



DERLEME/REVIEW

COVID-19 Hastalarının Tanı, Tedavi ve Takibinde Klinik Biyokimya Laboratuvarlarının Rolü

The Role of Clinical Biochemistry Laboratories in the Diagnosis, Treatment and Follow-Up of COVID-19 Patients

Tuğba Polat¹, Gülçin Dağlıoğlu², Özlem Görüroğlu Öztürk¹, Tamer Cevat İnal¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi, Abdî Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Adana, Turkey

ABSTRACT

Since 11 March 2020, when COVID-19 was declared as a pandemic by the World Health Organization, the number of cases has increased all over the world and this uncontrolled increase has created a great burden on health systems. Strict measures such as quarantine have been taken for billions of people all over the world to prevent the spread of the disease. This, in particular, has adversely affected the economy and health systems of countries and continues to do so. In particular, due to the high rates of asymptomatic COVID-19 cases, the measures taken remain insufficient and make it difficult to combat the pandemic. Nucleic acid amplification test is the gold standard method in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. However, due to the long duration of giving results and the false negativity rate of up to 40%, the rapid screening of the patients and the initiation of treatment are delayed. Accelerating the diagnosis and treatment of patients by evaluating them with biochemical tests in the early period is important both in terms of early control of the disease and control of the spread of the epidemic and the correct and efficient use of resources during the epidemic.

With this review; it is aimed to summarize the biochemical tests used in the diagnosis, follow-up of the disease, in the regulation of appropriate treatment for the patient, and the biochemical tests used in the risk prediction scores created to determine the prognosis of the disease.

Keywords: Pandemic, Covid-19, Biochemical tests, SARS-CoV-2.

ÖZET

Dünya sağlık örgütü tarafından COVID-19'un pandemi olarak ilan edildiği 11 Mart 2020'den bu yana vaka sayıları tüm dünyada giderek artmış olup bu kontrolsüz artış sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturmuştur. Tüm dünyada hastalığın yayılımını önlemek amacıyla milyarlarca insan için karantina gibi sert önlemler alınmıştır. Bu da özellikle ülkelerin ekonomi ve sağlık sistemlerini olumsuz etkilemiştir ve etkilemeye de devam etmektedir. Özellikle, asemptomatik COVID-19 vaka oranlarının yüksek olması nedeniyle alınan önlemler yetersiz kalmakta ve pandemi ile mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Nükleik asit amplifikasyon testi, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntemdir. Ancak sonuç verme süresinin uzun olması, %40'a varan yanlış negatiflik oranı nedeniyle hastaların hızlı şekilde taranması, tedaviye başlanması gecikmektedir. Erken dönemde hastaların biyokimyasal testler ile değerlendirilerek tanı ve tedavilerinin hızlandırılması hem hastalığın erken dönem kontrolü açısından hem de salgının yayılımının kontrolü ile salgın sırasında kaynakların doğru ve verimli kullanılması açısından önem taşımaktadır.

Bu derleme ile; hastalığın tanısında, takibinde, hasta için uygun tedavinin düzenlenmesinde kullanılan biyokimyasal testler ile hastalığın prognozunu belirlemesine yönelik oluşturulan risk tahmin skorlarında kullanılan biyokimyasal testlerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Pandemi, Covid-19, Biyokimyasal testler, SARS-CoV-2.

Giriş

Aralık 2019'un sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve takiben gelişen Koronavirüs 2019 hastalığı (COVID-19) dünya çapında hızla yayılmış ve salgın 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir^{1,2}. Ocak 2020'de Çin'den bildirilen ilk çalışmalarda hastalığın ilk belirtilerinin; ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, hemoptizi, ishal



