



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ÜMRANIYE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 İLİŞKİLİ SİTOPENİNİN İRDELENMESİ

Dr. Berfin Akdeniz Zengin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2022



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
ÜMRANIYE
EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

COVID-19 İLİşKİLİ SİTOPENİNİN İRDELENMESİ

Dr. Berfin Akdeniz Zengin

Prof. Dr. Sema Basat

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve yardımları ile destek olan klinik şefim Prof. Dr. Sema Uçak Basat' a; klinik tecrübelerini ve deneyimlerini bizimle paylaşan dahiliye ve yan dal uzmanlarımıza; kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitime katkısı olan değerli klinik şeflerine; birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli asistan doktor arkadaşlarıma; kliniğimizin çok değerli hemşireleri ve personellerine; maddi ve manevi her türlü desteğini bana hissettiren, her zaman yanımda olan değerli aileme ve eşim Ahmet Zengin' e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Berfin Akdeniz Zengin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER.....	vi
ABSTRACT and KEYWORDS.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 Coronaviridae.....	1
2.2 Covid-19.....	2
2.2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2.2 Patofizyoloji.....	3
2.2.3 Tanı.....	4
2.2.4 Klinik Bulgular.....	5
2.2.5 Laboratuvar Bulgular.....	6
2.2.6 Tedavi.....	7
2.2.7 Komplikasyonlar.....	9
2.3 Trombositopeni.....	10
2.4 İmmun Trombositopeni.....	11
2.4.1 Epidemiyoloji.....	12
2.4.2 Patogenez.....	13
2.4.3 Klinik.....	14
2.4.4 Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	14
2.4.5 Tedavi.....	15
2.4.5.1 Kortikosteroidler.....	17
2.4.5.2 İntravenöz İmmunglobulin (İVİG).....	17
2.4.5.3 Trombopoetin Reseptör Agonistleri (TPO-RA).....	18
2.5 Covid-19 ve Sitopeniler.....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4.BULGULAR.....	21
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	55

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Trombositopeni nedenleri.....	11
Tablo 2. Sekonder İTP nedenleri.....	12
Tablo 3. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar.....	15
Tablo 4. Tedavi yanıtı değerlendirilmesi için kullanılan kriterler ve terminolojik tanımları.....	16
Tablo 5. Parametrelerin dağılımı ve yüzdesi.....	21
Tablo 6. Covid-19 trombositopeni arası gün sayısı ile Covid-19 şiddeti arasındaki ilişki.....	24
Tablo 7. Trombositopeni gelişme hızı, Covid-19 şiddeti durumu ve Covid-19 tedavisi grupları arasında trombositopeni şiddetinin dağılımı.....	26
Tablo 8. Covid-19 şiddeti durumu, trombositopeni gelişme hızı ve Covid-19 tedavisi grupları arasında trombositopeni tedavi ihtiyacı dağılımı.....	28
Tablo 9. Hastaların laboratuvar parametrelerinin cut-off değerlerine göre gruplandırılması ve gruplar arasındaki farklılığın p değerleri.....	30
Tablo 10. Hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerine göre gruplandırılması ve gruplar arasındaki farklılığın p değerleri.....	32
Tablo 11. Covid-19 şiddeti durumu, lenfopeni gelişme hızı, Covid-19 tedavisi ve yaş grupları arasında lenfopeni varlığı.....	33
Tablo 12. Normallik dağılımı olan parametrelerin korelasyon analizi.....	35
Tablo 13. Normallik dağılımı olmayan parametrelerin korelasyon analizi.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. DSÖ klinik ilerleme ölçeği.....	6
Şekil 2. Yaş ve cinsiyete göre İTP insidansı.....	13
Şekil 3. Covid-19 trombositopeni arası gün sayısı ile enfeksiyon şiddeti karşılaştırması grafiği.....	25
Şekil 4. Platelet düzeyi ile PCR pozitif iken bakılan parametreler arasında yapılan korelasyon analizi saçılım grafiği.....	36
Şekil 5. Korelasyon analizinde B-tipi natriüretik peptid(BNP), dimer, hemoglobin, demir, ferritin, CRP saçılım grafikleri.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

aPTT:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS:	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ALT:	Alanin aminotransferaz
AT-2:	Anjiotensin 2
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BNP:	B-tipi natriüretik peptid
CDC:	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, Centers for Disease Control and Prevention
CMV:	Sitomegalovirüs
CoV:	Coronavirus
Covid-19:	Coronavirüs Hastalığı
CRP:	C reaktif protein
DİC:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FDA:	Gıda ve ilaç idaresi, Food and Drug Administration
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
HCoV:	İnsan Koronavirüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HIV:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLH:	Hemofagositik Lenfhistiositoz
İTP:	İmmün Trombositopenik Purpura
İVİG:	İntravenöz İmmunglobulin
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MERS-CoV:	Ortadoğu Solunum Sendromu Coronavirus
PT:	Protrombin Zamanı
RNA:	Ribonükleik Asit
RT-PCR:	Real-time Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV-1:	Şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs-1
SARS-CoV-2:	Şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs-2
TPO-RA:	Trombopoetin Reseptör Agonistleri
TSH:	Tiroid uyarıcı hormon
VZV:	Varicella zoster virüsü

ÖZET

Amaç: Covid-19'un hematolojik yan etkilerinden en sık karşılaşılan sitopeniler olmakla beraber, post covid dönemdeki gecikmiş faz trombositopeni ve kalıcı lenfopeni ile ilgili çalışmalar literatürde çok az görülmektedir. Bu tez çalışmamızda Covid-19 geçirmiş olan hastalarda post covid dönemde saptanan sitopenilerin klinik özelliklerini , tedavi ihtiyacını ve tedavisinde kullanılan ajanlara klinik yanıtı ortaya çıkararak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızı prospektif, tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarladık. Kasım 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğinde sitopeni saptanan özgeçmişinde Covid-19 öyküsü olan ve takipleri sırasında sitopeni gelişen 29 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sitopeni ayırıcı tanı ve tetkik açısından ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri yapıldı. Hastaların özgeçmişinde geçirmiş oldukları Covid-19' a ilişkin incelemeler yapıldı. Trombositopeni tedavi ihtiyacı Türk Hematoloji Derneği İTP Ulusal tedavi kılavuzuna göre belirlenerek sırasıyla steroid, İVİG, eltrombopag basamaklı tedavi verildi ve tedavi yanıtları kayıt edildi. Veriler SPSS programına kayıt edildi. Bu veriler ışığında sitopeni şiddetini,tedavi ihtiyacını ve gelişme sürecini etkileyen Covid-19 özellikleri değerlendirildi. Trombositopeni tedavisinde kullanılan ajanlara klinik yanıt değerlendirildi. Lenfopeni gelişen hastaların geçirmiş oldukları Covid-19 hastalık başlangıcı, şiddeti, tedavi alma durumu ve lenfopeni gelişim süresi kayıt edildi. Bu veriler ışığında Covid-19 sonrası görülen uzamış lenfopeninin özellikleri değerlendirildi. Verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) mac version 20 yazılım programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 29 hasta dahil edildi, bunların %62.1' inde trombositopeni Covid-19 teşhisinin 3. haftasından sonra meydana geldi. Covid-19 klinik ilerleme ölçeğine göre; şiddetli enfeksiyon geçiren hastalarda trombositopeninin büyük oranda erken dönemde, hafif enfeksiyon geçiren hastalarda ise büyük oranda trombositopeninin geç dönemde geliştiğini tespit ettik. İstatistiksel olarak da Covid-19 şiddeti 0-3 arasında olan grup ile 6-10 arasında olan grup arasında Covid-19 trombositopeni arası gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

(p=0.019). İTP tedavisinde steroide yanıtıız olup IVIG ihtiyacı vakalar %3.4(1) , steroid ve IVIG yanıtıız olup eltrombopag verilen vakalar %6.9(2), spontan iyileşen vakalar %41.4(12) olarak tespit edildi. Lenfopeni gelişen hastalarımızın Covid-19 lenfopeni arası medyan değeri 23 gün olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda Covid-19' a sekonder İTP' nin semptomların ilk haftasından sonra ortaya çıkabileceğini ve gecikebileceğini tespit ettik. Bu nedenle klinisyenler özellikle semptomların başlamasından sonraki 3 ve 4. haftalarda gecikmiş faz trombositopeniye dikkat etmelidir. Covid-19 enfeksiyonunu şiddetli geçirmiş olan vakalarda, daha erken dönemde İTP geliştiğini tespit ettik. Bu nedenle klinisyenlerin şiddetli enfeksiyon geçiren hastalarda daha erken dönemde trombositopeniye dikkat etmesi gerekmektedir. Tedavi ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoidler, IVIG ve eltrombopag ile standart tedavi çoğu durumda iyi bir yanıt elde etmede etkili oldu. Covid-19'a ikincil, post covid dönemde görülen uzamış lenfopeninin spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır, izlemde 3 ve 4. haftalarda kalıcı lenfopeni açısından klinisyenlerin dikkatli olması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2 pandemisi , Covid-19 ilişkili sitopeni

ABSTRACT

Purpose: Although being among the most common hematological side effects of Covid-19, there aren't many studies on delayed phase thrombocytopenia and persistent lymphopenia in the post-covid period. This thesis study aims to contribute to the literature by looking into the clinical features, the need for treatment and the clinical response to the agents used in the treatment of new-onset cytopenias detected in the post-covid period in patients with Covid-19.

