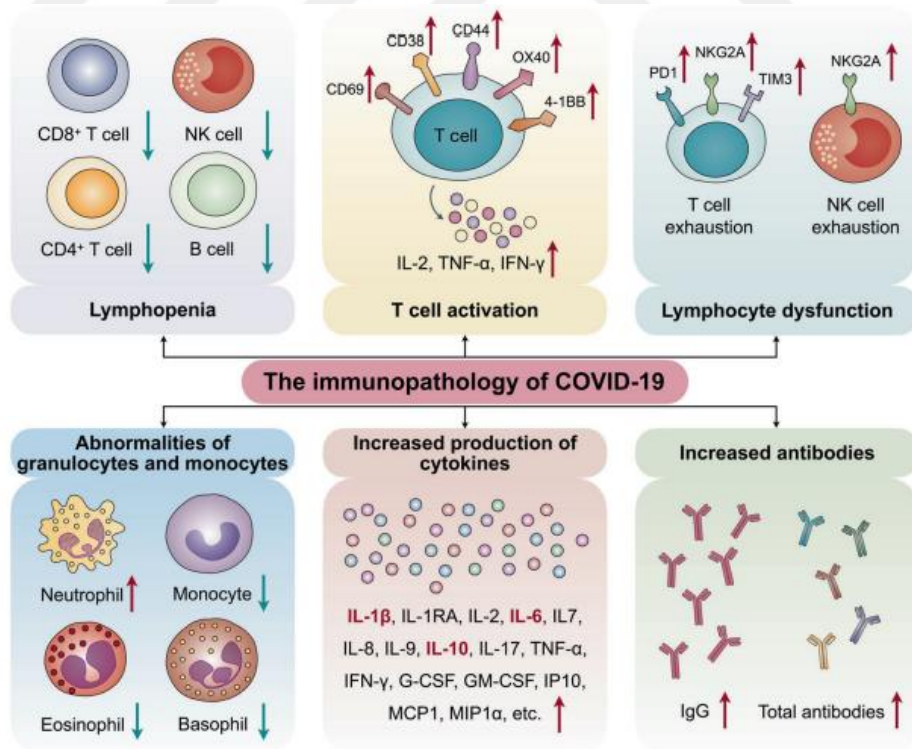
2.5. Koronavirus hastalığının patofizyolojisi

Konak hücrelerine bir virus girdiğinde, virusun antijenleri, antijen sunan hücreler tarafından immün sisteme antiviral yanıt oluşturması için sunulur (3). Koronavirusun konak immün sistemine sunulmasıyla, NOD benzeri reseptör protein 3 (NLRP3) ve aktif B hücre güçlendiricisi olan nükleer faktör kappa hafif zincir(NF-kB) aracılığıyla makrofajlar aktive olur. Aktif makrofajların T hücreleri ve nötrofilleri uyarmasıyla sitokin salınımı gerçekleşir (11). T lenfosit sayısı viral enfeksiyonlarda değişken olsa da ciddi vakalarda lenfopeni gelişebilmektedir (12).

Koronavirusla enfekte olan bireylerin çoğunluğu hastalığı hafif ve orta şiddette geçirse de önemli bir grup ciddi geçirmektedir. Hastalığın ciddi geçirilmesinin önemli bir nedeni de sitokin salınımının abartılı olmasının bir sonucu olarak hipersitokinemi ya da başka bir deyişle "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan hiperinflamatuvar süreçtir (13).

Hipersitokinemi viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı gelişen düzensiz hiperinflamatuvar bir yanıttır. Birçok organda hasara sebep olabilecek endotel hasarı, parakrin veya endokrin bozukluklar sitokin fırtınasını tetikleyebilir. Hipersitokineminin erken fazında tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 beta (IL-1beta), IL-8, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) artar ve bunlar IL-6 salınımını tetikler. Salınan IL-6 reseptörüne bağlanır ve oluşan kompleks Janus kinaz transkripsiyonun sinyal transdüsör ve aktivatörü (JAK-STAT) yoluyla inflamatuvar sürecin devamı için gerekli olan IL-6, MCP-1 ve granülosit monosit- koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) düzeylerini kontrol eder (14).

Koronavirus enfeksiyonu proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF alfa ve kemokin olarak IL-8 salınımını artırır. Bu immün modülatuvar moleküllerin abartılı salınımı sitokin fırtınasına neden olur (15). Ayrıca virusun T hücre apoptozuna bağlı olarak lenfopeni, lenfosit disfonksiyonu, granülosit ve monosit anormallikleri, sitokin ve IgG yapımında artış gözlemlenebilir (16).



Şekil 2.4: Koronavirüs hastalığı seyirinde meydana gelen immünopatolojik değişiklikler

Koronavirus hastalığı seyrinde, diğer pleotropik sitokinlerden ferritin, kompleman, C reaktif protein (CRP) ve prokoagülan faktörlerin arttığı (11); özellikle yoğun bakımda takip gerektiren hastalarda, yoğun bakım takibi gerektirmeyen hastalara göre TNF-alfa, GM-CSF, interferon gama-indüklenmiş protein 10(IP10), MCP1, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa (MIP1A) düzeylerinin daha yüksek olduğu (17); viral enfeksiyonun komplikasyonları sebebiyle ölen hastalarda yapılan bir çalışmada ise C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve ferritin düzeylerinin iyileşen hastalara göre daha yüksek olduğu (18) Koronavirüsle tetiklenen miyokardiyal hasarın değerlendirildiği çalışmalarda SARS-CoV ile enfekte bireylerde troponin T, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin daha yüksek olduğu (19); başka bir çalışmada ise ek olarak MIP-1alfa, MCP-1, G-CSF ve ferritinin anlamlı olarak yükseldiği saptanmış (20).

Ayrıca membran atak kompleksinin (MAC) mikrovasküler endotelial hasar ve diğer mikrotrombotik sendromlarda rol aldığı (21) ve virüsle enfekte kişilerde artan nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (NETs) integrinin aIIbeta3 reseptörü üzerinden trombosit aktivasyonu yaparak koagülasyon, agregasyon ve tromboza neden olduğu saptanmış (22).

Salınan sitokinlerden TNF alfa ve IL-1'in fibroblastlarda, alveoler epitel hücrelerinde, endotel hücrelerinde hiyalüran sentez 2 enzimini uyardığı saptanmış (23), hatta ciddi vakalardan elde edilen bronkoalveolar lavaj sıvısında monositler için önemli kemokinler olan CCL2 ve CCL7 düzeylerinin arttığı saptanmış (24). Bu yüzden adı geçen belirteçler, COVID-19 ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

2.5.1. Koronavirüs enfeksiyonunda trombositlerin rolü

Trombositler, kanda eritrositlerden sonra en fazla bulunan hücrelerdir. Sağlıklı bir insanda sayısı 150.000-450.000 trombosit/ μ l arasında değişir. Viral enfeksiyonlarda genellikle trombosit üretiminin azalması, tüketim ya da yıkımının artması sonucu trombositopeni gözlenir.

Trombositlerde koronavirüs ait RdRp, E ve N1 varlığı saptanarak virusların trombositleri enfekte ettiği gösterilse de trombositlerde ACE2 reseptörü henüz gösterilememiş (25,26). Fakat virusların trombositlere lektin, integrin ve Toll-benzeri reseptörler (TLRs) aracılığıyla invaze olduğu saptanmış (27,28).

Trombositlerin alfa granüllerinden trombosit faktörü 4 (PF4)'ün, dens granüllerinden de serotoninin (5-HT) salınması trombosit aktivasyonunu sağlar. T hücreleri için PF4 güçlü bir uyaranken, 5-HT zayıf bir uyarandır (29). Dolaşımda aktifleşen trombositlerin dens granüllerinden salınan polifosfatlar, koagülasyon faktörü XII (FXII)'yi aktif hale getirerek koagülasyon kaskadında intrinsik yolu aktifleştirir. Koronavirüsün sebep olduğu endotel hasarıyla subendotel tabakadaki doku faktörünün (TF) açığa çıkması koagülasyon faktörü VII (FVII)'yi aktifleştirerek koagülasyon kaskadında ekstrinsik yolun da aktifleşmesini sağlar (30). Sonuçta trombin ve fibrin formasyonu oluşur (25,31).

Normalde vücutta trombus ve trombolizis arasındaki denge, doku-tip plazminojen aktivatör (tPA), üriner-tip plazminojen aktivatör (uPA) ve bunların inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ile sağlanır. Koronavirüs hastalığı sırasında tPA ve uPA'nın aktivitesinin azalması trombusa eğilimi artırırken spontan fibrinolitik sistemin az ancak önemli derecede aktivasyonu da kanamaya sebep olur. Eş zamanlı proinflamatuar sitokin salınımı da endotel hücre aktivasyonu ile tPA ve PAI-1 salınımına sebep olur (32). Koronavirüsle enfekte hastaların klinik takibinde hem trombus hem kanamanın birlikte görülmesi bu şekilde açıklanabilir.

Normalde von Willebrand faktör (vWF) trombosit-trombosit arasında, trombosit-endotel arasında hemostazı sağlar. Ama endotel hasarında dolaşıma vWF'nin trombojenik multimerleri salınır. Bir metalloproteinaz olan ADAMTS-13 bu multimerleri parçalayarak antitrombotik etki gösterir. Ama COVID-19 seyrinde ADAMTS-13'ün de aktivitesinin azalması tromboza eğilimin artmasının bir diğer nedenidir (33).

Koronavirus hastalığında pulmoner vasküler yataktaki trombusun asıl sebebi alt ekstremitte venöz sistemden embolizasyondan ziyade virusun sebep olduğu pulmoner vasküler hasara bağlanmıştır (34), Özellikle yoğun bakım desteği gerektiren, hareketi kısıtlı hastalarda venöz tromboembolik komplikasyon sıklığı %59 iken serviste takip edilen hastalarda bu oran %9.2 saptanmış (35).

