

6. COVID-19’da prognostik belirteçler

Doç. Dr. Cenk Babayigit, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Hatay, cbabayigit@gmail.com

Prof. Dr. Aysin Şakar Coşkun, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Manisa, aysins@hotmail.com

COVID-19’da klinik kötüleşme veya mortaliteyi öngörebilecek prognostik belirteçler var mıdır?

COVID-19’da ağır hastalıkla ve mortalite ile ilişkisi belirlenmiş çok sayıda laboratuvar parametresi (belirteç) vardır (**Tablo 6.1**). Hematolojik, biyokimyasal (hepatik, renal), inflamatuvar, koagülasyon, doku hasarı, kardiyak belirteçler gibi pek çok belirteç grubunda yer alan parametrenin ağır hastalık tablosu ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir ^[1,2,3,4,5].

Tablo 6.1. Covid-19’da kötü prognoz ile ilişkili belirteçler

Hematolojik belirteçler	Lenfopeni
	Nötrofil/Lenfosit oranında artış
Biyokimyasal belirteçler	Karaciğer enzimlerinde artış
	Laktat dehidrogenaz düzeyinde artış
	Akut böbrek hasarı
	Kreatinin fosfokinazda artış
İnflamatuvar belirteçler	C-reaktif protein düzeyinde artış
	Ferritinde artış
	Eritrosit sedimentasyon hızında artış
	IL6 düzeyinde artış
	TNF alfa düzeyinde artış
Pıhtılaşma ve kardiyak belirteçleri	D-dimer düzeyinde artış
	Protrombin zamanında uzama
	Troponin düzeylerinde artış

Prognozla ilişkili hematolojik belirteçler hangileridir?

COVID-19 hastalarında lökosit sayısı normal veya azalmış olabilir. Ancak ciddi hastalıkta, özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositöz görülme sıklığı fazladır. Lökositöz eklenen bakteriyel infeksiyonlar veya kortikosteroid kullanımı gibi durumlarla ya da ileri yaşla ilişkili olabilir. Benzer şekilde nötrofili de özellikle ciddi hastalıkta görülmekle birlikte tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle lökositöz ve nötrofili prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmez.

Lenfopeni yapılan tüm çalışmalarda hastalığın bir bulgusu olarak karşımıza çıkar. Birçok çalışmada da kötü gidiş ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle hastalığın takibinde lenfosit düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Nötrofil/lenfosit oranı ciddi hastalıkta artar ve kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Eşik değer bir çalışmada 50 yaş üstünde 3.13, bir başka çalışmada 5 olarak bildirilmiştir.

Trombosit düzeyleri ciddi hastalıkta düşer, bu trombosit yıkımının artışı ve hasarlı akciğer dokusundaki yapımın azalması ile ilişkili olabilir. Trombosit sayısında düşme ve trombosit/lenfosit oranında artışın COVID-19 enfeksiyonunda kötü prognostik anlamı olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, tersi sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır ^[1,6,7,8].

Lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Lenfosit sayısının eşik değeri 800/microL değeri alınabilir.

Prognozla ilişkili biyokimyasal belirteçler hangileridir?

BUN ve kreatinin düzeylerinde artış, iskelet kası kaynaklı kreatin fosfokinaz (CK) ve hepatositlerden kaynaklanan aminotransferaz (ALT, AST) seviyelerindeki artış ağır ve fatal seyirli olgularda belirgin olarak izlenmiştir. Benzer şekilde hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi ağır olgularda sıktır. COVID-19'da ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi en belirgin doku hasarı belirteci laktat dehidrojenaz (LDH) tır ^[1,8,9]. LDH düzeyinin 245 unit/L, CK düzeyinin normal sınırların 2 katından fazla artışı kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir.

Prognozla ilişkili inflamatuvar belirteçler hangileridir?

COVID-19'da hastalık şiddetinde ve kötü prognozda rol oynayan en önemli süreç viral enfeksiyonun neden olduğu abartılı, kontrolsüz ve şiddetli inflamatuvar konak yanıtıdır. Bu inflamatuvar yanıtta rol oynayan pek çok farklı molekül olsa da ağır hastalık tablosu ve mortalite ile en belirgin ilişkisi bulunanlar; C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), Ferritin, interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve prokalsitonin (PCT) düzeylerinin yüksekliğidir ^[1,10,11]. CRP düzeyinin 100 mg/L, ferritin düzeyinin 500 mcg/L düzeyinin üstüne çıkması kötü prognozla ilişkilidir.

