

Türkiye’de Coronavirus Salgınının Merkez Üssünde Hastanede Yatan COVID-19 Hastalarında Deliryum ile İlişkili Ortak Biyobelirteçler: Bir Vaka Kontrol Çalışması

Common Biomarkers Associated With Delirium in Hospitalized Patients With COVID-19 at the Epicentre of Turkish Coronavirus Outbreak: A Case-Control Study

Süleyman DÖNMEZLER¹, Aybegüm UYSAL¹, İmren KURT¹, Damla ÖZMEN², Oya GÜÇLÜ¹, Yavuz ALTUNKAYNAK³

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yoğun bakım (YB) dışı, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) servislerindeki deliryum tanısı alan ve almayan COVID-19 hastalarının biyokimyasal özellikleri arasındaki farklılıkları araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, YB dışındaki COVID-19 ünitelerine kabul edilen 43 deliryum tanılı hasta ve 45 deliryum tanısı olmayan eşleşmiş grubu içeren gözlemsel, tek merkezli ve vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Deliryum tanısı, bir psikiyatri uzmanı tarafından DSM-5 deliryum tanı kriterlerine göre konulmuştur. Yatış esnasındaki laboratuvar testleri, hasta karakteristikleri ve klinik özellikleri gibi bağımsız değişkenler, araştırmacılar tarafından elektronik tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir. Birincil analizlerde, sonuç değişkeni olarak belirlenen deliryum ile ilişkili faktörleri araştırmak için binomial lojistik regresyon modelleri kullanılmıştır. Daha sonra yapılan çok değişkenli lojistik modeller, yaş, cinsiyet, nörobilişsel bozukluk öyküsü ve Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) dâhil olmak üzere olası karıştırıcı faktörlerle düzeltilmiştir.

Bulgular: Deliryumu olan hastalarda deliryumu olmayan hastalara kıyasla daha yüksek üre, d-dimer, troponin-T, proB tipi natriüretik peptid seviyesi ve CCI gözlemledik. Buna ek olarak, daha düşük e-GFR seviyeleri, serum albümin, O₂ satürasyon yüzdesi ve hastanede kalış süresi saptadık. Üre (düzeltilmiş ağırlık=0,015; %95 Güven Aralığı [GA] =0,058–0,032, P=0,039), üre/kreatinin (düzeltilmiş ağırlık=0,008; %95 GA=0,002–0,013, P=0,011), troponin-T (düzeltilmiş ağırlık=0,066; %95 GA=0,014–0,118, P=0,014) değişkenlerini; cinsiyet, yaş, komorbidite gibi karıştırıcı faktörlerle düzeltip, deliryum ile ilişkili bağımsız biyobelirteçler olarak saptadık.

Sonuç: Deliryum, COVID-19 hastalarında daha yüksek üre seviyeleri ve üre/kreatinin oranları ile ilişkilidir. Ayrıca, troponin-T ile deliryum arasındaki ilişki, COVID-19’daki potansiyel beyin-kalp bağlantısını anlamaya yardımcı olabilir. Bu sonuçları genellemek için çok merkezli ve daha büyük örneklemli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, deliryum, kan üre azotu, troponin T

ABSTRACT

Introduction: To investigate the differences in biochemical characteristics between Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients with and without delirium in non-intensive care (IC) COVID-19 units was aimed.

Methods: This study was designed as an observational, single-centered, and case-control study consisting of 43 delirious patients and matched 45 non-delirious patients admitted to non-IC COVID-19 units. Delirium was diagnosed by a consultant psychiatrist according to the DSM-5 delirium diagnostic criteria. Independent variables such as laboratory tests at the time of admission, clinical features, and patient characteristics were obtained from electronic medical records by researchers. In the primary analyses, binomial logistic regression models were used to investigate the factors associated with delirium, which was identified as the outcome variable. Multivariate logistic models were then adjusted for potential confounding factors, including age, gender, history of neurocognitive disorders and Charlson Comorbidity Index (CCI).

Results: We observed higher levels of urea, d-dimer, troponin-T, proB-

type natriuretic peptide, and CCI in patients with delirium compared to patients without delirium. We also observed lower levels of estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum albumin, and O₂ saturation and a decrease in the length of stay at the hospital. After adjusting for confounding factors such as gender, age, and comorbidity, we found that urea (adjusted estimate=0.015; 95% Confidence Interval [CI]=0.058–0.032, P=0.039), urea/creatinine ratio (adjusted estimate=0.008; 95% CI=0.002–0.013, P=0.011), and troponin-T (adjusted estimate=0.066; 95% CI=0.014–0.118, P=0.014) were independent biomarkers associated with delirium.

Conclusion: Delirium is associated with higher urea levels and urea/creatinine ratios in COVID-19 patients. In addition, the relationship between troponin-T and delirium may help understand the potential link between the brain and the heart in COVID-19. Additional multi-centred studies with larger sample sizes are needed to generalise these results.

