

COVID-19'un Etiyopatogenezinde Hemoreolojik Parametrelerin Önemi

İnci AZMAMEDOVA*, Nurten BAHTİYAR**, Fatma Behice CİNEMRE***, Birsen AYDEMİR****

Öz

17 Kasım 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan COVID-19 hastalığı, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel salgın olarak ilan edilmiştir. Ağır hastalık tablosuna ve dünya genelinde çok sayıda ölüme neden olan bu virüs, Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır. Hastalığa tüm yaş grupları hassas olmakla beraber yaşlı bireyler ile kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı veya kanser gibi altta yatan hastalıkları olanlarda ciddi hastalık gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. SARS-CoV-2 virüsü yüzeyindeki proteinlerden biri olan spike (S) proteini ile alt solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim- 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak kendi genomunu hücre sitoplazmasına bırakır ve böylece yeni virüs partiküllerinin sentezini gerçekleştirir. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalığında çeşitli hematolojik ve hemoreolojik parametrelerin değiştiği belirtilmiştir. Bu hastalıkta sıklıkla gözlenen bazı hematolojik parametreler lenfopeni, nötrofil ve trombositopenidir. Enflamasyondaki artışa bağlı olarak, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve staz nedeniyle hastalarda tromboz oluşumu saptanmıştır. COVID-19 koagülopatisi ile ilgili çalışmalarda, yüksek D-dimer düzeylerinin olduğu görülmüştür. Aynı zamanda artmış fibrinojenin COVID-19 hastalarında eritrosit hiperagregasyonuna neden olduğu ve bunun da kan pıhtılaşmasının gelişmesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Eritrositlerde deformabilite yeteneğinin azalması eritrosit rijiditesinde artış ile sonuçlanmaktadır. COVID-19 hastalığında koagülasyon/fibrinolitik sistemindeki bozulmanın sonucunda, D-dimer, kan viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi gibi hemoreolojik parametrelerin artışı hastalık prognozu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Derlemenin amacı, COVID-19'un etiyopatogenezinde hemoreolojik parametrelerin rollerini değerlendirmektir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, hemoreoloji, koagülopati, viskozite, eritrosit agregasyonu.

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 24.05.2023 & **Kabul / Accepted:** 13.07.2023

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.130112>

* Doktora Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fiziyojji Enstitü ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: inciazmamedova@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0009-0009-4516-2285](https://orcid.org/0009-0009-4516-2285)

** Sorumlu Yazar, Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD, İstanbul, Türkiye. E-posta: nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0003-2420-8415](https://orcid.org/0000-0003-2420-8415)

*** Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: fcinemre@sakarya.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0002-1972-1575](https://orcid.org/0000-0002-1972-1575)

**** Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: baydemir@sakarya.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0003-1406-864X](https://orcid.org/0000-0003-1406-864X)

The Importance of Hemorheological Parameters in the Etiopathogenesis of COVID-19

Abstract

COVID-19 disease, which emerged in Wuhan, China on November 17, 2019, was declared a global epidemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. This virus, which causes severe disease and many deaths worldwide, has been named severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Although all age groups are susceptible to the disease, it has been observed that the probability of developing a serious disease is higher in elderly individuals and those with underlying diseases such as cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease or cancer. Spike (S) protein, which is one of the proteins on the surface of the SARS-CoV-2 virus, binds to angiotensin converting enzyme2 (ACE2) receptors in the epithelial cells of the lower respiratory tract, leaving its own genome in the cytoplasm of the cell, thus performing the synthesis of new virus particles. In studies, it has been stated that various hematological and hemorheological parameters change in COVID-19 disease. Some hematological parameters frequently observed in this disease are lymphopenia, neutrophilia, and thrombocytopenia. Platelet activation and endothelial dysfunction were detected depending on the increase in inflammation and thrombosis formation due to stasis. Studies on COVID-19 coagulopathy have shown high levels of D-dimer. It has also been found that increased fibrinogen causes erythrocyte hyperaggregation in COVID-19 patients, which is associated with the development of blood coagulation. Decreased deformability of erythrocytes results in an increase in erythrocyte rigidity. It has been suggested that the increase in hemorheological parameters such as D-dimer, blood viscosity, erythrocyte aggregation and deformability as a result of the deterioration in the coagulation/fibrinolytic system in COVID-19 disease is associated with the prognosis of the disease. The purpose of our review was to evaluate the roles of hemorheological parameters in the etiopathogenesis of COVID-19.