Prognozla ilişkili pıhtılaşma ve kardiyak belirteçler hangileridir?

COVID-19 da pıhtılaşma sistemi belirgin oranda etkilenir, D-dimer ve protrombin zamanı artarken, trombosit değeri düşer. En fazla çalışılan ve en güçlü kanıtı sahip prognostik belirteç D-Dimer düzeyidir. 1000 ng/mL düzeyinin üstündeki değerler kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur ^[1,7,8,9,12].

Miyokard, virüsün vücuda girerken bağlandığı anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) proteininden zengin bir dokudur. Bu açıdan viremi sırasında doğal bir hedef dokudur. Çok sayıda (toplam 46.248) COVID-19 hastasını içeren bir meta-analizde kardiyovasküler hastalıkların COVID-19'a en sık eşlik eden 3. ko-morbidite olduğu ve ağır COVID-19 hastalarında CVD gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [5]. COVID-19'da hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili en önemli kardiyak belirteçler; kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT), kreatin kinaz-miyokardiyal band (CK-MB), ve beyin natriüretik peptid (BNP) dir. Bunlar arasında prognostik potansiyeli en yüksek olanlar cTnI ve cTnT'dir. Bunlar COVID-19'da akut miyokardiyal zedelenme, yoğun bakım gerekliliği, hastane içi ölüm ve şiddetli inflamasyonla ilişkili bulunmuştur [5]. cTnT düzeyinin normalin üst sınırının 2 katından fazla yükselmesi kötü prognostik belirteç olarak alınabilir.

Bir diğer sorun belirteçlerin eşik değerleridir. Çalışmalarda farklı değerler kullanılmış olduğu için bu konuyla ilgili bir görüş birliği yoktur. Tablo 6.2'de şiddetli seyreden COVID-19 olgularında en sık görülen laboratuvar değişiklikler ve eşik değerleri yer almaktadır [8,9,12].

Tablo 6.2. Şiddetli COVID-19'da görülen laboratuvar değerleri

Belirteç	Eşik değer
Lenfosit sayısında azalma	<800 /microL
Laktat dehidrogenaz düzeyinde artış	>245 units/L
Kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış	>Normalin üst sınırının 2 katı
C-reaktif protein düzeyinde artış	>100 mg/L
Ferritin düzeyinde artış	>500 mcg/L
D-dimer düzeyinde artış	>1000 ng/mL
Troponin düzeyinde artış	>Normalin üst sınırının 2 katı

Klinikte tüm bu belirtiler içinde hangilerine bakmalı ve takip etmeliyiz?

Sonuç olarak bu belirtilerden hangisi veya hangilerinin bakılacağı her merkezin kendi olanaklarıyla ilişkilidir. Ayaktan başvuran her hastada tam kan sayımı ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, CK, ferritin, CRP, D-dimer, troponin düzeylerini kapsayan ayrıntılı biyokimyasal değerlendirmelerin yapılması önerilir.

Hastaneye yatan tüm hastalarda yatışta bu belirtilerin değerlendirilmesi uygundur. Değerlerin anormal bulunduğu hastalarda değere ve klinik duruma göre yakın takip, anormal olmayan hastalarda hastanın klinik durumuna daha geniş aralıklarla izlemi yapılabilir. Yoğun bakımda yatan hastalarda belirtilerin en azından günlük izlemi uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Khinda j, Janjua NZ, Cheng S, et al. Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. J Med Virol. 2020;1-21.
2. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Medicine. 2020; 7:1-14.
3. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2020;57(6):389-399.
4. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, et al. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: A review. Viruses. 2020;12(5):527.
5. Yang, J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Infect. Dis. 2020, 94:91-95.
6. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, et al. A summary of the diagnostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020 Sep;57(6):415-431.
7. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2020 Sep;7(9):e671-e678.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristic of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):934-943.

10. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1636-1643.
11. Kappert K, Jahic A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers.* 2020 Jul 23;1-36.
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-62