Keywords: Blood urea nitrogen, COVID-19, delirium, troponin T

Cite this article as: Dönmezler S, Uysal A, Kurt İ, Özmen D, Güçlü O, Altunkaynak Y. Türkiye’de Coronavirus Salgınının Merkez Üssünde Hastanede Yatan COVID-19 Hastalarında Deliryum ile İlişkili Ortak Biyobelirteçler: Bir Vaka Kontrol Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2023;60:17–22.

Öne Çıkan Noktalar

- COVID-19'lu hastalar bir dizi nöropsikiyatrik manifestasyonlar yaşayabilir.
- Deliryum tanısı alan ve almayan COVID-19 vaka gruplarını karşılaştırdık.
- Deliryum üre ve üre/kreatinin düzeylerinin daha yüksek olması ile ilişkilidir.
- Yüksek troponin T seviyesi, COVID-19 hastalarında deliryum ile ilişkilidir.

GİRİŞ

Özellikle komorbid demans ve diğer hastalıkları olan kişilerde SARS-CoV-2 deliryuma zemin hazırlayabilir. Bazı hastalarda deliryum ile ilk semptom olarak karşılaşılabılır ve deliryum ile Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) arasındaki ilişki sporadik olup mortalite üzerindeki etkisi hâlâ bilinmemektedir (1). Pandemi öncesi yapılan çalışmalara göre hastanede yatan ileri yaş hastalarda %50'ye varan, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan mekanik ventilatörlü hastalarda ise %80'e varan oranda deliryum görülmektedir (2). Yoğun bakımdaki hastalar da dâhil olmak üzere hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında deliryum görülme oranı %42'dir (3).

Nörotropik bir virüs olan koronavirüsün ana hedefi respiratuvar epitelidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) aracılığı ile solunum epiteline yerleşir. Virüs kendi RNA'sını hücrede bırakır ve sitoplazmada replikasyon ile kendi zarfını oluşturur, tekrar hücre dışına çıkar. Respiratuvar ve kardiyak problemlere neden olmasının yanı sıra baş ağrısı, ensefalopati ve deliryum gibi nörolojik komplikasyonlarla da ilişkilendirilebilir. SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki birincil etkisi, glial ACE-2 reseptörlerine bağlanarak hipoksik beyin hasarına neden olması ile ilişkilidir. İkincil etkisi ise bağışıklık sisteminin neden olduğu hasardır (4). Pnömoniden kaynaklanan sistemik hipoksi ve periferik vazodilatasyon, hiperkarbi, hipoksi ve anaerobik metabolizmanın bir sonucu olarak gelişen nöronal şişme ve beyin ödemi nörolojik hasara katkıda bulunabilir. İmmünopatolojik mekanizmalar sitokin fırtınası, enflamatuvar hücreler (T lenfosit, makrofaj, endotelial hücreler), IL-6, kompleman sistemi, pıhtılaşma kaskadı, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve son organ hasarını içerir (5,6).

COVID-19 hastalarında, MSS'nin doğrudan invazyonu, MSS enflamatuvar mediatörlerinin endüksiyonu, diğer sistemlerin yetersizliği ve serebral hipoksi, metabolik disregülasyon, sedasyon stratejileri (özellikle benzodiazepinlerin uygulanması), immobilizasyon gibi çevresel faktörler, uzun süreli mekanik ventilasyon ve sosyal izolasyon deliryuma neden olabilir. Hasta ziyaretlerinin kısıtlanması ve yakınlarla temasın azaltılması, zaten deliryuma yatkın olan hastalarda yönelim bozukluğuna neden olabilir. Ayrıca koruyucu giysi, maske ve filtreler duyuşal veya bilişsel bozukluğu olan hastalarda oryantasyonu bozabilir (7).

Bu pandemiye, COVID-19 servisleri ve YBÜ'lerinde yatan COVID-19 hastalarında deliryuma ilişkin veriler ve çıkarımlar biriktirmektedir. Bu çalışma da COVID-19 ünitelerinde yatan COVID-19 hastalarına odaklanarak deliryum için risk faktörlerini araştırmayı amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Deliryum ön tanısı ile bir psikiyatri uzmanına danışılan tüm hastaların dâhil edildiği bir vaka-kontrol çalışması tasarladık. Mart 2021'de, üç ana

hastane binasından biri yalnızca COVID-19'a özel bir tesise dönüştürüldü ve 160'tan fazla yatak enfekte hastaların bakımına ayrıldı. İstanbul Acil Sağlık Hizmetleri Koordinasyon Komisyonu, kabulleri merkezi olarak yönetti ve tercihen ağır hastaları tüm müdahalelerin kanıta dayalı tıbbi müdahalelerle uygulandığı hastanemize sevk etti. Kabul edilen tüm hastalar ilk olarak acil servis hekimleri tarafından değerlendirildi. Her bir COVID-19 servisi, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları veya dâhiliye alanlarından bir doçent veya profesör doktor, psikiyatri dâhil olmak üzere çeşitli branşlardan yaklaşık beş uzman doktor, yaklaşık 10 pratisyen hekim, yaklaşık 20 hemşire ve daha birçok tıbbi destek personeli tarafından yürütülmüştür.

