

# COVID-19 TANILI HASTALARDA LABORATUAR BULGULARI

Prof. Dr. Şahbettin SELEK, Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye*

## 1-HEMATOLOJİK PARAMETRELER

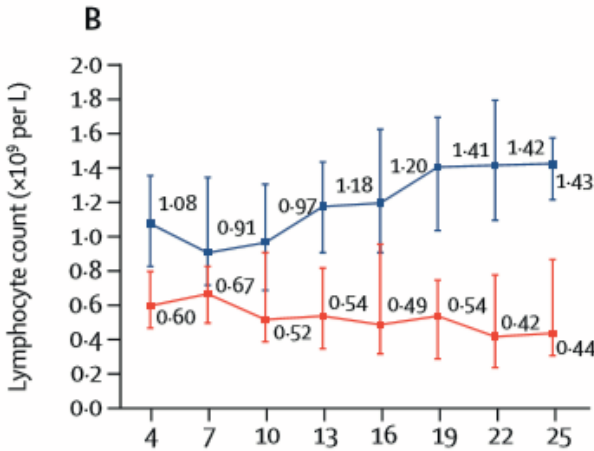
### LENFOPENİ

Lenfositler Lökositlerin bir alt kümesi olup toplam lökositlerin yaklaşık %20-40 kadarını oluştururlar. Yetişkin insanlarda lenfosit sayısı 1000-4800/uL arasında Çocuklarda ise bu sayı 3000-9500/uL arasında değişir. Lenfopeni ise total lenfosit sayısının yetişkinlerde 1000/uL altına çocuklarda ise 3000/uL altına düşmesi olarak bilinir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Virüse karşı aşırı bir tepki ve bu tepki sonucunda oluşan sitokinlerin T-hücrelerini apoptoza uğrattığına bağlı olarak lenfopeninin meydana geldiğine inanılmaktadır(1). Yapılan bir çalışmada RT-PCR ile tanı konmuş COVID-19 enfeksiyonu olan 41 yetişkin hastanın 26'sında (% 63) lenfopeni görülmüştür(2). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise hastalıktan ölen hastaların daha sık görülen bir özelliği olan lenfopeni geliştirdiğini belirtmiştir(3). Singapur'da 67 COVID-19 hastasını analiz ettiklerinde 600 /uL altında lenfosit sayısının yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabulü için öngörücü olduğunu belirtmişlerdir(4).

Çocuklarda lenfopeni çok daha az görülmektedir. Çin de yapılan bir araştırmada 66 olgunun meta-analizinde hastaların % 3'ünde lenfopeni saptamıştır. Bu, lenfopeninin çocuklarda çok daha yaygın olduğu SARS gibi diğer benzer viral enfeksiyonların aksine COVID-19'da daha az görüldüğünü göstermektedir(5).

Şiddetli hastalığı olan hastalarda, hem CD4 hem de CD8' Lenfositlerde bir azalma gözlenmiştir(6). COVID-19 ile sağkalımın virüs tarafından öldürülen lenfositlerin yenilenme yeteneğine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür(7). Bu nedenle, lenfosit sayısı, özellikle CD4, şiddet ve prognozun klinik bir öngörücüsü olarak hizmet edebilir

Lenfopeni ile başvuran COVID-19 hastalarının yüzdesinde bazı coğrafi değişkenlikler olduğu görülmektedir. Görünen viral genomik mutasyonlar nedeniyle, pandemi diğer ülkelere genişledikçe virüse karşı immünolojik yanıtın değişmesi mümkün olabilmektedir. Başka bir olasılık, hastaların testlerinin tek tip olmamasına bağlı olarak lenfopeni derecesinin değişebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, bu sorunlar için raporlanan verilerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi önerilir.



## LÖKOSİTOZ

Yetişkinlerde normal lökosit sayısı 4000-11000/uL arasındadır ve yaklaşık %60' nı nötrofiller oluşturmaktadır. Lökositoz; Nötrofili, lenfositoz veya her ikisini temsil edip etmediğine bakılmaksızın, COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların çok azında görülür. Görüldüğünde ise bakteriyel enfeksiyon veya süperenfeksiyonun habercisi olarak bilinmektedir. Yapılan bir araştırmanın meta-analizinde

lökositozun hafif hastalığı ve orta hastalığı olanlarda daha az, şiddetli hastalığı olanlarda ise daha fazla tespit edildiğini göstermiştir(1). Bu nedenle, ciddi hastalığı olan hastalarda, Lökositlerde önemli bir artış, klinik kötüleşmeyi ve kötü sonuçların artma riskini gösterebilir. Yapılan çalışmalar, lenfositler, monositler ve eozinofiller için azalan eğilimler gözlemlendiğinden, Lökositlerdeki artışın yüksek nötrofiller tarafından yönlendirildiğini göstermektedir(8).

