Derleme
Review

COVID-19'da biyokimyasal ve hematolojik parametreler

BIOCHEMICAL AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN COVID-19

Özlem GÜRSOY DORUK, Murat ÖRMEN, Pınar TUNCEL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

ÖZ

Sistemik bir hastalık olan Koronovirüs salgınının etkilediği organ ve dokulardaki değişikliklerin, biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede; hastalığın tanı, tedavi, prognozunu öngörmede katkı sağlayabilecek belli başlı parametreler ön plana çıkarılarak tanısal ve prognostik yeterliliklerinin ele alınması amaçlandı.

COVID-19 hastaları için istenen rutin testler içinde asıl nedenin enfeksiyon olması ve testin kolay uygulanabilir olması nedeniyle tam kan sayımı parametreleri ve bunlardan özellikle lökosit, lenfosit ve trombosit ön plana çıkmıştır. Ayrıca inflamatuvar sürecin ve "sitokin fırtınası"nın değerlendirilmesi açısından fikir veren prokalsitonin, C-Reaktif Protein, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, interlökinler, ferritin testleri kullanılan diğer parametrelerdir.

Hastalığın özellikle komplikasyonlarının değerlendirilmesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kardiyak belirteçlerden CK-MB, kardiyak troponinler, miyoglobin, fibrin yıkım ürünü olan D-dimer testi, sekonder hemostaz hakkında fikir veren protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı testleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, laboratuvar testleri, biyokimya, hematoloji, prognoz

ABSTRACT

There is extensive research related to the changes in the hematological and biochemical tests in COVID- infection. The complete blood count, especially leucocyte, lymphocyte and thrombocyte counts became prominent among the routine clinical chemistry tests since this is an infectious process and these tests are easy to perform. Besides, interleukins, C-reactive protein, erithrocyte sedimentation rate, procalcitonin, ferritin were used widely to assess the inflammatory process and the "cytokine storm". Some parameters are used to evaluate the complications related to the liver, kidneys and the heart. Hypercoagulopathy and thrombosis were common in this infection and the major reason for many complications seen in COVID-19. Creatine kinase, cardiac troponins, myoglobin were used to assess cardiac status; aspartat aminotransferase, albumin, lactate dehydrogenase were used broadly to assess liver function and fibrin degradation products, activated partial thromboplastin time and D-dimer were used to determine the thrombotic state.

Özlem GÜRSOY DORUK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
İnciraltı-İzmir, Türkiye
E-posta: ozlemgursoy2008@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-1312-3777

DEU Tıp Derg 2021;35(Özel Sayı 1):S71-S80
J DEU Med 2021;35(Special Issue 1):S71-S80
doi: 10.5505/deutfd.2021.35403

Gönderim tarihi/Submitted: 07.03.2021
Kabul tarihi/Accepted: 23.03.2021

In this review article, we aimed to address the parameters that are important in the diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19, discuss their diagnostic and prognostic efficiency and their value in risk stratification.

Keywords: COVID-19, laboratory tests, biochemistry, hematology, prognosis

Coronaviridae ailesinden olan corona virüs 2019 yılı Aralık ayında ilk kez Çin'de Wuhan şehrinde görüldü. Dünya Sağlık Örgütü Şubat 2020'de virüsü "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalığı da "Coronavirus Hastalığı 2019" (COVID-19) olarak yeniden adlandırdı (1). Çok kısa zamanda Çin'den hızla tüm dünyaya yayılan ve pandemi olarak tanımlanan salgın 25.02.2021 itibarı ile dünyada 223 ülkede 112.209.815 tanı konmuş olguya, 2.490.776 ölüme neden olmuştur (2). İlk olgunun 11 Mart 2020'de görüldüğü ülkemizde de aynı tarih itibarı ile 2.674.766 tanı konmuş olgu, 28.358 ölüm görülmüştür (3). Hafif halsizlik hatta asemptomatik olguların yanı sıra ağır pnömoni ve çoklu organ yetmezliğine de neden olduğundan erken tanı, etkin tedavi büyük önem taşımaktadır. İlk olguların görülmesinden bu yana geçen bir yıl içinde yayınlanan bilimsel literatür ve hastanemizde izlenen hastaların verileri ile çeşitli biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde belirgin değişimlere neden olduğu görülmüştür.

COVID-19'DA LABORATUVARIN ROLÜ

COVID-19 enfeksiyonunda hastalık tanısı için mikrobiyolojik ve radyolojik incelemeler kullanılırken biyokimyasal ve hematolojik testler hastalık risk derecelendirmesi, hastalık ile tedavinin takibinde kullanılmaktadır.

Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu COVID-19 Çalışma Grubu'nun yayınladığı önerilere göre biyokimyasal ve hematolojik testlerin; enfeksiyon ile ilgili doku-organ hasarının tanısında, ağır hastalık riski düşük olan hastayı tanımlamada, prognozu kötü olan hastayı belirlemede ve hastalık seyrinin izlenmesinde yararlı olacağı belirtilmiştir (4).

Pandemi gibi çok yoğun hasta başvurusunun olduğu durumlarda kısa sürede, güvenilir tanı konmasını sağlayabilecek biyobelirteçler önem kazanmaktadır. COVID-19 pandemisinde tanıda RT-PCR güvenilir bir test olmasına rağmen istem-sonuç süresinin uzun olması nedeniyle özellikle acil servis başvurularında hızlı karar vermek için uygun olmayabilir. Bu nedenle daha hızlı sonuç elde edilebilecek, bir veya birden fazla test sonucunun birlikte değerlendirildiği, belli kestirim değerlerinin saptanması ile hasta yatış kararının daha kesin şekilde verilmesi sağlanabilir. Acil servise başvuran COVID-19 hastalarının%75,8'inde albumin düşüklüğü, %58,3'ünde C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği, %57,0'sinde laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği saptanması ile bazı rutin parametrelerin değerlendirilmesi (5), bazı parametrelerde ise belli eşik-değerlerin oluşturularak buna göre değerlendirme yapılması yönünde önerilerde bulunulmuş, LDH için 210 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) için 35 U/L eşik değer olarak önerilmiştir (6). Hollanda'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise yaş, cinsiyet, CRP, ferritin, LDH, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı ve akciğer grafi sonuçlarını içeren "corona score" olarak adlandırılmış bir skala oluşturularak bunun SARS-CoV-2 pozitif ve negatif hastaların ayrımında kullanılabileceği belirtilmiştir (7). Bu skorun medyanı SARS-CoV-2 negatif olanlarda 4 iken pozitif olanlarda 11 olarak saptanmış ve bu eşik değerler için %96 duyarlılık, %95 özgüllük görülmüştür. Modelin negatif prediktif değeri %88, pozitif prediktif değeri ise %96 olarak hesaplanmıştır (7).

Klinik laboratuvar testlerinin bir diğer kullanım alanı da hastalığın prognozunun belirlenmesidir. Hastalığın şiddetine, yoğun bakım gereksinimi olup olmayacağına veya mortalite ile sonlanıp sonlanmayacağına yönelik değerlendirmeler için de biyokimyasal ve hematolojik parametreler kullanılmaktadır. Olguların büyük bölümü (%80) daha hafif klinik tablo gösterirken, % 15'i şiddetli, % 5'i ise yoğun bakım gereksinimi olan hastalar şeklinde seyretmektedir

(8). Birçok çalışmada CRP, LDH, prokalsitonin (PCT), ferritin ve D-dimer düzeylerindeki artış ile lenfosit sayısındaki düşüklüğün daha şiddetli bir klinik tablo göstergesi olduğu gösterilmiştir (9-11). Ayrıca hem acil servislerde hem de hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan SOFA, CURB-65, CALL Score gibi klinik karar skalalarında da PaO_2, trombosit, lenfosit sayısı, bilirubin, kreatinin, kan üre azotu (BUN), LDH düzeyleri gibi laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır (12, 13). Bu derlemede bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin COVID-19 enfeksiyonundaki tanısal, prognostik değerlendirmedeki rolleri ele alınacaktır.

Laboratuvar testlerinin maksimum hasta güvenliğini sağlayacak şekilde kullanılması için test sonuçlarının yorumlanmasında test performansında biyolojik ve analitik varyasyonun göz önünde bulundurulması, hiçbir testin tek başına ele alınmaması, benzer testlerin bir arada ve klinik tablo göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır (14).

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Akut Faz Yanıtı Parametreleri

COVID-19 hastalarında gözlenen ortak özelliklerden biri inflamatuvar süreci içeren karmaşık bir patofizyolojik mekanizmanın varlığıdır. CRP ve interlökinler (IL), tümör nekroz faktörü (TNF-α) gibi proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler dâhil olmak üzere çok çeşitli inflamatuvar aracıların artmış düzeyleri bu hastalıkta gözlenmektedir

Rutinde yaygın olarak kullanılan laboratuvar testlerine (Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), CRP, ferritin vb.) ek olarak, hiperinflamasyondan şüphelenilen COVID-19 hastalarının değerlendirilmesi için mümkünse sitokin testlerinin yapılması, enfeksiyonun gidişini belirlemek için yararlı olabilir.