Hastalar

Çalışmamıza nazofaringeal sürüntüler ile alınan örneklerde ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2 pozitif çıkan tüm yatan hastaları dâhil ettik. Klinik olarak COVID-19 şüphesi olan (örneğin radyolojik veya laboratuvar parametrelerinde) ancak RT-PCR için negatif olan katılımcıları dâhil etmedik. Değerlendirmemizden önce YBÜ'den transfer edilen hastaları çalışmadan dışladık. Bunlara ek olarak, 40,0 kg/m²'den büyük bir beden kitle endeksinde sahip olmak bir başka dışlama kriteriydi.

Deliryum

DSM-5 deliryum tanı kriterlerini (8) belirti ve semptomları ile karşılayan hastaların tıbbi kayıtları uzman psikiyatrist tarafından incelendi, COVID-19 ünitelerinde yatan bu hastalara genellikle klinik ekip ve hasta yakınlarından alınan anamnez ile tanı konuldu.

COVID-19 için Eş Zamanlı Ters Transkriptaz-polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi

Çalışmamıza nazofaringeal sürüntülerde COVID-19 nükleik asidi için yapılan RT-PCR testlerinde pozitif sonuç elde edilen hastalar dâhil edildi. PCR testi negatif olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Veri Toplama

Deneyimli tıbbi araştırmacılar, hastane bilgi yönetim sisteminden elektronik tıbbi kayıtları, hemşire dokümanlarını, konsültasyon notlarını ve laboratuvar testlerini gözden geçirerek retrospektif olarak çalışma bilgilerini topladılar.

Bağımsız Değişkenler

Demografik (yaş ve cinsiyet) bilgiler ve hastanede kalış süresi hakkında veri toplandı. Aynı şekilde, kandaki elektrolit düzeylerini (sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum), böbrek fonksiyon testlerini (üre, kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR]), alanin transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), serum albümin, prokalsitonin, ferritin, d-dimer, fibrinojen, troponin T, pro-B tipi natriüretik peptid, kan şekeri, başvuru sırasındaki satürasyon düzeylerini ve hemogram testleri sonuçlarını da topladık. Hastaların klinik karakteristiklerini değerlendirmek için Charlson Komorbidite İndeksi'ni ölçtük ve katılımcıların tıbbi dosyalarına dayalı olarak komorbiditelerini kayıtladık.

Sonuç Değişkeni

Birincil sonuç değişkenimiz, psikiyatri uzmanlarının elektronik tıbbi kayıtlarından elde ettiğimiz deliryum tanısının var olup olmamasıydı. Deliryum tanısı varlığını veya yokluğunu ikili bir kategorik değişken olarak sınıflandırdık.

İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası açıklık ile sunulup t testleri (normal dağılım gösterenlerde) ve non-parametrik Wilcoxon testi (normal olmayan dağılım gösterenlerde) ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzdelik ile tanımlanıp teorik sayılara bağlı olarak Pearson'ın X² testi ve Fisher'in kesin testi ile karşılaştırılmıştır.

Birincil analizlerimizde, sonuç değişkeni olan deliryum ile ilişkili değişkenleri araştırmak için binom lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Daha sonra, tüm çok değişkenli modeller, yaş, cinsiyet ve önceki tanılar dâhil olmak üzere olası karıştırıcı faktörler için ayarlandı. Hematolojik ve biyokimyasal araştırmalar için eksik değerler nedeniyle, %10'dan fazla eksik olan değişkenler çok değişkenli analizden çıkarıldı. Tüm istatistiksel testler iki uçlu ve herhangi bir sonucun istatistiksel önemini tanımlamak için %5'e kadar bir α hatası kabul edildi. Tüm analizler ve görselleştirmeler, R yazılımının 3,6,0 sürümü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Etik

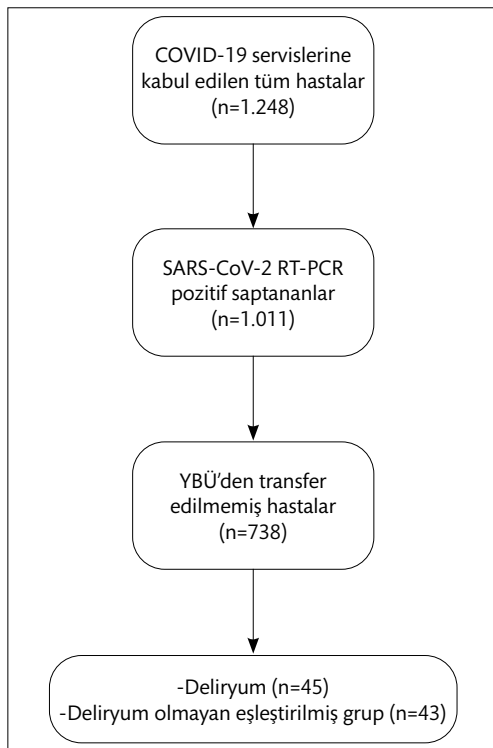
Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde yürütülmüştür. Etik kurul onayı T. C. İstanbul Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu 02/07/2021 tarihli, 2021,06,107 sayılı ve KAEK/2021,06,0107 nolu karar ile elde edilmiştir.