Methods: This study has been designed as a prospective and descriptive study. 29 patients who had a history of Covid-19 and had been diagnosed with cytopenia during their follow-up visits in the internal medicine outpatient clinics of University of Health Sciences Ümraniye Research and Training Hospital between November 2021 and February 2022 have been included in this study. A detailed medical history, physical examination and laboratory tests were performed for the purpose of differential diagnosis of cytopenia. A thorough inquiry has been performed regarding their history of Covid-19.

The need for treatment of thrombocytopenia has been determined according to the ITP national treatment guide of Turkish Society of Hematology and a multi-step treatment of steroids, IVIG and Eltrombopag has been applied; recording the treatment responses. Statistical analysis was performed using SPSS, evaluating the features of Covid-19 which affect the course and severity of cytopenia and the need for treatment. The clinical response to the agents used in thrombocytopenia treatment has also been looked into. Data regarding the onset, severity and treatment of Covid-19 as well as the timing of lymphopenia onset in patients with lymphopenia has been analyzed. The characteristics of persistent lymphopenia following Covid-19 have been examined using the aforesaid data.

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Mac version 20 has been used for data analysis and the level of statistical significance has been defined as 0.05.

Results: In 62.1% (18) of the 29 patients included in this study, thrombocytopenia has occurred after the third week of Covid-19 diagnosis/onset of Covid-19 symptoms. Using to the Covid-19 WHO Clinical Progression Scale; we concluded that thrombocytopenia usually has an early onset in patients with severe disease, and a late onset in patients with mild disease. A statistically significant difference has been

defined regarding the period between Covid-19 and thrombocytopenia onset when comparing the two groups with Covid-19 severity score of 0-3 and 6-10 ($p=0.019$). Regarding the treatment of ITP; 3.4% (1) of the patients were unresponsive to corticosteroid therapy and in need of IVIG, 6.9%(2) were unresponsive to corticosteroids and IVIG and received eltrombopag, while in 41.4%(12) of the patients thrombocytopenia resolved spontaneously. The median duration between Covid-19 and lymphopenia onset in patients who developed lymphopenia has been defined as 23 days.

Conclusion: This study has concluded that the symptoms of ITP secondary to Covid-19 may appear following the first week and may delay. For this reason, clinicians should be alert for delayed-phase thrombocytopenia, especially during the third and fourth weeks following the onset of symptoms. Since ITP occurs relatively earlier in patients with severe Covid-19 infection history, clinicians should look into thrombocytopenia earlier than expected while managing patients with severe Covid-19 infection.

The standart treatment regimen combining glucocorticoids, IVIG and eltrombopag has been associated with an adequate response in patients with need of treatment. There is no known spesific treatment for seen in the post-covid period prolonged lymphopenia following Covid-19 and it could be anticipated to emerge most commonly during third and fourth weeks.

Key words: SARS-CoV-2 pandemics, Covid-19 related cytopenia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu corona virüsünün (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni bir coronavirüs hastalığı (Covid-19) pandemisi, başlangıcından bu yana dünya çapında 400 milyondan fazla insanı etkiledi [1]. Covid-19 birçok komplikasyona neden olmuştur. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), kardiyak komplikasyonlar, tromboembolik olaylar ve hematolojik komplikasyonlar Covid-19'a bağlı mortaliteye katkıda bulunmuştur[2,3].

Trombosit sayısı < 100.000 ile tanımlanan “İmmün trombositopenik purpura” (ITP) hepatit B/C virüsleri (HBV/HCV), sitomegalovirüs (CMV), varicella zoster virüsü (VZV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) dahil olmak üzere çeşitli viral enfeksiyonlar ile ilişkilidir [4].

Hematolojik komplikasyonlar arasında, sekonder hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) gibi sistemik bir hiper inflamatuvar durum ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) gibi koagülopatiler bildirilmiştir [5]. Covid-19 hastalarında HLH, DİC, sepsis, antibiyotik kullanımı, heparin profilaksisi ve tromboembolik olayların varlığı nedeniyle İTP teşhisi tanısal ve terapötik zorluk teşkil etmektedir[6].

Covid-19'un hematolojik yan etkilerinden en sık karşılaşılan sitopeniler olmakla beraber, post covid dönemdeki gecikmiş faz trombositopeni ve kalıcı lenfopeni ile ilgili çalışmalar literatürde çok az görülmektedir. Bu tez çalışmamızda Covid-19 geçirmiş olan hastalarda post covid dönemde saptanan sitopenilerin klinik özelliklerini , tedavi ihtiyacını ve tedavisinde kullanılan ajanlara klinik yanıtı ortaya çıkararak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. CORONAVİRİDAE

Coronavirüsler(CoV'ler) zarflı pozitif sarmallı ribonükleik asit(RNA) virüsleridir [7]. CoV' ler , RNA virüsleri içinde bilinen en büyük genoma sahiptir[8].

CoV alt ailesi dört cinse ayrılır, insan koronavirüsleri (HCoV'ler) bu cinslerin ikisindedir [9] :

1. Alfa koronavirüsler

- i. HCoV-229E
 - ii. HCoV-NL63
2. Beta coronavirüsler
- i. HCoV-HKU1
 - ii. HCoV-OC43
 - iii. Ortadoğu solunum sendromu coronavirus [MERS-CoV]
 - iv. Şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs-1 [SARS-CoV-1]
 - v. Şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs-2 [SARS-CoV-2]
3. Gama coronavirüsler
4. Delta coronavirüsler

CoV'ler insanlar da dahil olmak üzere birçok hayvan türünü enfekte eder. Kuşlar ve memeliler arasında yaygındır, yarasalar en geniş genetik çeşitliliğe sahiptir[10]. İlk HCoV 1965 yılında soğuk algınlığı olan hastaların burun akıntısından izole edildi ve B814 olarak adlandırıldı [11] .

İnsanlarda, CoV enfeksiyonları öncelikle üst solunum yollarını ve gastrointestinal sistemi etkiler, soğuk algınlığı gibi hafif hastalıktan pnömoni gibi daha şiddetli hastalığa kadar değişir [12]. 229E, HKU1, OC43 ve NL63 cinsleri soğuk algınlığı gibi hafif hastalık nedenidir. SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ise ciddi solunum yolu hastalıkları nedenidir ve salgınlara sebep olmuşlardır [13] .

Kasım 2002'de Çin'in Guangdong Eyaletinde görülen SARS-CoV-1'in neden olduğu salgında 8096 vaka bildirildi, %9,6 vaka ölüm oranıyla 774 ölüm ile sonuçlandı [14].

Nisan 2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde görülen MERS-CoV'un neden olduğu salgında 2468 vaka bildirildi, %34,4 vaka ölüm oranıyla 851 ölüm ile sonuçlandı [15].

2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan kentinde bir dizi pnömoni vakasının nedeni olan yeni bir coronavirus tespit edildi. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, 2019 coronavirus hastalığı anlamına gelen Covid-19 hastalığını belirledi. Covid-19'a neden olan SARS-CoV-2 küresel çapta bir salgına neden oldu.

2.2. Covid-19

Covid-19'a neden olan patojen olan SARS-CoV-2 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı ve bir pandemiye neden oldu. SARS-CoV-2'nin neden olduğu salgında şu ana kadar 400 milyondan fazla Covid-19 vakası bildirilmiştir.

SARS-CoV-2 genomundaki mutasyonlar endişe verici türlerin oluşumuna neden olmuştur.

Delta varyantı ilk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlandı ve Omicron varyantı tanımlanana kadar dünya çapında en yaygın varyanttı. Delta varyantı, bilinen SARS-CoV-2 soylarından en bulaşıcı olan Alpha'dan daha yüksek oranda bulaşıcıdır. Delta enfeksiyonu, Alfa'dan daha ciddi hastalık riski ile ilişkili düşünülmüştür [16].

Omicron varyantı ilk olarak Botsvana'dan, kısa bir süre sonra Kasım 2021'de Güney Afrika'dan rapor edilmiştir. Aralık 2021 itibariyle, Omicron Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yeni enfeksiyonların çoğundan sorumluydu [17]. Klinik veriler Omicron'un Delta varyantına kıyasla replikasyon avantajına sahip olduğunu ve humoral bağışıklıktan daha iyi kaçabildiğini göstermektedir. Gözlemsel veriler ışığında, Omicron enfeksiyonunda ciddi hastalık riski daha düşüktür[18-22] .

2.2.1. Epidemiyoloji

2019'un sonunda Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan kentindeki ilk vaka raporundan bu yana tüm kıtalarda vakalar bildirildi. Küresel olarak, 400 milyondan fazla onaylanmış Covid-19 vakası bildirilmiştir[23].

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta bir hayvan konakçısından insanlara bulaştığı düşünülmektedir, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski belirsizdir. Doğrudan insandan insana solunum yoluyla bulaşma, SARS-CoV-2 bulaşının birincil yoludur [24]. Solunum partikülleri ile yakın mesafeli temas (yani yaklaşık iki metre içinde) yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir; Enfeksiyonlu bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarından salınan virüsün, solunması veya mukoza zarları ile doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir.