Sitokinler, çeşitli uyaranlara yanıt olarak hematopoietik ve hematopoietik olmayan hücreler tarafından salgılanan çok sayıda ve çeşitte peptit, protein veya glikoprotein yapılı bileşiklerdir (15). Huang ve ark. 41 COVID-19 ile enfekte hastanın inflamatuvar mediyatör seviyelerini belirledikleri çalışmalarında interlökin (IL-1B, 1RA, IL-7, IL-8, IL-9 ve IL-10), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), interferon gama (IFN-γ), interferon gama indüklenebilir protein (IP10), makrofaj inflamatuvar protein bir alfa (MIP1A), monosit kemoatraktan protein (MCP1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve TNF-α düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca kritik hastalarda IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, MIP1A, MCP1 ve TNF-α seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan (n=13) ve olmayan (n=28) COVID-19 hastalarında serum IL-6 düzeyinde belirgin bir fark gözlenmezken (16), diğer çalışmalarda ise kritik hastalığı olanlarda yüksek IL-6 seviyeleri bildirilmiştir (17-19). Zhou ve arkadaşları tarafından yürütülen çok merkezli bir kohort çalışmasında da ölüm ile sonuçlanan COVID-19 hastasında sağ kalanlara göre daha yüksek IL-6 seviyesi olduğu gösterilmiştir (20).

COVID-19 hastalarının küçük bir bölümünde sistemik hiperinflamasyonun geliştiği ve şiddetli evreye ilerlediği bildirilmiş, ağır seyreden bu hastalarda IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, makrofaj situmule edici faktor1α (MSP 1α), TNF-α, CRP, ferritin, düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (21).

Yuan ve ark.nın klinik olarak hafif, orta ve ağır şiddetli olmak üzere gruplandırdığı toplam 94 COVID-19 ile enfekte yatan hastada, farklı zamanda kan biyokimyasal testlerini değerlendirdikleri çalışmada hastaneye yatışın 3. gününden itibaren, ağır şiddetli gruptaki hastalar, orta şiddetli gruptakilere göre anlamlı daha yüksek serum IL-6 ve LDH seviyeleri göstermiş ve LDH düzeylerindeki anlamlı yükseklik 12. güne kadar devam etmiştir. Hafif grup haricinde, 3. günden itibaren serum CRP ve IL-6 seviyelerinde bir ani yükselme izlenmiş ve bunun, daha sonra hem orta hem de ağır şiddetli hasta grubunda 6. günden başlayıp 9. güne kadar dramatik bir şekilde düştüğü gösterilmiştir (22).

Sürekli olarak artış gösteren ESH, CRP ve TNF-α seviyeleri ciddi vakalarda bildirilmiştir ve bu durumun hastaların akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), yaygın damar-içi pıhtılaşma (DIC) ve çoklu organ yetmezliği riskinin artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15). Ayrıca Tan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ciddi

COVID-19 hastalarında erken evrede ESH'nın CRP düzeyi ile birlikte arttığını ve henüz akciğer tomografisinde herhangi bir değişiklik olmadan ağır ve orta şiddette hastalığı olanlarda artış olduğunu göstermişlerdir. ESH, CRP ile birlikte radyolojik incelemelerden önce bulgu verebileceğinden önemli ve ucuz bir takip parametresi olabilir şeklinde vurgu yapmışlardır (23).

Tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta içeren çalışmalardan elde edilen veriler zaman içinde meta-analiz çalışmaları ile değerlendirilip daha güçlü sonuçlar elde edilmiştir. Elli altı çalışma ve 8.719 COVID-19 hastasını içeren bir meta-analize göre şiddetli hastalığı olan hastaların anlamlı olarak daha yüksek CRP, ESH, PCT, IL-6 ve IL-10 düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir.

Hayatta kalan 1.713 ile takip sırasında ölen 543 COVID-19 hastasını karşılaştıran 8 farklı çalışmanın sonuçlarına göre, hastaneye yatışta, daha sonra ölen hastaların anlamlı derecede daha yüksek lökosit sayısı, CRP, ESH, PCT ve IL-6 düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (24).

