

COVID-19 HASTALARINDA KARDİYAK TROPONİN-I'NİN CİNSİYET İLİŞKİLİ PROGNOZİK DEĞERİ

Gender-Related Prognostic Value of Cardiac Troponin-I in Covid-19 Patients

Aydın KANT^{1*} , Ercan AYDIN² , Hülya KILIÇ YILMAZ³ , Gürdal YILMAZ⁴ 

¹ Vakfikebir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, TRABZON, TÜRKİYE

² Vakfikebir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, TRABZON, TÜRKİYE

³ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Biyokimya A.D., RİZE, TÜRKİYE

⁴ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrob., A.D., TRABZON, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Kardiyak troponinler kardiyak ve non-kardiyak birçok hastalıkta yükselebilmektedir. Çalışmamızda COVID-19 hastalarının hastaneye kabulünde kardiyak troponin-I seviyesinin yoğun bakım ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini önceden tahmin etme kabiliyetinin belirlenmesi ve cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, hastanemizde 1 Nisan 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında yatırılan ve ilk 24 saatteki kardiyak troponin-I bakılmış COVID-19 hastalarının elektronik tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak analiz edilmesi ile yapıldı. Çalışmada araştırılan tüm değişkenler için istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 362 COVID hastası dahil edildi. 90 hastada kardiyak troponin-I düzeyi anormaldi. Hastaların 39'unda yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Yoğun bakıma ihtiyaç duyan hastaların 17'sinde, yoğun bakım ünitesinde takip edilmeyen hastaların 73'ünde kardiyak troponin-I düzeyi anormaldi. Erkek cinsiyette yoğun bakım ihtiyacının %71 daha fazla olduğu ve kardiyak troponin-I düzeyinin negatif prediktif değerinin %87,5 olduğu görüldü. Kardiyak troponin-I düzeyi ölen hastaların 11'inde, sağ kalan hastaların 79'unda anormaldi. Erkek cinsiyette ölüm riskinin %75 daha yüksek olduğu ve kardiyak troponin-I düzeyinin negatif prediktif değerinin %91,7 olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, hastaneye yatışın ilk 24 saatindeki normal troponin seviyesinin, mortalite için kadın ve erkek cinsiyette yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. Kardiyak troponin-I seviyelerinin COVID-19 hasta takibinde klinisyenlere yol gösterici bir biyobelirteç olabileceği ve kardiyak troponin-I seviyesi normal olan hastaların diğer hastalara göre daha erken taburcu edilebileceği düşünülmüştür.

Objective: Cardiac troponin levels can be increased in many cardiac and non-cardiac diseases. In our study, we aimed to measure the troponin-I level of COVID-19 patients at admission to the hospital to determine its ability to predict the intensive care need and all-cause mortality risk and to evaluate its relationship with gender.

Material and Methods: The study was carried out retrospectively by analyzing the electronic medical records of COVID-19 patients who were hospitalized in our hospital between April 1, 2020 and February 1, 2021 and were tested for cardiac troponin-I in the first 24 hours. Statistical analysis was performed for all variables investigated in the study.

Results: A total of 362 COVID patients were included in the study. Cardiac troponin-I level was abnormal in 90 patients. In 39 of the patients, the need for intensive care developed. Cardiac troponin-I level was abnormal in 17 of the patients in need of intensive care and in 73 of the patients who were not followed up in intensive care unit. It was observed that the need for intensive care was 71% higher in male gender and the negative predictive value of cardiac troponin-I level was 87.5%. Cardiac troponin-I level was abnormal in 11 of the patients who died and in 79 of the patients who survived. It was determined that the mortality risk was 75% higher in the male gender and the negative predictive value of cardiac troponin-I level was 91.7%.

Conclusion: In this study, it was observed that normal troponin level in the first 24 hours of hospitalization has a high negative predictive value for mortality in men and women. It was thought that cardiac troponin-I levels could be a guiding biomarker for clinicians in the follow-up of COVID-19 patients, and patients with normal cardiac troponin-I could be discharged earlier than other patients.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, troponin-I, prognoz

Keywords: COVID-19, troponin-I, prognosis



Yazışma Adresi / Correspondence*:
Vakfikebir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Vakfikebir, TRABZON, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 542 2975797
Geliş Tarihi / Received: 19.02.2020

Dr. Aydın KANT
E-posta / E-mail: aydinkant@yahoo.com
Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2021