Bununla birlikte WBC\*LYM(Beyaz kan hücresi sayımı ile lenfosit çarpımı) da klinisyenler için bir yol gösterici parametre olarak kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada COVID-19 tanı değerini arttırmak için, LYM ve WBC'nin çarpım parametresi hesaplanmış. WBC \* LYM için duyarlılık (% 73,40) ve özgüllük (% 63,36) olarak tespit edilmiştir. Özetle, bu çalışmada COVID-19 ile enfekte olan hastalarda COVID-19-negatif hastalara kıyasla azalmış WBC \* LYM görülmüştür. WBC \* LYM, klinisyenlere COVID-19 RT-PCR sonuçlarını bekleyen şüpheli hastalarla ilk temaslarında yardımcı olmak için ek bir parametre olarak kullanılabilir denilmektedir(9).

## NÖTROFİLİ

Lökositlerin önemli bir kısmını oluşturan Nötrofillerin normal aralığı, yetişkin ve çocuklarda yaşa göre değişiklik gösterir. Nötrofil sayısı normal şartlarda yetişkinlerde 1500-8000/uL; çocuklarda 1000-8000/uL arasındadır. Nötrofili ise nötrofilik komponentin artmasıdır. Mevcut veriler nötrofilinin COVID-19 ve SARS gibi enfeksiyonlarda önemli bir patogenetik rolü olan sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar durumun bir ifadesi olduğunu göstermektedir(2, 10-12).

COVID-19 lu hastalarda hastaneye yatış sırasından başlamak üzere, Hiposegmentli çekirdeklerden apoptoza kadar değişen, sitoplazmik ve nükleer morfolojik anomalili nötrofillere rastlamak mümkündür, Bu durumun muhtemelen sitokin fırtınası ile oluşan hiperinflamatuvar durumla ilişkili olduğu tanımlanmıştır.(13) Ayrıca Nötrofili üst üste binmiş bakteriyel enfeksiyonu da gösterebilir (1).

Son yıllarda, sepsis dahil olmak üzere bir dizi sistemik inflamasyon biyobelirteçleri, genişletilmiş Kansayımı (Hemogram) otoanalizörlerinin bir parçası veya araştırma modunda ölçülen parametreler olarak başlıca kan analizörlerinin raporlanabilir elemanları olarak kullanıma sunulmuştur. Bunlar arasında nötrofil CD64 ekspresyonu, nötrofil ve monositlerin ortalama hücre hacmi, immatür granülosit fraksiyonu, delta nötrofil indeksi ve monosit dağılım genişliği (MDW) bulunur. Bu parametrelerin birçoğunun, pandemide bu noktada veriler eksik olmasına rağmen, ikincil bakteriyel sepsis riski taşıyan hastaların tanımlanmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların neredeyse hepsinde, özellikle en kötü klinik semptomları olanlarda arttığı bildirilen MDW'dir(1). MDW verileri dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır, çünkü COVID-19 pozitif hastalarda reaktif lenfositlerin varlığı hatalı bir şekilde yüksek MDW ile sonuçlanabilir. Sistemik enflamasyonun derecesini değerlendirmek için nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı(14) ve monosit-lenfosit oranı gibi formüller kullanmak faydalı olabileceği bazı araştırmacılar tarafından söylenmektedir. Bu noktada çalışmalar eksik olsa da, bazı araştırmacılar şiddetli hastalığı olanlarda olmayanlara kıyasla Nötrofillerde bir artış olduğunu bildirmiştir (12).

## **TROMBOSİTOPENİ**

Trombositopeni, kritik hastalarda yaygın olarak görülür ve genellikle primer hematolojik etiyolojinin aksine, dissemine intravasküler koagülopatiye (DIC), ciddi organ bozukluğu veya fizyolojik dekompanseasyona işaret eder. COVID-19 hastalarında trombositopeninin mekanizması muhtemelen çok faktörlüdür. SARS'da viral enfeksiyon ve mekanik ventilasyon kombinasyonunun, akciğerde trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve trombozunu tetikleyerek endotel hasarı oluşturduğunu ve bunun da trombosit tüketimini arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Bunun yanı sıra akciğer tamamen olgun megakaryositlerden trombosit salınım alanı olabileceğinden, pulmoner kapiller yatakta bir azalma veya morfolojik değişiklik trombositlerin

bozulmasına yol açabilir. Koronavirüsler ayrıca anormal hematopoez ile sonuçlanan kemik iliği elemanlarını doğrudan enfekte edebilir veya kan hücrelerine karşı oto-immün yanıtı tetikleyebilir(15)