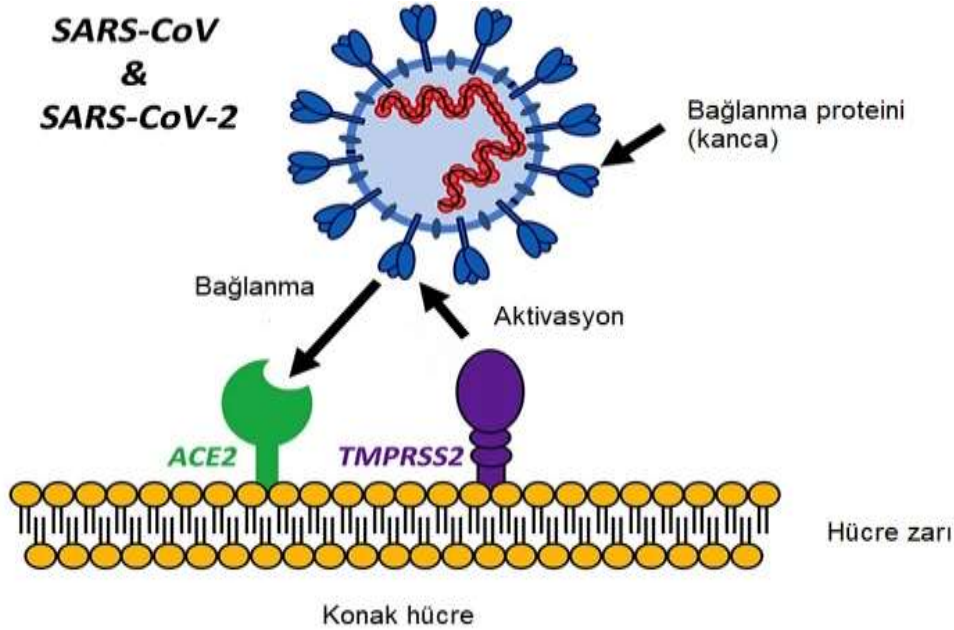
olduğu belirtilmiştir³. SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların çoğunda hafif hastalık semptomları görülmekteyken bazı hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu gibi ağır belirtiler gözlenmektedir^{4,5}. COVID-19 hastalığını hafif geçiren hastalar ile ağır enfeksiyon sonucu hayatını kaybeden hastaların, belirti ve bulguları arasındaki farklılıkların ortaya konulması, hastalığın patogenezinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır⁴. Bununla birlikte, COVID-19 ile ilgili bilimsel yayınların sayısının artması, hastalığın tanı, tedavi ve takibinde kullanılan laboratuvar testlerinin daha kapsamlı olarak incelenmesi ve analizine olanak tanımıştır⁶. Klinisyenlerin, hastalarla ilgili klinik karar verme süreçlerinde laboratuvar sonuçlarını daha doğru, etkin ve hızlı yorumlayabilmesi ve hasta yararına kullanabilmesi için klinik biyokimya uzmanları ile koordineli olarak çalışması oldukça önem taşımaktadır. Bu derlemenin ilk kısmında COVID-19 enfeksiyonunun etki mekanizması ve klinik özelliklerinden, ikinci kısmında ise tanı ve izlemede kullanılan klinik biyokimya laboratuvar testlerinden bahsedilecektir.

COVID-19'un Etki Mekanizması

İnsan hücrelerindeki SARS-CoV-2 hasarı ile ilgili moleküler mekanizmaların bilinmesi, hastalığa yönelik etkili farmakolojik stratejilerin geliştirilmesi ve yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi için gereklidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ana etki mekanizması, virüsün anjiyotensin dönüştürücü enzim 2' nin (ACE2) membrana bağlı formuna bağlanması ve kompleksin konakçı hücre tarafından içeri alınmasıdır⁷. Bu bağlanma şekil 1'de gösterilmiştir⁸. ACE2, akciğer alveolar epitel hücreleri ve ince bağırsak epitel hücreleri üzerinde yüksek oranda bulunmaktadır. Ek olarak ACE2 vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde de tespit edilmiştir^{9,10}. İnsan vücuduna girdikten sonra virüs tarafından tetiklenen patogenetik mekanizmaların "inflamatuvar kaskadlar, sitokin fırtınası ve pıhtılaşma kaskadlarının aktivasyonu" olduğu konusunda büyük bir fikir birliği mevcuttur. Bunlar sistemik vaskülit (pulmoner, renal ve serebral), sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve akut kardiyovasküler olaylar gibi ciddi, hatta ölümcül komplikasyonlara yol açmaktadır⁷.

Klinik Özellikler

COVID-19 semptomları, asemptomatik enfeksiyondan şiddetli solunum yetmezliğine kadar bireyler arasında farklılık göstermektedir¹¹. Hastalığın yaygın semptomları arasında ateş, öksürük, yorgunluk, hafif dispne, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve konjunktivit yer almaktadır^{11, 12, 13}.

