



POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE KANITLANMIŞ VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA TROMBOEMBOLİK OLAYLARIN VE KOAGÜLASYON BELİRTEÇLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve MERT VAHABİ¹, Şükrü DİRİK¹, Candan ÇİÇEK², Hüsnü PULLUKÇU¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji

Giriş

- Solunum virüsleri, solunum yolu ile bulaşan ve alt ve üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan virüsler için kullanılan genel bir isim
- Alt veya üst solunum yolu tutulumuna bağlı olarak basit bir soğuk algınlığı tablosundan hayatı tehdit eden ağır bir pnömoniye uzanan geniş bir klinik yelpaze
- **İnfluenza virüsleri, Rhinovirüs, Respiratuar sinsityal virüs (RSV), Adenovirüs, Coronavirüsler, Parainfluenza virüsleri, İnsan metapnömovirüsü ve Bocavirüs**

Giriş

- Tıp literatürü 2019'da başlayan pandemi sürecinde, tarihte örneği olmayacak şekilde hızlı bir şekilde genişledi, pek çok çalışma yayınlandı.
- Bu çalışmaların bazıları tromboembolik olaylar ve koagülasyon anormallikleri ile ilişkili.
- Pandemi başladıktan kısa süre sonra, Covid-19'un trombotik olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Bu çalışmadan sonra konu ile ilişkili olarak pek çok araştırma yapılmış, Covid-19 ve trombotik ve embolik komplikasyonların ilişkisi ve patogenezinine yönelik bazı sonuçlar elde edilmiştir.

Gereç Yöntem

- Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Viroloji-Seroloji laboratuvarında solunum yolu örneklerinde PZR ile gösterilmiş Covid-19 dışı viral enfeksiyonu olan hastalarda tromboembolik olay varlığı ve koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.
- Çalışmada, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında solunum örneğinde PZR ile etken saptanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç Yöntem

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Solunum yolu örneğinde PZR ile solunum yolu enfeksiyonuna neden olan Covid-19 dışı virüs saptanmış olması
- Elektronik hasta dosyasında biyokimyasal olarak koagülasyon parametrelerinin en az birinin mevcut olması

Dışlama kriterleri:

- Sadece Covid-19 enfeksiyonunun bulunması
- Elektronik hasta dosyasına erişilememesi
- Koagülasyon parametrelerinin tetkik edilmemesi

Gereç Yöntem

- Sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet)
- Kronik hastalıklar, immüsupresyon durumları (kemoterapi, kemik iliği nakli, malinite tanısı gibi)
- Klinik bulgular (ateş, solunum sayısı, nabız, kan oksijen satürasyonu vb.)
- Viral enfeksiyon tanısı öncesi ve sonrası bakteriyel pnömoni varlığı
- Emboli ve tromboz varlığı
- Antiviral tedavi, steroid tedavisi ve intravenöz immunglobulin tedavisi (IVIg) alma durumları
- Biyokimyasal parametreler
- Sağkalım durumu (3, 7,14,21,30. gün, 3, 6, 12.ayda mortalite oranı)

Bulgular

- Çalışma için Ocak 2018-Aralık 2023 tarihleri arasında Mikrobiyoloji-Viroloji Laboratuvarına gönderilen ve solunum örneğinde PZR ile Covid-19 dışı viral etken saptanan;
 - 1180 olgunun yaş, etken ve biyokimyasal parametreleri elektronik hasta dosyasından değerlendirildi.
 - En az bir koagülasyon parametresine bakılmış, 18 yaş üstü ve PZR ile Covid-19 dışı viral etken tespit edilen **511 hasta çalışmaya dahil edildi.**
 - Ortalama yaş $52,55 \pm 18,12$ idi. Hastaların 270 (%52,8)'i kadın, 241 (%47,2)'i erkekti.