On bin altı yüz on dört COVID-19 hastasının değerlendirildiği meta-analizde şiddetli hastalar şiddetli olmayanlara, mortalite ile sonlanan hastalar hayatta kalanlara göre anlamlı yüksek ferritin seviyesi göstermişlerdir. Ayrıca diyabet, trombotik komplikasyon ve kanser dahil olmak üzere bir veya daha fazla komorbiditesi olan hastalar, olmayanlara göre yine anlamlı yüksek ferritin seviyelerine sahiptirler. Şiddetli akut karaciğer hasarı, yüksek ferritin düzeyi ile ilişkili bulunmuş olup, serum ferritin seviyesi yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir. Ferritin kötü prognozla ilişkili ve COVID-19 hastalarının kötüleşmesini öngörebilen bir belirteç olarak düşünülmektedir (25).

Yukarıda bahsedilen akut faz reaktanlarından farklı olarak PCT, COVID-19'da çok daha az sayıda çalışmada karşımıza çıkmış ve daha çok sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak PCT düzey artışından bahsedilmiştir. Ancak yine de artan PCT değerlerinin yaklaşık 5 kat daha yüksek şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (26).

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonu ile İlgili Parametreler

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve ARDS, DIC, çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişim riskini belirlemede akut faz yanıtı parametreleri oldukça fayda sağlamış, bunun yanında karaciğer, böbrek, kalp, kas ve akciğer hasarı ve/veya yetmezliği durumlarında ve hastalığa bağlı ölüm oranlarını öngörmede diğer laboratuvar testleri de yol gösterici olmuştur.

Sıklıkla kullanılan rutin biyokimyasal testlerden yüksek alanin aminotransferaz (ALT), AST, LDH, CRP, ESH düzeylerinin ve düşük albümin, sodyum, potasyum ve kalsiyum serum düzeylerinin hastalık şiddeti, kötü prognoz ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte serum potasyum değerlerinin COVID-19 nedeniyle ölen 113 hastada iyileşen gruba göre daha yüksek olduğunu bildiren Chen ve ark. gibi mortalite ve kötü prognozda hiperpotaseminin önemini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (27).

Enfeksiyonların ve kanserlerin prognozunu belirlemede sıkça kullanılan testlerden biri olan LDH artışı COVID-19 hastaların da akciğer doku hasarı ve /veya çoklu organ yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (28).

Laboratuvar testlerinin klinik karar verme için değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hastanede yatan 4.542 erişkin COVID-19 hastası değerlendirilmiş ve bu hastaların 822'sinin (% 18,09) hastanede yatarken öldüğü ve 3.720'sinin (%81,90) iyileşerek taburcu edildiği bildirilmiştir. İleri yaş, ALT ≥ 55 U/L, AST ≥ 100 U/L, ALP ≥ 200 U/L, sodyum < 135 mmol/L veya > 145 mmol/L, potasyum > 5.5 mmol/L, kreatin kinaz (CK) kadında >400 U/L erkekte >600 U/L oluşu COVID-19 mortalitesiyle önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (29).

Toplam 3.377 hasta ve 33 laboratuvar parametresi olmak üzere toplam 21 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde de şiddetli ve şiddetli olmayan toplam 2.984 COVID-19 hastası arasındaki laboratuvar bulguları karşılaştırılırken, hastalıktan sağ kalanlar ve vefat edenler de (n=393) karşılaştırılmıştır. Şiddetli hastalığı olan ve vefat eden hastaların, şiddetli olmayanlara ve hayatta kalanlara kıyasla önemli ölçüde artmış inflamasyon biyobelirteçlerine (ESH, CRP, ferritin, PCT, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10) sahip oldukları bulunmuştur. Kalp ve kas hasarı

belirteçleri (CK, CK-MB, Troponin-I, miyoglobin artışı), karaciğer fonksiyonu (AST, ALT, total bilirubin artışı ve albumin azalışı) ve böbrek fonksiyonu parametreleri (BUN ve kreatinin artışı) hem şiddetli hem de ölümcül COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artmıştır (30).

Hipoalbumineminin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu sıkça vurgulanmıştır. Karaciğer tarafından sentezlenen ve negatif akut faz reaktanı olarak bilinen kandaki temel protein olan albüminin SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizmasında rolü olduğu bilinen Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerinin ekspresyonunun down-regülasyonunu sağladığı da gösterilmiştir.

COVID-19 hastalarında gözlenen AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin artışı ile kendini gösteren karaciğer hasarının nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da bunun sitokin fırtınası sendromundan veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişen karaciğer hasarından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ancak bunun yanında karaciğer hücreleri ve safra kanalı epitel hücrelerinin ACE-2 enzim ekspresyonuna sahip oldukları, SARS-Cov-2'nin karaciğer safra kanalı endotel hücrelerini enfekte edebileceği ve karaciğerde inflamatuvar hasara yol açabileceği de düşünülmektedir (28).