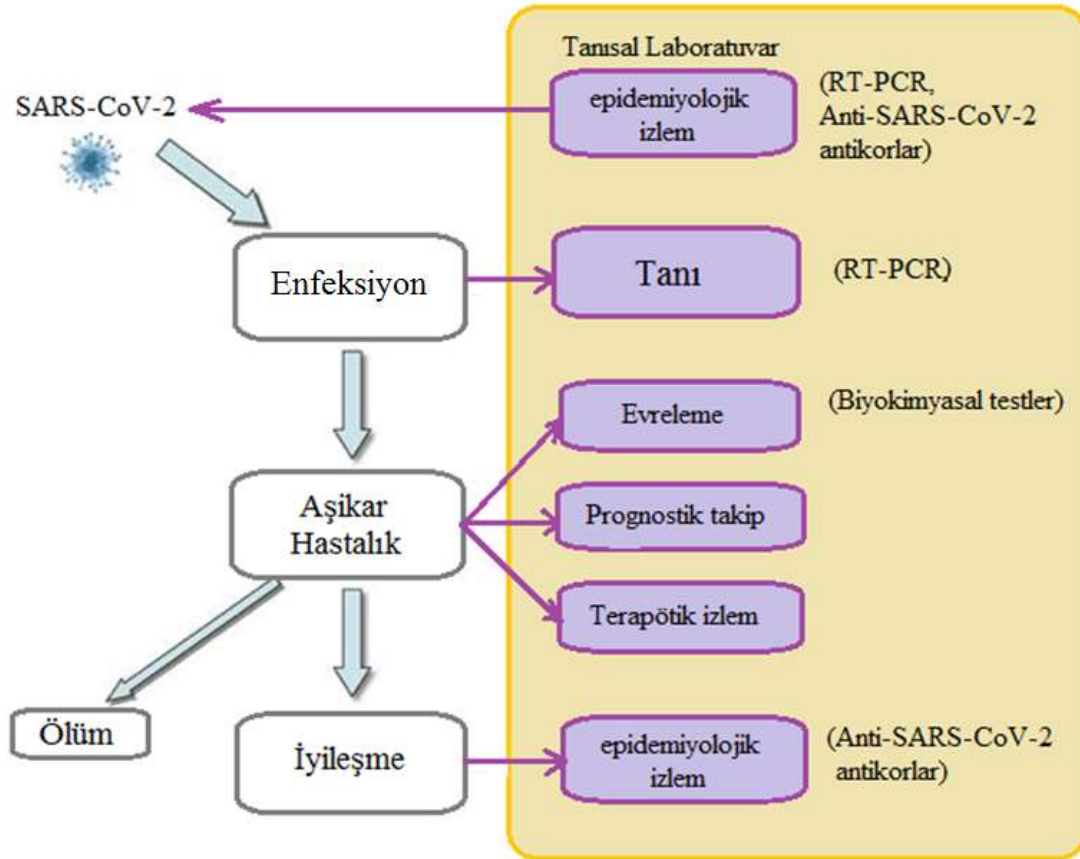


Şekil 1. Virüs ACE2 reseptör bağlanması

Başlangıçta SARS-CoV-2, üst solunum yolundaki mukoza membranlarından, ilk olarak nazal ve faringeal epitelden geçebilmektedir ya da doğrudan alt solunum yoluna ilerleyerek bronşiyal ve alveolar epitel hücrelerini enfekte edebilmektedir^{9,14}. Virüs daha sonra kalp ve kan damarları, böbrekler ve gastrointestinal sistem gibi ACE2'nin yer aldığı diğer organlarda etkisini sürdürebilmektedir. Bununla birlikte, gastrointestinal sistem oral yoldan da doğrudan enfekte olabilmektedir. Şiddetli hastalık geliştirme riski yüksek olan hastalarda, sistemik inflamasyonla sonuçlanan ciddi pulmoner tutulum meydana gelebilmektedir^{9,15}. Masif inflamasyon süreci, vücuttaki diğer organları da etkileyen şiddetli bir sitokin fırtınasına neden olmaktadır. Damarlarda bu etki, tromboz ve eritrosit agregasyonu ile kendini göstermektedir. Klinik faz, başlangıç viremisinden akut faza (pnömoni) ilerleyerek, ya iyileşme ya da şiddetli hastalıkla birlikte (ARDS-akut solunum sıkıntısı sendromu- ve çoklu organ yetmezliği dahil) hastanın yoğun bakım ünitesine kabul edilmesini gerektirmektedir^{9,16}. İnflamasyon, vücudun enfeksiyona karşı ilk savunma hattı olup doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini etkinleştirmektedir. Proinflamatuvar sitokin üretiminin hiperindüksiyonu (sitokin fırtına sendromu), hastayı COVID-19 ile ilişkili komplikasyonlar açısından riske atabilmektedir¹⁷. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 patofizyolojisinin ayırt edici özelliğinin sitokin fırtınası olduğu bildirilmiştir. Sitokin fırtınasında artan interlökin (IL)-1 ve interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar biyobelirteçler aracılığıyla endotelin, trombositlerin, monositlerin, doku faktörü VIIa (FVIIa) yolunun aktive edildiği belirtilmiştir^{18,19}. Enfeksiyon nedeniyle indüklenen endotelial hücrelerin fonksiyon bozukluğu, aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin engellenmesi ile sonuçlanmaktadır; bu da COVID-19 gibi enfeksiyonlu hastada hiperkoagülabilité durumunu göstermektedir^{20,21,22}.

Tanı ve İzlemede Laboratuvar

Biyokimyasal testler; COVID-19'un tanısında, prognostik takibinde, evrelemede, terapötik izlemden taburculuğa kadar klinik yönetimin her aşamasında etkin ve önemli rol oynamaktadır (Şekil-2)²³.