Komorbiditeler

Malinite Adı	Hasta Sayısı	%
<u>Solid Organ Malinitesi</u>	72	14,0
<u>Hematolojik Malinite</u>	87	17,0
Non-Hodgkin Lenfoma	21	4,1
Akut Lenfositler Lösemi	15	2,9
Akut Myeloid Lösemi	14	2,7
Multiple Myelom	14	2,7
Hodgkin Lenfoma	6	1,1
Myeloproliferatif Hastalıklar	6	1,1
Diğer	11	2,1
Kemik İliği Nakli	41	8,0

Komorbidite	Hasta Sayısı	%
Hipertansiyon	158	30,9
Diyabetes Mellitus	99	19,4
Kronik Akciğer Hastalığı	60	11,7
Romatolojik Hastalık	52	10,2
Koroner Arter Hastalığı	46	9,0
Solid Organ Nakli	43	8,4
Nörolojik Hastalık	40	7,8
Konjestif Kalp Yetmezliği	35	6,8

Biyokimyasal Belirteçler

Biyokimyasal Belirteç	N	Ortalama Değer
AST	504	40±77
LDH	505	364±611
INR	297	1,09±0,3
Aptz	471	25,97±5,28
Aktive Ptz	474	92±23
Ptz	474	12,84±3,31
D-dimer	198	1985±1645
Fibrinojen	146	383±161

Etkenler

- 511 hastada 566 etken izole edildi.
- Solunum örneğinde tek etken saptanan hastaların sayısı 460 iken
- 51 hastada birden çok etken
- Toplamda en sık etken **191 hastada 193 pozitif sonuç ile İnfluenza A+B oldu.**

Etken Adı	Sayı	%
İnfluenza A+B	193	34,0
Rhinovirüs	135	23,8
Koronavirüsler	75	13,2
RSV	59	10,4
Parainfluenza	32	5,6
Adenovirüs	27	4,7
iMPV	23	4,0
SARS-CoV-2	20	3,5
Bocavirüs	2	0,3
Toplam	566	100

Etkenler- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

Etken Adı	Sayı	Tüm olgular içinde oranı
İnfluenza	93	93/193 (%48,18)
Rhinovirüs	56	56/135 (%41,48)
Koronavirüsler	40	40/75 (%53,33)
RSV	37	40/59 (%67,79)
Adenovirüs	19	19/27 (%70,37)
iMPV	17	17/23 (%73,91)
Parainfluenza	15	15/32 (%46,87)
SARS-CoV-2	14	14/22 (%63,63%)
Bocavirüs	1	1/2(%50,0)

Tromboembolik Olay

- Toplam 31 hastada tromboembolik olay tespit edildi.
- Bunlardan 5'i, viral enfeksiyon tanısı öncesi de mevcut olan kronik embolilerdi
- 26 (%5,1) hasta analize dahil edildi.
- 14 pulmoner emboli
- 8 serebral emboli
- 2 atriyal trombüs
- 1 İliak ven trombüs
- 1 Derin ven trombüsü

Etken	Sayı
İnfluenza A	11 (%42,3)
Rhinovirüs	8 (%30,76)
Koronavirüsler	5 (%19,23)
Adenovirüs	2 (%7,69)
Toplam	26 (%100)

	Tromboembolik olay				
	Var		Yok		
	N	Med. (Min ~ Max)	N	Med. (Min ~ Max)	P*
Yaş	26	68 (19~91)	485	54 (19~92)	<u>0.001</u>
Hastane yatış süre (tanı öncesi)	23	3 (1~18)	336	6 (1~87)	0.106
Hastane yatış süre (tanı sonrası)	25	15 (4~64)	419	9 (1~270)	<u>0.003</u>
YBU yatış süresi	14	15 (1~35)	121	11 (1~270)	0.429
AST	26	25 (9~162)	478	21 (5~944)	0.733
ALT	26	20 (5~114)	479	18 (5~1000)	0.492
LDH	17	303 (152~1959)	280	230 (71~6337)	<u>0.012</u>
CRP	26	117.5 (3~495)	481	41 (0.1~582)	<u><0.001</u>
Prokalsitonin	18	0.44 (0.06~100)	185	0.23 (0.02~100)	0.272
INR	24	1.05 (0.9~1.4)	449	1 (0.7~4.02)	0.419
Aptz	25	23.9 (15.5~35.7)	446	25.1 (16.5~65.8)	<u>0.102</u>
Aktive Ptz	25	91 (53~140)	449	94 (17~137)	0.639
Ptz	25	12.2 (9.7~17)	449	12 (9~47)	0.763
D-Dimer	15	1300 (190~5070)	183	1247 (13~5070)	0.337
Fibrinojen	8	407 (291~885)	138	376 (30~900)	0.203
Platelet sayı	26	225000 (14000~522000)	485	200000 (2000~1014000)	0.425

