Turk J Intensive Care
DOI: 10.4274/tybd.galenos.2023.34654

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / *ORIGINAL RESEARCH*

İlkay Anaklı,
Mert Canbaz,
Özlem Polat,
Yıldırım Özdemir,
Perihan Ergin Özcan,
Günseli Orhun,
Mine Sezgin,
Figen Esen

COVID-19 Hastalarında Yoğun Bakım Ünitesi Kabulündeki Antitrombin Seviyelerinin Prognostik Önemi

The Prognostic Value of Antithrombin Levels in COVID-19 Patients on İntensive Care Unit Admission

Geliş Tarihi/Received : 20.06.2023
Kabul Tarihi/Accepted : 23.08.2023

İlkay Anaklı, Mert Canbaz, Özlem Polat, Perihan Ergin Özcan, Günseli Orhun, Figen Esen
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yıldırım Özdemir
Massachusetts Üniversitesi Chan Tıp Fakültesi, Worcester, USA

Mine Sezgin
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İlkay Anaklı (✉),
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta : ilkayyenicelioglu@gmail.com
Tel. : +90 212 414 20 00
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0403-4860

Sunum: Makalenin özeti ESICM 2023 Kongresi'ne gönderilmiştir.

ÖZ *Amaç:* Aşırı inflamasyona bağlı hiperkoagülopati, koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) hastalarında mortalite ve organ yetmezliğinden sorumlu olabilir. Anormal pıhtılaşma profilleri, kötü sonlanımlarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen kritik COVID-19 hastalarında antitrombin (AT) düzeylerinin prognostik değerini değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntem: Dört yüz on kritik COVID-19 hastası retrospektif olarak analiz edildi. Yoğun bakıma yatışta inflamatuar ve konvansiyonel pıhtılaşma parametreleri ile AT aktivite seviyeleri kaydedildi. Hastaların klinik sonuçları değerlendirildi.
Bulgular: YBÜ kabulündeki AT seviyeleri ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (%77,9 vs. %82,5; p=0.027). D-dimer değerleri ise ölenlerde yaşayanlara anlamlı olarak daha yüksekti (2775 vs. 1495 µg/L; p<0.001). AT ve D-dimer için kesme değerleri sırasıyla %70,5 ve 1585 µg/L olarak bulundu. AT ve D-dimer birlikte analiz edildiğinde, mortalite tahmini sadece D-dimer veya AT'den daha iyi olarak bulundu.
Sonuç: Düşük AT seviyeleri, COVID-19 hastalarında yüksek D-dimer seviyeleri ile birlikte ciddi hastalık ve mortalitenin göstergesi olabilir. COVID-19 hastalarında AT eksikliğini teşhis etmek ve yönetmek hayatta kalmak için faydalı olabilir. Bu nedenle, AT seviyesi ölçümleri rutin laboratuvar araştırması paneline dahil edilmelidir.
Anahtar Kelimeler: Antitrombin, COVID-19, d-dimer, hiperkoagülopati, mortalite

ABSTRACT *Objective:* Hypercoagulopathy related to hyperinflammation may be responsible for mortality and organ failure in coronavirus disease-19 (COVID-19) patients. Abnormal coagulation profiles were associated with poor outcomes. In this study, we aimed to evaluate the prognostic value of antithrombin (AT) levels in critically ill COVID-19 patients on the intensive care unit (ICU) admission.
Materials and Methods: Four hundred ten critically ill COVID-19 patients were retrospectively analyzed. Inflammatory and conventional coagulation parameters as well as AT activity levels were recorded on the ICU admission. The clinical outcomes of patients were analyzed.
Results: AT levels on the ICU admission were significantly lower in non-survivors than survivors (77,9% vs. 82,5%; p=0.027). Besides AT, D-dimer values of non-survivors were significantly higher than survivors (2775 vs. 1495 µg/L; p<0.001). The cutoff levels for AT and D-dimer were 70,5% and 1585 µg/L, respectively. When AT and D-dimer were analyzed together, mortality estimation was better than only D-dimer or AT.
Conclusion: Low AT levels may be indicative of severe disease and mortality together with high D-dimer levels in COVID-19 patients. Diagnosing and managing AT deficiency in COVID-19 patients could be beneficial for survival. So AT level measurements should be included in the routine panel of laboratory investigation.
Keywords: Antithrombin, COVID-19, d-dimer, hypercoagulopathy, mortality