2.2.2. Patofizyoloji

SARS-CoV-2'nin patojenik mekanizmalarını anlamak için; viral yapıyı, genomu ve replikasyon döngüsünü tanımlamak önemlidir. Virion, S (başak), E (zarf), M (zar) ve N (nükleokapsid) proteinleri olarak bilinen dört yapısal proteine sahiptir. N proteini RNA genomunu tutar. S, E ve M proteinleri viral zarfı oluşturur [25]. S glikoproteini ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanma ve konakçı hücrenin zarı ile birleşme olur [25]. SARS-CoV-2 daha sonra serin proteazları kullanır ve hedef hücreleri enfekte eder [26]. Viral zarf, viral

birleşim, salıverme ve viral patogenezin desteklenmesinde çok önemli bir role sahiptir [27]. Bununla birlikte, birçok küçük viral peptidin rolü henüz anlaşılamamıştır. Çeşitli patojenik mekanizmaları olan SARS-CoV-2'nin yapısal özelliklerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

SARS-CoV-2'nin ACE 2 reseptörüne bağlanması sonucu bu reseptörler down regüle olur ve bu reseptöre bağlanan anjiotensin 2 (AT-2) dolaşımında artar. Artan AT-2 pulmoner vasküler geçirgenliği artırır ve akciğer hasarına neden olur. ACE2 reseptörlerinin yaklaşık %83'ü, alveolar tip II epitelyal hücrelerinin lümen yüzeyinde eksprese edildiği için viral istilanın büyük çoğunluğu alveollerde görülür. Ek olarak, bu hastalarda gözlenen çoklu organ disfonksiyonu, kalp, böbrek, endotel ve bağırsak dahil olmak üzere akciğer dışı dokulardaki ACE 2 reseptörlerinin geniş dağılımına bağlanabilir [28].

ARDS tanısı konan bir hastanın akciğer biyopsisinde yaygın alveolar hasarı gösterildi. Ayrıca, lenfositlerin baskın olduğu interstisyel mononükleer inflamatuvar sızıntıların infiltrasyonu da gözlemlendi. T hücrelerinin aşırı aktivasyonu, CD4 T hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunun artması ve CD8 T hücrelerinde yüksek miktarlarda sitotoksik granüllerin oluşması ciddi hastalığa katkıda bulunur. SARS-CoV-2, alveolar makrofajları ve bu viral partikülleri içeren epitel hücrelerini enfekte eder ve akciğer inflamatuvar yanıtlarını başlatır[29]. IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler ve D-Dimer gibi pıhtılaşma parametreleri anormal şekilde yükselir. Viral pnömoni hastalarda toraks BT taramaları, akciğerlerin alt loblarını içeren periferik dağılımda iki taraflı olma olasılığı daha yüksek olan buzlu cam paternini gösterdi. Ek olarak, dalak atrofisi, böbrekte hiler lenf düğümlerinin nekrozu ve fokal kanama, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karaciğer büyümesi, beyinde ödem ve dağınık nöronal dejenerasyon da izlendi [30,31]. SARS-CoV-2 hastalarında miyokard hasarının altında yatan patolojik mekanizmalar, koroner spazm, hipoksik hasar, mikrotrombüs, direkt vasküler endotel hasarı, hiper pıhtılaşma ve aterosklerotik plağın kararsız olmasıdır [32]. Covid-19 hastalarında koku alma disfonksiyonu da bildirilmiştir, ancak virüsün hangi mekanizma ile bu duruma neden olduğu halen belirlenememiştir. [33,34].

2.2.3. Tanı

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve dünya sağlık örgütü(DSÖ), SARS-CoV-2 nükleik asit testleri için solunum yolu örneği ile tanıyı önermektedir.

Asemptomatik hastaların taranması nazofaringeal sürüntüler, orofaringeal , nazofaringeal yıkama/aspirat veya nazal aspirat, boğaz sürüntüsü gibi üst solunum yolu örnekleri kullanılarak taranır. Enfeksiyon üst solunum yolundan alt solunum yoluna doğru ilerledikçe, nazofaringeal sürüntünün duyarlılığı daha da azalır, ancak bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örnekleri daha yüksek verimler sunabilir [35,36].

Elektron Mikroskopu ve hücre kültürü teknikleri, CDC tarafından antiviral ve patogenezi araştırmaları için önerilir. Biyogüvenlik endişeleri nedeniyle klinik uygulamada önerilmez.

Viral RNA'yı çıkarmak için nazofaringeal sürüntülerden klinik örnekler elde edilir ve tamamlayıcı bir deoksiribonükleik asit oluşturmak için gerekli malzemeleri içeren ana reaksiyon karışımıyla otomatik bir thermocycler içinde Real-time Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu'na (RT-PCR) tabi tutulur [37]. Bu teknik gelenekseldir ve zaman alıcıdır. Teşhis için yetkin uzmana sahip iyi donanımlı laboratuvar ortamları gerekir.

SARS-CoV-2 için şu anda sunulan birçok seroloji testi klinik olarak yeterince doğrulanmamıştır. Gıda ve ilaç idaresi(FDA), seroloji testlerini enfeksiyon tanısı, koruyucu bağışıklık durumu veya enfeksiyon ekartasyonu için kullanılmaması konusunda uyarmıştır. Bu nedenle, aktif bir enfeksiyon tanısı için RT-PCR testi kullanılmalıdır .

Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramaları sayesinde klinisyenler akciğerlerdeki radyolojik değişiklikleri gözlemler. Covid-19 ile enfekte olmuş hastanın tipik BT bulguları ; konsolidasyon, bilateral yamalı gölgelenme, periferik dağılımlı buzlu cam opasiteleri ve nadiren lenfadenopati, plevral efüzyon[38,39]. Enfeksiyonun sonraki aşamalarında ise kaldırım taşı bulgusu görülür [40] . Covid-19 tanısının duyarlılığı, RT-PCR ve Göğüs BT taramasının bir kombinasyonu ile dikkate değer ölçüde artar [41].

2.2.4. Klinik Bulgular

Covid-19'da kuluçka süresi maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelir [42-44]. Omicron varyantında medyan kuluçka süresi daha kısa görünmektedir ve semptomlar yaklaşık üç günde ortaya çıkmaktadır [45,46].

Öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı semptomatik Covid-19 hastalarında en sık bildirilen semptomlardır. İshal, boğaz ağrısı, koku veya tat anormallikleri gibi semptomlar da tanımlanmıştır. Hafif üst solunum yolu semptomları Omicron varyantında daha yaygın görülmektedir [45]. Pnömoni en sık görülen ciddi durumdur ve ateş, öksürük, dispne, BT’de bilateral infiltratlarla karakterize olur [45-49].

Covid-19'un en çarpıcı özelliklerinden biri, asemptomatik hastalıktan organ disfonksiyonuna ve ölüme kadar geniş klinik belirti ve sonuç yelpazesine sahip olmasıdır. DSÖ Covid-19 salgını ile ilgili klinik araştırmalar sırasında kullanılabilecek, hastalığın klinik özelliklerini standardize edici bir ölçek belirlemiştir [50].

Hastanın Durumu	Tanımlayıcı	Skor
Enfekte olmamış	Viral RNA tespit edilmedi	0
Ayakta hafif hastalık	Asemptomatik; viral RNA tespit edildi	1
	Semptomatik; bağımsız	2
	Semptomatik; yardım gerekli	3
	Hastanede; oksijen tedavisi yok*	4
Hastanede yatış : Orta derecede hastalık	Hastanede; maske veya nazal oksijen	5
Hastanede yatış: şiddetli derecede hastalık	Hastanede yatış: NIV veya HFO alan	6
	Entübasyon ve mekanik ventilasyon, pO ₂ /FiO ₂ ≥150 veya SpO ₂ /FiO ₂ ≥200	7
	Mekanik ventilasyon pO ₂ /FiO ₂ <150 (SpO ₂ /FiO ₂ <200) veya vazopressörler	8
	Mekanik ventilasyon pO ₂ /FiO ₂ <150 ve vazopressörler, diyaliz veya ECMO	9
Ölüm	Ölüm	10

ECMO=ekstrakorporeal membran oksijenasyonu.
FiO₂ = inspire edilen oksijenin oranı.
NIV=invaziv olmayan ventilasyon.
pO₂ = oksijenin kısmi basıncı. SpO₂ = oksijen doygunluğu.
*Yalnızca izolasyon için hastaneye yatırılması, durumu ayaktan hasta olarak kaydedin.

Şekil 1. DSÖ klinik ilerleme ölçeği [50]

2.2.5. Laboratuvar Bulgular

Semptomların başlangıcından 7 ila 14 gün sonra, hastalığın klinik belirtilerinde bir artış olur. Sitokin fırtınası olarak adlandırılan bu dönemde inflamatuvar mediatörler ve sitokinler artar, lenfopeni belirginleşir. Lenfositlerin, yüzeylerinde ACE2 reseptörünü eksprese ettiği gösterilmiştir ; SARS-CoV-2 bu hücreleri doğrudan enfekte edebilir ve lizise yol açabilir[51]. Ayrıca sitokin fırtınasında interlökin seviyeleri artar. Lenfosit apoptozunu teşvik eden faktör TNF-alfa’ dır. Sitokin aktivasyonu, dalak dahil olmak üzere lenfoid organların atrofi ile ilişkili olabilir ve ayrıca lenfosit dönüşümünü bozar[52].