Şekil 2. COVID-19 Pandemisinde Klinik Biyokimyanın Rolü

IFCC kriterlerine göre yetişkin COVID-19 hastaları ile ilişkili, başlıca laboratuvar anormallikleri ve bunların potansiyel klinik endikasyonları ile birlikte, güncel literatüre dayalı önerilen bir test listesi bulunmaktadır²⁴. Bu listeye göre derlememizde laboratuvar bulguları; hematolojik ve koagülasyon parametreleri, rutin biyokimya testleri, enfeksiyöz belirteçler olarak 4 başlık altında incelenecektir. Daha sonra ise prognostik faktörlerden, hastalığın sınıflandırılmasından ve şiddetinden, son olarak da mortalite göstergelerinden bahsedilecektir.

1. Hematolojik Parametreler

Tanıda en sık rastlanılan laboratuvar bulguları; lenfositopeni (%83.2), trombositopeni (%36.2), lökopeni (%33.7) olarak görülmektedir. İlk tanıda ve hastalık süresince devam eden ciddi lenfositopeni mortaliteyle ilişkili bulunmuştur²⁵. Özellikle, toplam lökosit sayısı hastalar arasında farklılık gösterebilmekte olup; bu da lenfositopeni veya nötrofilinin baskınlığını yansıtabilmektedir. COVID-19 hastalarının tam kan sayımında (CBC) dikkati çeken en yaygın anormal bulgular arasında, hafif trombositopeninin eşlik ettiği lenfositopeni yer almaktadır²⁶. Başvuru sırasında lökosit (WBC) sayısı yüksek olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu, WBC düzeylerinin düşüklüğünün ise koruyucu bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Yüksek WBC değerleri muhtemelen artan nötrofil seviyelerinden kaynaklanmaktadır²⁷. Liu Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ileri yaş (≥ 50 yaş), nötrofil lenfosit oranı (NLR) ≥ 3.13 olan gruptaki hastalarda, ciddi hastalık ve yoğun bakım yatış oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. NLR hastalıkla ilgili bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir²⁸. PubMed / Medline'da 13 Nisan 2020'de, COVID-19 ile ilgili yayınlanan 3814 makale incelenmiş olup bunların sonucunda; şiddetli COVID-19 hastalarıyla, spesifik hematolojik parametreler arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bildirilen ana parametreler arasında; azalmış trombosit (PLT), lenfosit ve total protein düzeyleri ve artmış D-dimer, nötrofil, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, kreatin kinaz düzeyleri yer almıştır²⁹. Başvuru sırasında belirgin lenfositopeni, eozinopeni, nötrofil, trombositopeni daha çok ağır-kritik ve kaybedilen vakalarda görülmüştür³⁰. COVID-19'lu 30 hastanın, trombosit sayısındaki dinamik değişiklikleri ile birlikte yaş ve trombosit lenfosit oranı (platelet-to lenfosit ratio, PLR) gibi farklı klinik ve laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Bu parametreler, hastanede kalış süresi ve hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi sırasında trombosit sayısındaki daha yüksek piklerle birlikte daha yüksek PLR, daha uzun hastanede kalış süreleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu parametrelerin, COVID-19 izleme ve risk değerlendirmesi için sitokin fırtınasının şiddetiyle bağlantılı olan ek biyobelirteçler olduğu varsayılmıştır³¹.

2. Koagülasyon Parametreleri

D-dimer, trombotik olaylarda artan bir fibrin yıkım ürünüdür ve fibrinolizi göstermektedir^{18,32}. Yüksek D-Dimer düzeylerinin, COVID-19 hastalarında Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromuna (SIRS) sekonder koagülasyon kaskad aktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir^{18,33}. Sonuç olarak, ciddi şekilde enfekte hastalarda hastalığın progresyonunu değerlendirmek için günlük D-dimer bakılması tercih edilmektedir. Bu nedenle antikoagülan tedaviye, D-dimer seviyeleri >1000 ng/mL olduğunda başlanması gerekmektedir^{18,34}. Yüksek D-dimer seviyesi, COVID-19'da pıhtılaşma anormalliklerinin tipik bir göstergesidir^{27,35}. Artan D-dimer düzeyi, ölen ve taburcu edilen kritik hastalar arasında başlangıç değeri dışında her karşılaştırmada daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, D-dimer tek başına güvenilir prognostik test değildir çünkü; D-dimer seviyelerinin, komorbiditeler veya inflammatuar süreçler dahil olmak üzere birkaç faktöre bağlı olabileceği gözlenmiştir^{27,36}. Wuhan'da hastaların ilk başvurusunda koagülasyon parametreleri incelendiğinde D-dimer anlamlı olarak yüksek bulunmuştur¹². Tang ve arkadaşları tarafından hayatını kaybeden 207 COVID-19 hastası araştırılmış, hayatını kaybeden hastaların, hayatta kalanlara kıyasla başvuru sırasında, oldukça yüksek D-dimer, fibrin yıkım ürünü (FDP, fibrin degradation product) seviyelerine ve daha uzun protrombin zamanına (PT) sahip oldukları tespit edilmiştir^{7,37}. Ölen hastalarda koagülasyon parametrelerinden; PT, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve D-dimer'in iyileşmiş hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir⁴. COVID-19 hastalarında uzamış aPTT'yi araştıran bir çalışmada, lupus antikoagülanı % 91 oranında tespit edilmiştir^{38,39}. Ayrıca, şiddetli COVID-19'u olan bir hastada antifosfolipid antikorlarına ek olarak belirgin şekilde yükselmiş Von Willebrand faktör (VWF) ve faktör VIII seviyeleri gözlenmiştir^{38,40}.