BULGULAR

Analizler için 1.248 adet hasta değerlendirildi, ancak 237 adet hastanın SARS-CoV-2 RT-PCR testi negatifti ve 273 adet hasta YBÜ'den transfer edildiği için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Deliryum ön tanısı olan 50 hastadan ikisi morbid obezite varlığı nedeniyle, üçü psikiyatri uzmanı muayenesinde deliryum saptanmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1).

Yaş, cinsiyet, kandaki elektrolitler, CRP, prokalsitonin, ferritin, ALT, AST, LDH ve ortalama trombosit hacmi (MPV) dışında kalan hemogram değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Çalışmamıza yaş ortalaması (\pm standart sapma) 67,5 (\pm 11,6) yıl olan ve erkek cinsiyetin çoğunlukta saptandığı ($n=58$, %65,9) 88 hastayı dâhil ettik. Sadece yedi (%8) hastada demans öyküsü mevcuttu ve hepsinde hastanede



Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış diyagramı

COVID-19: Koonavirüs 2019 hastalığı; RT-PCR: ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

kaldıkları süre boyunca deliryum gözlemlendi. Deliryumu olan hastalarda başvuru esnasında daha yüksek üre, troponin T, pro-B tipi natriüretik peptid, MPV düzeyleri ve daha düşük eGFR, albümin ve SpO₂ düzeyleri saptandı. Ayrıca deliryumlu hastaların hipertansiyon prevalansı daha yüksekti. Ayrıntılı tanımlayıcı analizler Tablo 1'de rapor edilmiştir.

Düzeltilmiş ağırlıkları ölçmeden önce, Tablo 1'deki istatistiksel olarak anlamlı her değişken, deliryumun sonuç değişkeni olduğu iki değişkenli lojistik regresyon modellerinde incelenmiştir (Tablo 2). Olası karıştırıcı faktörler yaş, cinsiyet, toplam CCI skoru, nörobilişsel bozuklukların varlığı veya öyküsü, kardiyak pro-BNP seviyesi (troponin T'nin ek karıştırıcı faktörü), serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak (troponin T'nin ek karıştırıcı faktörü), kronik böbrek hastalığı (üre ve üre/kreatinin değişkenlerinin ek karıştırıcı faktörü) ve CCI'nin miyokard enfarktüsü kısmı olarak belirlendi (9). Diğer özellikler için düzeltme yapıldıktan sonra, artmış üre, üre/kreatinin troponin T seviyesi ve yüksek CCI skoru deliryum ile anlamlı olarak ilişkilendirildi. Üre ve üre/kreatinin seviyesinin bağımsız olarak deliryum ile ilişkili olduğunu doğruladık (üre değişkeninin düzeltilmiş ağırlığı=0,015; %95 GA=0,058-0,032 ve üre/kreatinin değişkeninin düzeltilmiş ağırlığı=0,008; %95 GA=0,002-0,013). Hastaların troponin-T seviyeleri de bağımsız olarak deliryum oluşumu ile ilişkili saptandı (düzeltilmiş ağırlık=0,066; %95 GA=0,014-0,118) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, COVID-19 ünitelerine kabul edilen deliryumlu hastalarda deliryumu olmayan hastalara göre üre, d-dimer, troponin-T, proB tipi natriüretik peptid, MPV ve CCI'nin daha yüksek düzeylerde olduğunu, eGFR seviyelerinin, serum albümin düzeylerinin, başvuru sırasında oksijen saturasyonunun ve hastanede kalış süresinin daha düşük düzeylerde olduğunu gözlemledik. Üre, üre/kreatinin, troponin-T ve komorbiditenin, cinsiyet, yaş, komorbidite ve alternatif olası karıştırıcı değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra dahi deliryum ile ilişkili bağımsız faktörler olduğunu bulduk.