Kardiyak Parametreler

COVID-19 temel olarak solunum sistemini tutan bir enfeksiyon olsa da kardiyovasküler sistemde de ciddi hasar oluşturduğuna yönelik birçok çalışma vardır. Miyokard hasarının ortaya çıkmasındaki temel mekanizmaların oksijen gereksiniminin artmasına bağlı miyokard iskemisi ve sitokin fırtınasına bağlı plak rüptürü olduğu ileri sürülmektedir (31). Bunlar yanı sıra sistemik inflamasyonun bir parçası olarak miyokard inflamasyonun gelişmesi, enfeksiyonun tetiklediği vaskülit ile miyositlerde ve perisitlerde eksprese olan ACE2 reseptörlerine bağlanan SARS CoV-2 virüsünün direkt toksisitesi de sorumlu tutulmaktadır(31-33).

Bavishi ve ark. yayınladıkları 11.685 hastanın incelendiği 26 çalışmayı kapsayan derlemede COVID-19 hastalarının % 5-38'inde miyokard hasarı olduğunu, Zhou ve ark yaptıkları çalışmada da hastaların % 17'sinde yüksek duyarlıklı troponinin yüksek olarak saptandığını bildirmişlerdir (20, 34). Bazı uzmanlık alanı örgütleri tarafından kardiyak belirteçlerin ilk başvuruda, bazıları tarafından ise hastalığın şiddetini belirlemek amacı ile yapılması önerilmektedir (34). Akut miyokard hasarının bulgusu olarak kardiyak troponinler (cTn), kreatinin kinaz MB (CK-MB), N-terminal-prohormon beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), miyoglobin yüksek olarak ölçülmektedir. Özellikle cTn'lerin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu, cTn düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda yoğun bakım gereksiniminin ve mortalite ile sonuçlanan klinik durumların daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada hastaların % 26.1'inin yoğun bakım gereksinimi olduğu ve bu hastaların tümünde hem cTn hem de CK-MB düzeylerinin yoğun bakıma yatmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (27). Mortaliteyi, Shi ve ark cTn düzeyi yüksek olanlarda %51,2, olmayanlarda %4,5; Guo ve ark da yüksek olanlarda %69,4, olmayanlarda %8,9 olarak saptamışlardır (35, 36).

Komorbiditesi olanlarda hem hastalık gelişme hem de hastalığın daha ağır seyrettiğini gösteren araştırmalar vardır. COVID-19 tanısı alan 72.314 hastayı kapsayan bir raporda hastaların %13'ünde hipertansiyon, %5'inde diabetes mellitus, %4'ünde kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü olduğu, mortalite ile sonlanan durumlarda da %40'ında hipertansiyon, %20'sinde diabetes mellitus ve %22'sinde KVH olduğu bildirilmiştir (33). COVID-19 enfeksiyonu olan 187 hastayı kapsayan bir çalışmada KVH olmayanlarda mortalite %7,6 iken, KVH olanlarda bu oranı %69 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ölüm ile sonuçlanan olgularda cTn ve NT-proBNP'nin yatış süresince sürekli yükseldiğini, taburcu olanlarda ise bir plato yaparak sabit kaldığı belirtilmiştir (36).

HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Tam Kan Sayımı Parametreleri

Tam kan sayımı parametreleri; yaygın, kolay ve hızlı uygulanabilir olması nedeniyle diğer laboratuvar testlerine göre önemli bir avantaja sahiptir. Bu nedenle COVID-19 salgınının tanısal ve prognostik değerinin araştırıldığı birçok çalışmada yer almışlardır. Ölçülen tüm parametrelerde heterojenitenin fazla olmasına rağmen yüksek hasta sayılarını içeren çalışmaların değerlendirildiği meta-analizler, bazı parametrelerin

COVID- 19'un tanı ve klinik seyrini anlamak ve öngörmek adına anlamlı bir şekilde değiştiğini göstermiştir.

Sistemik bir enfeksiyon olan COVID-19'da lökosit ve alt gruplarının değişimlerinin geçirilen enfeksiyonun şiddetini, prognozunu ve mortalitesini öngörmede katkılarını araştırmak için birçok çalışma yapılmış, özellikle lökosit sayılarındaki artış ve bunun nötrofillerden kaynaklandığı çoğu çalışma ile desteklenmiştir (27, 37). Buna karşın özellikle lenfosit sayısındaki düşüş eğiliminin olması da önemli bulgulardan biridir. Çin'de yapılan bir çalışmada hastalığın şiddetinin öngörülmesinde nötrofil-lenfosit oranın kullanılmasının erken tanı için bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (38).