Covid-19 hastalarının laboratuvar bulgularında lenfopeni, yüksek

aminotransaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerinde anormallikler izlenir [53]. Yüksek D-dimer seviyeleri ve şiddetli lenfopeni kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir [48]. CDC kılavuzuna göre, pnömoni ile hastaneye yatırılan Covid-19 hastalarında lökopeni, lökositoz ve lenfopeni bildirilen en yaygın laboratuvar anormallikler arasındaydı[54]. Guan ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan çalışma örneklemdaki Covid-19 hastalarının %83.2 lenfopeni, %36.2 trombositopeni ve %33.7 'sinde lökopeni olduğunu göstermiştir[44]. Bu anormallikler şiddetli hastalarda daha belirgindir. Lenfopeni, nötrofili ve yüksek nötrofil-lenfosit oranı ARDS riski ve yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ile ilişkilidir[55].

D-Dimer seviyesinin yükselmesi ve hastalık seyri sırasında kademeli artışı ise şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması gibi pıhtılaşma anormallikleri ve şiddetli trombositopeni ile birlikte artan fibrin yıkım ürünleri DİC' e yol açar.

2.2.6. Tedavi

Destekleyici tedaviler, Covid-19 tedavisinin temel taşı olmaya devam ediyor. Oksijen tedavisi, şiddetli enfeksiyonu olan hastalar için birincil tedavidir. Oksijen tedavisine dirençli solunum yetmezliği durumlarında mekanik ventilasyon gereklidir, septik şoku yönetmek için hemodinamik destek gereklidir [56]. Diğer destekleyici önlemler, ikincil enfeksiyonları tedavi etmek için antimikrobiyallerin uygulanması ve sıvı yönetimidir. SARS-CoV-2 replikasyonunu kontrol etmek için birçok antiviral ilaç önerilir. Sitokin fırtınasını kontrol etmek için immünomodülatör ajanlar kullanılmaktadır.

Covid-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır. Covid-19 salgınında, elde etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğinin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen antiviral ilaçlar mevcuttur. Hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi antiviral ilaçların tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır. Bu ilaçlardan hidroksiklorokin ve

lopinavir/ritonavirin Covid-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmalar tedavide yeterince etkili olmadıklarını göstermiştir[57].

Favipiravirle ilgili güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya Covid-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltılabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği önerilmiştir[58].

DSÖ ve CDC tarafından SARS-CoV-2'ye etkili nirmatrelvir-ritonavir ve Omicron varyantına etkili olabilen sotrovimab gibi tedavi ajanları öneriliyor[59,60].

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, Nirmatrelvir-ritonavir ve sotrovimab kullanımı, hafif ile orta şiddette Covid-19 ve risk faktörleri olan hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Bu seçenekler mevcut değilse, remdesivir veya konvelesan plazma tedavileri önerilmektedir[61]. Bunların hiçbirisi uygulanabilir bir seçenek değilse, molnupiravir son bir alternatiftir. Ancak, diğer müdahaleler kadar etkili olmayabilir ve başka güvenlik hususları da vardır.

Molnupiravirin; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır Covid-19'a ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda (≥ 65 yaş olanlar, Primer immün yetmezlikler, Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları, Son 6 ayda radyoterapi almış kişiler, Solid organ nakli yapılmışlar, Kemik iliği nakli yapılmışlar, AIDS ($CD4 < 200$ /mikrolitre olanlar), Son bir yıl içerisinde Rituksimab tedavisi alan) yer alan erişkin (≥ 18 yaş) Covid-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir.

Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2x800mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür. Molnupiravir gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Emzirenlerde molnupiravir kullanıldığı sürece ve son dozdan sonra dört gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir[61].

Belirgin şekilde yükselmiş inflammatuar belirteçler (örn., D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflammatuar sitokinler (interlökin-6 dahil), kritik ve ölümcül Covid-19 ile ilişkilidir ve inflammatuar yolu bloke etmek, hastalığın ilerlemesini önleyebilir [62].

IL-6 yolunu hedefleyen tocilizumab deksametazon başlanmasına rağmen inflammatuar belirteçlerde yükseklik görülen ve daha yoğun solunum desteğine ihtiyaç duyan bireyler için bir seçenek olarak önerilir.

Ek solunum desteği alan Covid-19'lu ağır hastalar için deksametazon önerilir. Deksametazon 10 gün boyunca günde 6 mg olarak kullanılır. Deksametazon veya diğer glukokortikoidler hafif ile orta şiddette Covid-19'un tedavisi için kullanılmamalıdır[63].

Covid-19'a karşı etkili ilaç bulunması konusunda halen çok fazla sayıda klinik çalışma devam ettiğinden, bu çalışmaların sonuçları da yakından izlenip, virüsün geçirdiği mutasyonlar ve bu mutasyonların klinik bulgulara yansıması da takip edilerek tedavi rehberlerinde güncellemeler yapılmaktadır.

2.2.7. Komplikasyonlar

Covid-19' un solunum, dolaşım, immünolojik ve hematolojik sistemler üzerine çeşitli komplikasyonları gözlemlenmiştir. ARDS, ciddi hastalığı olanlardaki başlıca komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında aritmiler, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği ve çok yer almaktadır. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi venöz tromboembolizm, Covid-19'lu şiddetli hastalarda yüksek oranda gözlemlenmiştir[64]. Risk faktörü olmasa bile, akut inme ve uzuv iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir[65]. şiddetli Covid-19'lu bazı hastalarda, inatçı ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler gibi özellikler sitokin salma sendromuna benzetilmiş olsa da , Covid-19'daki proinflamatuvar sitokin seviyeleri düşüktür [66]. İnflamatuvar komplikasyonlar ve oto-antikör aracılı belirtiler tanımlanmıştır [67]. Guillain-Barr sendromu, ilk semptomlardan 5 ila 10 gün sonra ortaya çıkabilir. Covid-19'lu ocuklarda Kawasaki hastalığı ve toksik çok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip multisistem bir inflamatuvar sendrom da tanımlanmıştır.

Covid-19, hematopoetik sistem ve hemostaz üzerinde önemli etkisi olan sistemik bir enfeksiyondur. PT ve aPTT uzaması gibi diğer pıhtılaşma anormallikleri, şiddetli trombositopeni ile birlikte fibrin yıkım ürünleri artar, hayatı tehdit eden DİC' e yol açar.

Otopsi alışmaları, solunum yolu örneklerine ek olarak böbreklerde, karaciğerde, kalpte, beyinde ve kanda saptanabilir SARS-CoV-2 RNA' sını ve antijenini saptamıştır, bu da virüsün bazı durumlarda sistemik olarak yayıldığını düşündürüyor; bu bölgelerdeki doğrudan viral sitopatik etkilerin gözlemlenen komplikasyonlara katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir [68].

2.3. TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni, normalin alt sınırının altındaki trombosit sayısı olarak tanımlanır. Normal trombosit sayısı yetişkinler için $>150.000/\text{microL}$ 'dır. Trombositopeni dereceleri hafif (trombosit sayısı 100.000 ila 150.000/microL), orta (50.000 ila 99.000/microL) ve şiddetli ($<50.000/\text{microL}$) olarak alt bölümlere ayrılır[69].

Trombositopeni, yaşamı tehdit eden kanama ve tromboz gibi risklerle ilişkili olabilir. İlk tanıda nedeni belirsiz olabilir ve trombosit sayısı eğiliminin yönü bilinmeyebilir. Klinisyen, trombositopeninin birçok olası nedeni arasında ayırım yapmak ve kanama, tromboz ve diğer olası komplikasyon risklerini belirlemek ile karşı karşıyadır. Trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki korelasyon altta yatan duruma göre değişir. Şiddetli trombositopenisi olan hastalarda kanama bir endişe kaynağıdır; ancak trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki ilişki belirsizdir. Kanamanın klinik ilk bulguları purpura ve hematürinin varlığıdır. Şiddetli spontan kanama nadirdir; büyük olasılıkla trombosit sayısı $<20.000/\text{microL}$, özellikle $<10.000/\text{microL}$. ITP' deki kanama riski, aynı trombosit sayısı için diğer koşullardakinden biraz daha az olabilir.

Nadiren trombositopenili hastalar kanamadan ziyade veya kanamaya ek olarak tromboz riski altındadır. Bu durumlardan bazıları şunlardır; Aşıya bağlı immün trombotik trombositopeni , antifosfolipid sendromu, DIC, trombotik mikroanjiopati, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.