Sonuç olarak COVID-19 patogeneğinde meydana gelen endoteliyal hücre aktivasyonu, trombosit ve lökosit aktivasyonu, fibrin depolanması difüz bir inflamasyona ve koagülasyona sebep olur. Meydana gelen trombositopeni, uzamış protrombin zamanı (PT) ve yüksek D-dimer seviyeleri klinik olarak yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) anlamına gelir (36). Uluslararası Trombosit ve Hemostazis Derneği'nin belirlediği DIC kriterlerine göre; COVID-19 seyrinde DIC insidansı, ölen hastalarda %71.4, yatan hastalarda %2,2, hayatta kalan hastalarda %0.6 saptanmış (37).

2.5.2. Koronavirüs ve Akciğer hasarı

Koronavirüsün damlacık yoluyla solunum sistemine girmesi, replikasyonu, konak immün sistemine sunulmasıyla sitokin salınımı başlar, trombositler aktive olur, pulmoner vasküler yatakta gelişen trombus formasyonu doku düzeyinde kan akımını bozarak hipoksiye sebep olur, ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulur, akciğerlerdeki ölü alan artar ve ARDS gelişmesine neden olur (25,38). Pulmoner vasküler yatağın etkilenmesi sonucu pulmoner ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulur, gelişen hipoksi sonrası pulmoner vasküler direnç artar, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişir (39). Virüsle enfekte hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde subplevral, periferik ve bilateral buzlu cam görünümü, bronkovasküler yapılarda kalınlaşma, düzensiz interlobüller ve septal kalınlaşma, traksiyona bağlı bronkoektazi, hava bronkogramları saptanabilecek bulgulardır (40).

2.5.3. Koronavirüs ve Kardiyovasküler Hasar

Koronavirüs her ne kadar başlangıçta çoğunlukla solunum sistemi bulguları ile kendini gösterse de kardiyovasküler sistemi ciddi düzeyde etkiler ve mortalite sebebi çoğunlukla kardiyovasküler sistem kaynaklıdır. Klinik süreçte miyokardiyal hasar ve kalp yetmezliği gelişmesi, hastalığın ciddileştiğini gösterirken mortaliteyi de arttırdığı farklı çalışmalarla desteklemiştir (41,42).

Koronavirüs kardiyovasküler sistemde miyokardiyal hasar, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, miyokardit, koagülasyon bozuklukları, hipotansiyon, hipertansiyon, şok, sepsis, ritm bozuklukları ve ani kardiyak arrest şeklinde bulgu verebilir. Yarattığı yaygın endotel hasarı sonrası dolaşıma geçen virüs, kalbe gelerek, kalpte yoğun miktarda bulunan ACE2 reseptörü üzerinden direkt kardiyomyosit hasarıyla ya da indirek mekanizmalarla kalbi etkileyebilir (43,44). Akut enfeksiyon sonrası meydana gelen inflamatuvar yanıt, trombosit aktivasyonuna ve sonrasında trombus gelişmesine neden olur. Gelişen trombus, doku düzeyinde hipoksiye neden olur, bunun sonucunda hasar gören miyositlerden kardiyak biyobelirteç olarak tanımlanan enzimler, proteinler salınarak klinik olarak miyokardiyal hasar tablosuna sebep olur (45).

Ayrıca virusun akciğerde doku düzeyinde neden olduğu hipoksi, miyokarda oksijen sunum ve kullanımı arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak da miyokardiyal hasarı tetikler (46).

Koronavirus kalpte, ACE2 reseptörü üzerinden koroner endotel hücrelerine, miyokardiyal damarlarda düz kas hücrelerine, direk miyositlere invaze olarak veya indirek olarak sitokin fırtınası ve hipoksinin yarattığı hasarla etkili olur. Pulmoner vasküler yatakta hipoksinin neden olduğu akciğer hasarı sonrası parsiyel oksijen basıncı azalır. Ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, salınan sitokinler endotel hasarı yaparak koagülasyon kaskadının anormal aktivasyonuna ve fibrinolitik sistemin etkisinin azalmasına neden olur. Pulmoner vasküler yatakta mikro ve makrotrombus gelişmesi akciğer fonksiyonel rezidüel gaz hacminin azalmasına, pulmoner vasküler direncin artmasına, sonrasında ciddi akut kalp yetmezliği tablosunun gelişmesine ve hemodinaminin bozulmasına neden olur (47).

Ayrıca nadiren virusun direk kardiyomiyositleri enfekte ederek neden olduğu miyokardit tablosu da kalp yetmezliğine neden olabilir. Ama bunun kesin tanısı için endomiyokardiyal biyopsi yapılması gerekir. Bu işlem invaziv bir girişim olduğu için her olguda yapılamayabilir, bu yüzden koronavirusun direk miyokardit yapma insidansını tahmin etmek zordur. Ancak elde edilen bulgularla koronavirus enfeksiyonunda miyokardit sebebi olarak inflamasyon ve miyokardiyal hasar düşünülmüştür (48).

Nadiren de olsa kullanılan antiviral ilaçların (ritonavir) kardiyotoksik yan etkisi ve steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçların yan etkisi olarak su ve sodyum tutulumunu arttırması da kalp yetmezliğine neden olabileceği belirtilmiştir (49).

Koronavirus hastalığı seyri sırasında gelişen inflamasyon, hipoksi, elektrolit imbalansı (K, Mg, Ca, P), tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri belirlenen aritmi nedenleridir. Yapılan bir çalışmada en sık gözlenen aritmiler sinüs taşikardisi (%39.9), ventriküler ekstrasistol, atriyal fibrilasyon (%11.9) ve nadir sıklıkta hayatı tehdit eden ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve atriyoventriküler blok (%0.7-1.4) saptanmış (50). Deneysel hayvan modeli bir çalışmada ise IL-6 verilmesiyle aritmilerin tetiklendiği gözlenmesi, COVID-19 sırasında aritmilerin bir nedeni olarak IL-6 yüksekliğini düşündürebilir (51).

Avrupa Kardiyoloji Derneği COVID-19 ile ilgili yaptığı yayınlarda, ACEİ/ARB kullanmanın hastalığın seyrine olumlu katkısının net olmadığını vurgulamıştır (6). Amerika Kardiyoloji Derneği ve Amerika Kalp Yetmezliği Derneği de, hala ACEİ ve ARB grubu ilaçların prognozu etkilediğine dair yeterli veri saptanamadığını; hasta kardiyovasküler hastalık sebebiyle bu grup ilaçları kullanıyorsa kesilmemesini ve kan basıncının yakın takibini; ancak hastalık kötüleşiyorsa (akut böbrek yetmezliği, şok gibi) bu ilaçların kesilmesi gerektiği vurgulanmıştır (52).

2.6. Koronavirus Enfeksiyonu Sırasında Laboratuvarda Yol Gösterici Parametreler

2.6.1. Tam kan sayımı

Koronavirusla enfeksiyon sırasında çoğunlukla nötrofil ağırlıklı lökositoz görülürken eosinofil, bazofil ve monosit sayısı azalabilir (15). Özellikle ciddi vakalarda lenfopeni, trombositopeni görülebilir. T lenfositlerin azalması virusla enfekte olmasından dolayı apoptoza; trombositopeni kemik iliğinin virusla infiltrasyonu sonucu trombosit progenitör hücre sayısının azalmasına, gelişen mikrotrombuslara ve tüketimin artmasına bağlıdır. Gelişen trombositopeni hemorajik komplikasyonlara neden olabilir. Ayrıca trombositopeni ve D-dimer yüksekliği DIC'in de habercisidir (38,53).

2.6.2.Koagülasyon testleri

Koronavirusla enfeksiyon sırasında koagülasyon testlerinden en çok protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) çalışılmıştır. Enfeksiyon sırasında meydana gelen yaygın vasküler hasar ve endotelitis ile koagülasyon kaskadı aktive olur, Protrombin zamanında 3 sn ve a PTT'de 5 sn'den fazla uzama görülebilir. Genelde hastaneye başvuru sırasında aPTT'nin hafif uzun olduğu ve takipte düştüğü, PT'nin ise daha çok yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda ilk 10 gün yüksek olduğu saptanmış (54).

D-Dimer, fibrin formasyonunun bir ürünüdür ve pulmoner emboli için yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Normalde eğer venöz tromboemboli ekarte edildiyse $< 0,5$ mcg/ml olması beklenir. Hatta >2 mcg/ml ise mortaliteyi öngördüğü (%92.3 sensitivite, %8 spesifite), son ISTH kılavuzuna göre 3-4 kat yüksekliklerde hastaların kesinlikle hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak net üst kestirim değerinin belirlenmesi için daha çok çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir. Ancak unutulmaması gereken önemli bir nokta biyobelirteç olarak D-Dimer kullanılırken farklı kitlere göre üst limit, birim, sensitivite ve spesifitenin değişebileceğidir. Koronavirüsle enfeksiyon sırasında meydana gelen yaygın inflamasyon, vasküler hasar ve tromboembolik olaylardan dolayı hastalık için önemli bir belirteç olarak kullanılmıştır. Ayrıca antikoagülan tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde de faydalı olmuştur. D-Dimer düzeyleri yüksek olan hastaların genelde altta yatan bir kardiyovasküler hastalığı olduğu ve COVID-19 klinik sonuçlarının daha kötü olduğu birçok çalışmayla desteklenmiştir (55)

Fibrinojen, karaciğerde özellikle IL-1 ve IL-6 uyarısıyla sentezlenen akut faz proteinidir. Koagülasyon kaskadının son basamağında fibrine dönüşür. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) patogenezinde rol oynadığı için DIC ile ilişkili hastalıkların prognozunda da önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (56). Fatal olgularda hastalığın ilk günlerinde fibrinojen düzeyleri >400 mg/dl iken ikinci hafta hızlıca 100 mg/dl seviyelerine gerileyebilmektedir. Bu durum da hastalığın baskılı-fibrinolitik-DIC tablosundan daha mortal seyirli olan yaygın artmış-fibrinolitik DIC tablosuna döndüğünün habercisidir (36).

D-dimer ile PT/aPTT testleri karşılaştırıldığında hiperkoagülopati durumunda meydana gelen değişiklikler göreceli olarak PT/aPTT’de daha az olurken; D-dimer’in daha spesifik, PT/aPTT’nin ise daha çok prognostik anlam taşıdığı saptanmış (57). Ancak PT/aPTT testlerinin avantajı yüksek derecede standardize , D-Dimer’e göre her hastanede kolaylıkla test edilebilir olmasıdır.