Keywords: COVID-19, hemorheology, coagulopathy, viscosity, erythrocyte aggregation.

Giriş

Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirus-2 (SARS-CoV-2) virüsünün sebep olduğu salgın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edildi. Bu virüsün sebep olduğu yeni koronavirus pnömonisi ilk vakası 2019 yılı sonunda Çin’de ortaya çıktı ve hastalık “COVID-19” olarak tanımlandı¹.

SARS-CoV-2 virüsü, coronaviridae olarak bilinen virüs ailesine ait olup, bu virüs ailesi uzun zamandır bilinmektedir. Geçmişte bu koronavirus ailesinden Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV virüsü) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS CoV) gibi bazı farklı virüsleri solunum yolu hastalıklarına sebep olmuşlardır². SARS-CoV-2 virüsü yüzeyindeki spike (S) proteini ile alt solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak kendi genomunu hücre sitoplazmasına bırakır ve böylece yeni virüs partiküllerinin sentezini gerçekleştirir. SARS-CoV-2 virüsünün tipik akciğer tutulumuna bağlı olarak ateş, kuru öksürük, anosmi ve nefes darlığı gibi belirtiler meydana gelmektedir. Bu belirtilerin hastalığın 5. gününde başladığı, ancak genel olarak 2.

günden 14. güne kadar ortaya çıkabileceği tespit edilmiştir. Hastalık, insandan insana en yaygın olarak solunum yoluyla bulaşmaktadır³.

Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında, çeşitli hematolojik ve hemoreolojik parametrelerin değiştiği belirtilmiştir. Bu hastalarda sıklıkla gözlenen hematolojik parametreler lenfopeni, nötrofili ve trombositopenidir⁴⁻⁶. Hastalarda enflamasyondaki artışa bağlı olarak trombosit aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu, vasküler staz nedeniyle de tromboz oluşumu saptanmıştır. Trombozun hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁷⁻⁸. COVID-19 koagülopatisi ile ilgili çalışmalarda, yüksek D-dimer düzeylerinin olduğu görülmüştür⁹. Aynı zamanda artmış fibrinojen düzeyinin COVID-19 hastalarında eritrosit hiperagregasyonuna neden olduğu ve bunun da kan pıhtılaşmasının gelişmesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda kan akışındaki azalmaya bağlı olarak besin ve oksijen taşınmasında da azalma meydana gelmektedir. Eritrositlerde deformabilite yeteneğinin azalması sonucunda eritrosit rijiditesinde artış meydana gelmektedir^{10,11}. Böylece COVID-19 hastalığında koagülasyon/fibrinolitik sistemindeki bozulmanın D-dimer, kan viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi gibi hemoreolojik parametrelerin artışına sebep olduğu ve hastalık prognozu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu derlemenin amacı COVID-19'un etiyopatogenezinde hemoreolojik parametrelerin rolü ile ilgili bilgiler sunmaktır.