Giriş

Haziran 2023 itibariyle, Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen 6 milyondan fazla ölüm dahil olmak üzere 767 milyon doğrulanmış koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) vakası olmuştur (1). COVID 19'a bağlı aşırı inflamasyon durumu, hastalarda endotel hücre aktivasyonuna ve hiperkoagülopatiye katkıda bulunmaktadır (2). COVID-19'un neden olduğu hiperkoagülopati de organ yetmezliklerine ve ölüme yol açabilmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin etkin bir antikoagülan tedavi stratejisi uygulamaları ve tedavi yeterliliğini monitorize etmeleri sağkalım açısından önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda özellikle D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin COVID-19 hastalarında prognostik öneme sahip olduğu bulunmuştur (3). Ancak antitrombin (AT) düzeylerinin sonuca etkisine ilişkin veriler azdır.

AT, doğal antikoagülan olup trombin ve faktör Xa'nın ana inhibitörüdür. Trombozun önlenmesi ve kanın akışkanlığı için gereklidir. Bunun yanı sıra AT'nin antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve düşük AT düzeylerinin sepsis hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (4, 5). COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda da azalmış AT seviyeleri kaydedilmiştir (6, 7). Yüz dört COVID-19 hastasıyla yaptığımız önceki çalışmamız, düşük AT düzeylerinin mortalite ve tromboembolik olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (8).

Biz bu retrospektif çalışmada, COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabulü sırasındaki AT seviyelerinin, hastalık prognozuyla ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastanesi'nde Mart 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında YBÜ'de takip edilmiş olan ve laboratuvar ile onaylanmış 18 yaş ve üzeri COVID-19 hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Verilerine ulaşılamayan, tekrarlanan yatışı olan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. COVID19 tanısı, hastaların nazofarengeal sürüntü örneğinin revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirmesi ile konuldu. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 pnömonisi teşhisi konuldu (9). Veriler mevcut elektronik tıbbi kayıtlardan ve hasta dosyalarından araştırmacılar tarafından toplandı. Üniversite Hastanesi Etik Komitesi çalışmayı onayladı (Onay no: 2020/64179). Retrospektif çalışma olması nedeniyle hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı.

Hastalar YBÜ'de kalış süresince klinik sonlanımlarına göre yaşayanlar ve ölenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların YBÜ kabulü sırasındaki demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru sırasındaki hastalık şiddeti [Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) ve girişte Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorları], komorbiditeleri (kronik kalp hastalığı, hipertansiyon, kronik pulmoner hastalık, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, maligniteler, kronik serebrovasküler hastalık) ve laboratuvar değerleri [trombosit sayısı, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), ferritin, D-dimer, AT aktivitesi, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), lökosit, lenfosit], PaO_2/FiO_2 oranları, klinik sonlanım, YBÜ yatış süreleri (gün), renal replasman tedavisi, mekanik ventilatör tedavisi ihtiyaçları ile vazopressör tedavi ihtiyaçları kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Laboratuvarımızda AT aktivitesinin normal aralığı %75-125 olması nedeniyle <%75 olan AT seviyeleri taze donmuş plazma (TDP) (10 ml/kg) ile tedavi edildi. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın önerilerine göre YBÜ'ye kabul edilen tüm hastalara kontrendikasyon yoksa trombofilaksi amacıyla günde iki kez 40 mg düşük moleküler ağırlıklı heparin (enoksaparin), asetilsalisilik asit ve dipiridamol verildi.

