

# Covid-19 Enfeksiyonunda Anti-Trombin-3, Protein C ve Protein S Düzeylerinin İncelenmesi

## Investigation of Anti-Thrombin-3, Protein C and Protein S Levels in Covid-19 Infection

Ahmed Bilal Genç<sup>1</sup>, Selçuk Yaylacı<sup>1</sup>, Hamad Dheir<sup>1</sup>, Tuba Hacıbekiroğlu<sup>1</sup>, Deniz Çekiç<sup>1</sup>, Didar Şenocak<sup>1</sup>, Kubilay İşsever<sup>1</sup>, Gizem Kılıçcıoğlu<sup>1</sup>, Gökhan Oturak<sup>2</sup>, Erdem Çokluk<sup>3</sup>, Ali Tamer<sup>1</sup>, Oğuz Karabay<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları A.B.D, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Halk Sağlığı A.B.D, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya A.B.D, Sakarya, Türkiye

<sup>4</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları A.B.D, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Deniz Çekiç**

Şirinevler, Adnan Menderes Cad.Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya

T: +90 551 710 87 17

E-mail: [decekc@gmail.com](mailto:decekc@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 22.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 31.05.2021

Orcid:

Ahmed Bilal Genç <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>

Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

Hamad Dheir <https://orcid.org/0000-0002-3569-6269>

Tuba Hacıbekiroğlu <https://orcid.org/0000-0003-1814-5972>

Deniz Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>

Didar Şenocak <https://orcid.org/0000-0001-9840-9004>

Kubilay İşsever <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>

Gizem Kılıçcıoğlu <https://orcid.org/0000-0002-3700-4983>

Gökhan Oturak <https://orcid.org/0000-0003-1608-8433>

Erdem Çokluk <https://orcid.org/0000-0002-4034-4188>

Ali Tamer <https://orcid.org/0000-0003-2005-0737>

Oğuz Karabay <https://orcid.org/0000-0003-1514-1685>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):381-387) DOI: 10.31832/smj.845215

### Öz

Amaç	SARS-CoV-2 virüsünün etkeni olduğu COVID-19 enfeksiyonu salgın oluşturan önemli bir hastalıktır. COVID-19 hastalarının birçoğunda kanama ve pıhtılaşma bozukluklarının geliştiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda, ağırlıklı olarak pıhtılaşma eğilimi gözlenen bu hasta grubunda, vücudun doğal antikoagulan proteinleri olan Antitrombin-3 (AT3), protein C (PC) ve protein S (PS) düzeylerinin incelenmesi amaçlandı.
Gereç ve Yöntem	15 Mart-31 Mayıs tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan 22 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, servis / yoğun bakım yatışı, AT3, PC, PS düzeyleri, PT, aPTT, INR, D-Dimer, fibrinojen, rutin laboratuvar parametreleri ve mortalite oranları retrospektif olarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler ile yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.
Bulgular	Çalışmaya 14'ü servis, 8'i yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen toplam 22 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si (%77,3) erkek, yaş ortalaması 66.6±33,78 yıl idi. Toplam 20 (%90,9) hastanın en az bir kronik hastalığı vardı. Bunların %36,3'ü Diyabet (DM), %54,5'i hipertansiyon idi. Hastalarda nefes darlığı (%86,3) ve öksürük (%77,2) en sık görülen şikayetler idi. Takibinde 4 hastada ölüm gerçekleşti.
Tartışma	Servis- YBÜ hastaları ve mortal- nonmortal hastalar olarak yapılan iki farklı karşılaştırmalar arasında, AT3, PC, PS, düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mortal hastalarda nonmortal gruba göre ortalama PTT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, faktör 9 düzeyleri de YBÜ grubunda servis hastalarına göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi.
Sonuç	Çalışmamız sonuçlarına göre COVID-19 hastalarında AT3, PC ve PS düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki tespit edilmedi.
Anahtar Kelimeler	Anti-trombin 3; Protein C; Protein S; Koagülopati; COVID-19

