



8. Bölüm

COVID-19 ve Hematolojik Parametreler

Utku ILTAR¹

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) başta solunum sistemi olmak üzere multisistem etkileri olan bir hastalıktır. Diğer viral infeksiyonlarda olduğu gibi hematolojik değişiklikler gelişebilir ve sıklıkla da mevcuttur. Bu değişiklikler hastalığın şiddeti ve prognozu konusunda önemli ipuçları sağlayabilir. Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında gözlenen laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, anemi, yüksek laktat dehidrojenaz seviyesi, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır(1,2). Tromboembolik olay sıklığı yüksektir.

Özellikle **lenfopeni** sık görülür. Koronavirüs, CD147'ye bağlanarak T lenfositleri infekte eder ve T hücre sayısını ciddi şekilde düşürür. Bu etki daha kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında belirgindir(3,4). T lenfositlerin sayısının azalması yanında, CD4+ ve CD8+ T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) antiviral sitokin üretiminin de azalmış olduğu görülmüştür. COVID-19 hastalarında azalmış sitokin üretimi özellikle yoğun bakım gerekli olan hastalarda dikkat çekmiş ve yüksek IL-6 seviyesi ile ilişkilendirilmiştir(5). Mutlak lenfosit sayısındaki değişimin takibi hastada klinik sonucunun önemli bir habercisi olabilir. COVID-19 nedeniyle yatan hastaların gözlendiği bir çalışmada ölenlerin sağ kalanlara göre daha derin lenfopeniye sahip oldukları ve ölüme kadar geçen süreçte lenfosit sayılarının düşmeye devam ettiği bildirilmiştir(1). Azalmış bir

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, utq_07@hotmail.com

akut faz reaktanlarını içeren akut inflamatuvar medyatörler yer alır(42). Hastalık ilişkili immobilizasyon hiperkoagubilitateye katkı sağlayan önemli bir diğer faktördür. Ayrıca COVID-19'un şiddetli olduğu hastalarda dolaşımdaki protrombotik faktörlerde artış (faktör VIII, fibrinojen) meydana gelmektedir(43,44).

COVID-19 hastalarında koagülasyon sisteminde baskın olan sorun hiperkoagubilitedir. 'Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) benzeri tablo' olarak da ifade edilmektedir ancak DIC'den farklılık gösterir. Genellikle protrombin zamanı (PT) ve aPTT normal veya hafif uzamıştır, trombosit sayıları normal, artmış veya bazen hafif azalmıştır, fibrinojen, D-dimer, faktör VIII ve von Willebrand antijen düzeyleri artmıştır(33,43–45). Akut dekompanse DIC'te beklenen klinik sonuç kanama iken COVID-19 koagülopatisinde gözlenen trombozudur. Ayrıca DIC'in aksine, COVID-19'da fibrinojen ve faktör VIII aktivite yüksekliği önemli bir ayrılcı faktördür(43).

Akut viral infeksiyonlarda geçici olarak lupus antikoagulan pozitifliğinin gelişebildiği bilinmektedir. İzole aPTT uzamış COVID-19 hastalarında da yüksek oranda lupus antikoagulan pozitifliği gözlenmiştir(33,46). Klinik yansıması yok ise ek müdahale gerektirmez. Genellikle 1 ay sonunda negatifleşmektedir(47).

SONUÇ

Mevcut literatür ışığında, COVID-19'un hematolojik etkilerinin sık gözleendiği ve hematolojik parametrelerin takibinin hastalığın şiddeti, mortalitesi ve tedavi takibi açısından oldukça önemli öngörüler sağladığı görülmüştür. Özellikle lenfosit, trombosit, D-dimer, protrombin zamanı değerlerinin seri takibi gerek infeksiyonun şiddeti gerekse hasta prognozu açısından takip edilmesi gereken önemli belirteçlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc 2020;323:1061–1069.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708–1720.
3. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2020;75:1564–1581.
4. Herbinger KH, Hanus I, Beissner M, et al. Lymphocytosis and lymphopenia induced by imported infectious diseases: A controlled cross-sectional study of 17,229 diseased German travelers returning from the tropics and subtropics. Am J Trop Med Hyg 2016;94:1385–1391.

5. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest* 2020;130:4694–4703.
6. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: A retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1261–1267.
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electron J*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3541136.
8. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–818.
9. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest* 2020;50:1–4.
10. Yang M, Ng MHL, Chi KL. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology* 2005;10:101–105.
11. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1469–1472.
12. Murt A, Eskazan AE, Yilmaz U, et al. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: A case report and review of the literature. *J Med Virol* 2021;93:43–45.
13. Lévesque V, Millaire É, Corsilli D, et al. Severe immune thrombocytopenic purpura in critical COVID-19. *Int J Hematol* 2020;112:746–750.
14. Bomhof G, Mutsaers PGJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2020;190:e61–e64.
15. Ganz T. Anemia of chronic disease. *Mol Hematol* 2019;155–160.
16. Orsini M, Chateauvieux S, Rhim J, et al. Sphingolipid-mediated inflammatory signaling leading to autophagy inhibition converts erythropoiesis to myelopoiesis in human hematopoietic stem/progenitor cells. *Cell Death Differ* 2019;26:1796–1812.
17. Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, Aronico N, et al. Anemia in patients with COVID-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Med* 2021;21:239–246.
18. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438–e440.
19. Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, et al. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol* 2020;190:e183–e184.
20. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol* 2020;190:29–31.
21. Lopez C, Kim J, Pandey A, et al. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2020;190:31–32.
22. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:E131–E134.
23. Chng WJ, Lai HC, Earnest A, et al. Haematological parameters in severe acute respiratory syndrome. *Clin Lab Haematol* 2005;27:15–20.
24. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, et al. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95:870–872.
25. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033–2040.
26. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
27. Zhou F, Yu T, Du R, et al. 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.
28. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–847.

29. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. 2020;2020–2022.
30. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1559–1561.
31. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147.
32. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest* 2020;158:2130–2135.
33. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–1098.
34. Merkler A, Parikh N, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with COVID-19 versus Patients with Influenza. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1101/2020.05.18.20105494.
35. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;324:799–801.
36. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:268–277.
37. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–128.
38. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020;77:198–209.
39. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a microvascular disease. *Circulation* 2020;1609–1611.
40. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41:3038–3044.
41. Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D Inhibition. *Blood* 2020;136:2080–2089.
42. M Begbie I, C Notley, S Tinlin, L Sawyer DL. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost* 2000;84:216–222.
43. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1738–1742.
44. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18:1747–1751.
45. Yin S, Huang M, Li D, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:1107–1110.
46. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020;189:1044–1049.
47. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost* 2020;18:2191–2201.