Çalışmamızda, birincil sonlanım noktası COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabulü sırasındaki AT seviyeleri ile sağkalım arasındaki ilişki, ikincil sonlanım noktası ise diğer hematolojik ve inflamatuvar belirteçlerin COVID-19'un prognozu üzerine etkisidir.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizler uygulandı ve Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik kontrol edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), kategorik değişkenler frekans (yüzde; %) olarak verildi. Grup karşılaştırmaları Ki-kare analizi kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizi için Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve değişkenler median olarak sunuldu. Korelasyonlar, Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. Kesme değerlerini belirlemek için bir alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Hastaların sağkalım analizleri Kaplan-Meier eğrisi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz SPSS 25.0 istatistik paketi (Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı ve p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

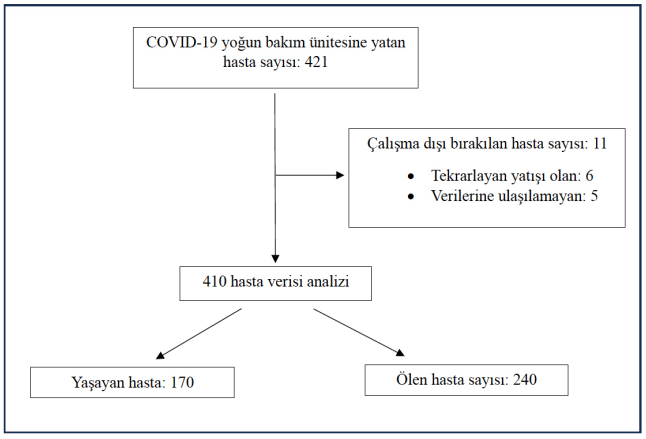
Bulgular

Dört yüz yirmi bir COVID-19 hastasının verileri incelendi. Altı hastanın tekrarlayan yatışı olması ve 5 hastanın da AT seviyeleri bakılmaması nedeniyle 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. (Şekil 1). Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 410 kritik COVID-19 hastasının demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Yüz yetmiş hasta YBÜ'den servise taburcu edilirken 240 hasta YBÜ yatışı esnasında kaybedilmiştir (%41 vs. %59). Ölen hastaların yaş ortalaması, YBÜ kabulündeki SOFA ve APACHE II skorları yaşayanlara göre daha yüksekti (p=0.005, p<0.001, p<0.001, sırasıyla).

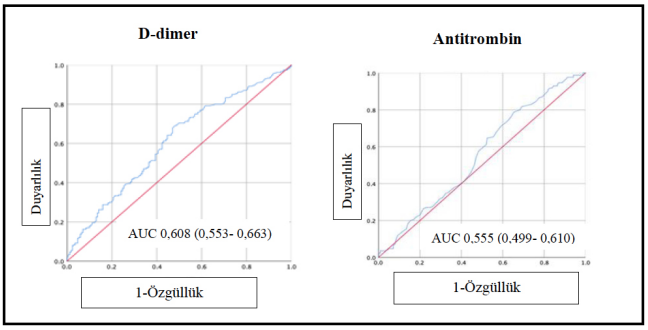
Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde ölen hastalarda yaşayanlara göre mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi ve vazopressör tedavi gereksiniminin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 2). Uygulanan antikoagülan tedaviler açısından ise her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Hastaların laboratuvar parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Ölen hastalarda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük AT seviyeleri kaydedildi (%77,9 vs. 82,5; p=0.027). D-dimer ve ferritin değerleri ise ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (2275 vs. 1495 µg/L, p<0.001; 1060 vs.741 ng/ml, p=0.001, sırasıyla).