### Abstract

Objective	COVID-19 infection, caused by the SARS-CoV-2 virus, is leading outbreak all in the world. There are many study showing that; Covid-19 can causes bleeding and coagulation disorders in most patients. In our study; we aim to investigate effect of natural anticoagulation proteins such as Antitrombin-3 (AT3), protein C (PC) and protein S (PS) levels in Covid-19 patients which suspected dysregulated coagulation
Materials and methods	We included 22 patients with Covid-19, followed our clinic between 15 March-31 May. In this Patients; age, gender, chronic disease, need of ward / ICU, AT3, PC, PS, PT, aPTT, INR, D-Dimer, fibrinogen levels, routine laboratory parameters and rate of mortality retrospectively analyzed Independent variables and intensive care need and mortality rates were compared statistically.
Results	A total of 22 patients, 14 of whom were followed up in the ward and 8 in the intensive care unit (ICU), were included in the study. 17 (%77,3) of patients were male, mean age was 66.6±33.78. 20 of 22 patients had chronic diseases; which was of %36,3 Diabet (DM), of %54,5 hypertension. Most common symptoms was; of (%86,3) shortness of breath and of (%77,2) cough spotted. In follow up 4 patients were died.
Conclusion	When the compare of needed ward-ICU and mortality-non mortal patients; there is a no significance differences at levels of AT3, PC and PS. In mortal patients PTT levels significantly higher than non mortal group and Factor 9 levels are significantly higher than in the ICU patients. Both two parameters were statistically significant. Our study showed that in Covid-19 patients AT3, PC ve PS levels were not related with disease severity.
Keywords	Antitrombin-3; protein C; protein S; coagulopathy; COVID-19

## GİRİŞ

COVID-19 tüm dünya nüfusunu etkilen ve yüksek mortalite oranlarına sahip salgın bir hastalıktır. Mortalite üzerine yaş, kronik hastalıklar, cinsiyet ve bazı laboratuvar parametrelerinin etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>1,2</sup> Pıhtılaşma sistemindeki bozuklukların yüksek mortalite riski ile ilişkili bir diğer parametre olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>3-5</sup> Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere, birçok enfeksiyonda gerek damar hasarı gerekse inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile salınan doku faktörünün koagülasyon sistemini tetiklemesi sonucu hiperkoagülasyon gerçekleştiği bilinmektedir. Bunun sonucunda ise yaygın damar içi pıhtılaşma (DİC) klinik tablosu oluşmaktadır. COVID-19 hastalarında yapılan klinik çalışmalarda daha çok ılımlı bir DİC tablosu ve buna eşlik eden trombotik mikroanjiyopatının geliştiği gözlemlenmiştir.<sup>6</sup> Özellikle kritik düzey COVID-19 hastalarında koagülasyon bozukluğu sonucu gelişen trombotik komplikasyonların daha ciddi ve sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Aynı çalışmalarda D-Dimer ve fibrin yıkım ürünleri yüksek olan hastalarda COVID-19 pnömonisi ile ilişkili mortalite oranları 11.4% olarak bildirilmiş ve sepsis koagülopati skoru yüksek olan şiddetli COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarda antikoagülan tedavinin mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>3,4</sup> Anti-trombin 3 (AT3), protein C (PC), protein S (PS) vücudun doğal antikoagülan proteinleridir. Pıhtılaşma eğiliminin arttığı gösterilen COVID-19 hastalarında vücudun doğal antikoagülanlarının nasıl bir cevap verdiği araştırılan bir konudur. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda AT3'ün hafif düştüğü, PC'nin arttığı ve PS seviyelerinin belirgin azaldığını bildirilmektedir.<sup>7</sup>

Biz çalışmamızda hastalık ciddiyet seviyeleri farklı COVID-19 hastalarında AT3, PC, PS ve diğer pıhtılaşma parametrelerini değerlendirerek bu biyokimyasal parametrelerin hastalık şiddeti ve mortalite üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hasta popülasyonu