GİRİŞ

Kardiyak troponin-I (cTnI) miyokardiyal hasarın oldukça duyarlı ve spesifik belirteçidir. Yüksek cTnI akut koroner sendromu teşhis etmede yardımcı olurken, seri olarak negatif troponinler bu durumu güvenilir bir şekilde dışlar (1). Yüksek kardiyak troponinler, konjestif kalp yetmezliği, miyokardit veya infiltratif kardiyomyopati, pulmoner emboli, sepsis ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda iskemik olmayan miyokardiyal hasarlı hastalarda da ortaya çıkar (2). cTnI'daki yükselmenin hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan hastalıklarda, hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (3-5). SARS-CoV-2 hastalığının seyrinde kardiyovasküler sistemin çok önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir. Artmış cTnI ile karakterize miyokardiyal hasarın varlığı bu popülasyonda daha yüksek morbidite ve mortalite oranı ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (6). Ancak, hastaneye yatışın ilk 24 saati içinde cTnI'nın hastalığın seyrini gösterip göstermediği ile ilgili veri eksikliği vardır. Çalışmamızda, cTnI seviyesinin hastaneye yatış sırasındaki kullanımının COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini önceden tahmin etme kabiliyetinin belirlenmesi ve cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 1 Nisan 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında Trabzon Vakıfkebir Devlet Hastanesine yatırılan COVID-19 hastalarının elektronik tıbbi kayıtları ve ileri merkeze sevk edilmesi gereken hastaların sevk edilen kurum olan Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi tıbbi kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, nazofaringeal sürüntüde ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tanısı doğrulanmış COVID-19 hastalarından hastaneye başvurunun ilk 24 saatte cTnI bakılmış hastalar alındı. Demografik

bilgiler, tıbbi özgeçmiş, klinik bilgiler, kronik ilaç tedavisi, laboratuvar bulguları, komorbiditeler, komplikasyonlar ve düşük doz bilgisayarlı akciğer tomografi (BT) bulgularına ilişkin veriler çalışma ekibi tarafından başvuru sırasında ve hastanede kalış sırasında toplandı. Gözlem süresi hastanın taburculuğu veya mortalite gelişimi ile sona erdi. Çalışma yerel etik kurul (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 22.02.2021, sayı no: 2021/32) tarafından onaylandı.

cTnI, Architect i2000 cihazında kemilüminesans mikropartikül immunassay (CMIA) yöntemiyle kantitatif olarak, üretici firmanın prosedürü doğrultusunda ölçüldü (Abbott, Architect i System). Yöntem kısaca iki aşamalı sandviç ELİSA prosedürüne dayanmaktadır. Çalışma sırasında günler arası değişim katsayısı (within-day %CV) 3.2 olarak bulundu. CTnI testi referans aralığı üretici firma önerisi doğrultusunda kadınlarda ≤ 15.6 ng/L, erkeklerde ≤ 34.2 ng/L olarak alındı. Hastalar cTnI düzeylerine göre normal ve anormal olarak iki gruba ayrıldı. Normal cTnI seviyesi, tesisimizin laboratuvar verilerine göre kadınlarda ≤ 15.6 ng/L, erkeklerde ≤ 34.2 ng/L olarak tanımlandı. Bu değerlerin üstü ise anormal cTnI seviyesi olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada araştırılan tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel analiz yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılımıyla uyumluluk Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler için Student t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sayım ile elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak önemli değişkenlerin duyarlılığını, özgüllüğünü ve negatif öngörü değerini (NPV) ve pozitif öngörü değerini (PPV) hesaplamak için alıcı çalışma özelliği

(ROC) analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 tanısı doğrulanmış 362 hasta alındı. Hastaların 177 (%48.9)'si erkek, 185 (%51.1)'i kadındı. Kadınların yaş ortalaması 71.7 ± 17.4 (24-98) iken, erkeklerin yaş ortalaması 70.3 ± 15.1 (33-93) idi. Hastaların 183 (%50.6)'unda komorbid bir hastalık vardı. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon ($n=126$), dislipidemi ($n=65$), konjestif kalp hastalığı ($n=43$), diyabet ($n=38$), kronik böbrek hastalığı ($n=29$), periferik vasküler hastalık ($n=21$), serebral vasküler hastalık ($n=17$) idi. Semptomların başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre 3.8 ± 2.2 gün olup, hastaların %43.9'ünde ateş, %52.5'inde öksürük, %33.4'ünde boğaz ağrısı, %38.7'sinde nefes darlığı, %27.1'inde myalji, %43.6'sinde halsizlik-kırgınlık, %22.9'unda baş ağrısı, %6.9'unda ishal şikâyeti vardı. Troponin I seviyesi kadınlarda 37.1 ± 154.0 ng/L (interquartile range: 17.75), erkeklerde 35.5 ± 100.8 ng/L (interquartile range: 17.95) olup, cTnI seviyesi 90 (%24.9) hastada anormaldi. Kadın hastaların 57 (%30.8)'sinde, erkek hastaların 33 (%18.6)'ünde anormal troponin-I seviyesi vardı ($p=0.007$; OR:1.94; %95 GA:1.19-3.17). CTnI seviyesi anormal olan hastaların yaş ortalaması 83.2 ± 9.4 , normal olan hastaların yaş ortalaması 66.9 ± 16.0 idi ($p < 0.001$). Hastaların hiçbirinde miyokardiyal enfarktüs tanısı konulmadı.