2.6.3. Diğer inflamatuvar belirteçler ve biyokimyasal testler

Koronavirüsle enfeksiyon sırasında konakta semptomlar başlarken inflamatuvar belirteçler de yükselmeye başlar. İnflamatuvar belirteçlerden C-reaktif proteinin hastalığı ciddi düzeyde geçirenlerde daha çok yükseldiği; yüksekliğinin yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilatör desteği ve ölüm gibi olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmış (58).

Diğer belirteçlerden de IL-6 ve ferritinin hastalığı ciddi düzeyde geçirenlerde daha yüksek olduğu saptanmış (59). Koronavirüsle enfeksiyon sırasında özellikle ciddi vakalarda sık gözlenen biyokimyasal parametre değişikliklerinden AST (aspartattransaminaz), ALT(alanintransaminaz), CK(kreatinkinaz), kreatinin, LDH(laktat dehidrogenaz), laktik asit yüksekliğinin; hipoalbuminemi ve arteriyel oksijen basıncındaki azalmanın kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmış (60).

2.6.4. Kardiyak biyobelirteçler

2.6.4.1. Miyogloblin

Tüm çizgili kas liflerinde ve kalp kasında bulunur. Bulunduğu dokuların toplam kütlelerinin %2’sini oluşturur. Düşük molekül ağırlıklı olduğu için doku hasarında hızlıca dolaşıma geçer. İskelet kasında da yoğun bulunduğu için kalbe spesifik olmaması dezavantajdır. Akut koroner sendromda, uzamış iskeminin ilk 2 saatinde hızlıca yükselir, en geç 12.saatte pik yapar, 3 gün içerisinde de normale döner (61).

Ancak COVID-19 semptomları arasında yaygın kas ağrısı olabildiği için miyogloblin yükselmesi olabilir. Bu yüzden miyokardiyal hasar ve enfarktüs teşhisinde daha spesifik testlerin kullanılması gerekir.

2.6.4.2. Kreatin Kinaz – Miyokardiyal Band İzoenzimi (CK-MB)

Kreatin kinaz MB, miyokardiyal kas dokusunda yoğun olarak bulunan bir kreatin kinaz fraksiyonudur. İskelet kasında daha az (%1-3) bulunmaktadır. Ciddi kas hasarı yokluğunda uzamış iskemi sonucu gerçekleşen miyokardiyal hücre nekrozu sonucu ilk saatlerde CK-MB yükselir, 12.saatte pik yapar, yaklaşık 3-4 gün sonra normal seviyelerine geriler. Diğer dokularda da düşük düzeyde olduğundan özellikle kreatin kinazla birlikte yükselmesi tanıda miyokardiyal hasardan uzaklaşmasına neden olur. Aşırı egzersiz, iskelet kası travması, dermatomyozit, polimiyozit, müsküler distrofi durumlarında total CK ve CK-MB birlikte yükselir (61). Her iki enzimin birlikte yükseldiği durumlarda CK-MB relatif indeks hesaplanabilir (Abbott Architect stat CK-MB kit prospektüsü).

$$\text{CK-MB RI} = (\text{CK-MB} / \text{Total CK}) * 100$$

Bu sonuç <%3 ise CK-MB yüksekliği iskelet kası kaynaklı, >%5 ise kalp kası kaynaklı olduğu düşünülebilir. Ancak günümüzde akut miyokardiyal hasar ve enfarktüs teşhisinde yüksek duyarlı troponinler daha çok kullanılmaktadır. Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında troponin düzeyleri çoğunlukla normalin üst sınırında saptanır. Bu hasta grubunda akut koroner sendrom tanısında yarı ömrünün kısa olmasından dolayı CK-MB değerleri troponine göre daha yol göstericidir (62).

Semptomlar ve diğer klinik bulgularla AKS teşhisi konamıyorsa seri troponin ölçümü yapılmalı veya CK-MB RI değeri kullanılmalıdır (63).

2.6.4.3. Yüksek duyarlılıklı Troponinler

Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponinler (hs-TrT ve hsTrI) miyokardiyal hasar şüphesinde, risk değerlendirmesinde ve hastanın tedavi stratejisinin belirlenmesinde kullanılan testlerdir. Miyogloblin ve CK-MB'ye göre daha spesifik ve sensitiftir. Klinik iskemi bulgularıyla beraber üst referans limitin (URL) %99'unu aşan yüksek sensitif troponin değerleri varlığında miyokardiyal enfarktüs (MI) teşhisi konur. Duyarlı kitlerde, üst kestirim değeri kitlere göre değişkenlik gösterebilir. Yüksek duyarlılıklı troponinler, MI semptomları başladıktan sonra birinci saatte yükselir yaklaşık 10 gün yüksek kalır. Miyokardiyal hasar ve enfarktüs teşhisi koymada negatif prediktif değer (NPD) klasik troponin kitlerine göre daha yüksektir. Yüksek duyarlılıklı troponin kitlerini kullanırken kılavuzların önerilerine göre negatif prediktif değeri optimum %99, pozitif prediktif değeri optimum %70-75 olan kitler tercih edilmeli. Seri troponin takibi gerektiren hastalarda, klasik troponin kitlerinde 4-6 saatte bir ölçüm yapılırken yüksek duyarlılıklı kitlerle bu süre 1-2 saat olarak son kılavuzlarda güncellenmiştir. Eğer semptomlara, 12 derivasyonlu ekg ve ölçülen yüksek duyarlılıklı troponinlere göre net akut koroner sendrom teşhisi konamıyorsa 1 veya 2 saat sonra tekrar yüksek duyarlılıklı troponin çalışılması önerilmektedir. Bu algoritma sayesinde hastalara daha kısa sürede tanı konmakta ve hastaların acil serviste kalış süresi kısalarak maliyet etkin sonuçlar ortaya çıkmaktadır (63).

2.6.4.4. Natriüretik peptitler

Natriüretik peptitler temel olarak miyosit stresine yanıt olarak ventrikül miyositlerinden salınan nörohormonlardır. Üretim ve salınım mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte salınımında, artan duvar geriliminin rol oynadığı bilinmektedir. Bu yüzden organizmada volüm fazlalığına sebep olabilecek, kardiyak miyosit gerilimini etkileyebilecek birçok hastalıkta yükselebilir. Plazmada natriüretik peptitlerin değerlendirilmesi semptomatik hastalarda akut dönemde kalp yetmezliği tanısı koymak için kullanılır ve sınıf Ib endikasyonla değerlendirilmesi kılavuzlarca önerilmektedir. Kalp yetmezliğinden başka kalple ilgili olarak akut koroner sendrom, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, miyokardit, sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatiler, aritmiler, kardiyoversiyon, ICD (implante edilebilir kardiyovertör defibrilatör) şoklaması, kardiyak kontuzyon, doğumsal kalp hastalıkları, kapak hastalıkları, kardiyak cerrahi işlemler BNP'nin yükselmesine neden olabilecek durumlardır. Kalp dışı olarak da ileri yaş, iskemik ve hemorajik inme, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, paraneoplastik sendromlar, yaygın enfeksiyonlar, ciddi yanıklar, anemi, bazı ciddi metabolik ve hormonalsebepler de BNP'nin yükselmesine neden olabilir (64).

Kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi, koronavirüsün asıl hedef sistemleri olduğu için hastalığın seyrinde BNP önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılmıştır. İkibinin üzerinde hastanın dahil edildiği 7 çalışmanın incelendiği sistemik analiz sonucunda >500 pg/ml BNP düzeyleri, hastalığın ciddi seyretme olasılığını öngörmeye orta derecede (%21.5), mortaliteyi öngörmeye düşük derecede (%12) kanıt düzeyine sahip bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiş (65).

2.7. Miyokardiyal Hasar ve Akut Koroner Sendrom Tanımı

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2020 yılında güncellenen ST Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendrom Hastalarının Değerlendirilmesi Kılavuzu'na göre akut miyokard enfarktüsü (MI), miyokardiyal iskemi ve uygun klinik durumla birlikte miyosit nekrozu olarak tanımlanır. Akut miyokard enfarktüsü diyebilmek için yüksek duyarlıklı troponinde artma ve/veya azalmayla en az 1 değerde üst referans limitin (URL) %99'unu geçmesi ve klinik olarak iskemi semptomları olan EKG'de iskemik değişiklikler, patolojik Q dalgası; viabl miyokard dokusunun kaybı; iskemik zeminde yeni duvar hareket kusurunun görüntülenmesi; koroner anjiyografi veya otopside intrakoroner trombus varlığı gerekmektedir. Aynı kılavuzda MI, patogenezi bakımından 5 gruba ayrılmaktadır (63):

Tip 1 MI: Bir veya daha fazla koroner arterde; aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyon, fissür veya erozyon nedeniyle oluşan trombusun oksijen sunumu azaltarak miyokardiyal nekroza neden olması sonucuyla gelişir.

Tip 2 MI: Koroner plak instabilitesinden ziyade miyokardta oksijen sunum ve kullanım dengesizliğe neden olan koroner spazm, koroner emboli, koroner arter diseksiyonu, koroner mikrovasküler disfonksiyon, intramural hematoma, ciddi hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, ciddi bradikardi, ciddi renal yetmezlik, ciddi anemi, hipotansiyon, şok, sepsis, yaygın enfeksiyon gibi sebeplerle gelişebilmektedir.

Tip 3 MI: Biyobelirteç düzeyi çalışılmadan ölümle sonuçlanan MI durumlarını tanımlamaktadır.

Tip 4 MI: Perkutan koroner girişim sonrası gelişen MI türüdür.

Tip 5 MI: Koroner arter bypass greftleme sonrası gelişen MI türüdür.

Koronavirüsün asıl hedef sistemlerinin solunum ve kardiyovasküler sistemler olmasından dolayı patogenez bakımından, hastalık sürecinde gelişebilecek MI türlerinin çoğunlukla Tip 2 MI grubunda olması beklenmektedir. Ancak nadiren de olsa yaygın sistemik enfeksiyon, sitokin fırtınası gibi nedenler koroner arterlerde plak stabilitesini bozarak Tip 1 MI'yı tetikleyerek, acil koroner girişim gerektiren akut koroner sendroma neden olduğu saptanmıştır.