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4267 izni ile yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olup hastaların tedavisi gibi konularda müdahil olunmamıştır. Çalışmaya Sakarya üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 15 Mart-31 Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılıp yapılan, nazofarengeal sürüntü örneği PCR pozitif, 18-90 yaş arası toplam 22 hasta dahil edildi. Genel durum bozukluğu, taşipne (solunum sayısı > 30), saturasyon düşüklüğü (So2 < 93), şok, organ yetmezliği gibi nedenlerle yoğun bakımda takip edilen kritik düzey 8 hasta ile servis şartlarında takip edilen, kritik düzey olmayan 14 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kanser ve bilinen hematolojik hastalığı olan hastalar ile başvuru anında AT3, PC ve PS düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, servis-yoğun bakım yatırılıp, yatış günü ve kullandıkları ilaçlar ve verilen tüm tedaviler otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi. Hastaların 1-3. günler, 5-7. günler ve taburculuk-exitus günlerinde çalışılan lökosit (WBC-White blood cell), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), lenfosit, nötrofil, trombosit (PLT-platelet), protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), International Normalized Ratio (INR), D-Dimer, ferritin, albümin (Alb), laktat dehidrogenaz (LDH), C reaktif protein (CRP), prokalsitonin, fibrinojen değerleri otomasyon sisteminden kaydedilerek aritmetik ortalaması hesaplandı ve ortalama değer olarak verildi. Yatışının 1. gününde bakılan üre, kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), ALT alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), protein C (PC), protein S (PS), anti-trombin 3 (AT3), sedimentasyon, miyogloblin değerleri yine otomasyon sisteminden alınarak kaydedildi. Nötrofil ve lenfosit düzeylerinden Nötrofil lenfosit oranı (NLO) hesaplandı. Sağ kalan ve ölen hastalar arasında kaydedilen bu parametrelerin ilişkileri, etkileri istatistiksel yöntemler ile analiz edildi.

Serum Na ve K düzeyi Ion Selective Electrode (ISE) yöntemiyle çalışılırken, albümin, LDH, üre, kreatinin, Ca, P, Mg, ALT, AST düzeyleri spektrofotometrik, CRP düzeyi immünotürbidimetrik yöntemle Olympus AU5800 (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA92821 USA) otoanalizör ile ölçüldü. Ferritin düzeyi ABBOTT ARCHITECT I2000SR (Abbott Laboratories) cihazında kemilüminesans yöntemiyle, tam kan sayımı CELL-DYN 3700 CD-3700SL (Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories) cihazında laser ölçüm ve LED Flow Cell yöntemiyle; PT, aPTT ve fibrinogen optik metotla, Faktör 8 ve 9 kromojenik yöntem kullanılarak Diagon CoagXL (Budapest, Hungary) cihazında çalışıldı. AT3, PC ve PS seviyeleri Tokra Amax 200 (Türkiye) cihazında kromojenik yöntemle, Sedimentasyon ölçümü Vacuplus ESR-20 (Türkiye) tam otomatik ESR analizöründe, prokalsitonin Roch eCobas e 411 (Hitachi, 6544-01 Tokyo Japan) türbidimetrik yöntemle çalışıldı.

Çalışmanın yapılması için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onam alındı. Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesine uyulmuştur.

### İstatistiksel Analiz

Nicel değerler için ortalama değer ve standart sapma kullanılmıştır. Nitel değerler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk kullanılmıştır. Nicel değerlerin kıyaslanması için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik dağılımına göre nicel değerler için Mann-Whitney U ve T testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 22 hastanın 17 (%77,3)'si erkek ve yaş ortalaması  $66.6 \pm 33,78$  yıl idi. 20 (%90,9) hastada en az bir kronik hastalık vardı. Kronik hastalıkların %36,3'ü Diyabetes Mellitus (DM), %54,5'i hipertansiyon idi (Tablo 1). Kronik hastalıkları nedeniyle hastaların 8 (%36,3)'i ACE (anjiyotensin converting enzim) inhibitörü, 4 (%18,1)'ü