YBÜ kabulündeki AT aktivitesi ve D-dimer seviyeleri, APACHE II skoru (r= - 0.274, p<0.001; r=0.163; p=0.001, sırasıyla) ve SOFA skoru (r= -0.33, p<0.001; r=0.212, p<0.001, sırasıyla) ile negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca AT, D-dimer ve CRP ile anlamlı olarak negatif korele bulundu (r= -0.109, p=0.028; r= -0.182, p<0.001, sırasıyla).



Şekil 1. Çalışma akış şeması



Şekil 2. D-dimer ve antitrombin seviyelerine göre mortalite tahmini için ROC eğrileri

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Yaşayanlar (n=170)	Ölenler (n=240)	*p* değeri
Cinsiyet (erkek) (n, %)	113 (66%)	149 (62%)	0.36
Yaş (yıl)	63,5 (54-73)	68 (58-77)	**0.005**
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26 (25-26,3)	26 (25-28)	**0.034**
APACHE II	15,5 (10,8-21)	19 (14-26)	**<0.001**
YBÜ kabulündeki SOFA	4 (3-6)	6 (4-8)	**<0.001**
Komorbiditeler			
Hipertansiyon (n, %)	89 (52%)	122 (50%)	0.76
Diyabetes mellitus (n, %)	58 (34%)	84 (35%)	0.85
Kronik kardiyak hastalık (n, %)	56 (32%)	95 (39%)	0.17
Kronik pulmoner hastalık (n, %)	33 (19%)	42 (17%)	0.62
Kronik serebrovasküler hastalık (n, %)	14 (8%)	36 (15%)	**0.04**
Kronik renal hastalık (n, %)	20 (11%)	37 (15%)	0.30
Malignite (n, %)	26 (14%)	59 (24%)	**0.02**

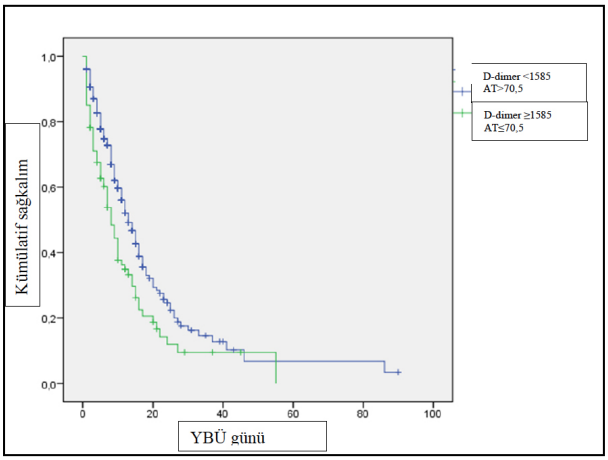
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE: Akut fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Mortalite tahmini için AT ve D-dimer seviyelerine göre ROC eğrileri tasarlandı (Şekil 2). AT aktivitesi için kesme değer %70,5 idi (duyarlılık: %78, özgüllük: %34). D-dimer için ise kesme değer 1585 µg/L bulundu (duyarlılık: %69 ve özgüllük: %52).

Şekil 3'te AT ve D-dimer için Kaplan-Meier sağkalım analizi yapılmıştır. Eş zamanlı AT seviyesi ≤%70,5 ve D-dimer seviyeleri ≥1585 µg/L olan hastalarda kümülatif sağkalım daha düşüktü (Log Rank ki-kare değeri = 10.44; p=0.001).

Tartışma

Bu retrospektif çalışmanın ana bulgusu, COVID-19 hastalarında YBÜ kabulünde diğer koagülasyon parametreleri ile birlikte düşük AT düzeylerinin mortalite ile ilişkili olmasıdır. Çalışmamızda incelediğimiz 410 COVID-19 hastasında, ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede daha düşük AT ve daha yüksek D-dimer seviyeleri bulunmuştur. Ayrıca AT ile D-dimerin birlikte incelenmesiyle sağkalım tahmininin daha iyi olabileceği gösterilmiştir.