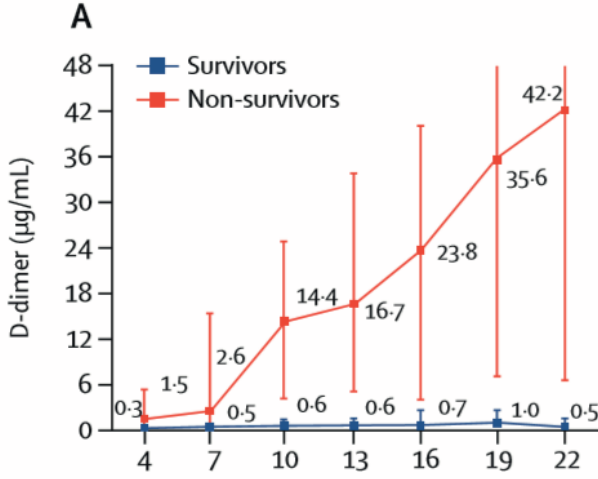
Trombositopeni, COVID-19 hastalarında ciddi hastalığın önemli bir göstergesidir. Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru (MODS), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS) II ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II gibi skorlama sistemlerinde trombositopeni ciddi hastalığın bir göstergesidir(22). Daha az şiddetli COVID-19 semptomu olan hastaların % 31.6'sında daha şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda trombositopeni % 57.7'ye kadar tanımlanmıştır (1). Bununla birlikte Ortalama trombosit hacmi ve retiküle trombosit sayısı gibi parametreler COVID-19 literatüründe pek bildirilmemiş olsa bile risk sınıflandırması ve klinik karar vermede yararlı olabilir(10).

## 2- KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ

Klinik biyokimya laboratuvarında kullanılan Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel protrombin zamanı (aPTT), fibrinojen ve D-Dimer en önemli koagülasyon parametreleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Şiddetli pnömoni hastalarının bazılarında viral sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve multiorgan yetmezliği gelişebilmektedir(16). Özellikle ekstrinsik pıhtılaşma yollarını değerlendirmek için kullanılan bir test olan protrombin zamanı (PT) ve D-dimer COVID-19'da hastalığın prognozu ve şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı göstergelerdir. Yapılan bir çalışmada 183 koronavirüs pnömonisi tanılı hastada 2 haftalık yatış süresince PT, aPTT, fibrinojen, ve D-Dimer art arda ölçülmüş ve hayatta olmayanlarda başvuruda sağ kalanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek D-dimer ve fibrin yıkım ürünü (FDP) seviyeleri, daha uzun PT ve aPTT görülmüştür(17). Toplam mortalite % 11.5 idi. Ayrıca, kritik hastalığı olan birçok hastada antifosfolipid antikorlarının koagülopati ve serebral enfarktüs gibi arteriyel ve venöz trombotik olaylar geliştirdiği bildirilmiştir(18). Bu anormal pıhtılaşma

sonuçlarının erken tanınması hastalık şiddetini öngörmek ve hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmek için faydalı olabilmektedir.

Bilindiği gibi D-Dimer; Çapraz bağlı fibrinin oluşumunun yıkılmasından kaynaklanır, pıhtılaşma ve fibrinolizis'in aktivasyonunu yansıtır(19). D-dimerin yükselmesi, COVID-19'lu hastada birkaç nedenden kaynaklanabilir. Birincisi, virüs enfeksiyonlarına genellikle agresif bir pro-enflamatuar yanıt ve bir anti-enflamatuar yanıtın yetersiz kontrolü eşlik eder(20). Bu durum endotel hücrelerinin işlev bozukluğuna neden olarak aşırı trombin oluşumuna neden olabilir. İkincisi, şiddetli COVID-19'da bulunan hipoksi, sadece kan viskozitesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörüne bağlı bir sinyal yolağı ile trombozu uyarır(21, 22). Üçüncüsü, hastaneye yatırılan hastalar, özellikle de COVID-19'lu ciddi hastalar, daha çok hiper pıhtılaşma veya tromboz için risk faktörleri olan yaşlılık, altta yatan durumlar, uzun süreli yatak istirahati, invaziv tedavi ve diğer sebeplere sahiptirler(23-25). Bu durum COVID-19'lu kritik hastanın akciğer küçük damarlarda oklüzyon ve mikro tromboz oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. 343 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için D-dimerin cut-off değeri,% 92.3 hassasiyet ve % 83.3 özgüllük ile 2.0 ug /ml olarak bulunmuştur(26). Diğer bir çalışmada yaşlılık, yüksek SOFA skoru ve 1 ug/mLden büyük D-dimer potansiyel risk faktörlerinin klinisyenlerin kötü prognozlu hastaları erken aşamada tanımlamasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir(27).