ARB (anjiyotensin reseptör blokörü), 6 (%27,2)'si metformin, 2 (%9,09)'si diğer oral anti diyabetiklerden, 2 (%9,09)'si ASA (asetil salisilik asit) kullanıyordu. Hastalarda görülen en sık semptomlar; nefes darlığı (%86,3) ve öksürük (%77,2) idi. Hastaların tamamına COVID-19 için klorokin ve oseltamivir tedavisi verilirken, 21 (%95,4)'ine azitromisin, 20 (%90,9)'üne favipiravir tedavisi uygulandı. Servis şartlarında 14 (%63,6), yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) 8 (%36,4) hasta tedavi edilirken, toplam 4 (%18,2) hastada ölüm gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların yaş,cinsiyet, komorbid durumları ve tedavileri ile ilgili demografik veriler

Parameters	Değerler
Yaş (yıl) Ortalama $\pm$ SS (min.-med.-maks.)	66.63 $\pm$ 33.6 (25.0 – 69.5 – 86.0)
Cinsiyet (E/K) n (%)	17/5 (77.3/32.7)
Kronik Hastalık n (%)	20 (90.9)
DM	8 (36.3)
HT	12 (54.5)
KAH	2 (9.09)
KKY	2 (9.09)
KBY	1 (4.54)
Nörolojik Hastalık	1 (4.54)
İlaçlar n (%)	
ACE inhibitörü	8 (36.3)
ARB	4 (18.1)
ASA	2 (9.09)
Metformin	6 (27.2)
Diğer OAD	2 (9.09)
Şikayetler n (%)	
Öksürük	17 (77.2)
Nefes Darlığı	19 (86.3)
Baş Ağrısı	1 (4.54)
Verilen tedavi n (%)	
Klorokin	22 (100)
Oseltamivir	22 (100)
Favipiravir	20 (90.9)
Steroid	0 (0)
Azitro	21 (95.4)
İVİG	0 (0)
Plazma	0 (0)
HDF	0 (0)

Hastaları servis ve YBÜ hastaları olarak iki gruba ayırarak yapılan analizde; YBÜ hastalarında Faktör 9 (p=0.029), ortalama prokalsitonin (PCT) (p=0.021) ve nötrofil lenfosit oranı (NLO)(p=0.05) anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama lenfosit düzeyi ise YBÜ hastalarında anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.02). Servis ve YBÜ hastaları arasında

WBC, nötrofil, trombosit ortalama düzeyleri, tam kan sayımı alt parametreleri, biyokimya parametreleri, AT3, PC, PS, Faktör 8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. D-DİMER düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olmasa da YBÜ hastalarında daha yüksek düzeylerde tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. YBÜ Servis Hastalarının Biyokimya, Koagülasyon ve Hemogram Parametreleri