Yirmi bir araştırmada 3.377 hastanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, şiddetli hastalığı olan grupta olmayanlara göre lökosit ve nötrofillerin yüksekliği ile lenfosit, eozinofil ve trombositlerin düşüklüğünün anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı çalışma içinde mortalitenin değerlendirildiği üç araştırmada (393 hasta), düşük lenfosit düzeylerinin hastalığın mortalitesi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (30).

Elli iki çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde hastalığın şiddeti ROC eğrisi ile değerlendirilmiş ve buna göre lökosit kestirim değeri 5,74x10^9/L alındığında duyarlılık ve özgüllük ikisi de % 85,7; nötrofil için kestirim değeri 3,74x10^9/L alındığında duyarlık %78,5, özgüllük %100; lenfosit için kestirim değeri 0,98x10^9/L alındığında duyarlılık %81,2, özgüllük %81,75; trombosit için kestirim değeri 176,6x10^9/L alındığında duyarlılık ve özgüllük ikisi de %71,4 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada hastalığın şiddetini öngörmede nötrofil sayımının yüksek performansı dikkat çekicidir. Yüksek lökosit (OR = 5,21) ve nötrofil (OR = 6,25) değerleri olan hastaların yoğun bakıma yatışı öngörmede gücü yüksektir. Ayrıca artmış IL-6 (OR = 13,87), CRP (OR = 7,09), D-dimer (OR = 6,36) ve nötrofil sayısı (OR = 6,25) olan hastaların en yüksek ölüm olasılığına sahip oldukları bildirilmiştir (39).

Akut bakteriyel enfeksiyon ve sepsis erken tanısında lökosit alt birimlerinin VCS (Volume, Conductivity, Scatter) teknolojisi ile değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar son yıllarda dikkat çekmektedir. Hücrelerin, geçirilen enfeksiyon nedeniyle salınan birçok mediyatöre yanıtı ile hücre ve nükleus hacimleri, içeriğinin kimyasal bileşimi, granüler yapısı, aynı zamanda iletkenliği değişir. İşte bu teknoloji ile lökosit alt gruplarının hacim (V), iletkenlik (C), ve saçılımlarının (S) değerlendirilmesi COVID-19 tanı ve tedavisindeki yeri merak uyandırmıştır. Sepsis hastalarının erken tanısında önerilen monosit dağılım genişliği (MDW) parametresinin COVID-19 hasta grubunda tanısal performansını değerlendirmek için yapılan çalışmada, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,91 olarak hesaplanmıştır. Grip semptomları taşıyan hastalarda COVID-19 hasta grubunu değerlendirmede kestirim değeri >20 alındığında duyarlılık %98, özgüllük %65, pozitif öngörü değeri % 51,9, negatif öngörü değeri %98,6 olduğu görülmüştür. Bu hasta grubundaki performansı daha COVID-19'un olmadığına katkı sağlar niteliktedir. Ayrıca, PCR pozitif hastalarda yoğun bakıma yatanların MDW değerlerinin yoğun bakım gereksinimi olmayan pozitif grup ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (40).

Hasta ve sağlıklı gruplarda lökosit alt grupları ve VCS yöntemi ile ölçülen MDW, ortalama monosit hacmi (MMV), lenfosit hacmi (LV), lenfosit dağılım genişliği (LV-SD), lenfosit iletkenliği (LC), lenfosit indeksi (LVxLV-SD/LC) parametreleri araştırılmıştır. COVID-19 hasta grubunda nötrofil, monosit sayıları, MDW, MMV, LV, LV-SD, lenfosit indeksi düzeyleri ve nötrofil-lenfosit oranı anlamlı yüksek, lenfosit sayısı ise anlamlı düşük bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisi ile MDW ve lenfosit indeksinin AUC'ı 0,894, duyarlılığı %80,65 olarak hesaplanmıştır. MDW+MMV+lenfosit indeksi beraber değerlendirildiğinde ise AUC 0,899, özgüllüğü %93,55 olarak bulunmuştur (41).

Koagülasyon Parametreleri

Yapılan çalışmalarda birçok ağır enfeksiyonun trombotik, tromboembolik komplikasyonlara neden olduğu, derin ven trombozu, miyokard infarktüsü, iskemik inme gibi klinik tabloların sıkça görüldüğü gösterilmiştir (42, 43). Özellikle viral veya bakteriyel pnömoniler sırasında hatta tedavi sonrası kardiyovasküler olayların sıklığının arttığı, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma mekanizmasının aktive olduğu bildirilmiştir (44).