Trombositopeni çeşitli enfeksiyonlarla ortaya çıkabilir. Mekanizmalar immün aracılı trombosit yıkımı, kemik iliği baskılanması veya trombosit tüketimi olabilir. İmmün trombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır [70].(Tablo 1)

Tablo 1. Trombositopeni nedenleri [70]

1) Yalancı trombositopeni	Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması	
2) Trombosit yapımının bozulması	a. Konjenital nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tip IIb-von Willebrand hastalığı.	
	b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.	
3) Trombosit yıkımının artması	a. İmmün yıkıma bağlı trombosit openi	i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik, enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.
		ii. Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve posttransfüzyon purpura
		iii. İlaça bağlı trombositopeni
	b. İmmün olmayan trombosit yıkımı	i. Trombotik mikroanjiopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjiopati
		ii. Dev hemanjiomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)
		iii. Tüketim koagülopatisi
		iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması
		v. Hemofagositozis
4) Trombositlerin anormale dağılımı	☐	a. Hipersplenizm
		b. Hipotermi
		c. Masif transfüzyon

2.4. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

İmmün trombositopeni (İTP, ayrıca idiyopatik trombositopenik purpura, immün trombositopenik purpura olarak da adlandırılır), trombosit antijenlerine karşı oluşan otoantikorların neden olduğu edinilmiş bir trombositopenidir. İTP için hassas veya spesifik bir tanı testinin olmaması, trombositopeninin çok sayıda başka nedenlerinin olması İTP tanısındaki zorluklardandır. İTP den şüphelenilen bir yetişkinde tanıda ilk adımda diğer trombositopeni nedenlerini dışlamak gereklidir. Sonraki adımda İTP' nin primer mi yoksa sekonder mi olduğunun belirlenmesi gereklidir. Primer İTP, ilişkili bir durum tarafından tetiklenmeyen trombosit yıkımına ve trombosit yetersiz üretimine yol açan otoimmün mekanizmalarla edinilmiş immün trombositopenidir.

İkincil İTP ise tetikleyici bir durumla ilişkili İTP' dir[71]. (Tablo 2)

Tablo 2. Sekonder İTP nedenleri [71]

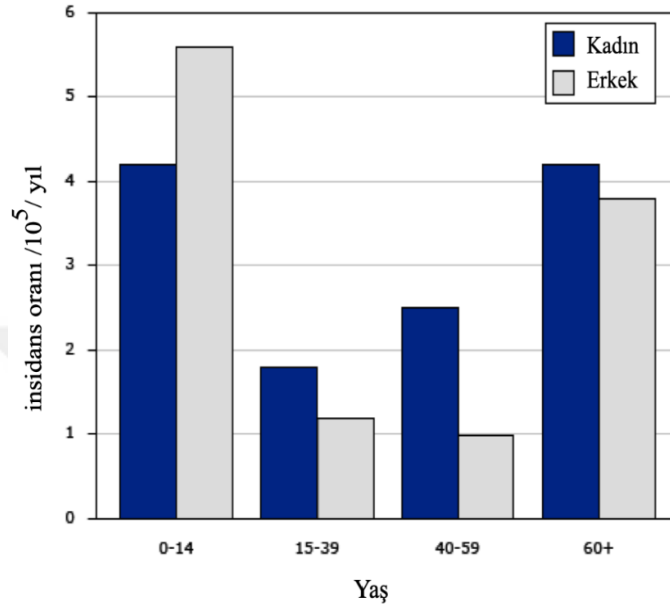
Otoimmün Hastalıklar	İmmün Yetmezlik Sendromları
Antifosfolipid sendromu (APS)	Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)
Sistemik lupus eritematozus (SLE)	HIV
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom	Selektif IgA eksikliği
İnflamatuar barsak hastalığı	Lenfoid Maligniteler
Romatoid artrit	Kronik lenfositik lösemi (KLL)
Evans sendromu	Lenfoma
Enfeksiyonlar	İlaçlar veya Aşılar
CMV	Alemtuzumab
Epstein-Barr virüsü (EBV)	İpilimumab
HCV	Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı
Helikobakter pilori	Nivolumab
HIV	Pembrolizumab
VZV	
Zika virüsü	

2.4.1. Epidemiyoloji

İTP yaygın görülen bir kanama bozukluğudur . Avrupa'dan iki retrospektif çalışmanın raporları gözden geçirildiğinde rutin tam kan sayımı yapılan 100.000 yetişkin başına yaklaşık 1 ila 6' lık yıllık İTP insidansının belirlenmiş olduğu görüldü[72,73].

İTP genellikle yetişkinlerde kronik bir hastalıktır; bu nedenle, prevalans insidansı

aşmaktadır. Şekil 1 de farklı yaş gruplarındaki kadın ve erkeklerde İTP insidansı için veriler sunulmaktadır. İTP' nin erişkinlerde görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Kadınlarda görülme sıklığı 15-60 yaş aralığında erkeklere göre daha fazladır, ancak 60 yaş üstü erişkinlerde kadın ve erkek görülme sıklığı benzerdir [72].



Şekil 2. Yaş ve cinsiyete göre İTP insidansı [72]

2.4.2. Patogenez

İTP' nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Antikor aracılı yıkım nedeniyle azalmış trombosit ömrü, baskın hipotezdir. Bununla birlikte, otreaktif sitotoksik T hücrelerinin yanı sıra megakaryositlere yönelik humoral ve hücrel otoimmünite dahil olmak üzere diğer mekanizmalar muhtemelen önemlidir ve trombosit üretiminin bozulmasına neden olur. Temel mekanizmanın, hastanın B hücreleri tarafından üretilen ve çoğunlukla GPIIb/IIIa gibi trombosit membran glikoproteinlerine karşı yönlendirilen spesifik otoantikörleri içerdiği düşünülmektedir [74].

İTP patogenezinde bazı tetikleyici olaylar olabilir. Tetikleyici olaylar iki ana mekanizmaya ayrılabilir: enfeksiyonlar (tipik olarak viral) ve bağışıklık homeostazisini bozan sistemik durumlar (örneğin, otoimmün hastalık, lenfoid malignite). Bazı İTP vakaları, bir viral enfeksiyon veya nadiren bakteriyel enfeksiyon ile ilişkilidir. Viral antijenlere karşı oluşan antikörler, normal trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyona girebilir. HIV, HCV, CMV ve VZV enfeksiyonlarının bu mekanizma ile sekonder İTP' ye neden olduğu öne sürülmüştür

[75,76].

2.4.3. Klinik Bulgular

İTP' li birçok hasta asemptomatiktir. Semptomları olan hastalarda trombositopeni ve kanama ile ilgili bulgular izlenir. Bazı hastalar yorgunluk ve düşük yaşam kalitesi de yaşayabilir. Trombositopeniye bağlı kanama hastaların üçte ikisinde ortaya çıkar. Tipik olarak deride veya mukoza zarlarında meydana gelir. Peteşi ve purpura gibi küçük kanamaların aksine, şiddetli veya kritik kanama daha az görülür. İTP'li hastalarda trombositopeninin şiddeti değişkendir; kanama için en büyük endişe, trombosit sayısının $<20.000/\text{microL}$ olmasıdır[77]. Basit purpurik lezyonlar dışında anlamlı mukozal kanamaları olan, hemorajik büller görülen, organ kanama bulguları olan olgular ağır İTP olarak adlandırılmıştır.

İTP tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir: Yeni tanı konmuş İTP, tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar. Persistan İTP, tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında devam eden spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Bu dönemde hala spontan remisyona girme ihtimali mevcuttur. Kronik İTP, 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta yer alır[70].

2.4.4. Tanı

İTP, izole trombositopenisi olan hastalarda yapılan bir dışlama tanısıdır. Bu nedenle, tanısal değerlendirmede, trombositopeninin diğer olası nedenlerini dışlamak ve sekonder İTP' den sorumlu olabilecek koşulları tanımlamak gerekir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri trombositopeni için diğer etiyolojileri ortaya çıkarmadığında, birincil İTP' nin olası tanısını koyarız. Altta yatan ilişkili bir durumu olan hastada sekonder İTP' nin olası tanısını koyarız.

Anamnezde enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar ve trombositopeni ile ilişkili olabilen kronik hastalıklar sorgulanmalı. Fizik muayenede deri ve oral mukoza zarlarında kanama belirtilerine ve trombositopeniden sorumlu altta yatan bir durumu düşündürebilecek lenfadenopati veya hepatosplenomegali varlığına dikkat edilmelidir.

İTP olduğundan şüphelenilen hastalarda yapılması gereken minimum tanısal tetkikler; hemogram, periferik yayma, HIV ve HCV incelemesidir.

Trombositopeninin trombosit kümelenmesine (yani, psödotrombositopeni) bağlı

olmadığını doğrulamak için periferik kan yayması incelenir. Ayrıca trombositopeni HIV ve HCV durumlarında yaygın bir başvuru bulgusudur ve altta yatan enfeksiyonun tedavisi trombosit sayısını iyileştirebilir. Tüm hastalar HIV ve HCV enfeksiyonu için test edilmelidir [78].

Orta veya şiddetli trombositopenisi olan kişilerde PT ve aPTT bakılmalıdır. Amaç, trombositopeninin (örn. karaciğer hastalığı) ve kanamanın (örn., K vitamini eksikliği) diğer nedenlerini araştırmak ve tedavi etmektir. İTP ve helicobacter pylori enfeksiyonu arasında bildirilen ilişki nedeniyle gastrointestinal semptomları olan hastalarda helicobacter pylori testi bakılmalıdır. Asemptomatik hastalarda rutin olarak B12 vitamini ve folat düzeylerini ölçmeye gerek yoktur. Ancak bu vitaminler hematopoez için gereklidir ve eksiklikleri hafif trombositopeni ile kendini gösterebilir. Alımın azalmasıyla ilişkili diyet uygulayan veya gastrik bypass operasyonu gibi absorbsiyon kusuru olan hastalarda seviyeleri ölçmek uygundur.

