

YOĞUN BAKIM COVID-19 HASTALARINDA EKG'DE FRAGMENTE QRS VARLIĞININ YOĞUN BAKIM YATIŞ SÜRESİ VE MORTALİTEYE ETKİSİ

THE EFFECT OF THE PRESENCE OF FRAGMENTED QRS IN THE ECG ON THE LENGTH OF STAY IN INTENSIVE CARE UNIT AND MORTALITY IN INTENSIVE CARE COVID-19 PATIENTS

Göksel GÜZ

İstanbul Beylikdüzü Medicana International Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı hastanemiz yoğun bakım ünitesinde, solunum yetersizliği nedeniyle yatan SARS-COV2 hastalarının elektrokardiyografisinin (EKG) fragmente QRS (f-QRS) varlığı açısından incelenmesi, f-QRS varlığının mortalite, yoğun bakım yatış süresi ve diğer prognostik biyokimyasal tetkikler ile ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde Haziran 2020 - Ocak 2021 tarihleri arasında yatan 122 ardışık SARS-COV2 hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların EKG'si f-QRS varlığı açısından değerlendirildi. F-QRS varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. F-QRS varlığı iki deneyimli kardiyolog tarafından teyit edildi. Hastaların biyokimyasal değerlerinden D-dimer, ferritin, CRP, hemogram, troponin değerleri, yoğun bakım yatış süresi, mortalite oranları bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Yoğun bakım hastalarının %22'sinde f-QRS saptandı. F-QRS grubundaki hastaların CRP, d-Dimer, Troponin değerleri, f-QRS görülme oranı covid grubuna göre anlamlı yüksek idi. F-QRS grubunda mortalite % 38 iken, diğer grupta mortalite % 22 idi ($p<0.001$). SARS-COV2 hastalarında f-QRS görülme oranı yüksektir.

SONUÇ: SARS-COV2 hastalarında EKG'de f-QRS varlığı kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi öngörebilir.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19 virüs, Yoğun bakım, Elektrokardiyografi, Prognoz

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of our study is to examine the electrocardiography (ECG) of SARS-COV2 patients with respiratory failure hospitalized in the intensive care unit of our hospital for the presence of fragmented QRS (f-QRS), and to examine the relationship between the presence of fragmented QRS and mortality, length of stay in the intensive care unit, and other prognostic biochemical tests.

MATERIAL AND METHODS: 122 consecutive SARS-COV2 patients hospitalized in the intensive care unit of our hospital between June 2020 and January 2021 were included in the study. The ECGs of the patients were evaluated for the presence of fragmented QRS. Patients were divided into two groups according to the presence of fragmented QRS. The presence of fragmented QRS was confirmed by two experienced cardiologists. The patients' biochemical values such as D-dimer, ferritin, CRP, hemogram, troponin values, intensive care unit length of stay at intensive care unit and mortality rates were compared between these two groups.

RESULTS: f-QRS was detected in 22% of intensive care patients. The CRP, d-Dimer, Troponin values of the patients in the f-QRS group were significantly higher than the covid group without f-QRS. While mortality was 38% in the F-QRS group, it was 22% in the other group ($p<0.001$). The incidence of f-QRS is high in SARS-COV2 patients.

CONCLUSIONS: Presence of f-QRS in ECG may predict cardiovascular events and mortality in SARS-COV2 patients.

KEYWORDS: COVID-19 virus, Intensive care, Electrocardiography, Prognosis

Geliş Tarihi / Received: 28.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 01.07.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Göksel GÜZ

İstanbul Beylikdüzü Medicana International Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

E-mail: gokselguz@yahoo.com

Orcid No : 0000-0002-8386-9160

Etik Kurul / Ethical Committee: Biruni Üniversitesi Medicana International Hastanesi Etik Kurulu (10.11.2021/23).

GİRİŞ

Koronavirüsler, hızlı mutasyon kapasitesine sahip, insanlarda ve hayvanlarda solunum veya bağırsak enfeksiyonlarına neden olan tek sarmallı RNA virüsleridir (1). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV2) enfeksiyonu 2019 yılında ortaya çıkmış, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafınan küresel pandemi ilan edilmiştir (2). Hastalık koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak da adlandırılmıştır. SARS-CoV2'nin neden olduğu COVID-19 esas olarak solunum yetersizliğine yol açabilen viral pnömoniye neden olmakla birlikte akut koroner sendrom, perikardit, miyoperikardit, kalp yetersizliği, ventriküler ve atriyal aritmiler, arteriyel ve venöz tromboemboli gibi kardiyovasküler sistemi bir çok yönden etkileyebilir (3). COVID-19'un neden olduğu sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilite kardiyovasküler etkilerden sorumlu tutulmuştur (4). SARS COV2'nin hedef hücreye girerken ACE-2 reseptörünü kullanması ve bu reseptörün akciğer dışında birçok dokuda bulunması, direk viral invazyonun da kardiyovasküler etkilerinden sorumlu olabileceği düşündürmüştür (5). ACE-2 'nin de yer aldığı renin anjiyotensin aldosteron sisteminin düzensizliği diğer bir kardiyovasküler sistem tutulumundan sorumlu tutulan diğer mekanizmadır (6).