Parameters	Servis (n:14) ort ± ss	Yoğun Bakım (n:8) ort ± ss	P
Ortalama Hemoglobin (g/dL)	14,5 ± 15	11,8 ± 1,8	0,188
Ortalama Hemotokrit (%)	38,9 ± 8,9	36,6 ± 6,6	0,219
Ortalama PLT (K/uL)	232,2 ± 151	242,9 ± 154	0,754
Ortalama WBC (K/uL)	7,38 ± 3,7	9,26 ± 7,4	0,267
Ortalama NLR	<b>3,96 ± 3,5</b>	<b>10,86 ± 18,8</b>	<b>0,05*</b>
Ortalama nötrofil (K/u L)	<b>5,23 ± 3,4</b>	<b>7,75 ± 7,8</b>	<b>0,07</b>
Ortalama lenfosit (K/u L)	<b>1,44 ± 0,92</b>	<b>0,99 ± 0,96</b>	<b>0,04*</b>
Ortalama- D-dimer (Ug/FEu)	1340 ± 2482	2389 ± 4504	0,059
Ortalama-a PTT (sn)	27,6 ± 9,4	30,5 ± 22,3	0,616
Ortalama- PT (sn)	17 ± 26,4	15,6 ± 8,8	0,525
Ortalama INR	1,6 ± 2,6	1,4 ± 0,5	0,525
Protein C (%)	70,3 ± 15	68,62 ± 12,2	0,920
Protein S (%)	69,7 ± 7,74	71,6 ± 12,3	0,868
VWF (%)	209,5 ± 234	311,9 ± 312	0,583
Antitrombin 3 (%)	66,07 ± 16,9	64,5 ± 14,6	0,522
Faktör 8 (%)	56,8 ± 136	144,3 ± 240	0,060
Faktör 9 (%)	<b>37,1 ± 68</b>	<b>100,2 ± 124</b>	<b>0,029*</b>
Ortalama fibrinojen (mg/dL)	412,1 ± 108	383,4 ± 114	0,258
Ortalama CRP (mg/L)	56,3 ± 72	88,4 ± 118	0,127
Ortalama Ferritin (ug/L)	699 ± 1658	1052 ± 2274	0,482
Ortalama Albumin (g/L)	31,2 ± 7,2	28,5 ± 6,92	0,107
Ortalama LDH (U/L)	354,8 ± 240	388 ± 169	0,497
Ortalama Prokalsitonin (ng/mL)	<b>0,19 ± 0,34</b>	<b>0,45 ± 0,64</b>	<b>0,021*</b>
Ortalama Miyoglobin (ug/L)	82,01 ± 98	190,7 ± 308	0,095
Üre (mg/dL)	56,7 ± 51	65,5 ± 59	0,570
Kreatinin (mg/dL)	1,03 ± 1,1	0,88 ± 1	0,188
Na (mmol/L)	132 ± 5,4	133,6 ± 13	0,522
K (mmol/L)	4,09 ± 1,08	4,2 ± 0,88	0,496
Ca (mg/dL)	8,64 ± 1,02	8,8 ± 1,5	0,510
P (mg/dL)	3,5 ± 1,2	3,5 ± 1,6	0,976
Mg (mg/dL)	2,9 ± 1,6	2,64 ± 1,1	0,410
ALT (U/L)	40,5 ± 76	40,1 ± 56	0,482
AST (U/L)	49,9 ± 72	37,1 ± 44	0,525
Sedimentasyon (mm/s)	56,7 ± 51	65,5 ± 59	0,476

Hastaları mortal ve non-mortal hastalar olarak gruplandırdığımızda; mortal grupta ortalama nötrofil ( $p=0.042$ ), NLR ( $p=0.008$ ), CRP ( $p=0.033$ ), PCT ( $p=0.00$ ) ve aPTT ( $p=0.012$ ) nonmortal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Lenfosit sayısı mortal grupta anlamlı

olarak daha düşüktü ( $p=0.002$ ). WBC, PLT, diğer tam kan sayımı alt parametreleri ile biyokimya ve koagülasyon parametreleri, AT 3, PC, PS, Faktör 8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Mortal / Nonmortal Hastaların Biyokimya, Koagülasyon ve Hemogram Parametreleri