Diğer açıklanamayan sitopenileri olan, periferik yaymada hücre displazisi görülen hastalara kemik iliği aspirasyonu endike olabilir. Trombosit sayıları İTP tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, myelodisplastik sendrom veya edinilmiş amegakaryositik trombositopeni gibi diğer trombosit üretim anormalliklerini araştırmak için kemik iliği biyopsisi gereklidir.

2.4.5. Tedavi

Erişkin İTP’ de tedavide amaç hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır, trombosit değerini tamamen normale getirmek değildir. Yaşlı ve kanamaya neden olabilecek ek hastalığı (Tablo 3) olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, coumadin v.b.) ağır kanama riski yüksektir.

Tablo 3. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar

İleri yaş (>60-65)
Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
Gastrointestinal sorunlar: aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
İlaçlar: Antikoagülan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, NSAİİ lar, kemoterapötikler, kinin v.b.
Hemostazı bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagülasyon bozuklukları v.b.
KontROLSÜZ hipertansiyon
Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
Yaşam biçimi, meslek koşullar
Gıdalar ve gıda ekleri: bitki çayları, tonik, tahin

Trombositopenik olmasına rağmen kanaması az olan veya hiç olmayan bazı kişilerde tedavi gerekmebilir. Bunun yerine, yakın gözlem ve diğer kanama risk faktörlerine dikkat edilmesi makul olabilir. Kanaması olmayan kişilerde trombosit sayısını artırma tedavisi, trombosit sayısı $<20.000/\text{microL}$ ise uygundur ve trombosit sayısı $\geq 30.000/\text{microL}$ ise gerek yoktur. Tedavi yanıtı değerlendirilmesi için klinik bulguların düzelmiş olması gereklidir. Tedavi yanıtı değerlendirilmesi için kullanılan kriterler ve terminolojik tanımları vardır[71]. (Tablo 4)

Tablo 4. Tedavi yanıtı değerlendirilmesi için kullanılan kriterler ve terminolojik tanımları [71]

Tam yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısının $>100 \times 10^9/\text{l}$ olması
Yanıt: Trombosit sayısının $30-100 \times 10^9/\text{l}$ olması ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşılması
Yanıtızsız: Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/\text{l}$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.
Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/\text{l}$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu durum diğer ilaçlar için de geçerli olabilir. Bu olgular cevapsız kabul edilmelidir.
Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur: Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP' den söz edilemez.
Bir veya daha fazla ilaca yanıtızsız İTP: Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında birçok tedavi şekline (kortikosteroid, İVİG, immunosupresifler v.b.) yanıtızsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır.

Trombositopenik gastrointestinal sistem kanaması, kafa içi kanama veya masif üriner sistem kanaması gibi yaşamı tehdit eden durumlarda; travma sonrası masif

kanamalarda; operasyon veya doğum öncesinde acil olarak trombosit sayısını yükseltmek gerektiğinde hızlı etkili ilaçlar kullanılır: İVİG ve kortikosteroid ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur. Kritik kanama için glukokortikoid; dört gün boyunca günde bir kez intravenöz 40 mg deksametazon veya üç gün boyunca günde bir kez intravenöz 1 gram metilprednizolon olarak verilmelidir. İVİG tipik olarak tek doz olarak 1 g/kg olarak verilir, trombosit sayısı >50.000/microL olana dek ertesı gün tekrarlanır. Acil, yaşamı tehdit eden kanama olması dışında İTP hastalarında trombosit süspansiyonları ile trombositopeniyi düzeltmeye çalışmak trombositlerin hızla parçalanmasına neden olacağından doğru değildir. Eğer trombosit süspansiyonu verilmesi gerekiyorsa İVİG ve/veya pulse kortikosteroid uygulamasından sonra yapılması, transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini artırabilir[79].

Trombosit sayısını artırmaya yönelik olan birinci basamak tedavi seçenekleri; kortikosteroidler, anti-D ve İVİG. İkinci basamak tedavi seçenekleri; splenektomi, rituximab ve TPO-reseptör agonistleridir.

2.4.5.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler İTP için başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır ve hastaların yaklaşık %60 ila %80'i bu tedaviye yanıt verir. Kortikosteroidler için; otoantikor üretiminin azaltılması ve retiküloendotelyal fagositik fonksiyonun baskılanması dahil olmak üzere çeşitli etki mekanizmaları tanımlanmıştır. Daha yeni çalışmalar, kortikosteroidlerin kemik iliği trombosit üretimini artırarak trombosit sayısını iyileştirdiğini ileri sürmektedir[80].

Glukokortikoidler arasındaki seçimde bazı klinisyenler deksametazon ve diğerleri prednizonu tercih eder. Deksametazon tercih nedenleri şunlardır; daha hızlı tedavi yanıtı, doz karışıklığı riskinin az olması, doz azaltımına gerek olmaması, tedavinin dört günde tamamlanması ve daha az kanama riski. Prednizonu tercih etme nedenleri ise tedaviyi titre etme manevralarının daha fazla olmasıdır. Prednizon ve yüksek doz deksametazon tedavilerinin etkinliği benzerdir[78].

Deksametazon, günde bir kez 40 mg oral veya intravenöz olarak dört gün boyunca, azaltılmadan uygulanır. İntravenöz yol genellikle kritik veya şiddetli kanama için kullanılır. Ülkemiz koşullarında metilprednizolon 0.5-2 mg/ kg önerilir. Bu tedavi 3 hafta sürmeli, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Kortikosteroid tedavilerinin en önemli komplikasyonları cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan

şekerinde yükselme, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı $100 \times 10^9/l$ 'yi bulunca steroid dozu yarıya inilerek, tedavi yarı dozda 3 haftaya tamamlanabilir[70].

2.4.5.2. İntravenöz immünglobulin (İVİG)

İVİG, otoantikör kaplı trombositlerin makrofaj alımına müdahale ederek trombosit sayısını artırır. İVİG' in etkisi genellikle iki ila altı hafta sürer. İVİG, trombosit sayısında hızlı ve geçici bir artışa ihtiyaç duyan veya glukokortikoidleri tolere edemeyen ve alternatif tedaviye başlamayı bekleyen hastalar için yararlıdır. Genellikle bir veya iki gün boyunca günde 1 g/kg İVİG uygulanır. Tedavi pahalıdır. Yan etkileri: Baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit olarak sayılabilir[70].

2.4.5.3. Trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA)

TPO-RA'lar TPO reseptörüne bağlanarak ve aktive ederek kemik iliğinde megakaryositlerin ve sonuç olarak trombositlerin üretimini uyarır. TPO-RA, splenektomi veya rituksimabın immünosupresif etkilerinden kaçınmak isteyen ve uzun süre ilaç alma ihtiyacı konusunda daha az endişe duyan bir kişi için iyi bir seçim olabilir. ITP için mevcut TPO-RA' lar arasında romiplostim , eltrombopag ve avatrombopag bulunur[81]. 2019 Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzu, uygulama yolu farkı olduğu için hasta tercihlerine dayalı olarak romiplostim veya eltrombopag arasında bir seçim önerir [79].

Romiplostim 1-10 mg/kg dozlarında, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Eltrombopag: 25, 50, 75 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılmaktadır. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamaktadır. Eltrombopag kullanımıyla karaciğer enzim yükseklikleri görülebilir. Eltrombopag için , karaciğer enzimleri ilaca başlamadan önce, doz ayarlamaları sırasında iki haftada bir ve sonrasında aylık olarak ölçülmelidir[70]. Bazı çalışmalar, bu ajanların uzun süre uygulanmasından sonra ciddi yan etkiler göstermiştir [82]. Bu ilaçların uzun süreli kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir.

2.5. COVID-19 ve SİTOPENİLER

Covid-19' un şiddetli görüldüğü hastalarda belirgin düşük kan sayımına sahip

olduğunu gözlenmiştir [83].

Covid-19'un ilk hematolojik belirtilerinden en belirgin olanı lenfopenidir. Lenfopeni mutlak lenfosit sayısının 1.2×10^9 dan az olması olarak tanımlanır. Mutlak lenfosit sayısı %80 T ve %20 B hücreleridir. T hücre popülasyonunun %66' sını $CD4^+$ geri kalanı ise $CD8^+$ hücrelerdir[84]. Lenfopeni tedavisi altta yatan hastalığın tedavisine odaklıdır. Lenfopeninin patofizyolojisinde sıklıkla kazanılmış birçok faktör önemli rol oynayabilir. En sık enfeksiyöz neden kazanılmış immün yetmezlik sendromudur. Lenfopeni viral ve bakteriyel hastalıklarda antimikrobiyal tedavi sonrası birkaç haftada düzelir[84]. Covid-19; inflamatuvar sitokinlerin üretimiyle lenfositlerin apoptozisine yol açıp hastalık sırasında olan lenfopeninin yanı sıra lenfoid organların atrofisine de yol açıp uzamış lenfopeniye de yol açabilir [55]. Bu nedenle lenfosit sayılarının izlenmesi, Covid-19'lu hastalarda hastalığın ciddiyetini, ilerlemesini ve sonuçlarını değerlendirmeye yardımcı olabilir[85]. Orta ila şiddetli Covid-19 vakalarında akut bir krizi atlamak için sıklıkla kullanılan steroidler, bu vakalarda gözlenen lökopeninin bir başka olası nedeni olabilir. Ancak çalışmalar steroidlere bağlı sayıların azalmasının hemen düzeldiğini gösteriyor[86].