COVID-19 hastalığının seyri sırasında miyokard hasarı nispeten sık görülen tablodur. Miyokard tutulum mekanizması tam bilinmemekle birlikte; miyokard tutulumun sistemik yaygın enflamasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (7). Miyokardın SARS- COV 2 virüsü ile direk enfekte olarak miyokardit gelişmesi daha nadir bir durumdur. COVID-19'un neden olduğu kardiyovasküler tutulum anormal elektrokardiyogram (EKG) bulgularına yol açabilir. Ağır hastaların % 90'dan fazlasında EKG'de anormallikler görülebilir (8). Bu anormalliklerden sitokin fırtınası, elektrolit anormallikleri, artmış adrenerjik ve inflamatuvar yanıt, koroner spazm, artmış kognüasyon sonucu gelişen mikrotrombüsler, endotelial hasar sorumlu tutulmuştur (9).

EKG'de fragmente QRS ventriküler ileti defektinin bir göstergesidir ve miyokardiyal hasarın izlendiği çeşitli hastalıklarda izlenebilir (10, 11). Koroner arter hastaları üzerinde yapılan çalış-

malarda f-QRS varlığı ile koroner arter hastalığına bağlı miyokardiyal skar ilişkisi gösterilmiştir (12). EKG üzerinde f-QRS lokasyonu ventriküler hasar lokasyonu ile iyi korelasyon gösterir.

EKG kolay ulaşılabilir, ucuz bir tanı yöntemi olduğundan yüzeysel EKG'de fragmente QRS varlığı COVID-19 seyri sırasında miyokardiyal hasarı erken, güvenilir bir şekilde saptamaya yarar. Bu çalışma fragment QRS varlığının COVID-19 enfeksiyonun şiddeti, prognozu ile olan ilişkiyi araştırmayı hedef almıştır. F-QRS varlığının COVID-19 hastalığının D-dimer, troponin, ferritin gibi diğer prognostik faktörleri ile korelasyonu araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Haziran 2020 - Ocak 2021 tarihleri arasında COVID 19 kliniği ile yoğun bakım ünitesinde yatırılmış, nazofaringeal, orofaringeal sürüntüsünde PCR pozitifliği saptanmış 122 hasta alınmıştır (Bioeksen R&D Technologies Co Ltd). Yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar genel olarak yoğun bakım yatış kriterleri olan solunum sıkıntısı (dakika solunum sayısının (DSS)>30 olması), oksijen satürasyonunun istirahat halinde %90'dan düşük olması, mekanik ventilasyon ihtiyacı, multiorgan yetersizlik bulguları, kan basıncı <90 mmHg olması kriterlerini karşılayan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, şiddetli kapak hastalığı, pacemakerli olan hastalar alınmamıştır. Tüm hastalarda 12 derivasyonlu EKG, filtreleme aralığı 0.15-100 Hz, AC filtreleme 60 Hz, 25 mm/saat, 10 mm/mV amplitüd ayarlarında supin pozisyonda olacak şekilde çekilmiştir. Fragmente QRS 12 derivasyonlu yüzeysel EKG'de QRS dalgası üzerinde Q dalgası olsun veya olmasın ek bir R dalgası (R'), R veya S dalgası üzerinde çentiklenme olması veya birden fazla R' oluşu olarak tanımlanmıştır. EKG'de fragmentasyon olduğunu kabul etmek için birbirine komşu iki derivasyonda fragmentasyon olması gerekmektedir (**Şekil 1**).

Çalışmada hastalar yüzeysel EKG'de f-QRS varlığına göre iki gruba ayrıldı. Fragmente QRS yüzeysel EKG'de ardışık iki derivasyonda R veya S dalgasında çentiklenme, RSR paterni veya çoklu R' dalgası olması şeklinde tanımlanmıştır. Ventriküler depolarizasyon- aktivasyon süresini yan-

sıtan QRS kompleks genişliği, QRS kompleksinin başlangıcından sonuna kadar olan süre ölçülerek hesaplandı. QRS süresi ve fragmente QRS varlığı çalışmanın planlanmasından habersiz iki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Yüzeysel EKG'de f-QRS varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi bazal demografik özellikleri, iki grubun karşılaştırılmak üzere kaydedildi. Bu iki grup yoğun bakımda yatış süresi, mortalite oranı, troponin, d-Dimer, ferritin, CRP değerleri açısından karşılaştırıldı.