Parameters	Mortal (n:4) ort ± ss	Nonmortal (n:18) ort ± ss	P
Hemoglobin	11,2 ± 2	14,0 ± 13	0,081
Ortalama Hemoglobin (g/dL)	<b>33,9 ± 4,5</b>	<b>39 ± 7,8</b>	<b>0,024*</b>
Ortalama Hemotokrit (%)	241,8 ± 174	234,8 ± 148	0,870
Ortalama PLT (K/uL)	11,5 ± 8,5	7,3 ± 3,2	0,098
Ortalama WBC (K/uL)	<b>17,5 ± 18,4</b>	<b>4,01 ± 3,4</b>	<b>0,001*</b>
Ortalama NLR	<b>10,31 ± 8,76</b>	<b>5,22 ± 3</b>	<b>0,042</b>
Ortalama nötrofil (K/u L)	<b>0,616 ± 0,18</b>	<b>1,42 ± 0,86</b>	<b>0,002*</b>
Ortalama lenfosit (K/u L)	1745 ± 1222	1716 ± 3700	0,262
Ortalama - D-dimer (Ug/FEu)	36,12 ± 28	27,02 ± 8,9	0,033*
Ortalama-a PTT (sn)	<b>16,48 ± 12</b>	<b>16,6 ± 23,2</b>	<b>0,712</b>
Ortalama- PT(sn)	1,41 ± 0,7	1,56 ± 2,34	0,712
Ortalama INR	69 ± 16,5	69,8 ± 14,2	0,652
Protein c (%)	71 ± 18	70,3 ± 13,8	0,774
Protein S (%)	281,7 ± 230	239,1 ± 300	0,611
VWF (%)	67 ± 10,1	65,1 ± 16,9	0,149
Antitrombin 3 (%)	106,5 ± 198	80,7 ± 199	0,304
Faktör 8 (%)	87,1 ± 125	48,8 ± 99	0,142
Faktör 9 (%)	367,2 ± 122	409 ± 107	0,766
Ortalama fibrinojen (mg/dL)	117,8 ± 144	56,9 ± 66,4	0,008*
Ortalama CRP (mg/L)	<b>1593 ± 2812</b>	<b>657 ± 1520</b>	<b>0,141</b>
Ortalama Ferritin (ug/L)	26,5 ± 7,2	31,05 ± 6,72	0,026*
Ortalama Albumin(g/L)	<b>406,1 ± 242</b>	<b>358 ± 212</b>	<b>0,438</b>
Ortalama LDH (U/L)	0,69 ± 0,54	0,19 ± 0,30	0,000*
Ortalama Prokalsitonin (ng/mL)	<b>270,8 ± 352</b>	<b>88,3 ± 116</b>	<b>0,053</b>
Ortalama Miyoglobin (ug/L)	73,7 ± 151	40,6 ± 33	0,712
Üre (mg/dL)	0,98 ± 1,48	0,98 ± 1,06	0,342
Kreatinin (mg/dL)	129,5 ± 7,6	133,5 ± 8,9	0,081
Na (mmol/L)	4,32 ± 1,2	4,1 ± 0,96	0,457
K (mmol/L)	8,45 ± 0,9	8,76 ± 1,2	0,356
Ca (mg/dL)	3,7 ± 2	3,5 ± 1,2	0,711
P (mg/dL)	2,7 ± 1,26	2,87 ± 1,5	0,692
Mg (mg/dL)	46,2 ± 78	39 ± 67	0,712
ALT (U/L)	47,2 ± 56	44,8 ± 68	0,484
AST (U/L)	72,2 ± 52	57,1 ± 54	0,324
Sedimentasyon (mm/s)			

## TARTIŞMA

SARS-CoV2 virüsünün oluşturduğu COVID-19 hastalığı ağırlıklı olarak solunum yolu enfeksiyonu ile karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalarda hastanın verdiği immun yanıt şiddetine bağlı olarak hastalık seyri kötüleşerek ARDS, şok, multiorgan yetmezliği, ölüm gibi ciddi ve sistemik bir klinik tablo geliştirebilmektedir. Ciddi hasta grubunda en önemli ölüm nedenlerinden biri; DİC ve trombotik mikroanjyopati tablosunun kombinasyonu şeklinde görülen bir koagülasyon artışıdır. COVID-19 da görülen koagülasyon bozukluğunun klasik DİC tablosundan farkı; DİC de görülen trombositopeniden çok daha ılımlı bir trombositopeni gelişmesi, ılımlı D-DİMER düzeylerinin aksine çok yüksek düzeyde D-DİMER düzeylerine sahip olması ve daha ılımlı bir protrombin zamanı uzamasının görülmesidir.<sup>8</sup> Yüksek D-DİMER düzeyi birçok çalışmada gösterilmiş tipik bir COVID-19 bulgusu haline gelmiştir.<sup>9</sup> Ölüm görülen hastalarda D-DİMER düzeyinin yaşayan hastalara göre 3-4 kat daha yüksek olduğu ve çalışmamızla uyumlu olarak kritik düzey hasta grubu olan YBÜ hastalarında D-DİMER düzeylerinin servis hastalarına göre çok daha fazla artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>10,11</sup> Farklı bir çalışmada D-DİMER düzeyinin dört kat artışı, Covid-19 hastalarında hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir.<sup>12</sup> Çalışmamızda YBÜ hastalarında ortalama D-Dimer düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek tespit edildi fakat mortalite grubunda bir farklılık saptanmadı.