Koronavirüsler ve SARS-CoV-2

Koronavirüs (CoV)'ler, 60-140 nm aralığında çapları olan, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli RNA virüsleridir. İsimlerini yüzeylerindeki sivri uçlu çıkıntılarının elektron mikroskobu altında taç benzeri bir görünümünden alırlar¹². CoV ailesi alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört alt gruba ayrılır. SARS-CoV-2 beta koronavirüs alt grubuna dahildir³. SARS-CoV-2'nin önemli özelliği insanlarda akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, miyokart, böbrek proksimal tübül, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne bağlanabilmesidir¹³. Hastalık tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Enfeksiyon daha çok belirti gösteren bireylerden bulaşıyor gibi düşünülse de herhangi bir belirti göstermeyen kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir¹⁴. Enfekte bireylerin % 80'i asemptomatiktir veya sadece hafif semptomlar gösterir, % 20'si ağır semptomlar gösterir, ağır semptom gösteren vakaların % 2-5'inde ölüm meydana gelir. Yaşlılarda ve kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi komorbiditeleri olan hastalarda şiddetli hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir¹⁵⁻¹⁷.

Virüs S, zarf (E), membran (M) ve nukleokapsid (N) gibi yapısal proteinlere sahiptir. S proteini özellikle alt solunum yollarındaki silyalı epitelial alveolar tip 2 (AT2) hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörlerine bağlanır. Bu süreçte AT2 hücrelerinde yüksek oranda bulunan hücresel transmembran proteaz serin-2 (TMPRSS2) görev alır. Bundan sonra viral RNA genomu sitoplazma içerisine bırakılır, endoplazmatik retikülüm ve golgi aygıtından geçen genetik materyal olan RNA yardımcı diğer proteinler ile birleştirilerek yeni SARS-CoV'u oluşturur^{18,19}.

Koagülasyonla ilgili olarak ortaya çıkan alveolar hasarda, SARS-CoV-2 virüsü interlökinler (IL2, IL6, IL7), interferon gama, indükleyici protein (IP10), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ve tümör nekroz faktör (TNF) alfa yapımını uyarmaktadır¹². Böylece nötrofil, makrofaj ve monosit hücreleri damarlardan alveolar alana geçer. Hasarlı endotel, makrofaj ve monosit üzerindeki doku faktörü (DF) fibrin oluşumuna neden olur. Artan TNF düzeyi nötrofil ekstrasellüler tuzak oluşumuna yol açar. Plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI-1) monosit yüzeyinden ekspresyonu artar. Makrofajlar doku plazminojen aktivatörünü (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörünü (uPA) inhibe ederek fibrin birikimlerinin bozulmasını önler²⁰.

COVID 19'da Hematolojik Parametreler

COVID-19 hastalarında lenfopeni, nötrofili, trombositopeni sıklıkla gözlenen değişikliklerdir. Sitokin fırtınasının etkili olduğu 2. haftada lenfopeni belirgin hale gelir⁴. Lenfopeninin oluşumu ile ilgili görüşler; lenfositlerin viral istilaya uğraması sonucu oluşan lenfolizis, sitokin fırtınası ile lenfosit apoptozu, sitokin fırtınasının lenfoid organ atrofisine neden olması, lenfosit yapım yıkım dengesinin bozulması, laktik asidoz varlığında lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu bulunmaktadır⁵. Lenfopeni ile hastalığın klinik tablosu arasında bir ilişkinin varlığı belirtilmiştir. Ağır hastalarda %96, ağır olmayan hastalarda % 80 oranında lenfopeni gözlenmiştir. Ayrıca yoğun bakım ihtiyacı oluşan ve akut solunum sıkıntısı gelişen hastalarda lenfopeninin daha belirgin olduğu rapor edilmiştir^{4,21}.

