



COVID-19'un Tanı ve Tedavi Sürecinde Hematolojik Parametreler

Hematological Parameters in the Diagnosis and Treatment of COVID-19

  Mehmet Fatih Orhan,  Mustafa Büyükavcı

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Sakarya

ORCID ID: Mehmet Fatih Orhan 0000 0001 8081 6760, Mustafa Büyükavcı 0000 0002 9054 3134

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih Orhan, e-posta / e-mail: forhan@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 10-04-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 12-04-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Orhan M.F., Büyükavcı M. COVID-19'un Tanı ve Tedavi Sürecinde Hematolojik Parametreler, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(Özel Sayı):123-127

Öz

COVID-19 tanısı alan hastaların tanı ve tedavi sürecinde gözlenen hematolojik parametrelerin, güncel literatür ışığında incelenmesi amaçlanmıştır. En sık yapılan test olan hemogramda görülebilecek bulgular: Lenfopeni, lökopeni/lökositoz, nötrofil, monositoz, trombositopeni/trombositoz'dur. Koagülasyon parametrelerinden de protrombin zamanı uzunluğu, D-Dimer yüksekliği ve fibrinojen yüksekliği rapor edilen bulgulardandır. Dissemine intravasküler koagülasyon ortaya çıkma ihtimali nedeniyle de düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı gündeme gelmiştir. Tedavi algoritmalarında şu an kullanılmakta olan ve kullanılması olası etken maddelerin tüm hematolojik yan etkileri de özetlenmiştir. Önümüzdeki aylarda/yıllarda insanoğlunun henüz 3 aylık süredir tanıdığı bu SARS-CoV-2 virüsünün oluşturduğu hastalık hakkında bilgisi artmaya devam edecektir.

Anahtar Kelimeler Covid-19, SARS-CoV-2, Hematolojik Testler, Yan etkiler

Abstract

It is aimed to examine the hematological parameters observed in the diagnosis and treatment process of patients diagnosed with COVID-19 in the light of current literature. Findings that can be seen on the most common test, hemogram, are lymphopenia, leukopenia / leukocytosis, neutrophilia, monocytosis and thrombocytopenia / thrombocytosis. Among the coagulation parameters, prolonged prothrombin time, high levels of D-Dimer and fibrinogen are reported. Low molecular weight heparin use has also been brought to the agenda due to the possibility of disseminated intravascular coagulation. All hematological side effects of the drugs that are currently used and possible to be used in treatment algorithms are also summarized. In the coming months / years, knowledge about the disease caused by SARS-CoV-2 virus, which people have known only for 3 months, will continue to increase.

Keywords Covid-19, SARS-CoV-2, Hematological Tests, Side effects

GİRİŞ

Çin Halk Cumhuriyeti tarafından 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) açıklanamayan bir pnömöni vakası kümesi bildirilmiştir.¹ Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) adlı yeni bir koronavirüsün neden olduğu belirlenen bu hastalık Korona Virüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir. COVID-19 salgını ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinin başkenti Wuhan'da tespit edilmiştir.² Her yaşta insan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı duyarlı olmakla birlikte, hastalık çocuklarda yetişkinlerle karşılaştırıldığında nispeten daha hafif klinik semptomlarla seyretmektedir.³ Biz bu derlemede, COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan hastalarda tanı sırasında ve tedavi sürecinde gözlenen hematolojik değişiklikleri 3 ayda oluşan güncel literatür ışığında inceledik.

Hemogram

Lenfopeni, 2003 yılında SARS - CoV ile ilişkili olan Hong Kong ve Singapur'daki hastaların retrospektif analizinde iyi tanımlanmıştır. Olumsuz sonuçlar ve yoğun bakımda kalış ile ilişkilendirilmiştir.⁴ Şiddetli lenfopeni ($<0,6 \times 10^9/L$) yoğun bakıma erken kabul göstergelerinden biri olarak düşünülebilir.⁵ Aynı aileye üye, bu yeni tip koronavirüsün de böyle seyredeceğine dair henüz elimizde yeterince kanıt yoktur. Fakat lenfopeni ile seyrettiği konusunda yayınlar gittikçe artmaktadır.⁶ Şiddetli Covid-19'un nispeten yüksek bir mortalite ile seyretmesi endişe vericidir. İran'da 200 yetişkin şüpheli hastanın alındığı çalışmada COVID-19 için pozitif RT-PCR'lı olguların öngörülmesinde laboratuvar parametrelerinin doğruluğu değerlendirilmiş ve lökopeni ile birlikte nötrofilinin olması prediktif bir bulgu olarak yorumlanmıştır.⁷ Çin'de yapılan bir çalışmada da ağır olan ve olmayan vakaların arasında yapılan korelasyon analizinde WBC sayısı açısından bir fark olmadığı rapor edilmiştir.⁸ Lökosit sayısı normal iken lenfopeni gelişebildiği de gösterilmiştir.⁹ Wuhan şehrinde 3. düzey sağlık hizmeti verilen iki hastaneden toplanan verilerde, hastaların yatış sırasındaki bilgileri değerlendirildiğinde; ölen 109 Covid-19 hastanın iyileşen 116 hastaya göre daha