COVID-19'da da enfeksiyona bağlı koagülopati, bunun sonucu tromboz, çoklu organ yetmezliği ve ölüm görülmektedir. Bu durumun hastalığın klinik seyrini ağırlaştırdığı ve mortalite ile sonlanmasına neden olduğu açıktır. COVID-19'da bu tablonun altında yatan temel neden endotel disfonksiyonudur (45). COVID-19 enfeksiyonunda virüsün hücresel hasara neden olması ile makrofaj ve endotel hücrelerinde toll-like reseptörler aracılığı ile proinflamatuvar sitokin salınımı olur (46). Artan sitokinler proinflamatuvar hücrelerin dolaşımda artışına, bunun sonucunda endoteliyal hasara, trombosit aktivasyonuna ve dolayısıyla pıhtılaşma mekanizmasının tetiklenmesine neden olur. İkinci bir neden de virüsün kendisinin endotel hücreleri üzerine direkt sitotoksik etkisinin bulunmasıdır. Otopsi örneklerinde endotel hücrelerinde viral inklüzyon cisimlerinin saptanması da bu hipotezi desteklemektedir (45, 47). Şiddetli hastalık tablosu olan hastalarda mortalite ile sonuçlanan olguların %71,4'ünde, sonuçlanmayanların ise %0,6'sında DIC geliştiği saptanmıştır (48). Ancak ilginç olarak COVID-19'da artmış fibrinojen ve Faktör VIII aktivitesi nedeniyle klasik DIC'deki gibi bir tüketim koagülopatisi olmadığı düşünülmektedir (49).

Bu tablonun laboratuvar testlerine yansıması trombositopeni, protrombin zamanı (PT), D-dimer, fibrin yıkım ürünleri (FDP) düzeylerinde artış olarak görülmektedir. Sigaroodi ve ark. (10) yaptığı derlemede ele alınan çalışmaların çoğunda trombosit sayısı ilk başvurudan itibaren hafif düşük bulunmuştur. Ayrıca trombositopeni hastalığın şiddetinin de bir göstergesi olarak saptanmış, yoğun bakım gereksinimi olan, mortalite ile sonlanan olgularda bağımsız bir risk faktörü olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar trombosit sayısı için 150×10^9/L değerini kötü prognoz için eşik değer olarak önermişlerdir. PT ve INR de yine ilk başvuru anından itibaren yüksek olarak saptanan parametrelerdir ve hiperkoagülopatiyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilir. Ancak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. aPTT'de genellikle anlamlı bir fark bulunmamış olmasına rağmen (48, 50) bazı çalışmalarda mortalite riskini gösteren bir parametre olarak bildirilmiştir (51). D-dimer düzeyleri % 46,4 hastada, şiddetli hastalık durumunda ise % 59,6 hastada yüksek olarak saptanmıştır (47). Yüksek D-dimer düzeyleri aşırı trombin oluşumu ve fibrinoliz hatta hiperfibrinoliz olarak ifade edilen bir tablonun varlığını göstermektedir. D-dimer yüksekliği kötü prognoz, mortalite riskinin artışı ile ilişklidir (48, 52, 53). Sigaroodi ve ark. (10) yaptıkları derlemede elde ettikleri veriler ışığında D-dimer için 0,4 μg/mL değerini kötü prognoz için eşik değer olarak önermişlerdir.

Sonuç olarak, hematolojik ve biyokimyasal parametreler tedavinin takibi yanı sıra gerek tanısal amaçla başvuru sırasında, gerekse de hastalığın şiddetinin, prognozunun belirlenmesinde tedavi sürecinde prediktif belirteçler olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization [İnternet]. [Erişim tarihi: 26 Şubat 2021]. Erişim adresi: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it.
2. World Health Organization [İnternet]. [Erişim tarihi: 26 Şubat 2021]. Erişim adresi:https://covid19.who.int.
3. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası [İnternet]. [Erişim tarihi: 26 Şubat 2021]. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr.
4. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang C-B, Grimmler M, et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. Clin Chem Lab Med. 2020;58(12):2009–16.
5. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus 2. Ann Intern Med. 2020;172(11):726–34.
6. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1095–9. l
7. Kurstjens S, van der Horst A, Herpers R, Geerits MWL, Kluiters-de Hingh YCM, Göttgens E-L, et al. Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients

at the emergency department using routine testing. Clin Chem Lab Med. 2020;58(9):1587–93. l

8. O'Shea PM, Lee GR, Griffin TP, Tormey V, Hayat A, Costelloe SJ, et al. COVID-19 in adults: test menu for hospital blood science laboratories. Ir Med Sci. 2020;189(4):1147–52.