Hastaların % 25'de başvuru anında nötrofili saptanmaktadır. Hastaların % 29'da orta şiddette nötropeni gözlenmiştir. Ağır şiddette nötropeni nadir görülmüştür⁴. Eozinofil sayısı hastalık şiddeti ile ilişkili olmamakla birlikte COVID-19 hastalarında azalabildiği saptanmıştır. Eozinofil sayısındaki azalmanın lenfopeni ile doğru orantı gösterdiği rapor edilmiştir⁶. Meta analizleri yapılan çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan ağır hastalarda trombosit sayısının azaldığı belirtilmiştir. Trombositopeninin mekanizması viral enfeksiyonun endotel hasarına neden olması sonrasında trombosit aktivasyonunun tromboz oluşumunda trombositlerin görev alması ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca megakaryositlerden trombosit üretiminin azalması ve yaygın damar içi pıhtılaşmanın (YDP) olması da trombositopeniyi tetikleyen faktörlerdendir. Trombositopeni ile mortalite arasında da ilişki tespit edilmiştir²².

COVID-19'da Koagülasyon Parametreler

COVID-19 enfeksiyonunda enflamasyonun artması, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve kan akımının azalması sonucunda tromboz gelişebilmektedir. COVID-19 koagülopatisi ile ilgili çalışmalarda en sık tanımlanan D-dimer düzeylerindeki artıştır. D-dimer stabilize fibrin polimerinin (faktör XIII ile çapraz bağlanmış fibrin) plazmin tarafından parçalanması sonucu üretilir. Vücutta pıhtılaşma aktivasyonu ile oluşan trombus, fibrinolitik aktivasyon ile ayrışır. Çok sayıdaki çalışmada, yüksek D-dimer seviyesinin hastalık şiddeti ile

ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak vücutta çok miktarda trombus olduğu halde çözülemediği durumda D-dimerdeki artış hafif olabilir. Bu nedenle, D-dimer düzeyi her zaman patolojik durumun şiddeti ile doğrudan ilişkili olmayabilir. Bununla beraber, D-dimer COVID-19'un trombotik patolojisini değerlendirilmesinde kesinlikle yararlı bir belirteçdir⁹. Spesifik olarak, sepsis durumunda baskılanmış fibrinolitik tip DIC'de, ölümlü sonuçlanan ciddi vakalarda bile D-dimer'deki artış nispeten hafiftir. D-dimer artışı ve trombositopeni varlığı mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite ile birliktelik göstermektedir. Ağır hastalarda protrombin zamanı (PT), uluslararası normleştirilmiş oran (INR) ve trombin zamanında (TT) uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) kısalma eğilimi bulunmuştur^{9,23}.

Tang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarında DIC oranının, hayatta kalanlar için % 0,6, hayatta kalmayanlar için ise % 71,4 olarak bildirilmişlerdir. Bununla beraber hayatta kalmayan hastalarda, hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri (FDP) ve daha uzun PT seviyeleri tespit edilmiştir. Geç hastaneye yatış ile fibrinojen ve antitrombin (AT) seviyeleri de hayatta kalmayanlarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durumda koagülasyon parametrelerinin prognoz ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunu ve ölümlerde DIC varlığının yaygın olduğunu göstermiştir. Şiddetli koagülopatinin olduğu 10. ve 14. günlerdeki test sonuçları arasında fibrinojenin azalması, D-dimer seviyesi hafif artışı ve FDP'nin aşırı derecede artışı gözlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, D-dimer ile FDP seviyeleri arasında bir lineer bir ilişkisi olmadığı ifade edilmiştir²⁴.

COVID-19 ve Venöz Tromboemboli (VTE)