yüksek WBC sayıları ile başvurduğu anlaşılmıştır. Ölüm grubundaki hastaların önemli ölçüde daha düşük lenfosit sayısı ile seyrettiği ve lenfosit/WBC oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmeye devam ettiği gözlenmiştir.¹⁰ Pekin'den bildirilen olgularda 9 hastanın 3'ünde monosit artışı gözlenmiştir.¹¹ Eozinofil sayısında azalma da diğer viral enfeksiyonlara nazaran farklı olarak tespit edilmiş bulgulardan biridir.¹²

Hemogramda görülebilecek patolojik bulgulardan birisi de trombositopenidir.⁶ Ciddi yeni koronavirüs pnömöni vakalarında trombosit sayısı, tedavi sırasındaki dinamik değişiklikleri, trombosit-lenfosit oranı (PLR) endişe kaynağı olmuştur. Tedavi sırasında trombositleri anlamlı derecede yüksek olan hastaların ortalama hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu, tedavi sırasında hastaların daha yüksek PLR'lerinin olmasının ortalama hastanede yatış günlerini uzattığı bildirilmiştir. Hastaların PLR'sinin, COVID-19'lu hasta izleminde yeni bir gösterge sağlayabileceği ve sitokin fırtınası derecesini gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹³

Diğer Hematolojik Testler

Durumu daha ciddi olan hastalarda hematolojik olarak lenfopeni, PT/PTT uzunluğu ile D-Dimer yüksekliği saptanmıştır.¹⁴ Wuhan şehrinde yapılan 225 hastalık çalışmada, ölen hastaların %6,4'ü yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) komplikasyonu göstermiştir.¹⁰ Fibrinojen yüksekliği de rapor edilen hematolojik bulgular arasındadır.¹⁵ Sepsise bağlı koagülopati kriterlerini taşıyan ağır hastalık durumunda heparin uygulanması, DIC ve venöz tromboembolizm riski nedeniyle bazı uzmanlar tarafından önerilmiştir. 449 hastanın 99'una düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) verilmiş ve bu hastaların 28 günlük mortalitesi, kullanılmayanlara oranla istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur.¹⁶ Yine bir başka Wuhan çalışmasında yoğun bakımda takip edilen 7 hastanın 5'i ex olmuş, 4 hastada PT uzunluğu, Fibrinojen, D-Dimer ve fibrin yıkım ürünü (FDP) yüksekliği rapor edilmiştir. 6 hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) tedavisi ile D-Dimer

ve FDP'de anlamlı düşme olmakla birlikte klinik iyileşme sağlanamamıştır. Akroiskemi ile ölüm arasındaki süre ortalama 12 gün sürmüştür.¹⁷ SARS CoV-2 ile enfekte 94 hastanın pıhtılaşma fonksiyonu, 40 normal insan ile kıyaslandığında D-Dimer ve FDP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁸ Bu virüs ile enfekte ve pnömoni tanısı alan 30 sağlık çalışanının (22 doktor, 8 hemşire) irdelendiği bir makalede lökopeni, lenfopeni ve D-Dimer yüksekliği saptanmıştır.¹⁹

Tedavide Hematolojik Yan etkiler

Hematolojik bulgular sadece tanı aşamasında değil tedavi esnasında da görülebilecek komplikasyonlardan biridir. Aşağıda Covid-19 tedavisinde şu an kullanılan ve kullanılması muhtemel ilaçların hematolojik yan etkileri resmi prospektüs bilgisine göre; çok yaygın (>1/10), yaygın (<1/10 ila >1/100), yaygın olmayan (>1/100 ila >1/1000), seyrek (<1/1000 ila >1/10.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemeyen) olarak özetlenmiştir:

Oseltamivir: Oral yoldan kullanılan bir nöraminidaz (sialidaz) inhibitörüdür. Hem influenza A hem de influenza B'ye karşı etkilidir. Seyrek olarak trombositopeni yapar.