Dehidratasyon ile ilişkili olması muhtemel olan üre/kreatinin oranını, önemli ölçüde deliryum ile ilişkili saptadık. Hafif dehidratasyon, COVID-19 olmayan hastalarda hafif bilişsel bozulmaya neden olabilir (10,11) ve dehidratasyon genel hastane ortamlarında deliryumun yaygın nedenlerinden biridir (12,13). Ancak dehidratasyonun yanı sıra kanama, kalp ve böbrek yetmezliği, yaşlanmaya bağlı kas atrofisi ile de üre/kreatinin oranının arttığı göz önünde bulundurulmalıdır (14). Bu nedenle, bu olası kafa karıştırıcı faktörlerin etkisini azaltmak için ağırlıkları düzelttik. Ticinesi ve ark.'nın (15) sonuçlarıyla birlikte bizim sonuçlarımız, üre/kreatinin oranının yanı sıra artmış üre düzeyinin, deliryumun predispozan faktörleri olarak periferik perfüzyon bozukluğu ve dehidratasyonun önemini gösterdiğini düşündürmektedir. Bunun önemli klinik sonuçları olabilir, çünkü dehidratasyon doğru şekilde izlenirse önlenabilir, aksi takdirde ise hızla kötüleşebilir. Ayrıca, deliryumu olan hastalar dikkat ve farkındalıkta bozulma yaşarlar, bu nedenle yeterli oral/parenteral hidrasyon ve beslenme bakımı yapılmadığı takdirde dehidratasyon meydana gelebilir. Bu nedenle, deliryum ve dehidratasyon ilişkisi iki yönlü olabilir.

Özellikle sodyum ve kalsiyumla ilgili olan post-operatif elektrolit anomalileri post-operatif deliryumun risk faktörleridir (16). Artmış preoperatif sodyum seviyesinin kardiyak cerrahi sonrası deliryumu yordayabileceği belirtilmiştir (17). Buna ek olarak, hipernatremi (serum sodyum >145 mmol/L) de kardiyak cerrahi sonrası deliryumla ilişkilidir (18). Japonya'da yapılan güncel bir çalışmada artmış LDH'nin COVID-19 hastalarında deliryumla bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamızda iki gruptaki sodyum, klorür ve LDH farklılıkları istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bunun en olası nedeni, çalışmanın küçük örneklem büyüklüğüne sahip olması olabilir.

Tablo 1. COVID-19 servislerinde yatan deliryum varlığına göre ayrılmış COVID-19 hastalarının karakteristik özellikleri

	Tüm hastalar n = 88	Deliryum yok n = 43	Deliryum var n = 45	P
Yaş (yıl)	67,5 (11,6)	65,7 (8,6)	69,2 (13,8)	0,165
Kadın, n (%)	15 (34,9)	15 (33,3)	30 (34,1)	0,878
Na ⁺ (mEq/L)	136 (6,45)	134,67 (3,74)	137,18 (8,11)	0,069
K ⁺ (mEq/L)	4,37 (0,622)	4,32 (0,637)	4,41 (0,611)	0,520
Cl ⁻ (mEq/L)	99,6 (6,77)	98,3 (4,44)	100,89 (8,30)	0,075
Ca ⁺² (mg/dL)	8,53 (0,766)	8,60 (0,574)	8,47 (0,908)	0,426
Mg ⁺² (mg/dL)	2,14 (0,385)	2,09 (0,299)	2,22 (0,467)	0,177
Üre (mg/dL)	67,2 (41,8)	53,4 (33,8)	80,4 (44,7)	0,002
Kreatinin (mg/dL)	1,54 (1,11)	1,45 (1,22)	1,64 (1,01)	0,428
Üre/kreatinin	46,7 (19,7)	40,9 (19,6)	52,2 (22,3)	0,006
eGFR	57,9 (27,4)	64,81 (27,99)	51,29 (25,42)	0,020
CRP (mg/dL)	117 [125]	120 [115]	114 [144]	0,526
Pro-kalsitonin (ng/mL)	0,190 [0,474]	0,170 [0,280]	0,285 [0,953]	0,115
Serum albumin (g/dL)	34,3 (5,11)	35,5 (5,48)	33,5 (4,53)	0,047
ALT (U/L)	25,5 [31,0]	26,0 [39,0]	25,0 [23,0]	0,488
AST (U/L)	33,5 [34,0]	32,0 [28,0]	39,0 [39,0]	0,345
LDH (U/L)	322 [244]	291 [186]	384 [290]	0,075
Bilirubin, total (mg/dL)	0,550 [0,409]	0,540 [0,300]	0,625 [0,464]	0,362
Ferritin (ng/mL)	497 [732]	529 [515]	478 [930]	0,601
D-dimer (µgFEU/mL)	1,20 [2,05]	0,978 [1,47]	2,07 [3,85]	0,022
Fibrinojen (mg/dL)	580 [191]	585 [295]	541 [249]	0,541
Troponin T (ng/L)	21,0 [43,7]	13,1 [14,4]	44,1 [46,0]	<0,001
pro-BNP (pg/ml)	786 [1535]	567 [570]	1551 [1548]	0,006
Kan glukozu (mg/dL)	142 [93,3]	136 [87,5]	134 [101]	0,397
WBC (10 ⁹ /L)	8,34 [5,35]	8,35 [5,14]	7,78 [6,30]	0,619
Neu# (10 ⁹ /L)	6,74 [5,49]	6,98 [4,63]	6,22 [6,78]	0,835
Lym# (10 ⁹ /L)	0,820 [0,703]	0,810 [0,650]	0,830 [0,730]	0,655
Platelet# (10 ⁹ /L)	197 [132]	198 [137]	190 [130]	0,723
Hemoglobin (g/dL)	12,5 (2,12)	12,6 (1,95)	12,4 (2,29)	0,636
RDW-SS (fl)	45,2 (7,96)	44,7 (7,09)	45,6 (8,28)	0,608
NLO	8,21 [10,1]	8,15 [11,6]	8,21 [9,52]	0,867
SpO ₂	94 [4,25]	94 [4,50]	93 [5,00]	0,027
CCI	4 [3]	3 [2]	4 [3]	<0,001
Hipertansiyon, n (%)	45 (51,1)	17 (39,5)	28 (62,2)	0,033
Diabetes mellitus, n (%)	32 (36,4)	13 (30,2)	19 (42,2)	0,243
Kardiyovasküler hastalık, n (%)	24 (27,3)	9 (20,9)	15 (33,3)	0,192
Malignansiler/Hemopatiler, n (%)	8 (10,2)	6 (14,0)	3 (6,7)	0,390
Demans, n (%)	7 (8)	0 (0,0)	7 (15,6)	0,012
HKS (gün)	20 (11)	22,9 (11,0)	17,2 (10,4)	0,013