Hastaların 39 (%10.8)'unda takibi sırasında yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların 17 (%43.6)'sinde, yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen hastaların ise 73 (%22.6)'ünde cTnI seviyesi anormaldi ($p=0.004$; OR:2.65; %95 GA:1.34-5.25). Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların yaş ortalaması 75.6 ± 13.6 , yoğun bakım ihtiyacı olmayan

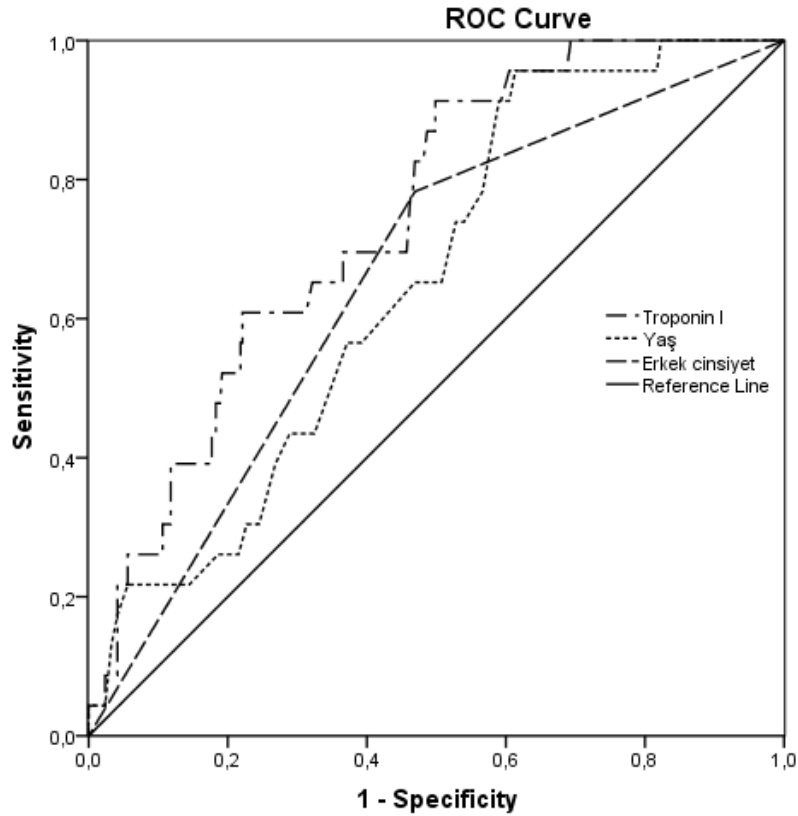
hastaların yaş ortalaması 70.5 ± 16.5 idi ($p=0.089$). Kadınların 10 (%5.4)'unda, erkeklerin 29 (%16.4)'unda yoğun bakım ihtiyacı gelişti ($p=0.001$; OR:0.29; %95 GA:0.14-0.62). Yoğun bakım ihtiyacı ile cTnI seviyesi arasındaki ilişki ROC analizi ile incelendiğinde; kadın hastalarda >15.6 ng/L kesme noktasında AUC 0.731 (0.661-0.793), duyarlılık 60.0, özgüllük 77.7, PPD 33.3, NPĐ 97.1 iken, erkek hastalarda > 34.2 ng/L kesme noktasında AUC 0.723 (0.651-0.788), duyarlılık 34.5, özgüllük 89.8, PPD 40.0, NPĐ 87.5 bulundu.