### 3-BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

#### CRP (C-REAKTİF PROTEİN)

CRP, beş eşit glikolize olmamış polipeptid alt ünitelerden oluşan disk şeklinde bir proteindir ve polisakkaridlere bağlanarak kompleman yolunu aktive eder(28). Karaciğerde sentezlenir. Birçok bakteri, mantar, protozoal parazitlerin polisakkaritlerine, serbest kalsiyum iyonları varlığında fosfotidilkolin moleküllerine ve nükleik asitlere; kalsiyum iyonlarının bulunmadığı ortamda histonlar gibi polikasyonik maddelere bağlanır. Enflamasyon ve özellikle enfeksiyon varlığında spesifik olmayan önemli bir korunma unsurudur. Ayrıca enflamasyonun neden olduğu doku yıkımı sonucunda ortaya çıkan ürünlere bağlanarak klasik yolla kompleman aktivasyonunu uyarır. CRP; miyokart enfarktüsü, stres, travma, enfeksiyon, enflamasyon, cerrahi ve neoplastik proliferasyonlarda plazma konsantrasyonu artan, duyarlılığı çok yüksek bir proteindir. Enflamasyona bağlı artış 6-12 saat içinde görülür ve 48 saat sonra maksimum düzeye çıkar. Diğer akut faz reaktanlarından önce artar, önce azalır. Enflamasyonun nedenini göstermez, enflamasyonun seyrinde kullanılır. Plazmada normal konsantrasyonu <5 mg/L'dir.

Daha yüksek değerleri akut veya kronik enflamasyonu gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar artmış serum CRP konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Duyarlılığı yüksek, deteksiyon limitleri düşük olan yöntemler kullanılarak ölçülen "high sensitive" CRP (hsCRP) değerlerinin yüksek olarak saptanması düşük dereceli kronik enflamasyon varlığını gösterir.

Özellikle ağır enfeksiyonu olan COVID-19 tanılı hastaların % 75-93'ünde arttığı görülmüştür.(3) Hastalarda kötüleşen enfeksiyon gelişip gelişmediğini değerlendirmek için mutlak lenfosit sayısı gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte izlenmelidir(5).

## **PROKALSİTONİN**

Prokalsitonin, yüksek duyarlılıklı bir biyobelirteç olarak bakteriyel sepsis tanısına yardımcı olur. Ağır olarak tiroid bezinin C-hücreleri ve daha düşük oranda akciğer ve bağırsak gibi diğer organların nöroendokrin dokusu tarafından sentezlendiğinden, kandaki normal prokalsitonin düzeyleri çok düşüktür. Sepsiste yüksek prokalsitonin seviyeleri görülebilir ve özellikle müdahale gerektiren septik şok ve organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir(29). Prokalsitoninin tiroid dışı kaynaklardan dolaşıma salınması, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın artan konsantrasyonları ile güçlendirilir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin sentezi, viral enfeksiyonlar sırasında konsantrasyonu artan interferon (INF) - $\gamma$  tarafından inhibe edilir. Bu nedenle, komplikasyonsuz COVID-19 enfeksiyonu olan bazı hastalarda prokalsitonin değerinin referans aralığında kalması şaşırtıcı değildir, bu nedenle prokalsitonin artışı, ciddi hastalık formu geliştirenlerde bakteriyel koenfeksiyonu yansıtır ve böylece klinik tabloyu karmaşıklığa katkıda bulunur(2). Beklendiği gibi, yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda sıklıkla prokalsitonin yükselmesi görülür(3). Bakteriyel koenfeksiyon ve ciddi hastalık ile ilişkisi nedeniyle, özellikle Yoğun



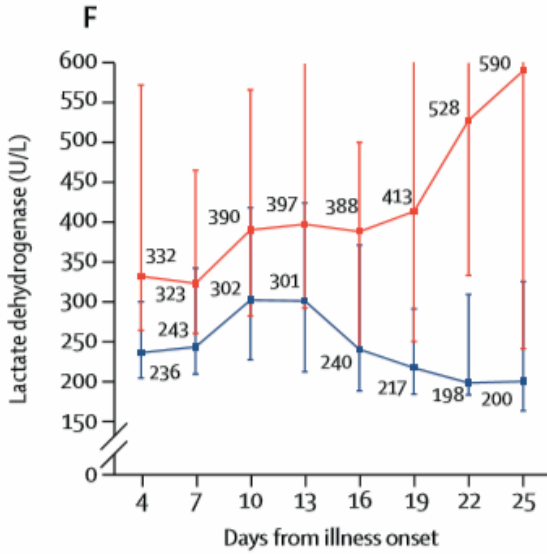
bakım ünitesi hastalarında prokalsitonin düzeylerinin seri olarak test edilmesi önerilmektedir(5, 30).

## LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH)

Laktat dehidrojenaz (LDH); kalp, karaciğer, kaslar, böbrekler, akciğerler ve kemik iliği hücreleri dahil olmak üzere hemen hemen tüm insan hücrelerinde eksprese edilen ve piruvatın laktat üretimini katalize eden bir enzimdir. LDH aktivitesi vücudun tüm hücrelerinde bulunmakta olup sitoplazmada bulunan aktivitesi değişmez. Farklı dokulardaki enzim aktivitesi; serum aktivitesinden yaklaşık 1500-5000 kat daha fazladır. Bundan dolayı hasarlanmış bir dokudan enzimin sızması serum aktivitesinde belirgin bir artışa neden olur. Farklı dokularda farklı izoenzimler bulunur. LDH izoenzimlerinin elektroforez yöntemi ile ayrıştırılması sonucunda LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri kalp, böbrek ve eritrositlerde baskın olarak bulunur. LDH-4 ve LDH-5 karaciğer ve iskelet kaslarında belirgin olarak bulunmaktadır. Orta mobiliteli LDH izoenzimleri; iç salgı bezleri, dalak, akciğerler, lenf nodülleri, trombositler ve gebe olmayan kadınların uterus kasları gibi birçok dokuda tanımlanmıştır. LDH aktivitesi erişkinlerde 125-220 U/L arasında değişmektedir. LDH referans aralıkları çocuklarda başlangıçta yüksek olup çocukluk dönemi boyunca kademeli bir azalma göstermektedir. Miyokard infarktüsü, hemolitik anemi, megaloblastik anemi, karaciğer hastalıkları, progresif müsküler distrofi hastalarda LDH artışı gözlenir. Non-Hodgkin lenfoma ve lösemi takibinde kullanılır. Pulmoner embolisi olan hastalarda görülen LDH aktivite artışı bazen gizli bir embolinin varlığını gösterebilir. Emboli sonucu görülen trombosit parçalanması sebebiyle serum LDH-3 aktivitesi artar.

Yüksek serum LDH, normalde LDH eksprese eden sayısız hücre tipine verilen hasarın ardından tanımlanabilir. Fan ve arkadaşları, Singapur'daki COVID-19 hasta serilerinde mutlak lenfosit sayısını ve LDH'yi Yoğun bakım ünitesi ve Yoğun bakım ünitesi olmayan hastalar arasında ayırım yapmak için kullanılabilecek bir parametre olarak

tanımladılar(4). Huang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 140 COVID-19 hastası (13 şiddetli hastalığı olan) yoğun bakım yatışının önemli belirleyicileri arasında ALT (1,8 kat artmış), total bilirubin (1,3 kat artmış), LDH (Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların % 25'inde değerleri 1.4 kat artmış) olduğunu gözlemladiler(2). Tahmin edileceği gibi Yoğun bakım ünitesinde COVID-19 hastalarında LDH yüksekliği yaygındır ve kötü prognozu gösterir.



### **ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ(AST) ve ALANİN AMİNOTRANSFERAZ(ALT)**

Aspartat aminotransferaz(AST) ve Alanin aminotransferaz(ALT); aminotransferazların bir örneği olup klinik açıdan önemlidir. ALT; alanin amino grubunu  $\alpha$ -ketoglutarata aktarır ve sonuçta pirüvat ve glutamat oluşur. AST; amino gruplarını glutamattan oksaloasetata transfer eder ve oluşan aspartat bir azot kaynağı olarak üre döngüsüne girer. Bunlar B6 bağımlıdır ve çift yönlü reaksiyonlardır. AST; başlıca kalp, karaciğer, iskelet kasları ve böbreklerde bulunur. ALT ise primer olarak karaciğer ve böbreklerde daha az oranda ise kalp ve iskelet kaslarında bulunur. ALT özellikle sitoplazmik bir enzim iken AST ise

hem sitoplazmik hem de mitokondriyal formda hücrelerde bulunur. AST aktivitesi referans aralıkları için üst sınır 35 U/L olarak belirlenmiştir. AST cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermez. Buna karşılık ALT aktivitesi kadın ve erkeklerde farklılık gösterir. ALT aktivite referans aralık üst sınırı erkeklerde 60 U/L kadınlarda 42 U/L'dir. ALT aktivitesi 3 yaşından küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda erişkin değerlerinin 2 katı kadardır. Viral hepatit ve hepatik nekroz ile beraber seyreden karaciğer hastalıklarında klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce ALT ve AST gibi aminotransferaz enzimlerinin kandaki aktivitesinde artış görülür. Enzim aktivitelerinde karaciğer hastalıklarında normal referans aralıklarının 100 katına kadar varan artışlar saptanmasına rağmen genellikle 10-40 kat aktivite artışı sık karşılaşılan bir durumdur. Enfeksiyöz hepatit, toksik hepatit, kronik karaciğer hastalığı, primer veya metastatik karsinomu olan hastalarda bu enzimlerde artış gözlenmektedir. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, antibiyotik kullanımı, antiepileptik ilaçlar, statin veya opiat grubu ilaçlar ile yapılan tedaviler sonucunda hafif veya orta dereceli artış görülebilmektedir. Miyokard infarktüsü geçiren hastaların %97'sinde AST aktivitesi 6-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 18-24 saatte maksimum değere ulaşır, ALT aktivitesi kalp kasında düşük olduğundan normal veya hafif artmıştır.