Miyokardiyal hasar ise klinik olarak miyokardiyal iskemi bulguları olmadan %99'luk URL'yi aşan troponin yüksekliği durumudur. Miyokardiyal hasarla ilişkili olarak Tip 1 MI'dan başka troponin yüksekliğine neden olan klinik durumlar kılavuzda taşiaritmiler; kalp yetmezliği; hipertansif acil durumlar; şok, sepsis, yanık gibi ciddi hastalıklar; pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon; renal yetmezlik; miyokardit; aort darlığı gibi ciddi kapak hastalıkları; inme gibi akut nörolojik olaylar; ağır efor; rabdomiyoliz olarak belirtilmiştir (63).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tezimiz, tek merkezli olarak Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapıldı. Ülkemizde pandemi ilan edilen Mart 2020'den normalleşme ilan edilen Mart 2022'ye kadar olan sürede hastanemizde yatarak tedavi edilen, koronavirüsle enfekte olan ve olmayan, hastanemiz biyokimya laboratuvarında seri kardiyak biyobelirteçlerinin (hsTrI, CK-MB, miyoglobin ve BNP) ölçümü yapılan, akut MI geçirmeyen, hemodiyaliz ihtiyacı olmayan, malignite öyküsü olmayan 18-80 yaş arası hastalar dahil edildi. Koronavirüsle enfekte olup miyokardiyal hasar gelişen 286 hasta birinci grubu, COVID-19 dışında bir nedenle miyokardiyal hasar gelişen 210 hasta ikinci grubu oluşturdu. Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri, özgeçmişlerinde kronik hastalık varlığı, hastanede yattığı süreçte çalışılan kardiyak biyobelirteçleri, miyokardiyal hasarın seyri ve bu süreçte gelişen klinik kötüleşme bilgi işlem arşiv sisteminden geriye dönük olarak incelendi.

Bu süreçte kardiyak biyobelirteçler, laboratuvarımızda Abbott marka, ARCHITECT CI-8000 model otoanalizör cihazında analiz edildi. ARCHITECT STAT CK-MB tetkiki, Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Tetkiki (CMIA) yöntemi ile analiz edildi. Doksandokuzuncupersentil olan 6,6 ng/mL'den büyük değerler yüksek olarak değerlendirildi. Yüzde 95 güven seviyesinde analitik hassasiyet $\leq 0,1$ ng/ml idi. Tekrarlayan CK-MB ölçümü yapılmışsa o veriler de değerlendirildi.

Miyoglobin tespiti için ARCHITECT STAT Myoglobin kiti, ARCHITECT CI-8000 model otoanalizörde CMIA yöntemi ile analiz edildi. Doksandokuzuncupersentil değeri olan 140,1 ng/ml'den büyük değerler yüksek olarak değerlendirildi. Tekrarlayan miyoglobin ölçümü varsa o veriler de değerlendirildi. Yüzde 99 güven seviyesi ile analitik hassasiyet < 1 ng/ml idi.

Beyin natriüretik peptit (BNP) tetkiki de, ARCHITECT BNP kiti ile, ARCHITECT CI-8000 model otoanalizörde CMIA yöntemi ile analiz edildi. Kit prospektüs bilgisine göre 100 pg/ml'yi aşan değerler yüksek olarak değerlendirildi. Analitik hassasiyet 10 pg/ml ve varyasyon katsayısı (CV) $\leq \%12$ idi.

Yüksek duyarlıklı troponin I (hsTrI) ise ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I kiti ile, ARCHITECT CI-8000 model otoanalizörde CMIA yöntemi ile analiz edildi. Kit prospektüsünde belirtilen değerlere göre 99. persentil değeri erkekler için 34,4 pg/ml, kadınlar için 34,6 pg/ml olarak alındı. Saptama aralığı 3,2 pg/ml -50.000pg/ml şeklinde idi. Yüzde 10 CV = 4,7 pg/ml idi.

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Sonuç değişkeninin dikotom olduğu, ve bu sonucun bir veya birden çok bilinen değişkenin değerlerine göre tahmin edilmesi istendiğinde Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

4. BULGULAR

Ülkemizde COVID-19 pandemisi olarak değerlendirilen Mart 2020-Mart 2022 arasındaki 2 yıllık süreçte hastanemizde COVID-19 teşhisi ile değerlendirilen yaklaşık 2000 hasta bilgi işlem sistemi arşivinden geriye dönük olarak incelendi. Bu hastaların çoğu hastaneye yatış gerektirmeyen, ayaktan tedavi uygulanıp acil servisten taburcu edilen hastalardı. Hastaneye yatış gerektiren, malignitesi ve hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olmayan, COVID-19 esnasında Tip1 MI geçirmeyen, en az 1 kez hsTrI çalışılan, 18-80 yaş arası olan ve COVID19 teşhisi RT-PCR ile doğrulanan 286 hasta çalışmamızın birinci grubunu oluşturdu. Koronavirüsün miyokardiyal hasarı tetikleyerek hastalığın gidişatına ve mortaliteye katkısını inceleyebilmek için aynı şartları taşıyan ancak COVID-19 dışı bir sebeple miyokardiyal hasar gelişen 210 hastadan oluşan ikinci grubunu oluşturduk. Böylelikle 496 hastanın verileri tezimizde değerlendirildi.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, acil servise başvuru şikayetleri, özgeçmişlerinde kronik hastalık varlığı, ilk çalışılan kardiyak biyobelirteçleri, seri çalışıldıysa son değerleri; önemli bir klinik durum gelişmesi halinde çalışılan kardiyak biyobelirteçleri (entübasyon, eksitus gibi), solunum desteği ihtiyacı durumları (oksijen, mekanik ventilasyon (MV) ve/veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon (NIMV)) kaydedildi.

Tablo 4.1’de hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Yaş ortalaması COVID-19 pozitif olanlarda $62,6 \pm 13,9$ yıl, COVID-19 negatif olanlarda $66,6 \pm 11,8$ yıl bulundu ve COVID-19 negatif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. COVID-19 pozitif olanların %42,0’ı (n=120), COVID-19 negatif olanların %57,6’sı (n=121) kadın idi ve kadın oranı covid negatif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Hastaların acil servise başvuru şikayetleri ateş, halsizlik, yorgunluk gibi genel olduğu gibi solunum sistemine (öksürük, nefes darlığı, balgam), kardiyovasküler sisteme (çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, bayılma ve bayılayazma), sinir sistemine (baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, nöbet) ve gastrointestinal sisteme ait (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) şikayetlerden de oluşmaktaydı. Hastalar şikayetleri açısından değerlendirildiğinde COVID-19 pozitif olanların %26,9’u (n=77) ateş, %38,5’i (n=110) KVS şikayet ile, %63,3’ü (n=181) solunum sistemi şikayeti; covid negatif olanların %5,2’si (n=11) ateş, %51,9’u (n=109) solunum sistemi şikayeti ile, %61,9’unun (n=130) KVS şikayetle başvurduğu saptandı. Ateş ve solunum sistemi şikayeti COVID-19 pozitif olanlarda; KVS şikayetler COVID-19 negatif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,05$).

Hastalar özgeçmişleri açısından değerlendirildiğinde en sık sahip olunan kronik hastalıkların hipertansiyon, diyabetes mellitus, akciğer hastalıkları (astım, pulmoner hipertansiyon, KOAH), vasküler hastalıklar (koroner, aortik, periferik, serebrovasküler), nadiren otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, Conn sendromu, ailevi akdeniz ateşi, skleroderma) ve organ nakli öyküsü olduğu saptandı. Her iki grup değerlendirildiğinde COVID-19 pozitif olanların %73,1’inin (n=209), COVID-19 negatif olanların %44,8’inin (n=94) özgeçmişinde kronik hastalık olduğu saptanırken COVID-19 pozitif olanlarda kronik hastalık varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$).

Hastaların aşı bilgileri çıkış özetlerinden elde edildiği için aşı durumları olanlar, kesin olmayanlar ve bilinmeyenler olarak 3 gruba ayrıldı. Bu açıdan değerlendirildiğinde COVID-19 pozitif olanlarda aşı olan hastalar daha büyük bir kısmı oluşturmaktayken (%22,1), COVID-19 negatif olanlarda aşı durumu bilinmeyenlerin oranı daha yüksekti (%98,6). Aşı olmadığı kesin bilinen grupta COVID-19 hastalığının daha fazla gözlenmesi (%8,8) istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Koronavirusla enfekte grupta miyokardiyal hasar gelişip vefat eden hastaların %30,7'sinin en az 1 doz kesin aşılı, %7,6'sının kesin aşısız olduğu saptandı. Ayrıca yine bu grupta hastaların %78,8'inin özgeçmişinde en 1 kronik hastalık olduğu saptandı. Buna göre özgeçmişinde özellikle kardiyovasküler sisteme ait hastalık olmasının miyokardiyal hasar gelişme riskini ve COVID-19'u ciddi geçirme ihtimalini arttırdığı saptandı.

Solunum desteği ihtiyacı gün açısından değerlendirildiğinde NIMV ve MV'de kalınan ortalama gün sayısı COVID19 (+) grupta (8-7) ve COVID19 (-) grupta (7,5-5) farklılık göstermedi. Solunum desteği alan hastalar sayısal olarak değerlendirildiğinde COVID-19 pozitif olanlarda NIMV alanların oranı %26,6 (n=76), MV alanların oranı %25,2(n=72); COVID-19 negatif olanlarda NIMV alanların oranı %1,9 (n=4), MV alanların oranı %4,8(n=10) bulundu. Buna göre NIMV ve MV alanların oranı COVID-19 pozitif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,01$).