Veriler, sürekli değişkenler için ortalama (± standart sapma) veya medyan [çeyrekler arası aralık] ve kategorik değişkenler için sayı (yüzde) olarak sunulur. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen P değerleri koyu renkle gösterilmiştir.

CCI: Charlson Comorbidity İndeksi; HKS: Hastanede kalış süresi; Lym#: Lenfosit sayısı; n: Örneklem büyüklüğü; Neu#: Nötrofil sayısı; NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; P: olasılık - p değeri; pro-BNP: proB-tipi Natriüretik Peptit; RDW-SS: Kırmızı hücre yayılım aralığı - Standart sapma; SpO₂: Oksijen saturasyon yüzdesi; SS: Standart sapma; WBC: Beyaz küre; x: Örneklem ortalaması.

Aksi belirtilmediği takdirde tüm değerler kabul esnasındakilerdir.

Tablo 2. Tüm değişkenlerin binom lojistik regresyon analizleri

Değişken	Düzeltilmemiş ağırlık	Düzeltilmemiş P değeri	Düzeltilmiş ağırlık	Düzeltilmiş P değeri
eGFR	-0,019	0,023	-0,017	0,160
Serum albumin (g/dL)	0,007	0,051	-0,006	0,247
D-dimer (µgFEU/mL)	0,043	0,109	0,069	0,245
proBNP (pg/ml)	3,92 x 10 ⁻⁶	0,896	-0,0001	0,098
ln(proBNP)	0,483	0,027	0,426	0,064
SpO ₂	-0,083	0,073	-0,091	0,051
CCI	0,312	0,016	0,253	0,201
Hipertansiyon ^a (mmHg)	0,924	0,035	0,853	0,081
HKS (gün)	-0,051	0,026	-0,041	0,075

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi; HKS: Hastanede kalış süresi; ln (): e tabanlı logaritmik dönüşüm; proBNP: ProB-tipi natriuretik peptit; SpO₂: Kabul esnasındaki oksijen saturasyon yüzdesi.

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen P değerleri kalın gösterilmiştir.

^aHipertansiyonun olmaması referans olarak belirlenmiştir.

Tablo 3. COVID-19 servislerinde yatan hastaların özellikleri ile delirium arasındaki ilişki

Değişken	Düzeltilmemiş Ağırlık	%95 GA		Düzeltilmiş Ağırlık	%95 GA		P
		Alt	Üst		Alt	Üst	
Üre (mg/dL)	0,019	0,058	0,032	0,015	0,058	0,032	0,039
Üre / kreatinin	0,007	0,002	0,013	0,008	0,002	0,013	0,011
Troponin T (ng/L)	0,043	0,017	0,068	0,066	0,014	0,118	0,014

GA: Güven aralığı; n: Örneklem büyüklüğü; P: olasılık - p değeri.

Tüm çok değişkenli binom lojistik regresyon analizleri olası karıştırıcı faktörlerle ilgili düzeltilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen P değerleri kalın gösterilmiştir.

Birincil ve ikincil amaçlarımız olaya kadar geçen süre analizini kapsamadığı için iki grup arasında sağkalım ve mortaliteyi ölçmedik, ayrıca verileri sansürlemedik. Bu daha fazla sağkalım oranına sahip olması muhtemel deliryöz olmayan grupta daha uzun hastanede kalış süresi ortalaması saptanmasına yol açmış olabilir. Ek olarak, hastanede kalış süresinin öngördürücü olarak belirlendiği çok değişkenli lojistik model iyi bir performans gösterememiştir. Diğer yandan, deliryumun açıklayıcı, hastanede kalış süresinin sonuç değişkeni olarak belirlendiği çalışmalarda deliryumun tutarlı bir şekilde YBÜ'dekileri de kapsayan yatış sürelerinde uzamayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,20,21).