Lenfopeni hücre sayımlarında görülen en yaygın değişiklik olmasına ve Covid-19'da çok önemli prognostik öneme sahip olmasına rağmen, trombositopeni ve trombosit-lenfosit oranının şiddetli hastalığın prognostik bir faktörü olarak kullanılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır [7]. Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte trombositopeninin mekanik ventilasyon ve trombosit aktivasyonundan kaynaklanan endotelial hasara, pulmoner vasküler yataktaki megakaryositlerden bozulmuş trombosit defragmentasyonuna ve SARS-CoV-2 sonucu doğrudan kemik iliği toksisitesine sekonder olabileceği öne sürülmüştür [7].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğinde sitopeni saptanan özgeçmişinde Covid-19 öyküsü olan hastalarda prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada dahiliye poliklinik başvurusunda, sitopeni tanısı alan Covid-19 öykülü 29 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastanemiz etik kurulundan 26.08.2021 tarihinde karar no:264 ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriteri;

- Covid-19 geçiren saptanan yeni başlangıçlı sitopeni

Çalışmada dışlanma kriterleri;

- Bireyde Covid-19 öncesinde sitopeni izlenmiş olması
- Bireyin alternatif sitopeni nedenlerinin (heparin ilişkili trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, malignite , b12 eksikliği tanısı) olması
- Bireyin çalışmaya dahil olmak istememesi

Yeni başlangıçlı sitopeni hastalarının anamnezde Covid-19 öyküsü olup olmadığı sorgulandı ve e-nabız sisteminde RT-PCR sonuçları kontrol edildi. Covid-19 sonrasında yeni başlangıçlı sitopeni gelişmiş olan 29 hasta çalışmaya alındı.

İlk vizitte bütün hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam yazılı olarak alındı ve hastalara sitopeni ayırıcı tanı ve tetkik açısından ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri (periferik yayma, vitamin b12, folat, demir, ferritin , total demir bağlama kapasitesi, diğer sitopeniye neden olabilen viral enfeksiyon açısından serolojiler, karaciğer fonksiyon testleri, anti nükleer antikor, c reaktif protein) yapıldı. Yapılan incelemelerde antikoagülan kullanan hastalarda heparin ilişkili trombositopeni skoru hesaplandı. Hastaların özgeçmişinde geçirmiş oldukları Covid-19' a ilişkin incelemeler yapıldı; başlangıç ve bitiş tarihi, tedavi alma durumu, enfeksiyon sırasında bakılmış olan tetkikleri, DSÖ klinik ilerleme ölçeğine göre enfeksiyon şiddeti kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların periferik yaymalarında, trombositopeni dışında şistosit veya ek hematolojik anormallik görülmedi. Trombositopeni tedavi ihtiyacı Türk Hematoloji Derneği İTP Ulusal tedavi kılavuzuna göre belirlenerek 19 hastaya ilk basamak tedavide 1 mg/kg metilprednisolon başlandı, bu hastaların 10' u şiddetli trombositopeni nedeniyle yatışlı takibe alındı. İkinci vizitte hastaların metilprednisolon yanıtı değerlendirildi. Yanıtsız olan 3 hastaya ikinci basamak tedavi olarak İVİG verildi, 1 hastada yanıt alındı. Metilprednisolon ve İVİG tedavisine yanıt alınamayan 2 hastaya Eltrombopag tedavisi eklendi ve yanıt alındı. Veriler SPSS programına kayıt edildi. Bu veriler ışığında sitopeni şiddetini, tedavi ihtiyacını ve gelişme sürecini etkileyen Covid-19 özellikleri değerlendirildi. Trombositopeni tedavisinde kullanılan ajanlara klinik yanıt değerlendirildi. Lenfopeni gelişen hastaların geçirmiş oldukları Covid-19 hastalık başlangıcı, şiddeti, tedavi alma durumu ve lenfopeni gelişim süresi kayıt

edildi. Bu veriler ışığında Covid-19 sonrası görülen uzamış lenfopeninin özellikleri değerlendirildi. Verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) mac version 20 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelere, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve minimum-maximum olarak sunuldu. Kategorik parametreler arasındaki ilişki Ki-Kare ya da uygun yerlerde Fisher's Exact test ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk görülmeyen iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen gruplarda üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test amacıyla Kruskal Wallis-H testi yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk görülmeyen iki sürekli değişken arasındaki korelasyon Spearman Rho korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk görülen iki sürekli değişken arasındaki korelasyon Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

Verilerin toplanmasında, analizinde, laboratuvarın kullanılmasında herhangi bir kişi ya da kurumdan fayda görülmemiştir maddi manevi ya da finansal destek görülmemiştir. Çıkar çatışması yoktur.

4. BULGULAR

Parametrelerin yaş, cinsiyet, kronik hastalık, Covid-19 ile sitopeni arasındaki gün sayısı, Covid-19 şiddeti durumu, Covid-19 tedavisi, trombositopeni şiddeti, trombositopeni tedavi ihtiyacı, sitopeni tedavi yanıtı dağılımı ve sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve minimum-maximum değerler tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 5. Parametrelerin dağılımı ve yüzdesi

		N	%	Ortalama (SD)	Med (min-max)
Yaş	<65	21	72,4	55,897 (18,3621)	58 (18-88)
	≥65	8	27,6		

Cinsiyet	Erkek	10	34,5		
	Kadın	19	65,5		
Kronik Hastalık	var	18	62,1		
	yok	11	37,9		
Covid-19 ile trombositopeni arasındaki gün sayısı	$7 \leq \text{gün} < 14$	5	17,2	42,655 (38,7033) 30 (10-140)	
	14-21 gün	6	20,7		
	>21 gün	18	62,1		
Covid-19 şiddeti durumu	0-3	18	62,1		
	4-5	8	27,6		
	6-10	3	10,3		
Covid-19 tedavisi	tedavi almış	23	79,3		
	tedavi almamış	6	20,7		
Trombositopeni şiddeti	Hafif ($100.000 \leq \text{plt} \leq 149.000$)	1	3,4	102.000	
	Orta ($50.000 < \text{plt} < 100.000$)	20	69,0	68.700 (13638)	67.500 (50.000-95.000)
	Şiddetli ($\text{plt} \leq 50.000$)	8	27,6	27.250 (10673)	28.000 (10.000-47.000)
Trombositopeni Tedavi ihtiyacı	var	17	58,6		
	yok	12	41,4		

Tedavi Yanıtı	Steroid	14	82,4		
	Steroid + IVIG	1	5,9		
	Steroid+ IVIG+ Eltrombopag	2	11,8		
Lenfopeni	var	9	31	746 (210)	740 (350-1000)
	yok	20	69	2383 (1531)	1785 (1030-6710)