Protrombin zamanı ve aPTT uzama, antitrombin düzeylerinde düşüklük literatürde gösterilmiş diğer koagülopati bulgularıdır. Özellikle kritik düzey yoğun bakım hastalarında PT ve aPTT uzaması net bir şekilde gösterilmiştir.<sup>3</sup>

COVID-19 pnömonisi olan hastalarda antitrombin-3 hafif düştüğü, protein C arttığı ve protein S seviyelerinde belirgin azalma ve faktör 8 de ciddi yükselme olduğu gösterilmiştir.<sup>7,13</sup> Çalışmamızda mortalite grubunda ortalama PTT anlamlı yüksek, faktör 9 düzeyi yoğun bakım grubunda anlamlı yüksek iken; mortal grupta yüksek olmasına rağmen anlamlı ilişki tespit edilmedi.

COVID-19 hastalarında CRP, prokalsitonin, lökosit, nötrofil gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı, özellikle artmış nötrofil, azalmış lenfosit düzeylerine bağlı olarak artmış nötrofil/lenfosit (NLO) oranının hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>14</sup> Diğer bir çalışmada kritik düzey COVID-19 hastalarının %80 ninde ciddi lenfopeni olduğu tesbit edilmiştir.<sup>15</sup> 21 çalışmanın yapıldığı metaanalizde ise 3377 kişilik hasta grubunda lenfosit düzeyleri istatistiksel olarak ciddi hasta grubunda düşük bulunmuştur.<sup>16</sup> Çalışmamızda YBÜ hastalarında ve ölen hastalarda nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve prokalsitonin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken lenfosit düzeyleri düşük tespit edildi. Bu bulgular literatürde bildirilen COVID-19 ile ilişkili genel laboratuvar bulguları ile uyumlu idi.

Literatürde trombositopeninin kötü prognoz ve mortalite ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>17-18</sup> Ancak çalışmamızda mortalite grubunda ve yoğun bakım grubunda trombosit düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.

## SONUÇ

Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde CRP, prokalsitonin, nötrofil, PTT, DDimer yüksekliği ve albümin, lenfosit düşüklüğü kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilebilir. AT 3, protein C, protein S düzeyleri yoğun bakım yatışı ve hastalık şiddeti arasında ilişki tespit edilemedi. Faktör 8 ve 9 yoğun bakım grubunda anlamlı yüksek iken mortalite ile ilişkili tespit edilmedi.

## Kısıtlılık

Çalışmamızın tek merkezli olması ve vaka sayısının düşüklüğü olarak gösterilebilir.

**Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4267 izni ile yapılmıştır.**

#### Kaynaklar

1. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
4. 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;18:1094–9.
5. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy J, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
6. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e438–e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
7. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
8. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018; 131: 845–54.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–47.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–50.
12. 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 patient with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324–9.
13. Tabatabai A, Rabin J, Menaker J, Madathil R, Galvagno S, Menne A, et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *A A Pract*. 2020 May;14(7):e01236.
14. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa248)
15. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481.
16. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020.
17. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145–8.
18. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J ThrombHaemost* 2020;18:1469–72.