Hastaların 23 (%6.35)'ü öldü. Ölen hastaların yaş ortalaması 79.7 ± 10.4 , yaşayan hastaların yaş ortalaması 70.4 ± 16.4 idi ($p=0.014$). Ölen hastaların 11 (%47.8)'inde, yaşayan hastaların 79 (%23.3)'ünde cTnI seviyesi anormaldi ($p=0.008$; OR:3.02; %95 GA:1.28-7.10). Kadınların 5 (%2.7)'i, erkeklerin 18 (%10.2)'i öldü ($p=0.007$; OR:0.25; %95 GA:0.09-0.68). Mortalite ile cTnI seviyesi arasındaki ilişki ROC analizi ile incelendiğinde; kadın hastalarda >15.6 ng/L kesme noktasında AUC 0.851 (0.791-0.899), duyarlılık 80.0, özgüllük 77.2, PPD 36.5, NPĐ 99.3 iken, erkek hastalarda > 34.2 ng/L kesme noktasında AUC 0.705 (0.631-0.771), duyarlılık 33.3, özgüllük 83.7, PPD 21.6, NPĐ 91.7 bulundu. Mortalite ile troponin-I, yaş ve erkek cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi Şekil 1'de verildi. CTnI seviyesine göre hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, semptomları, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları Tablo 1'de verildi.

Anormal cTnI varlığı hastaların yaşı ($r=0.464$; $p < 0.001$), yoğun bakım ihtiyacı ($r=0.151$; $p=0.004$) ve mortalite ($r=0.138$; $p=0.008$) ile pozitif korele idi. Hastaların yaşı arttıkça cTnI seviyesi de artmakta idi ($r=0.647$; $p < 0.001$). CTnI seviyesi ile yoğun bakım ihtiyacı ($r=0.241$; $p < 0.001$) ve mortalite ($r=0.207$; $p < 0.001$) pozitif korele idi.

Tablo 1: CTnI seviyesine göre hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, semptomları, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları

	Anormal Troponin I (n=90)	Normal Troponin I (n=272)	p
Yaş	83.2±9.4	66.9±16.0	<0.001
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	33/57	144/128	0.007
Komorbit hastalık	62 (%68.9)	121 (%44.5)	<0.001
Hipertansiyon	41 (%45.6)	85 (%31.2)	0.007
Konjestif kalp hastalığı	28 (%31.1)	15 (%5.5)	<0.001
Dislipidemi	25 (%27.8)	40 (%14.7)	0.003
Diyabetes mellitus	16 (%17.8)	22 (%8.1)	0.006
Kronik böbrek hastalığı	12 (%13.3)	17 (%6.3)	0.018
Periferik vasküler hastalık	8 (%8.9)	13 (%4.8)	0.066
Serebral vasküler hastalık	7 (%7.8)	10 (%3.7)	0.060
Semptom süresi	4.0±2.5	3.7±2.1	0,386
Ateş	39 (%43.3)	120 (%44.1)	0.448
Öksürük	46 (%51.1)	144 (%52,9)	0.382
Boğaz ağrısı	32 (%35.5)	89 (%32.7)	0.311
Nefes darlığı	36 (%40.0)	104 (%38,2)	0.383
Miyalji	23 (%25.5)	75 (%27.6)	0.354
Halsizlik-kırgınlık	41 (%45.6)	117 (%43.0)	0.364
Baş ağrısı	19 (%21.1)	64 (%23.5)	0.318
İshal	8 (%8.9)	17 (%6.3)	0.128
Yoğun bakım ihtiyacı	17 (%18.9)	22 (%8.1)	0.004
Mortalite	11 (%12.2)	12 (%4.4)	0.008



Şekil 1: Mortalite ile cTnI, yaş ve erkek cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

TARTIŞMA

Bu çalışma, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların ilk gün tespit edilen yükselmiş troponin seviyelerinin hastaların klinik gidişatı ve prognozunu tahmin etme gücünü ortaya koyan bir retrospektif kohort çalışmadır. Çalışmamız, COVID-19 hastalarının %24.9'inin hastaneye yatışlarının ilk günü cTnI düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Troponin-I düzeyleri yükselen hastalar daha yaşlı olup, konjestif kalp hastalığı ve kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebral vasküler hastalık) açısından daha yüksek oranlara sahiptir.