3. Rutin Biyokimya Testleri

Ölen hastalarda iyileşmiş hastalara göre karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyon göstergelerinden Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), gama glutamil transferaz (γ -GT), alkalin fosfataz (ALP), N terminal B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ve yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T (Hs-cTnT) seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun tersine, ölen hastalardaki toplam protein ve albümin seviyelerinin iyileşen hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir⁴. COVID-19 hastalarında en sık görülen anormal laboratuvar bulguları arasında; artmış LDH, ALT, AST ve total bilirubin düzeyleri ve azalmış albümin düzeyleri yer almaktadır. SARS-CoV-2'nin etkilediği primer bölgenin alt solunum yolu olduğunu ve LDH'nin akciğer hasarının önemli bir göstergesi olduğunu bilmek, bu enzim seviyesinin çoğu COVID-19 hastasında neden yükseldiğini açıklayabilmektedir²⁶. AST baskın yükselmeler COVID-19 hastalarında yaygın olup; karaciğer hasarını yansıttığı çalışmalarda belirtilmiştir. Ek olarak, AST seviyesi LDH ve kreatin kinaz (CK) dahil olmak üzere kas hasarı belirteçleri ile korelasyon göstermektedir^{30,41}. Kaynakların çok sınırlı olduğu bazı durumlarda, tanı koyarken elinizin altında olan tek grup veri laboratuvara ait testler olmaktadır. Böyle durumlarda, diğerlerine göre biraz daha iyi performans gösteren üç testi düşünmek faydalı olabilmektedir: lenfositopeni, IL-6 ve CRP seviye artışı. Bu üçü arasında IL-6, en yüksek medyan özgüllükte en yüksek duyarlılığa sahiptir⁴². Azalmış albumin, prealbumin ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeyleri, COVID-19'un şiddeti ve kötü prognozu ile ilişkili olan karaciğerde protein sentezinin inhibisyonunu düşündürmektedir⁴³.

4. Enfeksiyöz Belirteçler

Viral veya bakteriyel enfeksiyona karşı en erken konakçı yanıtlarından biri, CRP, ferritin, serum amiloid A (SAA), albümin/prealbumin, prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve proinflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere akut faz reaktanlarının aktivasyonudur. COVID-19 hastalığının akut fazı sırasında, inflamatuvar yanıtta bir düzensizlik meydana gelebilmekte ve sitokinlerin (sitokin salınım sendromu veya sitokin fırtınası) fazla miktarda salınmasıyla, tek veya birden fazla organda hasara neden olabilmektedir³⁰. Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonlar sırasında dolaşıma salınır ve IL-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) tarafından salınımının devam ettiği gözlenmiştir. PCT'nin, makrofajların primer aktivatörü ve NK hücrelerin ve nötrofillerin uyarıcısı olan interferon gama (IFN- γ) tarafından inhibe edildiği bulunmuştur¹⁷. Ferritin, CRP ve prokalsitonin gibi akut faz belirteçlerinin anlamlı olarak yükselmeleri COVID-19'da ölümle ilişkilendirilmiş ve bu biyobelirteçler ile IL-6 ve TNF-a gibi artan pro-inflamatuvar sitokinler arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir³⁸. Yüksek prokalsitonin ve CRP seviyeleri ile artan D-dimer seviyelerinin, klinisyenlerin şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 vakalarını etkili bir şekilde ayırt etmelerine yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Bulgular birlikte ele alındığında, değişen prokalsitonin ve CRP düzeylerinin takibi ile birlikte PT ve D-dimer değerlerini analiz etmenin, hastalık prognozunu tahmin etmek için basit ve hızlı bir yöntem olabileceği bulunmuştur²⁶. Yapılan çalışmalar, şiddetli hasta grubundaki CRP'nin, şiddetli olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Burada CRP'nin şiddetli COVID-19 için bağımsız bir risk faktörü olduğu da belirtilmiştir. Ayrıca yüksek CRP seviyesi; kalp hasarı, ARDS gelişimi ve ölüm gibi COVID-19 hastalığının olumsuz yönleriyle ilişkilendirilmiştir⁴⁴.