Mortalite açısından değerlendirildiğinde koronavirusla enfekte grupta mortalite %20,2 iken koronavirusla enfekte olmayan grupta mortalite %10 saptandı. İkinci gruptaki mortalite nedenleri sıklıkla dekompanse kalp yetmezliği (%23,8), pnömoni(%14,2), sepsis (%14,2), pulmoner emboli (%9,5) iken ensefalit, aritmi, akut böbrek yetmezliği ve suicide girişimi de diğer nadir nedenleri oluşturmaktaydı.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Grup		p
	Covid (+) (n=286)	Covid (-) (n=210)	
Demografik özellikler			
Yaş ortalama±SS	62,6±13,9	66,6±11,8	0,001
Kadın	120(42,0)	121(57,6)	0,001
Semptomlar			
Ateş	77(26,9)	11(5,2)	0,000
Solunum sistemi	181(63,3)	109(51,9)	0,011
KVS	110(38,5)	130(61,9)	0,000
Nörolojik sistem	35(12,2)	34(16,2)	0,209
GİS	37(13,0)	20(9,5)	0,233
ÖG hastalık	209(73,1)	94(44,8)	0,000
<i>Olan</i>	63(22,1)	2(1,0)	
<i>Kesin</i>			
<i>Aşı olmayan</i>	25(8,8)	1(,5)	0,000
<i>Bilinmeyen</i>	197(69,1)	207(98,6)	
Klinik yönetim			
O ₂	222(77,6)	149(71,0)	0,147
NIMV	76(26,6)	4(1,9)	0,000
NIMV gün ortanca(min-maks)	8,0(1,0- 40,0)	7,5(1,0- 8,0)	0,400
MV	72(25,2)	10(4,8)	0,000
MV gün ortanca(min-maks)	7,0(1,0- 81,0)	5,0(1,0- 110,0)	0,310

Tablo 4.2.'de hastaların laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Koronavirüsle enfeksiyon esnasında ilk çalışılan kardiyak biyobelirteçler, seri takibi yapıldıysa diğer değerler, entübasyon ve vefat gibi önemli klinik gelişmeler halinde çalışılan değerleri kaydedildi. Gruplar arasında, bu klinik gelişmeler sırasında çalışılan troponin değerleri ve ilk çalışılan troponin değerlerinin farkları karşılaştırıldı. Koronavirüsle enfekte grupta ilk ölçülen hsTnI ortanca değeri 17,0pg/ml (3,2-5332,0), son hsTnI ortanca değeri 17,5pg/ml (1,1-44504,0), maksimum hsTnI ortanca değeri 30,3pg/ml (3,2-44504,0) saptandı. Koronavirüsle enfekte olmayan grupta birinci hsTnI ortanca değeri 96,1pg/ml (4,0-16390,0), son hsTnI ortanca değeri 98,5pg/ml (8,0-4715,0), maksimum hsTnI ortanca değeri 128,0pg/ml (35,6-16390,0) saptandı. Koronavirüsle enfekte olan ve olmayan grupta vefat eden hastaların vefat ettikleri gün çalışılan hsTnI düzeylerinin ortanca değerleri (173,5 vs 204 pg/ml) ve çalışılan hsTnI farklarının ortanca değerleri (91,9 vs 3 pg/ml) de benzer saptandı. Bu sonuçlara göre tanımlanan troponin sonuçlarının koronavirüsle enfekte olmayan grupta daha yüksek saptanması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Miyokardiyal hasar prevalansı ise koronavirüsle enfekte grupta %48,9(n:139) iken enfekte olmayan grupta %100(n:210) saptandı. Bu durum tezimizde ikinci hasta grubunda aritmi, dekompanse kalp yetmezliği, akut serebrovasküler olay, travma, kanama, intoksikasyon gibi COVID-19 dışı durumlarda kardiyak biyobelirteçlerin en 1 kez %99 'luk URL'yi geçtiğini göstermektedir ki bu da miyokardiyal hasar anlamına gelmektedir.

Koronavirüsle enfekte olan hastaların birinci ve ikinci CK-MB ortanca değerleriyle srasıyla 1,2 ng/ml ve 1,3 ng/ml saptandı. Koronavirüsle enfekte olmayan hasta grubunda ise ilk ve ikinci CK-MB ortanca değerleri de benzer şekilde 2,5ng/ml saptandı.

Sonuç olarak gruplar arasında hsTrI ve CK-MB karşılaştırıldığında COVID-19 pozitif olanlarda birinci hsTrI, son hsTrI, maksimum hsTrI, miyokardiyal hasar gelişenlerin oranı, birinci CK-MB, ikinci CK-MB düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,05$). Hastaların klinik izleminde gelişen olumsuz olaylar sırasında çalışılan kardiyak biyobelirteçlerin ilk değerleriyle karşılaştırması yapıldı. Her iki hasta grubunda hastaların olumsuz olaylar esnasında çalışılan hsTrI düzeyleri arasında, son çalışılan hsTrI ve ilk çalışılan hsTrI düzeylerinin farkları arasında, vefat ettikleri zamanki ve ilk başvuru anındaki hsTrI düzeylerinin farkları arasında, seri çalışılan CK-MB düzeylerinin farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.2. Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Grup		p
	Covid (+) (n=286)	Covid (-) (n=210)	
Laboratuvar			
Troponin pg/ml			
Birinci hsTrl	17,0(3,2-5332)	96,1(4,0-16390)	0,000
Ent hsTrl	216,5(5,2-6092)	339(277-401)	0,418
Ex hsTrl	173,5(3,6-19720)	204(40-4649)	0,855
Son hsTrl	17,5(1,1-44504)	98,5(8,0-4715)	0,000
Maks hsTrl	30,3(3,2-44504)	128(35,6-16390)	0,000
Elevated troponin	139(48,9)	210(100)	0,000
Ex hsTrl-Geliş hsTrl	91,9[(-1743,0)-19716,8]	3, [(-169,2)-4541]	0,054
Son hsTrl-Geliş hsTrl	,0[(-3935,0)-44331]	-1,0[(-16057,0)-4541]	0,286
Son hsTrl -Ex hsTrl	,0[(-148,0)-1080]	,0[(-366,0)-,0]	0,618
CK-MB ng/ml			
Birinci CKMB	1,2(,1-284)	2,5(,2-600)	0,000
İkinci CKMB	1,3(,1-2597)	2,5(,1-105,0)	0,000
Miyogloblin ng/ml			
Birinci MB	167,3(5,3-4173)		
İkinci MB	369,0(48,4-12000)		
BNP pg/ml			
Birinci BNP	248,0(10,0-8433)		
İkinci BNP	346,5(16,4-2922)		

Tablo 4.3.'de miyokard hasarı olan ve olmayanlar arasında demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldı. Yaş ortalaması miyokard hasarı olmayanlarda 60,0±14,9 yıl, miyokard hasarı olanlarda 66,2±11,8 yıl bulundu ve miyokard hasarı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Miyokard hasarı olanların oranı COVID19 pozitif olanlarda %51,1 (n=145), COVID19 negatif olanlarda %100,0 (n=210) bulundu ve COVID19 negatif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Aşı olanların %61,5'inde, aşı kesin olmayanların %41,7'sinde, aşı durumu bilinmeyenlerin %73,8'inde miyokard hasarı tespit edildi ve aşı kesin olmayanlar ile bilinmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı.

Tablo 4.3. Miyokard hasarı olan ve olmayanlar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Miyokard hasarı		p
	Yok (n=145)	Var (n=349)	
Demografik özellikler			
Yaş ortalama±SS	60,0±14,9	66,2±11,8	0,000
Kadın	61(25,4)	179(74,6)	0,062
ÖG hastalık	97(32,1)	205(67,9)	0,090
Covid			0,000
COVID19 (+)	145(51,1)	139(48,9)	
COVID19 (-)	0(0)	210(100,0)	
Aşı			0,001*
Olan	25(38,5)	40(61,5)	
Kesin olmayan	14(58,3)	10(41,7)	
Bilinmeyen	106(26,2)	298(73,8)	

*Kesin olmayan ve bilinmeyen arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

Tablo 4.4.'de COVID19 pozitif hastalarda klinik sonlanım ile ilişkili olabilecek değişkenler değerlendirildi. Tablo incelendiğinde özgeçmiş, troponin yüksekliği ve CK-MB yüksekliği ile klinik sonlanım arasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı. Özgeçmişinde kronik hastalığı olan hastaların %23,4'ünün (n=49), hastalığı olmayan hastaların %11,7'sinin (n=9) vefat ettiği saptandı ve özgeçmişinde kronik hastalığı olan hastaların daha fazla vefat etmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Vefat eden COVID19 (+) hasta grubunda hsTrI düzeyleri değerlendirildiğinde, troponin yüksekliği olan hastaların %38,8'inin (n=54), troponin yüksekliği olmayan hastaların %2,8'inin (n=4) vefat ettiği ve buna göre troponin yüksekliği olan hastalardaki mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Mortalite CK-MB açısından değerlendirildiğinde, CK-MB yüksek olan hastaların %34,4'ünün (n=11), CK-MB yüksekliği olmayan hastaların %17,3'ünün (n=35) vefat ettiği saptandı. Bu sonuca göre de mortalitenin CK-MB yüksekliği olan hastalarda daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 4.4. Koronavirüs hastalığı olanlarda klinik sonlanımla ilişkili olabilecek değişkenlerin değerlendirilmesi

		Klinik sonlanım				P
		Eksitus (n=58)		Sağ (n=228)		
Cinsiyet	Kadın	24	(20,0)	96	(80,0)	0,920
	Erkek	34	(20,5)	132	(79,5)	
ÖG	Var	49	(23,4)	160	(76,6)	0,028
	Yok	9	(11,7)	68	(88,3)	
Aşı	Olan	16	(25,4)	47	(74,6)	0,492
	Kesin olmayan	4	(16,0)	21	(84,0)	
	Bilinmeyen	38	(19,3)	159	(80,7)	
Troponin	Yok	4	(2,8)	141	(97,2)	<0,001
	Var	54	(38,8)	85	(61,2)	
BNP	<100	8	(40,0)	12	(60,0)	0,377
	>100	25	(29,8)	59	(70,2)	
CK-MB	<6,6	35	(17,3)	167	(82,7)	0,024
	>6,6	11	(34,4)	21	(65,6)	
MB	<140,1	2	(40,0)	3	(60,0)	0,679

Tablo 4.5’de demografik ve klinik özelliklerin miyokard hasarını yordalayabilme gücü lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tablo incelendiğinde yaş, cinsiyet, özgeçmişte hastalık varlığı, aşı olma durumu gibi karıştırıcı faktörlerin etkisi dışlandıktan sonra COVID19 pozitif olmanın miyokard hasarı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi olmadığı saptandı.