Kardiyak troponinler, akut koroner sendromları veya akut miyokardit gibi hastalıklarda miyokardiyal hasarı teşhis etmek için hassas ve spesifik biyobelirteçler olarak rutin uygulamada kullanılmaktadır (7). Kardiyak troponin seviyesi akut koroner sendrom, akut kalp yetmezliği, pulmoner emboli, inme, akut aort diseksiyonu, taşiaritmiler, hipotansiyon, şok, sepsis, ARDS, perimiyokardit, endokardit, tako-tsubo kardiyomiopatisi, radyofrekans kateter ablasyonu, kardiyak kontüzyon, yorucu egzersiz, semptomatik ilaçlar ve kemoterapi uygulaması gibi durumlarda yükselbilmektedir (8). Kardiyak troponinlerin yükselmesi, koroner arter stenozu olmasa bile kalp yetmezliğinin olumsuz sonuçlarını tahmin etmek için prognostik belirteçler olarak görülmektedir (9). Ayrıca, kardiyak troponin yükselmesi, pulmoner emboli, sepsis sendromu, böbrek yetmezliği ve subaraknoid kanamayı içeren bir dizi miyokardiyal olmayan iskemik durumda bildirilmiş ve farklı klinik sonuçlarla prognostik biyobelirteçler olarak kabul edilmiştir (3-5,9,10).

Çalışmamızda cTnI yüksekliği ile hastaların klinik gidişatı, yoğun bakım ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı mortalite dahil olmak üzere hastane içi kötü prognoz güçlü bir şekilde ilişkili bulundu. Cordeanu EM ve ark. çalışmalarında hastalarının %34'ünde troponin- I'nin yüksek olduğu ve bu hastalarda normal olan hastalara

kıyasla dört kat artmış ölüm riskine sahip olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da cTnI seviyesi yüksek olan hastalarda ölüm riski 3 kat yüksekti (OR:3.02).

Majure ve ark. 6247 COVID-19 hastasını içeren çalışmasında troponinin ölümün bir prediktörü olduğu ve yüksek troponin seviyeleri olan hasta gurubunda normal troponin seviyelerine sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde artmış ölüm oranları gözlemlenmiştir (12). Du RH ve ark. çalışmalarında ileri yaşın (≥ 65), önceden var olan eşzamanlı kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkların ve özellikle de cTnI düzeyinin 0.05 ng/mL ve üzerinde olmasının COVID-19 pnömoni hastalarında mortalite için önemli biyobelirteçler olduğu gösterilmiştir (13). COVID-19'da erkek cinsiyetin hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu dünyanın birçok yerinde gösterilmiştir (14,15). Çalışmamızda da erkek cinsiyet ve yüksek yaş yoğun bakım gereksinimi ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Erkek cinsiyette yoğun bakım gereksiniminin %71 daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yine erkek cinsiyette cTnI seviyesinin >34.2 ng/L kesme noktasında eğri altında kalan alanının 0.723 ve negatif prediktif değerinin %87.5 olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyette mortalite riski %75 daha fazla olduğu ve cTnI seviyesinin >34.2 ng/L kesme noktasında eğri altında kalan alanının 0.705 ve negatif prediktif değerinin %91.7 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, anormal cTnI seviyesinin sayısız potansiyel nedeni göz önüne alındığında, normal troponin seviyesi klinisyenler için daha değerli olabilir. Bu çalışmada, hastaneye yatışın ilk 24 saatindeki normal troponin seviyesi, mortalite için kadın ve erkek cinsiyette yüksek negatif prediktif değere (%99.3-91.7) sahip olduğu görülmüştür. Böylesine güçlü bir biyobelirteç, hastaların hastaneye kabulü sırasında kullanılarak değerlendirilmesini ve yüksek riskli kişilerde daha ileri tedavilerin uygulanmasını sağlayabilir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir mali destek bulunmamaktadır.

Etik Kurul Onamı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 22.02.2021, sayı no: 2021/32.

Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu tarafından 2021-02-06T16_31_41 numaralı başvuru formu ile onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286(19):2405-12.
2. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med*. 2008;3(1):9-16.
3. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.
4. Ozsu S, Yilmaz G, Yilmaz I, Oztuna F, Bulbul Y, Ozlu T. C-reactive protein alone or combined with cardiac troponin T for risk stratification of respiratory intensive care unit patients. *Respir Care*. 2011;56(7):1002-8.
5. Lorson W, Veve MP, Heidel E, Shorman MA. Elevated troponin level as a predictor of inpatient mortality in patients with infective endocarditis in the Southeast United States. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):24.
6. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-58.
7. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
8. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404-11.
9. Kociol R, Pang P, Gheorghide M, Fonarow G, O'Connor C, Felker G. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071-8.
10. Freda B, Tang W, Van Lente F, Peacock W, Francis G. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2065-71.
11. Cordeanu EM, Duthil N, Severac F, Lambach H, Tusch J, Jambert L et al. Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients. *J Clin Med*. 2020;9(12):4078.
12. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiol*. 2021;138:100-6.
13. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a

- prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000524.
14. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):29.
15. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and gender-specific observations and implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21(3):507-9.