Tromboz (özellikle venöz tromboembolizm (VTE)) gelişimi vakaların ciddiyeti ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir⁷. Bununla birlikte kritik ölüm vakalarında sadece trombus değil, aynı zamanda kanamalar da gözlenmiştir⁸. Literatürde şiddetli COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm insidansını bildiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Önce DSÖ ve daha sonrada Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği bir Ara Dönem Rehberi yayınlarak komorbiditesi olan COVID-19'lu yatan hastalara, yatalak ve yoğun bakım hastalarına, altta yatan aktif kanama, heparinin indüklediği trombositopeni ve ciddi trombositopeni gibi kontrendike bir durum olmadıkça günde tek doz profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin, ya da subkutan günde iki kez profilaktik standart heparin tedavisini önermişlerdir^{25,26}. Llitjos ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, hastalara uygulanan antikoagülan tedavi profilaktik antikoagülasyon veya terapötik antikoagülasyon olarak sınıflandırmışlardır. Persistan hipoksemisi olan veya ikincil klinik bozulması olan hastalarda pulmoner emboli (PE) sistematik olarak araştırılmıştır. Bu çalışmaya ağır COVID-19'lu 26 hasta dahil edilmiş ve VTE ile ilgili değerlendirilmiştir. Hastaların % 31'i profilaktik dozda antikoagülan alırken, % 69'u terapötik dozda antikoagülan ile tedavi edilmiştir. Tüm olgu grubunda VTE oranı % 69 olarak bulunmuştur. VTE oranı profilaktik antikoagülan alan hastalarda terapötik dozda antikoagülan alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (% 100'e karşı % 56). Terapötik dozda antikoagülan alan hastalarda da yüksek oranda tromboembolik olay tespit edilmiştir (% 56

VTE, %33 PE). Bu çalışmaların sonuçlarına göre yoğun bakım ünitelerinde yatan şiddetli COVID-19 vakalarına hem terapötik dozda antikoagülan verilmesi hem de VTE'nin erken sistematik taranması önerilmiştir²⁷. Bununla birlikte klinik verilerin şiddetli COVID-19 hatalığının vasküler disfonksiyon, tromboz ve kontrolsüz inflamasyonun bileşimini yansıttığı görüşü ortaya atılmıştır. Ortaya çıkan kanıtlar, vasküler hastalığın COVID-19 patogeneziye katkıda bulunan bir faktör olduğunu göstermiştir. Roma'da yatarak takip edilen hastaların başvuru esnasında alınan bilgisayarlı tomografi görüntülerinin incelendiği bir çalışmada % 89 post-segmental vasküler genişleme saptanması bu görüşü desteklemiştir. Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının % 40'ında vasküler tromboz rapor edilmiştir²⁸.

COVID-19'da Hemoreolojik Parametreler

COVID-19'lu hastalarda artmış inflamasyon, endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu, hipofibrinoliz ve hiperkoagülasyon gibi parametreler çalışmalarda bildirilmiş olsa da, kan akışını ve belirleyicilerini araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Joob ve Wiwanitkit COVID-19'lu bireylerde sağlıklı olanlara kıyasla daha yüksek kan viskozitesinin olduğunu belirtmişlerdir²⁹. Ancak bu çalışmada kan viskozitesi doğrudan ölçülmemiştir. Bunun yerine Nwose ve Richards kan viskozitesini belirlemek için hematokrit ve toplam plazma proteinlerini kullandıkları hesaplama yöntemini uygulamışlardır³⁰. Aynı formülü kullanarak, Mungmunpantipantip ve Wiwanitkit ölen COVID-19 hastalarında hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek kan viskozitesinin olduğunu belirtmiştir³¹. Fakat pratik olmasına rağmen, bu yöntemle hesaplanan kan viskozitesinin eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi ile ilişkili olduğu söylenemez³². Bu nedenle COVID-19 ile ilişkili komplikasyonların ve hastalığın ciddiyetinin kan viskozitesinin artmasına bağlı olduğu sadece bir ihtimal olarak değerlendirilebilir.