Miyokard hasarı ve koagülopati, COVID-19'un komplikasyonlarından (22). İnflamasyon, endotel aktivasyonu ve mikrovasküler tromboz, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda doğrudan ve dolaylı kardiyak hasarın bazı mekanizmalarıdır (23). Otuz dokuz otopsi vakası üzerinde yapılan bir çalışmada bildirildiği gibi, doğrudan miyokardiyal invazyon kalp hasarına yol açabilir (24). Troponin-T yüksekliği 30 günlük mortalite (25), hastane içi mortalite (26), SARS-CoV-2 ile enfekte intraserebral kanamalı hastalarda deliryum ile ilişkilidir (27). COVID-19'un nöropsikiyatrik ve kardiyak komplikasyonlarının kesin patolojik mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, ancak SARS-CoV-2 beyin ve kalp hasarına şu yollar aracılığı ile neden olabilir: a) miyokardiyal iskemi ve öncesinde beyin hücrelerinin mitokondrilerinde hipoksi ile artan anaerobik metabolizma, b) endotelial disfonksiyonla sonuçlanan renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) disregülasyonu, c) aşırı immün yanıt nedeniyle çoklu organ yetmezliği (28).

Beyin-kalp aksı (BKA), kardiyovasküler (KV) sistem ile kortikal alanlar (örn. medial prefrontal korteks, insular korteks), hipotalamus, hipokampus ve

amigdala gibi KV regülasyondan sorumlu nöral yapılardan oluşan çift yönlü bilgi yolağıdır (29). SARS-CoV-2 KV'yi regüle eden normal devreleri kesintiye uğratarak BKA'ya zarar verebilir. Bu değişmiş nörovasküler iletişim beyin kalp konuşmasının entegrasyonunu kötüleştirir. Bu sebeple, BKA, strese ya da emosyon yüklü bir uyarana uygunsuz bir endokrin, otonomik ve nörodavranışsal yanıtlar başlatıp (30), aritmi, kardiyak hasar ve kalp yetmezliğine götürebilir (31). COVID-19 hastalarında bu mekanizmalar kognitif yıkım ve kardiyak hasara aynı zamanda katkıda bulunuyor olabilir. Yukarıdakilere uyan şekilde ilgili karıştırıcı faktörleri düzelttikten sonra deliryum ve miyokardiyal hasar (artmış troponin T) arasında ilişki saptadık. Kardiyak biyobelirteçlerin kullanılması, COVID-19 ünitelerinde kardiyak durumun dâhil olduğu deliryumun saptanması ve yönetilmesinde yardımcı olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Tiroid fonksiyon testleri, SARS-CoV-2 varyantları ve COVID-19 aşısı durumu gibi olası karıştırıcı faktörler ile ilgili eksik veriler kısıtlılıklara örnek olarak gösterilebilir. Hasta verilerinin toplandığı zaman aralığında Türkiye'de B.1.1.7, B.1.1.351, B.1.1, P.1, B.1 ve B.1.9.5 türlerine rastlandığını belirtmekte fayda vardır (32). 4AT (33) gibi sayısal veri sağlayabilen ya da değişimi bilinç ile ilgili objektif bulgular sağlayan deliryumun elektroensefalografi ile nörofizyolojik monitörizasyonu (34), gibi değerlendirmeler hasta yoğunluğunun fazla olduğu bu dönemde yapılamamıştır. Son olarak, örneklem tek merkezden toplanmıştır. Bu sebeple çıkarımlarımız genellenebilirlik açısından kısıtlı olabilir. Çalışmamızın güçlü yanlarına ise: a) deliryum tanısında deneyimli psikiyatri uzmanlarının yatak başı muayenesi, b) vaka ve kontrol grubunu aynı popülasyondan çekmemiz sayesinde seçim yanlılığından kaçınmak, c) çok değişkenli analizler yapıp sonuçlarımızı potansiyel karıştırıcı faktörler açısından düzelterek doğrulamak, örnek olarak gösterilebilir.