Tablo 4.5 Demografik ve klinik özelliklerin miyokard hasarını yorlayabilme gücünün lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	OR	95% GA		p
		Alt limit	Üst limit	
Yaş	1,026	1,007	1,045	,007
Cinsiyet(ref=erkek)	1,035	,636	1,686	,889
ÖG (ref=yok)	1,744	,994	3,059	,052
Aşı	,821	,614	1,098	,184
COVID19 [ref= COVID19 (-)],000	,000	,000	-	,994

5. TARTIŞMA

Koronavirus daha önce bölgesel salgınlarla karşımıza çıksa da en yaygın ve yıkıcı klinik sonuçlara son salgınında sebep oldu. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 22 Eylül 2021 itibariyle yaklaşık 230 milyon insanı enfekte ederken 4 milyondan fazla insanın ölümüne neden oldu. Koronavirus damlacık yoluyla bulaştığı için ön planda solunum sistemini etkilese de ACE2 reseptörlerinin kardiyovasküler ve diğer sistemlerde yoğun olarak bulunmasından dolayı karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve sinir sisteminin ciddi düzeyde etkilendiği vakalara sebep oldu..Koronavirusun neden olduğu klinik tabloda ciddi hastalık, yoğun bakım desteği ihtiyacı ve ölüm gibi kötü durumlarla ilişkili olarak birçok çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hsTrI, miyogloblin, natriüretik peptitler ve CK-MB değerlendirilmiş (66). Ancak COVID-19 seyrinde klinik gidişatı öngörmede en iyi prognostik biyobelirtecini ne olduğu konusunda fikir birliği sağlanamamıştır.

Klinik sunum şekilleri içinde en yaygın olanlarından biri de miyokardiyal hasardır. Miyokardiyal hasar insidansı birçok çalışma sonucuna göre değişse de %55,5'lara kadar çıkabilmektedir. Miyokardiyal hasar, koroner iskeminin-ekg, EKO, sintigrafi, anjiyografi ve otopsi ile gösterilmelidir- yokluğunda kardiyak biyobelirteçlerin yüksekliği olarak tanımlanır. Literatürde miyokardiyal hasar genellikle kardiyak troponinler, CK-MB, miyogloblin ve natriüretik peptitlerle değerlendirilmiştir.

Koronavirusla ilgili olumsuz olaylarda miyogloblinin prediktif değerinin incelendiği, ülkemizden de 2 çalışmanın katıldığı, çok merkezli, toplam 63 çalışmada 64.319 hastalıkmetananalizde, ciddi COVID-19 ve mortalite ile ilişkisi açısından miyogloblin cTrI'ya göre daha anlamlı saptanmış. Bu sonuç da hastalığın seyrinde, miyogloblinin iskelet kaslarından yaygın olarak salınmasına ve bu yüzden klinik gidişatı ön görmede cTrI'ya göre daha belirleyici olmasına bağlanmış (67).

Çalışma dizaynı açısından bizim tezimize benzer olarak koronavirüsle enfekte olan ve olmayan, hastaneye yatış gerektiren hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin incelendiği, takip süresi 1 ay olan bir çalışmada, hastalar sadece hsTrI açısından değerlendirilmiş ve hsTrI'nın prediktivitesi için yapılan ROC analizinde COVID olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmamış (68). Bu çalışmayla benzer şekilde bizim analizimizde COVID19 grubunda; altta yatan kardiyovasküler hastalık ve mortalite oranı, hsTrI ve CK-MB düzeylerinin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu çalışmadan farklı olarak biz tezimizde daha fazla kardiyak biyobelirteci 2 yıllık bir sürede değerlendirdik. Yüksek hsTrI değerlerinin klinik gidişatı yordalayabilmesi açısından yaptığımız analizde ise bu çalışmayla benzer şekilde, COVID-19'un yüksek hsTrI değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını saptadık. Bu çalışmadan farklı olarak biz tezimizde daha fazla kardiyak biyobelirteci 2 yıllık bir sürede değerlendirdik. Bizim analizimize göre de COVID-19'un yüksek hsTrI değerleri üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Koronavirüsle miyokardiyal hasar arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada yalnız koronavirüsle enfekte olan 101 hasta bizim tezimizde değerlendirdiğimiz demografik ve klinik bulgularla benzer şekilde değerlendirilmiş. Hastalar hsTrI yükselen-yükselmeyen olarak gruplanmış. Çalışmada miyokardiyal hasar insidansı %15,8 saptanırken bu hastalarda mortalite %18,8 saptanmış (69). Bizim tezimizde koronavirüsle enfekte hasta grubumuzda miyokardiyal hasar insidansı %48,9 ve bu hastalarda mortalite %89,6 saptandı. Vefat sebepleri çıkış özetlerinden net elde edilemediğinden ölüm sebeplerinin miyokardiyal hasara bağlı olup olmadığı değerlendirilemedi.

İtalya’da 2020 yılında 2 aylık bir süreçte yapılan bir çalışmada, koronavirüsle enfekte 189 hastada miyokardiyal hasarın prevalansı bizim serimizle benzer şekilde hsTrI ortanca değerleriyle incelenmiş ve %16 saptanmış. Ayrıca hastalar hastalığın ciddiyetine göre ve hayatta kalma durumlarına göre gruplandırılmış. Kliniği daha ciddi olan grupta ve hayatta kalmayan grupta ortanca hsTrI düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış.İtalya’da yapılan bu çalışmada hastaların özgeçmişinde bulunan kardiyovasküler hastalıklar sınıflandırılmış ve COVID-19 en sık arteriyel hipertansiyon ile ilişkili saptanmış.Çalışmanın sonunda bizim gibihstrI için regresyon analizi yapılmış ve model olarak kullanılabilceği belirtilmiş (70). Bu çalışmadan farklı olarak biz, çalışmamızda koronavirüsle enfekte olmayan grubu da değerlendirdik ve her 2 grubun hsTrI düzeylerinin ortanca değerleri birbirine yakındı. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer bir şekilde koronavirüsle enfekte hasta grubunun özgeçmişinde sahip olduğu en sık kronik hastalık arteriyel hipertansiyondu (%32,5) ancak tezimizdeki demografik verileri çıkış özetlerindeki verilerden elde ettiğimiz içinhsTrI değerlerini kardiyovasküler hastalık çeşitleriyle analiz edemedik. Bu çalışmada NT-proBNP yüksekliği ve miyokardiyal hasar arasında korelasyon saptanırken bizim çalışmamızda ise regresyon analizine göre COVID-19’un yüksek hsTrI değerleri üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.

Jirak ve arkadaşları tarafından yapılan,miyokardiyal hasar patogenezinde COVID-19 ve diğer etkenlerin kıyasladığı bir çalışmada ise bizim serimizle benzer şekilde miyokardiyal hasarın COVID-19 dışı etkenlerde daha sık geliştiği (%78,1vs96,4 p=0,004) belirtilmiş. Bu çalışmada miyokardiyal hasarın COVID-19 seyirinde patogonomik bir olay olmadığı, komorbititelerve ciddi inflamasyonun neden olduğu çoklu organ yetmezliğine bağlı geliştiği belirtilmiş (71). Bizim analizimiz sonucunda da koronavirüsle enfekte değilken miyokardiyal hasar gelişen hastaların değerlendirildiği grupta ilk, son ve maksimum hsTrI; 1 ve 2. CK-MB ve miyokardiyal hasar prevalans yüksekliği istatistiksel olarak daha anlamlı saptandı.

Koronavirus nedeniyle hastaneye yatan hastalarda hsTrI ve natriüretik peptit yüksekliği insidansının değerlendirildiği, çok merkezli, 111 COVID19(+) hastanın incelendiği çalışmanın analizinde hastane içi mortalite, troponin ve natriüretik peptit arasında arasında anlamlı ve yakın ilişki saptanmış ($r = -0,730$ $p < 0,001$)(72).

Prognostik belirteç olarak farklı troponin kitlerinin (hsTrI ve cTrT) karşılaştırıldığı bir çalışmada ise her 2 biyobelirtecinde mortaliteyi tahmin etme yetenekleri benzer saptanmış (%51,2 vs %59,6) Sonuç olarak bu kardiyak biyobelirteçlerin hastalığa spesifik değil kardiyak spesifik olduğu ancak COVID-19 ciddiyeti ve seyri ile ilişkili olduğu saptanmış (19,66).

Hastalığının patogeneğinde direk koroner olaylarla ilişkisi olmasa da koronavirüsün ACE2'yi inhibe etmesi, oksijen sunum-kullanım dengesinin bozulması, sistemik inflamatuvar yanıt sonucu koroner plak stabilizasyonun bozulmasına, koagülasyona, sepsise eğilimi artırır. Bu yüzden tanı, takip ve prognoz için hızlı, güvenilir ve spesifik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Sadece koronavirüsle ilişkisi olmasa bile ne olursa olsun yüksek troponin sonucunun, ciddi hastalığı olanlarda kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabilmesi 250.000 hastalık bir kohort çalışmasında belirtilmiştir (73).

Bizim çalışmamıza benzer olarak 4 kardiyak biyobelirtecin birlikte incelendiği bir çalışmada koronavirüsle enfekte 1023 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş. Hastalar hayatta kalan ve vefat eden, altta yatan kardiyak hastalığı olan ve olmayan olmak üzere alt gruplara ayrılmış. Çalışmanın sonucunda hayatta kalan kardiyak hastalığı olan hasta grubunda 4 biyobelirtecin, hastalığın hem erken hem geç döneminde; vefat eden ve kardiyak hastalığı olmayan gruba göre daha yüksek ancak kıyaslanabilir olduğu saptanmış. Başka bir deyişle vefat eden grupta, kardiyak hastalığı olanların olmayanlara göre daha ciddi miyokardiyal hasar ve inflamatuvar yanıt sergilemediği saptanmış. Bu durum kardiyak biyobelirteç salınımında bilinenlerden farklı sebeplerin olabileceğini düşündürmüştür. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede 4 biyobelirtecin ROC eğrisi modeli analiz edilmiş. Sonuçta tüm çalışmada ve yaşayan kardiyak hastalığı olmayan grupta en iyi performansı miyogloblin gösterirken onu sırasıyla NT-proBNP, hsTrI ve CK-MB'nin izlediği saptanmış (74). Bu çalışmada hsTrI hastane içi mortaliteyi tahmin etmede sonlarda yer alırken benzer olarak biz de tezimizde regresyon analizinde, koronavirüsle enfekte olmanın hsTrI yüksekliği üzerine olarak anlamlı etkisi olmadığını saptadık. Benzer olarak biz de koronavirüsle enfekte grupta, özgeçmişinde kronik hastalık olanlarda daha fazla miyokardiyal hasar gelişmesi sonucu bu çalışmada hayatta kalan kardiyak grubun biyobelirteçlerinin daha yüksek olması sonucuyla benzerdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Solunum yoluyla bulaşan koronavirüs, organizmada birden fazla organı etkileyerek sistemik bir enfeksiyona neden olur. Reseptörü olan ACE2'nin yoğunlukla kardiyovasküler sistemde olmasından dolayı kalp yetmezliği, aritmi, miyokardiyal hasar ve bazen tipl miyokard enfaktusu gelişebilmekte hatta ölüme sebep olabilmektedir (6).