Hidroksiklorokin Sülfat: Zayıf bir bazdır. Antimalaryal bir ilaç olmasına rağmen romatoid artrit ve lupus eritematозus tedavisinde daha sık kullanılır. Antienflamatuar ve immünomodülatör etkileri vardır. Veriler sınırlı olmasına rağmen, SARS-CoV-2 nedeniyle Covid-19 tedavisinde bazı klinik faydalar göstermiştir²⁰⁻²³. Kemik iliği depresyonu, anemi, aplastik anemi, agranülositoz, beyaz kan hücrelerinde azalma ve trombositopeni bilinmeyen sıklıkta görülebilir.

Klorokin Fosfat: Sentetik antimalaryal bir ilaçtır. G6PD eksikliği ve hemoglobinopatiler, kişide sıtmaya karşı tolerans sağlar. Klorokin, histamin ve serotonin antagonize ederek ve prostaglandin sentezini inhibe eder ve bu şekilde antienflamatuar etkiler de yapar. Enflamatuar hastalıklara

tedavisinde genelde daha yüksek dozlarda kullanılması gerektiğinden, bu endikasyonda çoğu zaman hidroksiklorokin tercih edilir. Veriler sınırlı olmasına rağmen, SARS-CoV-2 nedeniyle Covid-19 tedavisinde bazı klinik faydalar göstermiştir²⁰⁻²³. Seyrek olarak: Pansitopeni, aplastik anemi, reversible agranülositoz, trombositopeni ve nötropeni yapabilir.

Azitromisin: Makrolid alt grubuna giren yarı sentetik bir antibiyotiktir. Bakteriyel ribozomların 50 S alt ünitesine bağlanarak bakteri hücresinde protein sentezini inhibe eder. Yaygın olmayan sıklıkta lökopeni ve nötropeni yaparken bilinmeyen sıklıkta trombositopeni ve hemolitik anemi yapabilir. Lenfosit sayısında azalma ve eozinofil sayısında artma yapıp yapmadığı araştırma safhasındadır.

Favipiravir: Birçok RNA virüsüne karşı geliştirilen bir antiviral ilaçtır. Japonya'da mevcut antivirallere cevap veremeyen viral suşları tedavide onaylanmıştır. Teratojenik etkisi vardır. 17 Mart 2020'de Çinli yetkililer; ilacın Wuhan ve Shenzhen'deki COVID tedavisinde etkili olduğunu ileri sürmüştür. Etki mekanizmasının, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın seçici inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde ruhsatlı olmadığı ve yeni kullanılmaya başladığı için henüz yan etkileri konusunda bir bilgi birikimi yoktur.

Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir bir antiretroviral proteaz inhibitörüdür. Az miktarda ritonavir ile kombine olarak hazırlanan preparatı, lopinavirin kanda sürekli ve yüksek konsantrasyonda bulunmasını sağlar. HIV enfeksiyonunun tedavisi için onaylanmıştır. Proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen Hemofili A ve Hemofili B hastalarında spontan deri hematomları ve hemartroz dahil kanamalarda artış olduğu bildirilmiştir. Yaygın olarak anemi, lökopeni, nötropeni ve lenfadenopati yapabilir.

Remdesivir: Adenozin nükleotid analogları sınıfından yeni bir antiviral ilaçtır. İlk olarak Ebola virüsü hastalığı ve Marburg virüsü enfeksiyonları için bir tedavi olarak geliş-

tirilmiştir. COVID-19 için denenmeye devam etmektedir. Bilinen bir hematolojik yan etkisi yoktur.

Tosilizumab: İnsanlaştırılmış IL-6 reseptör inhibitörü bir monoklonal antikordur. Yaygın olarak lökopeni, nötrope-niye ve trombositopeniye yol açar.

Askorbikasıit: Vitamin C; Citrus türleri (limon, portakal gibi) ve yeşil biber gibi meyve ve sebzelerde bulunan suda çözünür bir vitamindir. İdiyopatik methemoglobineminin ve deferoksamin ile birlikte kronik demir zehirlenmesi tedavisinde kullanılmaktadır. Kollajen yapımı ve doku onarımı için gerekli bir vitamindir. C vitamini doz aşımı (çocuklarda > 3 gr/gün ve yetişkinlerde > 15 gr/gün) G6PD eksikliği olan hastalarda oksidatif hemoliz ya da yaygın intravasküler koagülasyona yol açabilir. C vitamininin yüksek dozlarının, orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Demir absorpsiyonunu artırdığından yüksek dozlar, talasemi, polisitemi ya da sideroblastik anemili hastalarda tehlikeli olabilir.