Teşekkür: Prof. Dr. Özlem Altuntaş Aydın ve ekibine çalışma hastalarının takip ve tedavisiyle ilgilendikleri için özel teşekkürlerimizi sunarız. Verileri sağlamanıza katkıda bulunan Dr. Göksu Kaya ve Dr. Remza Çilli'ye de teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Komite Onayı: Etik kurul onayı T. C. İstanbul Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu 02/07/2021 tarihli, 2021,06,107 sayılı ve KAEK/2021,06,0107 nolu karar ile elde edilmiştir.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - SD; Tasarım - SD; Denetleme - SD, AU, İK; Kaynaklar - OG, YA; Malzemeler - SD; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - SD, AU, İK, DÖ; Analiz ve/veya Yorum - SD, AU, İK; Literatür Taraması - AU, İK, DÖ; Yazıyı Yazan - SD; Eleştirel İnceleme - SD.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar araştırma için herhangi bir finansal destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing*. 2020;49:497–498. [Crossref]
- Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A ve ark. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538. [Crossref]
- McLoughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A ve ark. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020;11:857–862. [Crossref]
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:995–998. [Crossref]
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C ve ark. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268–2270. [Crossref]
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q ve ark. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683–690. [Crossref]
- Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*. 2020;24:176. [Crossref]
- American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc; 2013. [Crossref]
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson, Ggld J. Validation Of A Combined Comorbidity Index. *J Clin Epidemiol Vol. 47, No. 11, pp. 1245–1251, 1994*
- Eeles E, Rockwood K. Delirium in the long-term care setting: clinical and research challenges. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:157–161. [Crossref]
- Rudolph JL, Archambault E, Kelly B; VA Boston Delirium Task Force. A delirium risk modification program is associated with hospital outcomes. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:957.e957–e911. [Crossref]
- Flaherty JH, Morley JE. Delirium: a call to improve current standards of care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:341–343. [Crossref]
- Messenger-Rapport BJ, Little MO, Morley JE, Gammack JK. Clinical update on nursing home medicine: 2016. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:978–993. [Crossref]
- Morley JE. Dehydration, hypernatremia, and hyponatremia. *Clin Geriatr Med*. 2015;31:389–399. [Crossref]
- Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A, Nouvenne A, Prati B, Guerra A ve ark. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:2159–2166. [Crossref]
- Wang LH, Xu DJ, Wei XJ, Chang HT, Xu GH. Electrolyte disorders and aging: risk factors for delirium in patients undergoing orthopedic surgeries. *BMC Psychiatry*. 2016;16:418. [Crossref]
- Theologou S, Giakoumidakis K, Charitos C. Perioperative predictors of delirium and incidence factors in adult patients post cardiac surgery. *Pragmat Obs Res*. 2018;9:11–19. [Crossref]
- Hong L, Shen X, Shi Q, Song X, Chen L, Chen W ve ark. Association between hypernatremia and delirium after cardiac surgery: a nested case-control study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:828015. [Crossref]
- Kurahara Y, Matsuda Y, Tsuyuguchi K, Tokoro A. Delirium in Patients with COVID-19 in Japan. *Intern Med*. 2022. [Crossref]
- Tsuruta R, Oda Y, Shintani A, Nunomiya S, Hashimoto S, Nakagawa T ve ark. Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: a multi-institutional prospective observational study. *J Crit Care*. 2014;29:472.e471–e475. [Crossref]
- Yamaguchi T, Tsukioka E, Kishi Y. Outcomes after delirium in a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:634–636. [Crossref]
- Ogungbe O, Kumbe B, Fadodun OA, Latha T, Meyer D, Asala AF ve ark. Subclinical myocardial injury, coagulopathy, and inflammation in COVID-19: A meta-analysis of 41,013 hospitalized patients. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;100950. [Crossref]
- Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JI ve ark. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2011–2023. [Crossref]
- Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K ve ark. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1281–1285
- García de Guadiana-Romualdo L, Morell-García D, Rodríguez-Fraga O, Morales-Indiano C, María Lourdes Padilla Jiménez A, Gutiérrez Revilla JI ve ark. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:e13532. [Crossref]
- Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C ve ark. Association of troponin levels with mortality in italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1274–1280. [Crossref]
- Reznik ME, Kalagara R, Moody S, Drake J, Margolis SA, Cizginer S ve ark. Common biomarkers of physiologic stress and associations with delirium in patients with intracerebral hemorrhage. *J Crit Care*. 2021;64:62–67. [Crossref]
- Suri JS, Puvvula A, Biswas M, Majhail M, Saba L, Faa G ve ark. COVID-19 pathways for brain and heart injury in comorbidity patients: a role of medical imaging and artificial intelligence-based COVID severity classification: A review. *Comput Biol Med*. 2020;124:103960. [Crossref]
- Lionetti V, Bollini S, Coppini R, Gerbino A, Ghigo A, Iaccarino G ve ark. Understanding the heart-brain axis response in COVID-19 patients: a suggestive perspective for therapeutic development. *Pharmacol Res*. 2021;168:105581. [Crossref]
- Palma JA, Benarroch EE. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2014;83:261–271. [Crossref]
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM ve ark. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666–1687. [Crossref]
- Hatirnaz Ng O, Akyoney S, Sahin I, Soykam HO, Bayram Akcapinar G, Ozdemir O ve ark. Mutational landscape of SARS-CoV-2 genome in Turkey and impact of mutations on spike protein structure. *PLoS One*. 2021;16:e0260438. [Crossref]
- Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S ve ark. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*. 2014;43:496–502. [Crossref]
- van der Kooi AW, Leijten FS, van der Wekken RJ, Slooter AJ. What are the opportunities for EEG-based monitoring of delirium in the ICU? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:472–477. [Crossref]