Tromboembolik Olay

	N	AUC	P _(Area=0.5)	J _{Youden index}	Cut Off Value	Sensitivity	Specificity
Yaş	511	0.685	0.002	0.436	>63	73%	71%
LDH	297	0.681	0.002	0.363	>240	82%	54%
CRP	507	0.711	<0.001	0.419	>104	65%	77%
INR	473	0.549	0.424	0.122	>1.3	21%	91%
Aptz	471	0.597	0.108	0.173	≤23.9	52%	65%
Ptz	474	0.518	0.772	0.085	>11.6	72%	37%
Aktive Ptz	474	0.528	0.658	0.109	≤67	24%	87%

		Tromboembolik Olay					P*	UNIVARIATE OR (95% CI)	P**	MULTIVARIATE (n:275)	
		Var		Yok		OR (95% CI)				p***	
		N	%	N	%						
Yaş (Cut Off)	>63	19	73%	143	29%	<0.001	6.49 (2.67~15.78)	<0.001	6.51 (1.83~23.17)	0.004	
	≤63®	7	27%	342	71%	-	-	-			
Takipne	Var	19	73%	140	29%	<0.001	6.69 (2.75~16.26)	<0.001	4.92 (1.40~17.23)	0.013	
	Yok®	7	27%	345	71%					-	
KT öyküsü	Var	9	35%	94	19%	0.102	2.2 (0.95~5.09)	0.065	4.28 (1.27~14.38)	0.019	
	Yok®	17	65%	391	81%					-	
LDH (Cut Off)	>240	14	82%	129	46%	0.008	5.46 (1.54~19.43)	0.009	3.93 (1.02~15.17)	0.047	
	≤240®	3	18%	151	54%						
CRP (Cut Off)	>104	17	65%	116	24%	<0.001	5.94 (2.58~13.69)	<0.001	—	NS	
	≤104®	9	35%	365	76%						
INR (Cut Off)	>1.3	5	21%	39	9%	0.061	2.77 (0.98~7.81)	0.055	∅	—	
	≤1.3®	19	79%	410	91%						
Aptz (Cut Off)	≤23.9	13	52%	155	35%	0.124	2.03 (0.91~4.56)	0.085	—	NS	
	>23.9®	12	48%	291	65%						
Aktive Ptz (Cut Off)	≤67	6	24%	59	13%	0.134	2.09 (0.8~5.44)	0.132	∅	—	
	>67®	19	76%	390	87%						
Ptz (Cut Off)	>11.6	18	72%	285	63%	0.516	1.48 (0.61~3.62)	0.390	∅	—	
	≤11.6®	7	28%	164	37%						

Tartışma

- Çalışmamız, Covid-19 dışında kalan tüm solunum virüslerini ve bu virüslerin trombembolik olaylarla ilişkisini değerlendiren ilk klinik çalışmadır.
- Covid-19 dışı solunum virüslerinde koagülasyon parametrelerini de değerlendiren ilk çalışmadır.
- Sonuçlarımız göstermektedir ki, viral enfeksiyon tanısı konan riskli gruplar tespit edilmeli ve Covid-19 enfeksiyonunda olduğu gibi antikoagülan profilaksi açısından değerlendirilmelidir.



Teşekkürler