Prognostik Belirteçler

İlk tanıda yüksek olan veya takip sırasında yükselen; D-Dimer, serum ferritin, troponin I, LDH, PaO₂ (Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı) <90 mmHg ve IL-6 düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili "kötü prognostik faktörler" olarak tanımlanmıştır. Bu parametrelerin takibinin aşırı tetiklenmiş immün sistemin neden olduğu "sitokin fırtınası" ve ARDS'ye gidiş konusunda yararlı olduğu gösterilmiştir^{5,12}. Nötrofiller, lenfositler, trombositler ve interlökin (IL)-2R kombinasyonuna dayalı bir tahmin modelinin oluşturulması; COVID-19 hastalarının prognozunu takibinde etkili olduğu gösterilmiştir⁴. Qin ve arkadaşlarının, 450 COVID-19 pozitif hastadan oluşan bir kohort çalışmasında immün yanıtın düzensizliği ile ilgili belirteçler analiz edilmiştir. Şiddetli vakaların daha düşük lenfosit, daha yüksek lökosit sayısı ve NLR'ye, daha düşük monosit, eozinofil ve bazofil yüzdesine sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir^{7,45}. IL-6 ve serum ferritin gibi immünolojik biyobelirteçlerin, ölenlerde, hayatta kalanlara göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca; şiddetli klinik seyir gösteren hastalarda hafif klinik seyir gösteren hastalara göre yine bu

biyobelirteçlerin arttığı bildirilmiştir^{6,7}. Şiddetli COVID-19 hastalarında IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi hastalığın şiddeti ile ilişkili olan, çok sayıda serum sitokin düzeyinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir⁴⁶. Klinisyenlere; solunum sıkıntısı olan ve hastanede yatan hastalarda, kritik hastalığa ilerleme belirtici olarak; WBC, lenfosit, trombosit sayıları, IL-6 ve serum ferritin düzeylerinin yakından izlenmesi önerilmektedir^{6,47}. Hastalığın kötüleşmesiyle ilgili bağımsız potansiyel risk belirteçleri olarak altı anormallik tespit edilmiştir: artmış üre nitrojen, LDH, NLR ve CRP düzeyleri ayrıca azalmış albümin ve sodyum düzeyleri⁴⁸. Yeni serolojik biyobelirteçlerden NLR, lenfosit monosit oranı (LMR lymphocyte-monocyte ratio), yüksek hassasiyetli CRP albümin oranı (HsCAR, high sensitivity C-reactive protein-albumin ratio), prognostik beslenme indeksi (PNI, prognostic nutritional index), albümin fibrinojen oranı (AFR, albumin-to-fibrinogen ratio) ve yüksek hassasiyetli CRP prealbumin oranı (HsCPAR, high sensitivity C-reactive protein-prealbumin ratio) COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresi ile pozitif korelasyon göstermektedir⁴³. Potansiyel risk değişkenleri, hastaneye yatışta aşağıdaki hasta özelliklerini içermektedir: klinik belirti ve semptomlar, görüntüleme sonuçları, laboratuvar bulguları, demografik değişkenler (yaş, cinsiyet vb.) ve komorbiditeler (kronik obstrüktif akciğer hastalığı -KOA, diyabet, hipertansiyon vb.)⁴⁹.