COVID-19 tanılı hastalarda karaciğer hasarına bağlı olarak artış göstermektedir. Diğer birçok biyokimyasal belirteç gibi, şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında artmış düzeyde bulunmuştur ve bu nedenle Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların izlenmesinde yararlı parametrelerdir(1, 3, 4). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan 138 hastada (ciddi hastalığı olan 33) bazı laboratuvar parametresinin davranışını hastanede yatışları boyunca incelediler. Yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken hastalarda daha yüksek LDH (2.1 kat), alanin aminotransferaz (ALT) (1.5 kat), aspartat aminotransferaz (AST) (1.8 kat), total bilirubin (1.2 kat) değerlerinin olduğunu gözlemlediler(31).

## **BİLİRUBİN**

Hem katabolizmasının bir parçası olan bilirubin, hepatositlerde konjuge edilir ve safraya verilir. Artan serum bilirubin, karaciğer ve safra yollarındaki bir takım bozukluklarda tanımlanmıştır. Artmış total bilirubin seviyelerinin, yoğun bakım ünitesine yatacak olan hastaları hafif- şiddetli COVID-19 hastalarından ayırt etmek için kullanılabilir(1, 3).

## **KREATİNİN**

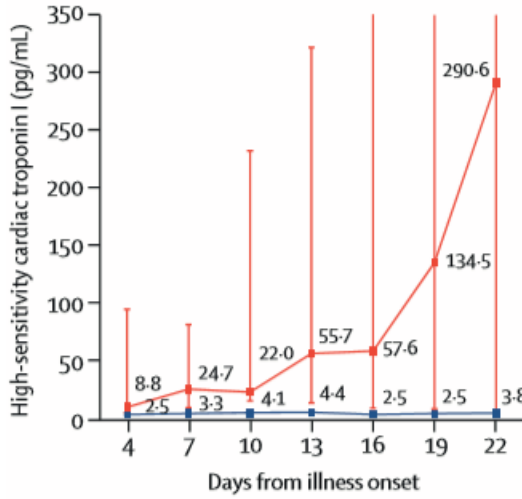
Serum kreatinin, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yararlı bir parametredir. Karaciğerdeki protein metabolizmasının ve böbrek tarafından atılımın bir ürünü olarak sabit bir oranda üretilir. Artan seviyeler glomerüler filtrasyon hızının düştüğünü gösterebilir. Şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında artmış kreatinin, daha hafif özelliklere sahip olanlara göre daha sık görülmektedir. Kan üre azotu ve kreatininde kombine artışlar daha kötü prognoza sahip olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(3).

## **TROPONİN**

Troponinler troponin C, I ve T olmak üzere 3 alt birimden oluşur. Bu alt birimlerinin oluşturduğu kompleks; aktin-miyozin etkileşimlerini ve böylelikle kas kasılmasını düzenler. Troponin C kalbe spesifik olmayıp kalsiyum bağlar ve kasılmayı başlatır. Troponin T tropomiyozine bağlanır, troponin I ise aktomiyozin ATPaz'ı inhibe ederek aktin-miyozin etkileşimini engeller. Kardiyak troponinler I ve T farklı genler tarafından kodlanan farklı aminoasit dizilerine sahip olup, diğer iskelet kası hücrelerinde bulunan troponinlerden farklılık gösterirler. Miyokard hasarını takiben kanda troponinin değişik formları bulunabilir.(Troponin C, I, T kompleksi, Troponin C ve I kompleksi, Serbest Troponin I)

Kardiyak spesifik troponinlerin (troponin I ve troponin C) serum düzeylerinin artması, miyokard enfarktüsü ve akut koroner sendrom

tanısında temeldir. Artık altta yatan kardiyovasküler hastalığın COVID-19 hastalarında ciddi hastalık için önemli bir gösterge olduğu bilinmektedir. Mevcut literatürlerin metaanalizine dayanarak, hipertansiyonu ve diğer kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastaların, ortaya çıkan miyokard hasarını değerlendirmek için kardiyak troponin seviyesini takip etmek gerektiği sonucuna varılmıştır(32).