Şekil 3. COVID-19 hastalarında Kaplan-Meier sağkalım analizi. Antitrombin (AT) seviyesi ≤70,5% ve D-dimer ≥1585 µg/L (n=87) olan hastalar yeşil çizgiyle, olmayanlar (n=323) ise mavi çizgiyle gösterilmiş olup AT aktivitesi ≤70,5% ve D-dimer ≥1585 µg/L olan hastalarda daha kısa yaşam süresi gözlenmekte (p=0.001)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri ve uygulanan antikoagülan tedaviler

Parametreler	Yaşayan (n=170)	Ölen (n=240)	*p* değeri
Mekanik ventilasyon ihtiyacı (n, %)	78 (45%)	220 (91%)	**<0.001**
Vazopressör tedavi ihtiyacı (n, %)	80 (47%)	213 (89%)	**<0.001**
Renal replasman tedavi ihtiyacı (n, %)	24 (14%)	76 (31%)	**<0.001**
YBÜ kalış (gün)	8 (5-14)	7,5 (3-13)	0.038
Asetilsalisilik asit (n, %)	162 (95%)	232 (97%)	0.48
Düşük moleküler ağırlıklı heparin (n, %)	170 (100%)	239 (99,6%)	0.39
Dipiridamol (n, %)	164 (96,5%)	232 (97%)	0.91

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 3. Hastaların yoğun bakım ünitesi kabulündeki laboratuvar parametreleri

Değişkenler	Yaşayanlar	Ölenler	*p* değeri
Antitrombin aktivitesi (%)	82,5±19	77,9±21,1	**0.027**
PaO_2/FiO_2	126,5 (89,8-213,3)	98,5 (70-162,3)	**<0.001**
CRP (mg/L)	98 (39,3-180,7)	119,8 (49-184,5)	0.196
Lökosit (10^8/µL)	9,6 (5,9-13,7)	10,1 (7,2-13,5)	0.302
Ferritin (ng/mL)	741,5 (316,3-1475,8)	1060,5 (482,3-2195)	0.001
D-dimer (µg/L)	1495 (877,5-3280)	2275 (1250-4630)	**<0.001**
Lenfosit (10^8 /µL)	0,6 (0,4-1,0)	0,59 (0,3-0,97)	0.169
Trombosit (10^8/µL)	247 (159,8-344,5)	218,5 (160-316,5)	0.231
Fibrinojen (mg/dL)	594,5 (473,8-693,1)	555 (425,1-684,9)	0.218
PZ (sn)	14,1 (13,2-16)	14,3 (13,1-16,4)	0.639
aPTZ (sn)	30 (26,5-35,4)	30,5 (26,2-36,6)	0.502

PaO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO_2: İnspire edilen Oksijen fraksiyonu, CRP: C Reaktif Protein, PZ: Protrombin Zamanı, aPTZ: Aktive protrombin zamanı

Sepsis hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda düşük AT seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen COVID-19 hastalarındaki çalışmalar sınırlıdır. Bazı çalışmalarda düşük AT değerleri, COVID-19 hastalarında tromboembolik olaylar ve mortalite için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (6, 8). Önceki bir çalışmada, AT seviyeleri ölenlerde yaşayanlara göre daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%84 vs. %91) (10). Yine başka bir çalışmaya göre, fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da terminal dönemdeki hastalarda AT seviyeleri daha düşüktü (11). Goodspeed ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada AT seviyesinin 100'ün altında olması mortalitede 8 kat artışla ilişkilendirilmiştir (12). Ancak örneklem sayısının küçük olması ve kısa izlem süresi bu çalışmanın sonuçlarına sınırlılık getirmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ölen hastalarda AT seviyelerinin daha düşük olduğu gözlendi. Ancak çalışmamızın büyük örneklem büyüklüğü, uzun zaman çerçevesi ve hasta çeşitliliğinden kaynaklı AT seviyelerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