Kan viskozitesi (tam kan newtonian olmayan bir sıvı gibi davranır) hematokrit, plazma viskozitesi, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu gibi mekanik özellikleri ile belirlenir³³. Artmış eritrosit agregasyonu eritrositlerin dağılımı ve kan akımını etkilemekle mikrosirkülasyonu engelleyebilir³⁴. Azalmış eritrosit deformabilitesi ise dalak, kalp ve akciğer gibi çeşitli organlarda eritrosit sıkışmasına ve pulmoner mikrosirkülasyonda direncin artmasına neden olabilir^{35,36}. Renoux ve ark. yaptıkları çalışmalarda, COVID-19 hastalarında kontrollere kıyasla eritrosit agregasyonunun arttığını ve aynı zamanda eritrosit deformabilitesinin de biraz azaldığını gözlemlemişlerdir. Ancak bu eritrosit anormalliklerinin hastalığın şiddetine katkıda bulunup bulunmadığı tam olarak araştırılmamıştır³⁷. Nader ve ark.'nın çalışmalarında ise hematokrit değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda kan viskozitesinin düşük hematokrit ve değişmemiş eritrosit deformabilitesine rağmen kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu belirtmişler. Artmış fibrinojenin COVID-19 hastalarında eritrosit hiperagregasyonuna neden olduğunu ve bunun da kan pıhtılaşmasının gelişmesi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece eritrosit agregasyonunun kan viskozitesi ve pıhtılaşması ile aynı zamanda da hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. Xing

Y ve ark. yaptıkları çalışmada, COVID-19 hastalarında, kan viskozitesi değerlendirmelerine dayalı olarak hematolojik anormallikleri indüklenebileceği bildirilmiştir. Kan viskozitesindeki bu önemli değişikliğin tüm hastalarda görülebileceği ileri sürülmüştür. Hastaneye ilk başvuru yapan hastalardan alınan kan örneklerinde kan viskozitesi, özellikle felçli ve ağır hastalığı olan hastalarda çok yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum da, kan viskozitesinin COVID-19'lu hastalığın ciddiyetini erken evrelerde tanımlamadaki rolünü göstermiştir³⁸. İnme hastalarında yüksek kan viskozitesi önceki çalışmalarda bulgularla uyumlu olduğu görülmüştür. Bir başka araştırmada kan viskozitesinde kontrole göre 1,98 ile 4,86 kat artış gözlenmiştir²⁹. İskemik inmede kan akışındaki azalmanın eritrositlerde rulo oluşumundan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Fibrinojenin eritrosit membranı ile ilişkisi rulo oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Rulo oluşumu eritrositlerin plazmaya oranını artırarak hematokriti yükseltmektedir. Plazma viskozitesi veya eritrosit agregasyonundaki artışlar, kılcal damarlardaki perfüzyonun azalmasına yol açmaktadır³⁹. Azalan kan akışı, besin ve oksijen iletiminin azalmasına neden olmaktadır. Bu durumda eritrosit rijiditesinin artışı ve deformabilite yeteneğinin azalması ile açıklanabilir. Rasyid ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, akut inmeli COVID-19 hastalarında pıhtılaşma ve hemoreoloji profillerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu, pıhtılaşma ve hemoreolojik faktörlerinin değeri, özellikle akut inme ile ilişkili hastalarda, şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında prognostik bir sonucu olabileceği belirtilmiştir⁴¹. Nader ve ark.'nın çalışmasında, COVID-19'lu geniş bir hasta kohortunda kan hiperviskozitesini ve eritrosit hiperagregasyonunu ve gelişmiş pıhtılaşma ve klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir⁴⁰. Srihirun ve ark. COVID-19 hastalarında kontrollere göre daha yüksek trombosit-lökosit agregatları ve P-selektin ekspresyonu olduğunu, bu durumun artmış trombosit aktivasyonunu ile ilişkili olduğu belirtmiştir⁴⁰.