## ALBÜMİN

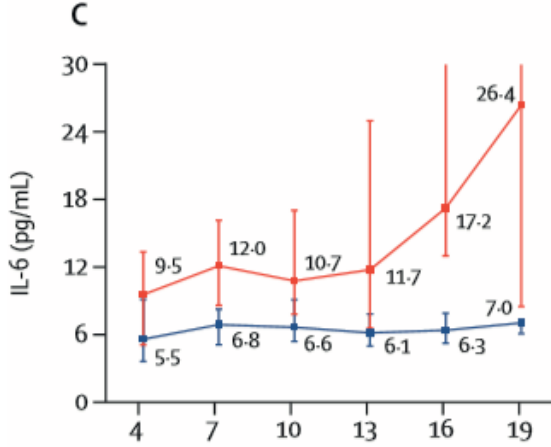
Albümin normal koşullarda intrauterin hayat ortalarından ölüme kadar insan plazmasında en yüksek konsantrasyonda bulunan plazma proteinidir. Plazmadaki total protein miktarının 2/3'ünü oluşturur. Globüler yapıda oldukça küçük bir proteindir. Bu özellikleri nedeniyle serebrospinal sıvı, intertisyel sıvı, idrar, gebelikte amniyon sıvısı gibi çoğu ekstravasküler vücut sıvısının da ana bileşenini oluşturur. Fizyolojik pH'da molekül başına negatif yük taşıması albüminin çözünürlüğünün nedenini oluşturur. Albümin esas olarak karaciğer parankim hücrelerinde sentezlenmekte olup sentez hızı, başlıca kolloidal osmotik basınç ve protein alımı ile kontrol edilmektedir. Albüminin organizmadaki esas fonksiyonu vasküler ve ekstravasküler aralıktaki kolloidal basıncın düzenlenmesi ve devamlılığını sağlamak, ligandları

taşımak ve depolamak ve endojen aminoasitler için kaynak görevi yapmaktır. Albümin ayrıca plazmanın antioksidan aktivitesinin önemli bir komponentidir. Negatif akut faz reaktanıdır. Enflamatuar sitokinler olan TNF $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin arttığı durumlarda albümin düşer. Albümin miktarındaki azalma; sentezin azalması, katabolizmanın artmasına veya her ikisine de bağlı olabilir. Sentez azalması genetik (analbuminemi) veya kazanılmış (enflamasyona bağlı) sebeplerle ortaya çıkabilir. Kontrolsüz Diyabetes Mellitus, tirotoksikoz, cerrahi travmalar ve uzamış ateşli hastalıklarda albümin yıkımının artışına bağlı olarak hipoalbuminemi görülebilir. COVID-19 tanılı hastalarda enflamatuar sitokinlerle sentezi baskılanır. Bu nedenle COVID-19 hastalarında düşük serum albümini kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(3).

### **İNTERLÖKİNLER( IL-6, IL-10)**

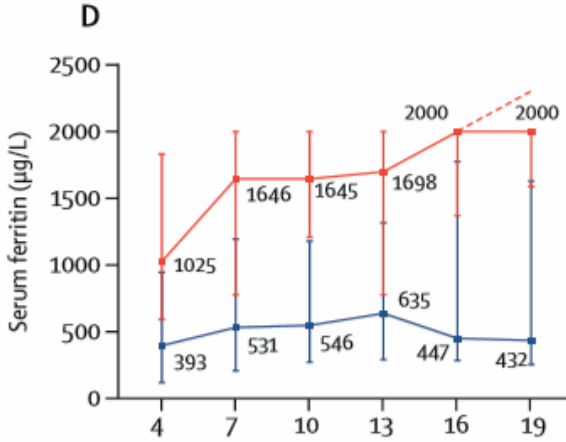
Hızlı hastalık ilerlemesinin altında yatan olası mekanizmalardan birinin sitokin fırtınası olduğu ileri sürülmüştür. Sitokinler immünolojik ve enflamatuar yanıtların düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir. Bunlar arasında makrofajlar tarafından sentez edilen endojen pirojen olan IL-6, pleiotropik etkileri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. IL-1 ve IL-6 karaciğerde akut faz proteinlerini artırır. IL-6 kortizol salgılanmasının kuvvetli bir uyarıcıdır, stres yanıtını şiddetlendirir ve insülin direncine katkıda bulunur. Solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalarda IL-6 düzeylerinde bir artış gözlenmiştir. IL-6 gen transkripsiyonunu etkiler; Özellikle birçok sitokin, kemokin, büyüme faktörü ve hücre adezyon moleküllerinin gen ekspresyonlarını kontrol eden NF- $\kappa$ B IL-6'nın hedefleri arasındadır. Yüksek derecede patojenik COVID-19'un hızlı virüs replikasyonu ve alt solunum yollarını enfekte etme eğilimi ile ilişkili olduğu ve şiddetli solunum sıkıntısının artmış olması IL-6'nın neden olduğu görülmektedir. Bu durum COVID-19 ile enfekte hastalarda dolaşımdaki IL-6 seviyelerinin seri ölçümünün önemli olabileceğini düşündürmektedir(33). Ek olarak, hastalığın ciddi seyrettiği hastalarda yüksek IL-10 düzeyleri gözlenmiştir. Bu hastalarda IL-10 yüksekliğinin ikincil enfeksiyondan (% 50) ve sepsisten (% 100)

sorumlu olan telafi edici antienflamatuar yanıt kaynaklı olabileceği düşünülmektedir(8, 34).