COVID-19 hastalarının prognozunu değerlendirmek için çeşitli biyobelirteçlerin kullanımı önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, COVID-19 hastalarında pıhtılaşma parametrelerinden, D-dimer, PZ ve fibrinojenin izlenmesini önermiştir (13). Özellikle son araştırmalar, yüksek D-dimer düzeylerinin yüksek mortalite riski taşıyan hastaları tanımlayabileceğini ve böylelikle kritik bakım, erken yönetim ihtiyacı hakkında bilgilendirici olabileceğini bildirmiştir (2, 10). Retrospektif bir çalışmada YBÜ kabulündeki D-dimer seviyesi için kesme değeri 2140 µg/L bulunmuş ve %88,2 duyarlılık, %71,3 özgüllük ile hastane mortalitesini tahmin edebileceği gösterilmiştir (14). Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da ölenlerde D-dimer düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ancak D-dimer için kesme değeri daha düşük bulunmuştur.

COVID-19 hastalarında D-dimerin diğer parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. D-dimer ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesinin tromboemboli gelişimi açısından yüksek pozitif öngörüye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar, D-dimer >9000 µg/L ve CRP >280 mg/mL olduğunda tromboemboli olasılığının %92 olduğunu göstermektedir. (15). Başka bir çalışmada, D-dimer ve CRP değerleri birlikte analiz edildiğinde bu kombinasyon, COVID-19 ciddiyetinin tahmininde, yalnızca CRP veya D-dimere göre daha iyi bulunmuştur (16). Çalışmamızda AT ve D-dimer birlikte analiz edilmiştir. Sadece D-dimer veya sadece AT değeri değil bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesiyle mortalite tahmininin daha iyi yapılabileceği gösterilmiştir.

AT değerleri ile diğer belirteçler arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada AT ile D-dimer ile arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmesine rağmen faktör Xa, INR ya da fibrinojen ile AT arasında bir korelasyon gösterilememiştir (12). Aynı çalışmada CRP ile AT arasında negatif korelasyon gözlenmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yaptığımız çalışmada AT, D-dimer ve CRP ile anlamlı olarak negatif korelasyon göstermiş olup aşırı inflamasyonla ilgili bize yol göstermesi açısından AT'nin önemli olabileceğini göstermektedir.

AT, antienflamatuvar özellikleri de olan bir antikoagülandır. COVID-19'da aşırı inflamasyon ve koagülopatiye bağlı olarak düzeyinin azalmasıyla organ yetersizliklerinin artabileceği belirtilmiştir (17). Yakın zamandaki bir çalışmada COVID-19 hastalarındaki düşük AT seviyesinin artmış mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyon desteği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18). Ancak düşük AT düzeyleri ile böbrek hasarı ya da diğer organ yetersizlikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda yaşayan ve ölen hastalar arasında organ yetersizlikleri karşılaştırılmış olup AT değerine göre değerlendirme yapan çalışmalara ihtiyaç vardır.

AT eksikliği, etkin antikoagülan tedavi için AT konsantreleri veya TDP ile tedavi edilebilir. Düşük doz AT tedavisinin (3 gün boyunca 1.500 IU/gün) sepsis kaynaklı dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) olan hastalarda sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir (19). Japonya'da, AT seviyeleri <%70 olan sepsise bağlı DİK hastalarında AT takviyesi kullanılmıştır (20). Protokolümüze göre AT seviyeleri <%75 olan hastalara ülkemizde AT konsantresi bulunmadığı için TDP uygulanmıştır. Çünkü laboratuvarımızın AT için normal referans aralığı %75-125 arasındaydı. Ancak çalışmamızda AT'nin mortalite açısından kesme değeri %70,5 olarak bulunmuştur. AT tedavisi için net bir kesme değer olmayıp daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmanın belirli sınırlılıkları vardır. İlk olarak, çalışma retrospektif olarak gözlemsel bir şekilde tasarlanmıştır. İkincisi, ikincil enfeksiyon verileri bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Sepsis kaynaklı koagülopatiler, bu hastalarda pıhtılaşma profili üzerinde ek bir etkiye sahip olabilir.