9. García de Guadiana-Romualdo L, Morell-García D, Morales-Indiano C, Bauça JM, Alcaide Martín MJ, Esparza del Valle C, et al. Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study). Scand J Clin Lab Invest. 2021;1–7.

10. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. Clin Chim Acta. 2020;510:475–82.

11. Kavsak PA, de Wit K, Worster A. Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19. Clin Biochem. 2020;81:13–4.

12. Isakov E. Calculated decisions. Cut Tool Eng. 2011;63(10):74–8.

13. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1393–9.

14. Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic. Clin Chem Lab Med. 2020;58(12):1965–9.

15. Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. Role of inflammatory markers in corona virus disease (COVID-19) patients: A review. Exp Biol Med. 2020;245(15):1368-75.

16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.

17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846–8.

18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–13.

19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-43.

20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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(10229):1054–62.

21. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Hear Lung Transplant. 2020;39(5):405–7.

22. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. Inflamm Res. 2020;69(6):599-606.

23. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol. 2020;92(7):856–62.

24. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(47):e23315.

25. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Clin Lab Anal. 2020;34(10):1–18.

26. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;505:190–1.

27. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091.

28. Doğan Ö, Devrim E. Tanı ve İzlemde Laboratuvar Testleri. COVID-19 içinde Ed: Memikoğlu O, Genç V. E-Kitap Ankara Üniversitesi Basımevi, 2020; 35-40.

29. Mousavi A, Rezaei S, Salamzadeh J, Mirzazadeh A, Peiravian F, Yousefi N. Value of laboratory tests in COVID-19 hospitalized patients for clinical decision-makers : a predictive model , using data mining approach. Research Square. [preprint] 2020. doi:10.21203/rs.3rs-56252/v1.

30. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1021–8.

31. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Biomark Res. 2020;8(1):37.

32. Chasouraki AM, Violetis OA, Abdelrasoul M, Tsagalou EP. Acute Myocarditis Related to COVID-19: Comparison to SARS and MERS. SN Compr Clin Med. 2020;2(12):2684–90.

33. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. Am Heart J. 2020;226:29–44.

34. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(5):682–9. 7

35. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol.2020;5(7):802.

36. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5(7):811.

37. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(15):762–8.

38. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. Life Sci. 2020;254:117788.

39. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One 2020;15(8): e0238160. doi: 10.1371/journal.pone.0238160 Erişim adresi: https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446892/

40. Ognibene A, Lorubbio M, Magliocca P, Tripodo E, Vaggelli G, Iannelli G, et al. Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator. Clin Chim Acta. 2020;509:22–4.

41. Zeng X, Xing H, Wei Y, Tang Z, Lu X, Wang Z, et al. Monocyte volumetric parameters and lymph index are increased in SARS-CoV-2 infection. Int J Lab Hematol. 2020;42(6):e266-9.

42. Correale M, Tricarico L, Fortunato M, Dattilo G, Iacoviello M, Brunetti ND. Infection, atherothrombosis and thromboembolism beyond the COVID-19 disease: what similar in physiopathology and researches. Aging Clin Exp Res. 2021;33(2):273–8.

43. Minasyan H, Flachsbart F. Blood coagulation: a powerful bactericidal mechanism of human innate immunity. Int Rev Immunol. 2019;38(1):3–17.

44. Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. J Thromb Haemost. 2014;12(9):1391–400.

45. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. Hear Lung. 2021;50(2):357–60.

46. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. Physiology. 2020;35(5):288–301.

47. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol. 2020;127:104362.

48. 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(4):844–7.

49. Zanza C, Racca F, Longhitano Y, Piccioni A, Franceschi F, Artico M, et al. Risk Management and Treatment of Coagulation Disorders Related to COVID-19 Infection. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(3):1268.

50. Xiang G, Hao S, Fu C, Hu W, Xie L, Wu Q, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients. Medicine (Baltimore). 2021;100(7):e24537.

51. Sulejmani A, Galimberti E, Giacobone C, Milano A, Scopetta E, Intra J, et al. Baseline characteristics of COVID-19 Italian patients admitted to Desio Hospital, Lombardy: a retrospective study. Scand J Clin Lab Invest. 2021;81(1):18–23.

52. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021;31(1):1–10.

53. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thrombo-inflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 patients. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021;5(2):388-402.