## FERRİTİN

Ferritin, demir depo proteinidir. Demir, RES ve en çok iskelet kaslarında olmak üzere diğer bütün dokularda ferritin şeklinde depolanır. Ferritin yaklaşık %23 oranında demir içerir ve metabolik gereksinimler için demir temin edilebilen hızlı bir kaynaktır. Yapısında bulunan demir miktarı sabit değildir. Normal koşullarda plazmada çok düşük konsantrasyonda ferritin bulunur, demir fazlalığı olduğunda konsantrasyonu artar. Karaciğer hasarında plazmaya yüksek miktarda salınır. COVID-19 tanılı hastalarda serum ferritin artışı, şiddetli hastalık için bir prognostik belirteç olarak görülmüştür(8).



#### 4-İDRAR PARAMETRELERİ

192

COVID-19'un şiddetini tahmin etmede idrar testinin yerini belirlemek için yapılan çalışma sayısı çok azdır. Yapılan bir çalışmada COVID-19'un farklı şiddetleri arasındaki idrarda glukoz ve protein pozitiflikleri oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Şiddetli COVID-19 olan kişilerde idrar glukoz ve protein pozitif oranları, orta COVID-19 olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p < 0.05$ ). Keton, kırmızı kan hücre sayısı (RBC) ve beyaz kan hücre sayısındaki (WBC) farklılıklar, COVID-19'un farklı şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p > 0.05$ ) (35). Bu koşullar altında, idrar biyokimyasal parametreleri COVID-19'un tanısından ziyade COVID-19'lu hastalarda dinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği kanaati oluşturmaktadır.

##### Özet Tablo

LABORATUAR PARAMETRESİ	KLİNİK ÖNEMİ
Lenfopeni	Azalmış immünolojik yanıt
Lökositoz	Bakteriyel süperenfeksiyon



**Özet Tablo**

<b>LABORATUAR PARAMETRESİ</b>	<b>KLİNİK ÖNEMİ</b>
Nötrofili	Bakteriyel süperenfeksiyon
Artan MDW değeri	Şiddetli viral enfeksiyon/Viral sepsis
Trombositopeni	Tüketim koagülopati
Artmış CRP değeri	Enfeksiyon/Viremi/Viral Sepsis
Artmış Prokalsitonin değeri	Bakteriyel süperenfeksiyon
Artan LDH değeri	Akciğer hasarı veya yaygın organ hasarı
Artan ALT,AST,Bilirubin değeri	Karaciğer hasarı
Artan Kreatinin değeri	Böbrek hasarı
Artan Troponin değeri	Kardiyak hasar
Albumin azalması	Karaciğer fonksiyonunda bozulma
PT uzaması, D-Dimer artışı	Koagülopati

## KAYNAKLAR

1. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
2. 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 (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
3. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
4. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*. 2020.
5. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
6. He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2005;9(6):323-30.
7. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(4):e24.
8. 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. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
9. Zhang C, Zhang L, Chen X, Zhang H, Fei Y. Decreased "WBC\*LYM" was observed in SARS-CoV-2-infected patients from a fever clinic in Wuhan. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
10. 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 (London, England)*. 2020;395(10223):507-13.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1033-4.
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

13. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *American journal of hematology*.n/a(n/a).
14. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*. 2020.
15. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;506:145-8.
16. 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 : JTH*. 2020;18(4):844-7.
17. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1233-4.
18. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):e38.
19. Zhang L, Long Y, Xiao H, Yang J, Toulon P, Zhang Z. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *International journal of laboratory hematology*. 2018.
20. Wong JP, Viswanathan S, Wang M, Sun LQ, Clark GC, D'Elia RV. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future medicinal chemistry*. 2017;9(2):169-78.
21. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*. 2019;181:77-83.
22. 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. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1094-9.
23. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Internal medicine journal*. 2007;37(9):607-13.
24. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(11):2450-7.
25. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105 Suppl 1:S43-54.

26. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020.
27. 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
28. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. 2006;440(7088):1217-21.
29. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(4):263-73.
30. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;505:190-1.
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
32. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020.
33. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020.
34. 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 (London, England)*. 2020;395(10229):1054-62.
35. Liu R, Ma Q, Han H, Su H, Liu F, Wu K, et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.