Sonuç

COVID-19 hastalarında D-dimer seviyesinin klinik sonlanımla ilişkisi çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ancak antitrombin (AT) düzeylerinin sonuca etkisine ilişkin veriler azdır. Çalışmamız, yüksek D-dimer ile birlikte düşük AT seviyelerinin COVID-19 hastalarında kötü sonlanımla ile ilişkili olduğunu göstermektedir. COVID-19 hastalarında AT eksikliğini teşhis etmek ve yönetmek sağkalım için faydalı olabilir. Bu nedenle, AT seviyesi ölçümlerinin rutin laboratuvar araştırması paneline dahil edilmesi gerektiği sonucu varmış bulunmaktayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verildi. (Onay numarası: 2020/64179).

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma olması nedeniyle hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.A., F.E., P.E.Ö., Dizayn: İ.A., M.C., P.E.Ö., M.S., F.E., Veri Toplama veya İşleme: İ.A., Ö.P., Y.Ö., G.O., M.C., Analiz veya Yorumlama: İ.A., F.E., M.S., MC., Literatür Arama: İ.A., F.E., M.C., Yazan: İ.A., M.S., M.C., F.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard (2023) June: 7, 2023: sURL: https://covid19.who.int.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F ve ark. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383: 120–128.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z ve ark. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395: 1054-1062.
4. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. Thromb Haemostasis. 2016; 115: 712–728.
5. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood. 1996; 88: 881–886.
6. Gazzaruso C, Paolozzi E, Valenti C, Brocchetta M, Naldani D, Grignani C ve ark. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020; 30: 1914-1919.
7. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, Robb RM, Sapsford D ve ark. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 287-291.
8. Anaklı İ, Ergin Özcan P, Polat Ö, Orhun G, Alay GH, Tuna V et al. Prognostic Value of Antithrombin Levels in COVID-19 Patients and Impact of Fresh Frozen Plasma Treatment: A Retrospective Study. Turk J Haematol. 2021; 38: 15-21.
9. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. sURL: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-whennovel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected. Accessed January 31, 2020.
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: 844-847.
11. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N ve ark. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 580-586.
12. Chen Goodspeed A, Dronavalli G, Zhang X, Podbielski JM, Patel B, Modis K ve ark. Antithrombin Activity Is Associated with Persistent Thromboinflammation and Mortality in Patients with Severe COVID-19 Illness. Acta Haematol. 2023; 146: 117-124.
13. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M ve ark. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18: 1023-1026.
14. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z ve ark. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. J Intensive Care. 2020; 8: 49.
15. Dujardin RWG, Hilderink BN, Haksteen WE, Middeldorp S, Vlaar APJ, Thachil J ve ark. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients. Thromb Res. 2020; 196: 308-312.
16. Sukrisman L, Sinto R. Coagulation profile and correlation between D-dimer, inflammatory markers, and COVID-19 severity in an Indonesian national referral hospital. J Int Med Res. 2021; 49: 3000605211059939.
17. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM ve ark. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. J Pathol. 2021; 254: 307-331.
18. Takada R, Takazawa T, Takahashi Y, Fujizuka K, Akieda K, Saito S. Risk factors for mechanical ventilation and ECMO in COVID-19 patients admitted to the ICU: A multicenter retrospective observational study. PLoS One. 2022; 17: e0277641.
19. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Antithrombin and Mortality in Severe Pneumonia Patients With Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation: An Observational Nationwide Study. J Thromb Haemost. 2014; 12: 1470-1479.
20. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K ve ark. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert Consensus for the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation in Japan. Thromb Res. 2010; 125: 6-11.