Kortikosteroidler: Antienflamatuar ve immünsüpresif olarak kullanılır. Lökositoz yapabilir.

İvermektin: Avermektin grubu antiparazitik bir ajandır. Yapısal olarak makrolit yapılı antibiyotiklere benzemesine rağmen antibakteriyel etki göstermez. Oral yoldan onkosirosis veya strongiloidiyazis tedavisinde kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü, lenfatik filariyazis tedavisi için de önermiştir. Covid-19 tedavisi için deneme aşamasında ilaçlardan biridir. Lökopeni, eozinofili ve PT uzunluğu yaygın olmayan hematolojik yan etkilerdendir.

Baloxavir marboxil: Semptomları 48 saatten daha kısa süre önce başlamış 12 yaş veya üstündeki hastalardaki komplikasyonsuz influenza enfeksiyonlarının tedavisinde uygulanan antiviral bir ilaçtır. Bilinen bir hematolojik yan etkisi yoktur.

Sarilumab: Enjekte edilebilir bir interlökin-6 reseptör antagonistidir. Lökopeni ve nötrope-ni yaygın olmayan, trombositopeni seyrek yan etkilerindedir.

Sirolimus: Rapamisin, bir immünsüpresandır. Antifungal ve antitümör etkilidir. Takrolimusun yapısal bir analogudur. Böbrek transplantasyonu sonrası organ reddinin önlenmesinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. T hücre aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe eder. Çok yaygın olarak: trombositopeni, anemi, lökopeni; yaygın şekilde: hemolitik üremik sendrom, nötrope-ni ve yaygın olmayan oranda da pansitopeni, trombotik trombositopenik purpura yan etkileri görülmektedir.

Niklozamid: Klorsalisilamid türevi tenyasit bir ilaçtır. Bilinen bir hematolojik yan etkisi yoktur.

SONUÇ

COVID - 19'un insan sağlığı ve toplumumuzun sosyo-e-konomik dokusu üzerindeki uzun vadeli etkisinin ne olacağını ancak gelecek söyleyecektir. Bu salgın, yeni patojen salgınlarına cevap verme ve bunları azaltma yeteneğimizin eksikliklerini bir kez daha ortaya koydu²⁴. Popülasyonda doğal bağışıklık olmadan, izolasyon ve karantina, hastalığın nihai yayılmasını önemli ölçüde azaltmak yerine ya-vaşlatmaktadır. Tanı sırasında yapılan tetkiklerde ve kul-lanılan tedavilerde ortaya çıkması muhtemel hematolojik yan etkiler elbette bu yazdıklarımızla sınırlı kalmayacak olup, önümüzdeki aylarda ve yıllarda insanoğlunun henüz 3 aylık süredir tanıdığı bu virüs ve oluşturduğu hastalık hakkında bilgisi artmaya devam edecektir.

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
2. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020.
3. Shen Q, Guo W, Guo T, et al. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatr Pulmonol.* 2020.
4. Chung WJ, Lai HC, Earnest A, Kuperan P. Haematological parameters in severe acute respiratory syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(1):15-20.
5. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020.
6. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74.
7. Mardani R, Ahmadi Vasmehjani A, Zali F, et al. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e43.
8. Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Palliat Med.* 2020.
9. Li YY, Wang WN, Lei Y, et al. [Comparison of the clinical characteristics between RNA positive and negative patients clinically diagnosed with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(0):E023.
10. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020.
11. Zhang MQ, Wang XH, Chen YL, et al. [Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):215-218.
12. Li YX, Wu W, Yang T, et al. [Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020;59(0):E003.
13. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020.
14. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020.
15. Li CX, Wu B, Luo F, Zhang N. [Clinical Study and CT Findings of a Familial Cluster of Pneumonia with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;51(2):155-158.
16. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020.
17. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020;41(0):E006.
18. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
19. Liu M, He P, Liu HG, et al. [Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):209-214.
20. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105938.
21. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105932.
22. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-73.
23. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.
24. Dholaria B, Savani BN. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? *Br J Haematol.* 2020.