Sonuç

DSÖ tarafından 5 Mayıs 2023 tarihinde COVID-19 'un sağlık açısından artık küresel bir acil durumu teşkil etmediği bildirilmiştir, ancak hastalığın uzun vadeli kardiyovasküler etkileri hala belirsizdir. COVID-19'da görülen pıhtılaşma anormalliklerinin patofizyolojik değerlendirilmesinde D-dimer'in yüksekliğinin önemli bir bulgu olmasına rağmen hastalığın prognozu ile ilişkilendirilememiştir. Kan viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesinin hastalığın şiddeti ve kan pıhtılaşması ile ilişkili olduğu sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Aynı zamanda hastalarda saptanan prokoagülan durumun antikoagülan faktörlerinin kullanımı nedeni ile tromboz profilaksisinin uygulanması sonucunda normalleştiği söylenebilir. Aynı zamanda kanın viskozitesi hematokrit, plazma viskozitesi, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu gibi hemoreolojik parametrelerin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu çalışmalarla belirlenmiştir. Sonuç olarak, COVID-19'un ciddi komplikasyonlarının önüne geçilmesi amacıyla hastalığın etiopatogenezinde yer alan hematolojik ve hemoreolojik parametrelerin geç dönemde de dikkate alınması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
2. Kwong KCNK, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;77:13-16.
3. Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Science of the Total Environment*. 2020;730:138996.
4. Fan BE. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection: a reply. *American Journal of Hematology*. 2020;95(8):E215.
5. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):33.
6. Qian GQ, Yang NB, Ding F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020;113(7):474-481.
7. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1089-1098.
8. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):681-686.
9. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*. 2021;113:45-57.
10. Nader E, Nougier C, Boisson C, et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2022;97(3):283-292.
11. Rasyid A, Timan IS, Riyanto DL, et al. Coagulation and hemorheology profile of patient with stroke and COVID-19: A case series during second wave pandemic. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2022(Preprint):1-6.
12. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(4):281-286.

13. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020;26(4):450-452.
14. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):970-971.
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
16. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-1720.
18. Astuti I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):407-412.
19. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends in Immunology*. 2020;41(5):355-359.
20. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1548-1555.
21. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934-943.
22. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;506:145-148.
23. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-2973.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-847.

25. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-1026.
26. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020*: World Health Organization; 2020.
27. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1743-1746.
28. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Medicine*. 2020;46:1105-1108.
29. Joob B, Wiwanitkit V. Blood viscosity of COVID-19 patient: a preliminary report. *American journal of blood research*. 2021;11(1):93.
30. Nwose EU, Richards RS. Whole blood viscosity issue VIII: comparison of extrapolation method with diagnostic digital viscometer. *North American Journal of Medical Sciences*. 2011;3(7):333.
31. Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. Blood viscosity at the first clinical presentation in fatal and non-fatal COVID-19: an observation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211006779.
32. Baskurt O, Boynard M, Cokelet G, et al. International expert panel for standardization of hemorheological methods. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;42(2):75-97.
33. Baskurt O, Meiselman H. *Blood Rheology And Hemodynamics in Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. New York, NY, USA: Thieme Medical Publishers, Inc; 2003.
34. Rampling M, Meiselman H, Neu B, Baskurt O. Influence of cell-specific factors on red blood cell aggregation. *Biorheology*. 2004;41(2):91-112.
35. Raj JU, Anderson J. Erythrocyte deformability and lung segmental vascular resistance: effect of hematocrit. *Journal of Applied Physiology*. 1991;70(3):1386-1392.
36. Simchon S, Jan KM, Chien S. Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1987;253(4):H898-H903.
37. Renoux C, Fort R, Nader E, et al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *British Journal of Haematology*. 2021;192(4):e108-e111.

38. Xing Y, Yang W, Jin Y, Wang C, Guan X. D-dimer daily continuous tendency predicts the short-term prognosis for COVID-19 independently: A retrospective study from Northeast China. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2021;79(2):269-277.
39. Jung F, Mrowietz C, Hiebl B, Franke R, Pindur G, Sternitzky R. Influence of rheological parameters on the velocity of erythrocytes passing nailfold capillaries in humans. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011;48(1-3):129-139.
40. Srihirun S, Sriwantana T, Srichatrapimuk S, et al. Increased platelet activation and lower platelet-monocyte aggregates in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Plos one*. 2023;18(3):e0282785.