Hastalığın Şiddeti

Kritik hastalığı olan hastalarda, şiddetli hastalığı olanlara göre eozinofil ve trombosit sayısı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kritik hastalığı olan 86 hastanın 42 (%49)' sinde trombositopeni kaydedilmiştir; bu oranın şiddetli ve orta şiddette hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁵⁰. Zhang ve arkadaşları, hem CD4 hem de CD8 alt tiplerini ve özellikle NK hücrelerini içeren T lenfosit sayısının şiddetli hastalık seyri olan hastalarda beklenenden çok daha düşük olduğunu bildirmiştir⁵¹. Çin'in Wuhan şehrinde yapılan bir araştırmada, serum ferritin seviyesinin, hastalık şiddetiyle güçlü bir ilişkisi olduğu vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda yüksek prokalsitonin seviyeleri ve hastalık şiddeti arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir. PCT ile şiddetli hastalığın öngörülebilirliği arasındaki bu ilişki, bakterilerin daha yüksek koenfeksiyon oranlarına ve yüksek ventilatör ilişkili pnömoni insidansına bağlı olabilmektedir⁵². Şiddetli ve şiddetli olmayan vakalar arasında D-dimer ve PT seviyelerinde anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir. Şiddetli vakalarda daha yüksek D-dimer seviyesi ve uzamış protrombin zamanı tespit edilmektedir. Şiddetli COVID-19 formuna sahip hastalarda, daha yüksek düzeyde CK, CK-MB, troponin I, miyogloblin, D-dimer, protrombin zamanı, PCT, IL-6, CRP, ALT, AST, LDH, γ -GT, BUN (kan üre azotu), kreatinin, total bilirubin ve daha düşük seviyede lenfosit, trombosit, eozinofil, hemoglobin, albümin değerlerinin olduğu tespit edilmiştir⁵³. Lökosit seviyesinin yükselmesi ve lenfosit seviyesinin azalması, şiddetli veya ölümcül COVID-19 ile ilişkili olabilmektedir. Yüksek lökosit sayısı, virüs invazyonunun neden olduğu sitokin fırtınası ile ilişkilidir ve düşük lenfosit sayısı ise koronavirüs aracılı, şiddetli bağışıklık hasarını göstermektedir⁵⁴. D-dimer ve IL-6 testinin birlikte değerlendirilmesi, COVID-19 şiddetinin erken tahmini için en yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sağlamaktadır⁵⁵. NLR ve yaş, COVID-19 hastalarında prognozu ve klinik semptomların şiddetini değerlendirmek için pratik belirteçler olarak önerilmektedir⁵⁶. Yapılan bir çalışmada, Web tabanlı olarak geliştirilen COVID-19 risk skorlaması programında anormal akciğer grafisi, yaş, hemoptizi, nefes darlığı, bilinç kaybı, komorbidite sayısı, kanser öyküsü, nötrofil-lenfosit oranı, laktat dehidrojenaz ve direkt bilirubin parametreleri ile risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. Kritik hastalık geliştirme riskinin hesaplanması için gerekli bu 10 değişken genellikle hastaneye kabul edilirken mevcuttur ve web tabanlı hesap makinesinde kolaylıkla risk hesaplaması yapılabilmektedir. Hastanın kritik hastalık için tahmini riski düşükse, klinisyen izlemeyi seçebilir, oysa yüksek risk tahminleri agresif tedaviyi veya yoğun bakım ünitesine kabulü destekleyebilmektedir⁴⁹.

Mortalite Göstergeleri

Dokuz çalışma ile yapılan bir meta-analizde, trombositopeninin şiddetli COVID-19 vakalarında anlamlı olarak daha belirgin olduğu ve bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{31,57}. D-dimer testinin prognostik önemi, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının prospektif bir çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışma, anlamlı olarak artmış D-dimer ve uzamış protrombin zamanının, yüksek ölüm olasılığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır^{37,38}. COVID-19'la uyumlu olarak plazmada yüksek düzeyde IL-6 bildirilmiştir ve kötü prognozla birlikte ölüm riski ile ilişkili görünmektedir. Bu nedenle, IL-6 ölçümü bu hastaları izlemek için iyi bir biyobelirteç olarak önerilmiştir⁵⁸. Trombotik ve hemorajik olaylar, ölen

hastalarda sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Ölümle sonuçlanan vakalar trombositopeni, artmış NLR, D-dimer seviyeleri ve uzamış protrombin zamanı ile ilişkilendirilmiştir⁵⁰. Fei Zhou ve arkadaşları, salgının ilk ayında Wuhan'da hastaneye yatışı yapılan şiddetli COVID-19'lu 191 hastanın bulgularını bildirmişler ve taburcu olma (n = 137) veya mortalite gerçekleşene kadar bunları takip etmişlerdir. Hastane içi mortalitenin, başvuru sırasında, şiddetli pnömoni ile ilişkili olduğu bilinen bulgulardan; ileri yaş, yüksek Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme puanı ve 1 µg/mL'den yüksek D-dimerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir⁵⁹. Ölen hastaların yaklaşık yarısında prokalsitonin değerinin 1 ng/mL'den yüksek olduğu gösterilmiştir. Kardiyak troponin I ve LDH düzeylerinin artışı, ölen hastalarda ciddi kardiyak hasara işaret etmektedir^{60, 61}. Yapılan çalışmada, COVID 19'dan ölen hastaların çoğunun 50 yaşın üzerinde, yüksek vücut kitle indeksi, diyabet, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı gibi kronik tıbbi komorbiditeleri olan erkekler olduğu gösterilmiştir⁶⁰. Başka bir çalışmada, D-dimerin PCT ile birlikte mortaliteyi öngörmede LDH'den sonra ikinci en etkili biyobelirteç olduğu sonucuna varılırken, CRP ve ferritin ölüm oranını tahmin etmede yukarıda bahsedilen biyobelirteçlerin gerisinde kalmıştır⁵². LDH seviyesinin yükselişi, akciğerler de dahil olmak üzere her tür dokuda yaygın olarak bulunan bir doku hasarı göstergesidir. Bu nedenle COVID-19'da yükselmesi, yoğun bakım ünitesine kabul veya ölümle ilişkili olan daha ciddi bir inflamatuvar yanıtı göstermektedir⁵⁴.