Şekil 1: Inferior derivasyonlarda fragmente QRS'ler

Etik Kurul

Çalışmamıza Biruni Üniversitesi Medicana İnternational Hastanesi Etik Kurulu tarafından 10.11.2021 tarih ve 023 kod numaralı karar ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metod olarak normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmaları için bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınmış 122 hastanın 39'unda yüzeysel EKG'sinde f-QRS izlendi. Fragmente QRS görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında ortalama yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark

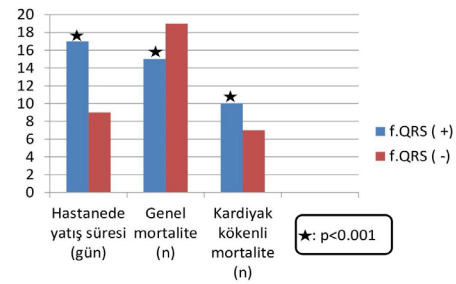
saptanmazken (Tablo 1), biyokimya değerlerinden troponin (p=0.001), D-dimer (p=0.001), ferritin (p=0.002) değerleri f-QRS grubunda anlamlı yüksek saptandı (Tablo 2). Grupların CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. F-QRS grubunda mortalite anlamlı olarak yüksekti (p=0.001, Şekil 2). Hastaneden taburcu olan hastaların hastane yatış süresi karşılaştırıldığında f-QRS grubunda yatış süresi anlamlı yüksekti (p=0.001, Tablo 3).

Tablo 1: fQRS(+) ve fQRS(-) hastalarında yüzey EKG'lerinde fragmentasyon varlığına göre çalışma popülasyonunun temel özellikleri

	Çalışma Popülasyonu		p
	f.QRS (+) (n: 122)	f.QRS (-) (n:83)	
Yaş	51.2 ± 6.5	50.1±6.4	0.71
Cinsiyet (E), n (%)	65 (53)	22 (56)	0.88
Hipertansiyon, n.(%)	40 (33)	17 (43)	0.17
Diabetes Mellitus, n. (%)	24 (20)	8 (20)	0.77
Sigara içen, n. (%)	76 (62)	24 (62)	0.98
Atriyal fibrilasyon, n. (%)	21 (17)	8 (21)	0.65
Malignite, n. (%)	3 (3)	1 (3)	0.75
KOAH, n. (%)	11(9)	4 (10)	0.68
KBV, n. (%)	10 (8)	3 (8)	0.91

Tablo 2: fQRS(+) ve fQRS(-) hastaların biyokimyasal tetkikler açısından karşılaştırılması

	f.QRS (+)	f.QRS (-)	p
Troponin (pg/ml)	164.7±23.25	32.84±17.8	0.001
D-dimer (ng/ml)	1012 ±377	594.34±244	0.001
Ferritin (mg/dl)	1638.3±379.0	1223.6±584.58	0.002
CRP (mg/dl)	8.3±2.85	8.5±1.95	0.684
LDH (U/L)	644.39±217	584.19±228	0.265



Şekil 2: f-QRS izlenen ve izlenmeyen hastalarda mortalite ve hastanede yatış gün sayıları

Tablo 3: Grupların hastanede yatış süresi ve mortalite oranları açısından karşılaştırılması

	f.QRS (+)	f.QRS (-)	p
Hastanede yatış süresi	17	9	0.001
Tüm nedenlere bağlı mortalite, n (%)	15 (%38)	19 (%22)	0.001
Kardiyak mortalite, n(%)	10 (%25)	7 (%8)	0.001

TARTIŞMA

COVID-19 ile enfekte hastalarda kardiyovasküler tutulum siktir ve bu durum artmış mortalite ile ilişkilidir. Şiddetli SARS-CoV-2'de inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-a) aşırı üretimi miyokard

hasarından primer sorumlu tutulmaktadır. Miyokardiyal hasarın başlıca belirtici olan troponin değeri ile IL-6 ve CRP gibi inflamasyon göstergeleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Troponin düzeylerindeki artışla tanımlanan miyokard hasarı olan hastaların olmayanlara göre daha yüksek mortalite gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (13). Ayrıca miyokard hasarı daha yüksek ARDS insidansı, daha yüksek invaziv mekanik ventilasyon ve komplikasyonları ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (14). Hipersitokinemi endotel hasarına neden olur ve pıhtılaşma kaskadının aktivite eder (15). Gelişen inflamatuvar ve protrombotik ortam ile artan miyokard infarktüsü riski, hızlı gelişen miyokardit ve kardiyomiyopati, aritmiler COVID-19 hastalarında en yaygın görülen kardiyovasküler komplikasyonlardır. Kritik enfeksiyon belirtileri gösteren hastalarda troponin, EKG, yatak başı ekokardiyografi ile kapsamlı bir taramanın uygulanması gereklidir (16). F-QRS ek bir maliyet gerektirmeden EKG'de kolaylıkla tespit edilebilen bir parametredir ve COVID-19 hastalarında artmış kardiyovasküler riski ve prognozu göstermesi açısından önemlidir.