Bu yüzden kardiyovasküler sisteme ait biyobelirteçler hastalığın ciddiyetinin erken belirlenmesi, klinik takip için uygun kararların verilebilmesi için önemlidir. Ancak kardiyak biyobelirteçler sıklıkla hastalık değil kardiyak spesifik olduğu için COVID-19 için en uygun biyobelirtecin ne olduğu konusunda fikir birliği sağlanamamıştır (75).

Organizmada meydana gelen sistemik hipoksi tüm organlar gibi miyokardı da etkilediğinden hsTrI, miyokardiyal hasararacılıklı sistemik doku oksijenizasyonu ve perfüzyonunu değerlendirmede kullanılabilir. Son kılavuzlara göre ACC COVID-19 hastalarında hsTrI değerlendirmesini sadece MI şüphesinde önermektedir. Bu yüzden korovirusun neden olduğu kardiyovasküler hasarın iyi anlaşılması gerekir. Koronavirüs enfeksiyonu esnasında gelişebilecek miyokardiyal hasarın gerçek insidansını belirlemek semptomatik ve asemptomatik COVID-19 hastalarının sistematik değerlendirmesiyle yapılabilir (75).

Klinisyenlere COVID-19'un klinik sınıflamasında erken dönemde kullanılabileceği, ciddi komplikasyonlar ve kötü prognozu öngörmeye hastaneye başvuru anında yüksekse eğer günlük takibi, normale daha uzun aralıklarla takibi önerilmelidir. Sadece yüksek hsTrI değerlerine göre MI izolasyonu yapılmamalıdır. Miyokard enfarktusu tanısı koyabilmek için yüksek hsTrI'a ek olarak koroner perfüzyonun bozulduğunun ekg, EKO, sintigrafi, koroner anjiyografi ve intrakoroner otopsi ile desteklenmesi gerekir (6).

7. YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Bozyaka, E; Us A. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara: Bilimsel tıp kitabevi, 2012, p.178; 2012. 178 p.
2. Levinson W, Chin-Hong P, Joyce EA, Nussbaum J, Schwartz B. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, 16.baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2022, p.314-315.
3. Beura SK, Panigrahi AR, Yadav P, Singh SK. Phytochemicals as Potential Therapeutics for SARS-CoV-2-Induced Cardiovascular Complications: Thrombosis and Platelet Perspective. Front Pharmacol. 2021;12:658273.
4. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020 Apr;181(2):281-292.e6.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.01.31.929042. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/01/31/2020.01.31.929042.abstract>
6. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. Eur J Heart Fail. 2020 Jun;22(6):957–66.
7. Meyer D, Sielaff F, Hammami M, Böttcher-Friebertshäuser E, Garten W, Steinmetzer T. Identification of the first synthetic inhibitors of the type II transmembrane serine protease TMPRSS2 suitable for inhibition of influenza virus activation. Biochem J. 2013 Jun;452(2):331–43.

8. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014 Jan;88(2):1293–307.
9. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020 Aug;116(10):1666–87.
10. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun;382(25):2431–40.
11. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648.
12. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
13. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):277.
14. Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I, Sime PJ, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Jun;39(2):337–40.
15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul;71(15):762–8.
16. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jul;5(1):128.

17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England). 2020 Feb;395(10223):497–506.
18. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Vol. 46, Intensive care medicine*. United States; 2020. p. 846–8.
19. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul;5(7):811–8.
20. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020 May;126(10):1443–55.
21. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020 Jun;220:1–13.
22. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb;10(3):e019650.
23. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Vol. 27, Cell death and differentiation*. England; 2020. p. 1451–4.
24. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):355–62.
25. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020 Sep;136(11):1317–29.
26. Zaid Y, Puhm F, Allaey I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, et al. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res*. 2020 Sep;127(11):1404–18.

27. Battinelli EM. COVID-19 concerns aggregate around platelets. *Blood*. 2020 Sep;136(11):1221–3.
28. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5:649.
29. Koupenova M, Freedman JE. Platelets and COVID-19: Inflammation, Hyperactivation and Additional Questions. Vol. 127, *Circulation research*. United States; 2020. p. 1419–21.
30. van Nieuwkoop C. COVID-19 associated pulmonary thrombosis. Vol. 191, *Thrombosis research*. United States; 2020. p. 151.
31. Wu Y. Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thromb J*. 2015;13:17.
32. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. United States; 2020.
33. Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy-Either, Neither, or Both. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Oct;46(7):781–4.
34. Gabrielli M, Lamendola P, Esperide A, Valletta F, Franceschi F. COVID-19 and thrombotic complications: Pulmonary thrombosis rather than embolism? Vol. 193, *Thrombosis research*. United States; 2020. p. 98.
35. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421–4.
36. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021 Jan;113(1):45–57.
37. 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 Apr;18(4):844–7.

38. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? Vol. 18, *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. England; 2020. p. 2071–2.
39. Tan ZC, Fu LH, Wang DD, Hong K. [Cardiac manifestations of patients with COVID-19 pneumonia and related treatment recommendations]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar;48(0):E005.
40. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425–34.
41. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul;5(7):831–40.
42. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020 May;41(19):1821–9.
43. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094–9.
44. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36(1):78–80.
45. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Jan;380(2):171–6.
46. Wei ZY, Qian HY. [Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar;48(0):E006.
47. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2016 May;42(5):739–49.
48. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247–50.

49. Ranard LS, Fried JA, Abdalla M, Anstey DE, Givens RC, Kumaraiah D, et al. Approach to Acute Cardiovascular Complications in COVID-19 Infection. *Circ Heart Fail*. 2020 Jul;13(7):e007220.
50. Pandat S, Zhu Z, Fuentes-Rojas S, Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2021;17(5):73–82.
51. Lazzerini PE, Accioli R, Acampa M, Zhang W-H, Verrengia D, Cartocci A, et al. Interleukin-6 Elevation Is a Key Pathogenic Factor Underlying COVID-19-Associated Heart Rate-Corrected QT Interval Prolongation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:893681.
52. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Vol. 26, *Journal of cardiac failure*. United States; 2020. p. 370.
53. Wong P, Pamer EG. CD8 T cell responses to infectious pathogens. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:29–70.
54. Pavoni V, Giancesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):281–6.
55. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324–9.
56. Hayıroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras*. 2020 Jun;66(6):842–8.
57. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res*. 2021 Apr;200:1–8.
58. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834–47.

59. Cremer S, Jakob C, Berkowitsch A, Borgmann S, Pilgram L, Tometten L, et al. Elevated markers of thrombo-inflammatory activation predict outcome in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease: insights from the LEOSS registry. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jul;110(7):1029–40.
60. Chen Z, Xu W, Ma W, Shi X, Li S, Hao M, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2021 Aug;519:172–82.
61. Aksungur Z. , Türköz Y. Akut Koroner Sendrom ve Kardiyak Belirteçler. *Annals of Health Sciences Research.* 2016; 5(1): 67-73.
62. Sahadeo PA, Dym AA, Berry LB, Bahar P, Singla A, Cheta M, et al. The Best of Both Worlds: Eliminating Creatine Kinase-Muscle/Brain (CK-MB) Testing in the Emergency Department Leads to Lower Costs Without Missed Clinical Diagnoses. *Cureus.* 2021 May;13(5):e15150.
63. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr;42(14):1289–367.
64. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep;42(36):3599–726.
65. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955.
66. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul;5(7):802–10.
67. Ma C, Tu D, Gu J, Xu Q, Hou P, Wu H, et al. The Predictive Value of Myoglobin for COVID-19-Related Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in cardiovascular medicine.* Switzerland; 2021. p. 757799.

68. Bardají A, Carrasquer A, Sánchez-Giménez R, Lal-Trehan N, Del-Moral-Ronda V, Peiró ÓM, et al. Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Jan;74(1):24–32.
69. Wei J-F, Huang F-Y, Xiong T-Y, Liu Q, Chen H, Wang H, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart*. 2020 Aug;106(15):1154–9.
70. Maino A, Di Stasio E, Grimaldi MC, Cappannoli L, Rocco E, Vergallo R, et al. Prevalence and characteristics of myocardial injury during COVID-19 pandemic: A new role for high-sensitive troponin. *Int J Cardiol*. 2021 Sep;338:278–85.
71. Jirak P, Larbig R, Shomanova Z, Fröb EJ, Dankl D, Torgersen C, et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. *ESC Hear Fail*. 2021 Feb;8(1):37–46.
72. Arcari L, Luciani M, Cacciotti L, Musumeci MB, Spuntarelli V, Pistella E, et al. Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *Intern Emerg Med*. 2020 Nov;15(8):1467–76.
73. Kaura A, Panoulas V, Glampson B, Davies J, Mulla A, Woods K, et al. Association of troponin level and age with mortality in 250 000 patients: cohort study across five UK acute care centres. *BMJ*. 2019 Nov;367:l6055.
74. Yu J-S, Pan N-N, Chen R-D, Zeng L-C, Yang H-K, Li H. Cardiac Biomarker Levels and Their Prognostic Values in COVID-19 Patients With or Without Concomitant Cardiac Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:599096.
75. Omland T, Prebensen C, Røysland R, Søvik S, Sørensen V, Røsjø H, et al. Established Cardiovascular Biomarkers Provide Limited Prognostic Information in Unselected Patients Hospitalized With COVID-19. Vol. 142, *Circulation*. United States; 2020. p. 1878–80.