Sonuç

COVID-19 pandemisi bir yılı aşkın süredir devam etmekte olup sağlık sistemine büyük bir yük oluşturmaktadır. Vaka sayılarının giderek artması tanı için maliyeti yüksek, sonuç verme süresi uzun, eğitilmiş personel ihtiyacı fazla olan nükleik asit testine alternatif olan, laboratuvar testlerine ihtiyacı arttırmaktadır. Ayrıca hastalığı geçirmiş olanlarda uzun dönem sonuçları da bilinmediği için bu hastaların yakından takip edilmesi gerekmektedir. Prognostik laboratuvar parametrelerinin yakın takibi, mortalitesi yüksek olabilecek hastaların tanınmasında ve zamanında etkin tedavinin uygulanmasında yol gösterici olmaktadır. COVID-19'la mücadelede; klinik biyokimyanın yeteri kadar önemi vurgulanmasa da; laboratuvar tıbbi, birçok hastalıkta olduğu gibi tanı, prognoz, tedavinin izlenmesi, bakım kalitesinin artırılması ve kaynakların doğru ve verimli kullanılması açısından viral salgınlarda da hayati bir rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. 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;58:1095-99.
2. World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: February 2021.
3. Çöl M, Güneş G. COVID-19 salgınına genel bir bakış. In: COVID-19 (Eds Memikoğlu O, Genç V): 1-9. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, E-Kitap, 2020.
4. Wang F, Hou H, Wang T, Luo Y, Tang G, Wu S et al. Establishing a model for predicting the outcome of COVID-19 based on combination of laboratory tests. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101782.
5. 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;395:497-506.
6. 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;58:1021-28.
7. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:389-99.
8. SARS-CoV-2 pandemi sürecinde nasıl değişiyor ve bu bize ne anlatıyor? <https://sarkac.org/2020/03/sars-cov-2-pandemi-surecinde-nasil-degisiyor/>. Accessed: February 2021.
9. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251:228-48.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203: 631-37.
11. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288:192-206.
12. 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;395:507-13.
13. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-81.

14. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681-87.
15. 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;395:1054-62.
16. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA.* 2020;323:1612-14.
17. 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 J Med Sci.* 2020;189:1147-52.
18. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:455-62.
19. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL et al. Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management. *Cleve Clin J Med.* 2020;87:461-68.
20. Ak G, Karakabak Bilal P, Bayar MK. Sitokin Fırtınası ve Tromboembolik Olaylar. In: COVID-19 (Eds Memikoğlu O, Genç V): Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, E-Kitap, 2020;67-79.
21. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.
22. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care.* 2019;9:19.
23. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1063-69.
24. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. <https://www.ifcc.org/resources-downloads/ifcc-information-guide-on-covid-19-introduction/5-biochemical-monitoring-of-covid-19-patients/>. Accessed: February 2021.
25. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
26. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* 2020;510:475-82.
27. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrowszky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol.* 2021;210:33-47.
28. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18:206.
29. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets.* 2020;31:627-32.
30. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:1465-74.
31. Mina A, van Besien K, Platanius LC. Hematological manifestations of COVID-19. *Leuk Lymphoma.* 2020;61:2790-98.
32. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macías M, Toledo-Samaniego N et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res.* 2020;192:23-26.
33. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautet C, Collange O et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients at CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020;296:E189-E191.
34. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg.* 2020;72:799-804.
35. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438-e440.
36. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res.* 2020;196:99-105.
37. 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;18:844-47.
38. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020;105:540-46.
39. Bowles L, Platon S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:288-90.
40. Escher R, Brakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62.
41. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, Daidone M, Gustafson J, Kim AY et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology.* 2021;73:890-900.
42. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD013787.
43. Xue G, Gan X, Wu Z, Xie D, Xiong Y, Hua L et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020;89:107065.
44. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:2188-92.

45. 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;71:762-68.
46. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020;17:1281-92.
47. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170:1136-47.
48. Bennouar S, Bachir Cherif A, Kessira A, Hamel H, Boudahdir A, Bouamra A et al. Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80:611-18.
49. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1081-89.
50. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7:e671-e678.
51. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2085-94.
52. Asghar MS, Haider Kazmi SJ, Khan NA, Akram M, Hassan M, Rasheed U et al. Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. *Cureus.* 2020;12:e9575.
53. 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;8:37.
54. Hu X, Hu C, Yang Y, Chen J, Zhong P, Wen Y et al. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620963035.
55. Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps?. *Anesth Analg.* 2020;131:1324-33.
56. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504.
57. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-48.
58. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.
59. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1014-15.
60. Ussaid A, Riaz B, Rafai W, Anwar S, Baig F, Saleem K et al. Clinical Characteristics of 47 Death Cases With COVID-19: A Retrospective Study at a Tertiary Center in Lahore. *Cureus.* 2020;12:e12039.
61. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020;15:e0235458.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuğba Polat
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: tubapol94@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 24.09.2021**Kabul tarihi/Accepted:** 27.12.2021