Yapılan çalışmalarda yüzeysel EKG'de atriyal ve ventriküler erken vurular, intraventriküler ileti gecikmesini gösteren dal blokları, ST depresyonu ve lokalize T dalga inversiyonları mortalite ile ilişkili bulunmuştur (17).

F-QRS rutin bir EKG kaydında kolaylıkla saptanabilen bir depolarizasyon bozukluğudur ve miyokarddaki artmış fibrozisin neden olduğu iletim gecikmesini gösterir (18). İskemik kalp hastalığında myokardiyal skarı gösterdiği bilinen f-QRS'in iskemik olmayan miyokard skarını da gösterdiği gösterilmiştir (19). Sol ventrikül ileti gecikmesi ve sistolik disfonksiyonunu gösterebilen QRS fragmentasyonun çalışmalarda sistolik fonksiyonların normal olduğu sağlıklı deneklerin eko'da longitudinal strain ile belirlenen subklinik sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterdiği gösterilmiştir (20).

Yüzeysel EKG dışında miyokardiyal skar ve fibrozisi göstermede çeşitli ekokardiyografik ve radyolojik yöntemler kullanılmıştır (21). Ancak bu yöntemlerin hiçbiri EKG kadar pratik, kullanımı kolay ve tekrarlanabilir değildir. F-QRS'in koayca temin edilebilen yüzeysel EKG'de saptanabilme-

si, COVID-19 gibi bulaşıcılığı yüksek bir hastalıkta hasta ile temas süresini kısa tutarak hastanın prognozu açısından önemli bilgiler vermesi açısından önemlidir.

Çalışmamız yüzeysel EKG'de f-QRS bulunan yoğun bakım COVID-19 hastalarının klinik seyir ve mortalite oranlarını f-QRS izlenmeyen COVID-19 hastaları ile karşılaştırmayı, f-QRS varlığının prognoza etkisini diğer prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır. F-QRS izlenen hastaların izlenmeyen hastalara göre mortalite, hastanede yatış süresi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Gruplar arası mortalite farkı, gruplar arasında f-QRS dışında, gruplar arasındaki troponin, d-dimer ve ferritin düzeylerindeki farklılıktan da kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının düşüklüğü, grupların sayısal dağılımının homojen olmaması sayılabilir. Hastaların çalışmaya ardışık alınmış olması grupların sayısal farklılığının asıl sebebinin oluşturmaktaydı. Grupların arasında troponin, D-dimer gibi diğer prognostik faktörlerin düzeylerinin anlamlı farklı oluşu tek başına f-QRS varlığının mortalite üzerine etkisini belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Yüzeysel EKG'sinde f-QRS, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastanede yatan hastalarda yüksek riskli hastaları göstererek, prognozun bir belirtici olarak kullanılabilir. EKG'nin basit, ucuz, kolay temin edilebilir bir tetkik olması ve artmış mortalite riski taşıyan hastaların belirlenmesine yardımcı olması önemlidir. Ağır COVID-19 hastalarında EKG'de f-QRS varlığının taranması troponin, D-dimer gibi klasik prognoz belirteçlerinin yanında risk belirlenmesinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80.
2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141:1648–55.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
4. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607–13.

5. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
6. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58.
7. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;23:107-13.
8. Ryabykina GV. ECG changes in COVID-19. *Kardiologiya.* 2020;17;60(8):16-22.
9. Haseeb S, Gul EE, Çinier G, et al. International Society of Electrocardiology Young Community (ISE-YC). Value of electrocardiography in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Electrocardiol.* 2020;62:39-45.
10. Michael MA, El Masry H, Khan BR, Das MK. Electrocardiographic signs of remote myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(3):198-208.
11. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100(4):583-6.
12. Das M.K, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2007;4(11):1385-92.
13. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802-10.
14. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-6.
15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80:607-13.
16. Guo J, Huang Z, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:016219.
17. McCullough S.A, Goyal P, Krishnan U, et al. Electrocardiographic findings in COVID-19: insights on mortality and underlying myocardial processes. *J Card Fail.* 2020;26(7):626-632.
18. Lorgis L, Jourda F, Hachet O, RICO Survey Working Group. Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung.* 2013;42(5):326-31.
19. Vandenberg B, Robyns T, Goovaerts G, et al. Inter- and intra-observer variability of visual fragmented QRS scoring in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2018;51(3):549-54.
20. Nikoo M, Jamali Z, Razeghian-Jahromi I, et al. Fragmented QRS as an early predictor of left ventricular systolic dysfunction in healthy individuals: a nested case-control study in the era of speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2020;18(1):1-6.
21. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):89-97.