8. EKLER

8.1: Ek-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-53043469-050.04.04-455374
Konu : Kararlar

24.11.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayça TUZCU
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.10.2023 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 16 nolu karar aşağıda sunulmuştur. Bilgilerinize sunarım.

Karar No:16
Protokol No: 2022/177
Sorumlu Yürütücü: Dr. Öğr. Üyesi Ayça TUZCU
Tıbbi Biyokimya AD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 27.10.2022 tarihinde onay verilen; Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ayça TUZCU'nun "Pandemi Sürecinde COVID-19 ile Enfekte Bireylerde Yüksek Kardiyak Biyobelirteç Düzeylerinin Prognozla İlişkisi" başlıklı klinik araştırmasının 03.10.2023 tarihli önemli değişiklik formu ve ekleri görüşüldü. Önemli değişiklik formunda; çalışmanın başlığının içeriği tam yansıtması açısından "**Pandemi Sürecinde Koronavirüs ile Enfekte Olan ve Olmayan Bireylerde Yüksek Kardiyak Biyobelirteç Düzeyinin Prognozla İlişkisi**" olarak yeniden belirlendiği bildirilmiş olup, ilgili tüm belgelerinin hazırlanarak dosyaya konulduğu görülmüştür.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, **[Sonuç Raporu (web'te) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)]** gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSN812ACCJ

Belge Takip Adresi : <https://tukiye.gov.tr/ebd?eK=5740&eD=BSN812ACCJ&eS=455374>

Adres:ADÜ Merkez Kampüsü Aytepe Mevkii 09100 Efeler/AYDIN
Telefon:0256 220 4203 Faks:0256 220 4599
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kep Adresi:adnanmenderesuniversitesi@ts01.kep.tr

Bilgi için: Necla YILDIZ (Tuğba BOĞA Vekaletiyile)
Unvanı: Bilgiyayın İşletmeni V.



Ek 2: Tez Öneri Formu:

Tez Öneri Formu

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
TEZ ÖNERİ FORMU

Tıpta Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: ARZU ATEŞ

Danışmanın Adı Soyadı: AYÇA TUZCU

TEZ KONUSU VE ADI

Pandemi Sürecinde Koronavirüs ile Enfekte Olan ve Olmayan Bireylerde Yüksek Kardiyak Biyobelirteç Düzeyinin Prognozla İlişkisi

Amaç

Hastanemizde COVID-19 nedeniyle, Mart 2020-Mart 2022 arasında takip edilen, miyokardiyal hasar teşhisi konan hastalarda, hastalığın seyrini etkileyebilecek prognostik faktörleri retrospektif incelemeyi planladık. Hastaların acil servise başvuru anındaki şikayetleri, altta yatan komorbid hastalıkları, fizik muayene bulguları, seri ölçülen kardiyak biyobelirteç düzeyleri (yüksek sensitif troponin I, miyogloblin, kreatin kinaz-MB, beyin natriüretik peptit (BNP)) değerlendirilecektir. Serviste ve yoğun bakımda yattıkları süreçte invaziv ve invaziv olmayan mekanik ventilatör desteği alıp almadıkları, COVID19'un seyri çıkış özetlerinden geriye dönük olarak değerlendirilendirilecek ve kardiyak biyobelirteçlerin seyri ile aralarındaki ilişki incelenecektir. Koronavirüs teşhisi nedeniyle miyokardiyal hasar gelişen grup birinci grubu oluşturacaktır.

Çalışmamızın literatürde yapılan çalışmalardan farklı olması amacıyla çalışmaya ikinci bir grubun dahil edilmesi planlandı. Bu yüzden aynı zaman diliminde koronavirüs ile enfekte olmayıp başka bir nedenle kardiyak biyobelirteçleri yükselen ve miyokardiyal hasar teşhisi konan hastaların acil servise başvuru anındaki şikayetleri, altta yatan komorbid hastalıkları, fizik muayene bulguları, seri ölçülen kardiyak biyobelirteç düzeyleri (yüksek sensitif troponin I, miyogloblin, kreatin kinaz-MB, beyin natriüretik peptit (BNP)) değerlendirilecektir. Serviste ve yoğun bakımda yattıkları süreçte invaziv ve invaziv olmayan mekanik ventilatör desteği alıp almadıkları, mevcut hastalıklarının seyri çıkış özetlerinden geriye dönük olarak değerlendirilendirilecek ve kardiyak biyobelirteçlerin seyri ile aralarındaki ilişki incelenecektir. Çalışma sonunda iki grubun verilerini karşılaştırarak öncelikli olarak COVID-19 seyrinde gelişen miyokardiyal hasarın COVID-19 seyrine ve mortaliteye etkisini incelemeyi planladık.

Ön Bilgi

Literatürde, COVID-19 seyrinde hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyi öngörmeye prognostik faktörlerin incelendiği 207 çalışmalık bir metaanalizde; yaş, altta yatan komorbid hastalıklar, acil servise başvuru anındaki fizik muayene ve laboratuvar bulgularından oluşan 49 parametre incelenmiş; sonuçta erkek cinsiyette, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olanlarda (aritmî, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite), KOAH, dispne, trombositopeni, olan grupta mortalite daha yüksekken; kardiyak biyobelirteçleri, beyazküre sayısı, CRP değeri yüksek olan grupta hastalığın seyrinin daha kötü olduğu saptanmış (Ariel Izcovich. Et al, prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoSONE 15(11):e0241955.).

Literatür incelememizde koronavirus ve kardiyak biyobelirteçler hakkında yapılmış benzer birçok çalışmaya rastlandık. Bu çalışmalarda COVID-19 seyrinde birçok biyobelirtecin birçok klinik prognostik faktörle ilişkisi incelenmiş. Ancak COVID-19 seyrinde gelişen miyokardiyal hasarın, başka bir etkenle gelişen miyokard hasarla karşılaştırıldığı ve hsTnI, CK-MB, miyogloblin ve BNP ile birlikte değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık. Bu yüzden çalışmamızda ikinci grubu oluşturmayı planladık.

Ayrıca tezimize ülkemizde pandemi ilan edilen süreçte, hastanemizde yatarak tedavi gören hastaları dahil etmeyi planladığımız için, ülkemizde başlayan aşılama süreci de bu zamana girmektedir. Dolayısıyla yatan hastalarımızı değerlendirirken aslında aşılama sonrası COVID-19 nedeniyle yatan hastalar da değerlendirilecektir. Hastaların aşı bilgilerine çıkış özetlerinden ulaşılabilecektir. Literatür taramamızda aşı ile ilişkili yan etki olarak miyokardit, perikardit, geçici miyokardiyal hasarın bildirildiği birçok yayına rastlasak da aşılama sonrası COVID-19 nedeni yatışlarda kardiyak biyobelirteçlerin hastalıkla ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu yüzden yapılan bu çalışmalardan farklı olarak aşılama sonrası kazanılan toplumsal bağışıklığın, hastalığın gidişatı ve kardiyak biyobelirteçler arasındaki ilişkisini de görmeyi hedefledik.

Yöntem ve gereç:

Tezimizde arşiv materyali olarak hastaların teşhisleri, laboratuvar bulguları, yattıkları döneme ait çıkış özetlerindeki bilgiler, bilgi işlem sisteminden temin edilecektir. Geride bırakılan bu süreçte hastalardan biyolojik materyal kesinlikle biriktirilmemiştir. Yaklaşık 1(bir) yılda bitirmeyi planladığımız tezimizde sadece arşiv materyali geriye dönük olarak kullanılacaktır. Ön planda kardiyak biyobelirteçler ve hastalığın seyri arasındaki ilişki incelenecektir. Çalışmamıza Mart 2020 ve Mart 2022 arasında, koronavirusla enfekte olan ve olmayan, hastanemizde yatarak tedavi edilen, seri kardiyak biyobelirteç düzeyleri çalışılmış olan ve bunlara göre miyokardiyal hasar teşhisi konan 18-80 yaş arasında, malignitesi ve hemodiyaliz gerektiren böbrek hastalığı olmayan hastalar dahil edilecektir. Koronavirus ile enfeksiyonu RT-PCR ile doğrulanan hastalar birinci grubu, koronavirus enfeksiyonu yokken başka bir nedenle miyokardiyal hasar gelişen hastalar ikinci grubu oluşturacaktır.

Her iki grupta da, çalışılan kardiyak biyobelirteçler, yatış sebebi olan hastalığın seyri, gelişen miyokardiyal hasarın mortaliyete etkisi incelenecektir. Çalışmamıza, gruplardaki hasta sayılarının birbirine yakın olmasına dikkat edilerek yaklaşık 500 hasta dahil edilmesi planlandı. Çalışmamız tek merkezli, kesitsel ve hiçbir kurumdan destek alınmadan yapılacaktır.

Kaynaklar

1. Myoglobin and troponin as prognostic factors in patients with Covid-19 pneumonia. Feng Zhu et al, medicina Clinica 157 82021) 164-171
2. International Severe acute respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC). Covid-19 report: 19.05.2020 (Accessed June 2, 20)
3. Wu Z. Mcgoogan JM. Characteristics and important lessons from the coronavirus disease 2019 outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and prevention. JAMA. 2020;395:1239-42)
4. 2020 European Society of Cardiology Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevations
5. European Society of Cardiology Guidelines for the fourth definition of myocardial infarction
6. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
7. Ariel Izcovich. Et al, prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS ONE 15(11):e0241955
8. Jamie Lopez Bernal et al. Effectiveness of the Pfizer- BioNtech and Oxford-Astra Zeneca vaccination Covid 19 related symptoms, hospital admissions mortality in older adults in England: A negative case-control study. British Medical journal 2021;373:n1088

NOT: Yukarıda verilen başlıklar yazım kurallarına uygun olarak üç nüsha düzenlenir ve imzalanır. Bir nüsha öğrencide kalır, diğer iki nüsha AD'na verilir. AD'ı bir nüshayı Dekanlığa gönderir diğer nüshayı kontrol için arşivler. Fakülte Yönetim Kurulu ve Dekanlıkça kabulden sonra tez çalışmasına başlanır.