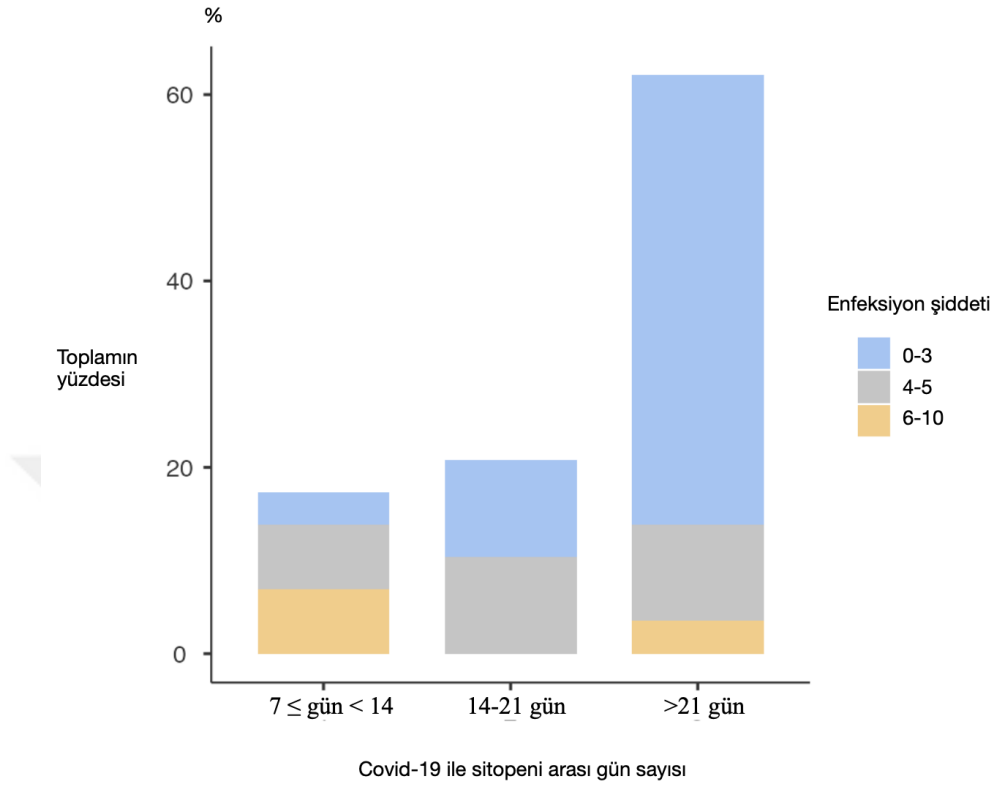
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $55,8 \pm 18,3$ olarak tespit edilmiştir. Yaş grupları dağılımında 65 yaş altı hastaların %72,4 (21), 65 yaş üstü hastaların %27,6 (8) olduğu görülmüştür. Hastaların %34,5' i (10) erkek, %65,5'i (19) kadın olduğu görülmüştür. Hastaların kronik hastalık varlığı %62,1(18) olarak tespit edilmiştir. Covid-19 ile sitopeni arasındaki gün sayısı ortalama $42,6 \pm 38,7$ olarak tespit edilmiştir. Covid-19 ile sitopeni arasında 7-14 gün arası olanlar %17,2 (5) , 14-21 gün arası olanlar %30,7 (6) , 21 günün üzerinde olanlar %62,1 (18) olarak tespit edilmiştir. Covid-19 şiddeti durumu incelendiğinde DSÖ klinik ilerleme ölçeğine göre skor 0-3 arası %62,1 (18), skor 4-5 %27,6 (8), 6-10 arası %10,3 (3) olarak tespit edilmiştir. Covid-19 tedavisi almış olanlar %79,3 (23), Covid-19 tedavisi almamış olanlar %20,7 (6) olarak tespit edilmiştir. Trombositopeni şiddeti grupları incelendiğinde hafif %3,4 (1), orta %69 (20), şiddetli %27,6 (8) olarak tespit edilmiştir. Trombosit sayısı ortalama 55.931 ± 27.633 olarak tespit edilmiştir. Trombositopeni tedavi ihtiyacı olanlar %58,6 (17), olmayanlar %41,4 (12) olarak tespit edilmiştir. Trombositopeni tedavi yanıtı açısından gruplar incelendiğinde steroid yanıtı %82,4 (14), steroid+İVİG yanıtı %5,9 (1) , Steroid+İVİG+Eltrombopag yanıtı %11,8 (2) olarak tespit edilmiştir.

Covid-19 trombositopeni arasındaki gün sayısı ile geçirilmiş olan Covid-19' un şiddeti arasındaki ilişki tablo 6' da özetlenmiştir.

Tablo 6. Covid-19 trombositopeni arası gün sayısı ile Covid-19 şiddeti arasındaki ilişki

			Covid-19 ile trombositopeni arasındaki gün sayısı			Toplam
			7 ≤ gün < 14	14<gün<21	>21	
Covid-19 şiddeti durumu	0-3	n	1	3	14	18
		% 0-3	5,6%	16,7%	77,8%	100,0%
		% toplam	3,4%	10,3%	48,3%	62,1%
	4-5	n	2	3	3	8
		% 4-5	25,0%	37,5%	37,5%	100,0%
		% toplam	6,9%	10,3%	10,3%	27,6%
	6-10	n	2	0	1	3
		% 6-10	66,7%	,0%	33,3%	100,0%
		% toplam	6,9%	,0%	3,4%	10,3%
Toplam		n	5	6	18	29
		% toplam	17,2%	20,7%	62,1%	100,0%
χ² Tests						
		Value			df	p
χ²		9.70			4	0.046
Fisher's exact test		8.179				0.045
N		29				

Şekil 3 de görüldüğü gibi hafif şiddette enfeksiyon geçirmiş hastaların çoğunlukla trombositopenisi daha geç gelişmiş olarak izlenmiştir.



Şekil 3. Covid-19 trombositopeni arası gün sayısı ile enfeksiyon şiddeti karşılaştırması grafiği

Covid-19 şiddetine göre hasta grupları arasında trombositopeni gelişme hızı açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,045$; Fisher exact test=8,1). Covid-19 şiddeti 0-3 arasında olan grup ile 6-10 arasında olan grup arasında Covid-19 trombositopeni arası gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunur ($p=0.019$, Pearson Chi-square). Covid-19 şiddetine göre hasta gruplarına bakıldığında hastalık şiddeti; 0-3 arasında olan hastaların 1'inde (%5,6) 7-14 gün arasında trombositopeni, 3'ünde (%16,7) 14-21 gün arası trombositopeni, 14'ünde (%77,8) 21 günden sonra trombositopeni görüldü. Covid-19 şiddeti 4-5 arasında olan hastaların 2'sinde (%25) 7-14 gün arasında trombositopeni, 3'ünde (%37,5) 14-21 gün arası trombositopeni, 3'ünde (%37,5) 21 günden sonra trombositopeni görüldü. Covid-19 şiddeti 6-10 arasında olan hastaların 2'sinde (%66,7) 7-14 gün arasında trombositopeni, 1'inde (%33,3) 21 günden sonra trombositopeni görüldü.

Trombositopeni gelişen hastaların trombositopeni şiddetinin Covid-19 ile ilişkisi tablo 7’ de özetlenmiştir.

Tablo 7. Trombositopeni gelişme hızı, Covid-19 şiddeti durumu ve Covid-19 tedavisi grupları arasında trombositopeni şiddetinin dağılımı

			Trombositopeni şiddeti			P değeri
			Şiddetli (plt ≤ 50.000)	Orta (50.000 < plt < 100.000)	Hafif (100.000 ≤ plt ≤ 149.000)	
Covid-19 ile Trombositopeni arasındaki gün sayısı	7 ≤ gün < 14	n	1	4	0	0 ,907
		%7-14	20	80	,0	
		%total	3,4	13,8	,0	
	14<gün<21	n	1	5	0	
		%14-21	16,7	83,3	,0	
		%total	3,4	17,2	,0	
	>21	n	6	11	1	
		%>21	33,3	61,1	5,6	
		%total	20,7	37,9	3,4	
Covid-19 şiddeti durumu	0-3	n	6	11	1	0 ,678
		%0-3	33,3	61,1	5,6	
		%total	20,7	37,9	3,4	
	4-5	n	1	7	0	
		%4-5	12,5	87,5	,0	
		%total	3,4	24,1	,0	
	6-10	n	1	2	0	
		%6-10	33,3	66,7	,0	
		%total	3,4	6,9	,0	
Covid-19 tedavisi	tedavi almış	n	7	15	1	0 ,714
		%almış	30,4	65,2	4,3	
		%total	24,1	51,7	3,4	
	tedavi almamış	n	1	5	0	
		%almamış	16,7	83,3	,0	
		%	3,4	17,2	,0	

Covid-19 trombositopeni arası gün sayısına göre hasta gruplarına bakıldığında; 7-14 gün arasında olan hastaların 1'inde (%20) şiddetli trombositopeni, 4'ünde (%80) orta şiddette trombositopeni, 14-21 gün arasında olan hastaların 1'inde (%16,7) şiddetli trombositopeni, 5'inde (%83,3) orta şiddette trombositopeni ve 21 günden fazla olan hastaların 6'sında (%33,3) şiddetli trombositopeni, 11'inde (%61,1) orta şiddette trombositopeni, 1'inde (%5,6) hafif şiddette trombositopeni mevcuttu. Covid-19 trombositopeni arası gün sayısına göre hasta grupları arasında trombositopeni şiddeti açısından anlamlı fark yoktur. ($P=0.907$, Fisher's exact test=2,057).

Covid-19 şiddetine göre hasta gruplarına bakıldığında hastalık şiddeti; 0-3 arasında olan hastaların 6'sında (%33,3) şiddetli trombositopeni, 11'inde (%61,1) orta şiddette trombositopeni, 1'inde (%5,6) hafif şiddette trombositopeni, 4-5 arasında olan hastaların 1'inde (%12,5) şiddetli trombositopeni, 7'sinde (%87,5) orta şiddette trombositopeni ve 6-10 arasında olan hastaların 1'inde (%33,3) şiddetli trombositopeni, 2'sinde (%66,7) orta şiddette trombositopeni mevcuttu. Covid-19 şiddetine göre hasta grupları arasında trombositopeni şiddeti açısından anlamlı fark yoktur ($P=0.678$, Fisher's exact test=2,949).

Covid-19 tedavi alma durumuna göre hasta gruplarına bakıldığında; tedavi almış olan gruptaki hastaların 7'sinde (%30,4) şiddetli trombositopeni, 15'inde (%65,2) orta şiddette trombositopeni, 1'inde (%4,3) hafif şiddette trombositopeni, tedavi almamış olan gruptaki hastaların 1'inde (%16,7) şiddetli trombositopeni, 5'inde (%83,3) orta şiddette trombositopeni mevcuttu. Covid-19 tedavi alan grup ile almayan grup arasında trombositopeni şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($P=0.714$, Fisher's exact test=0,917)

Trombositopeni tedavi ihtiyacının Covid-19 ile ilişkisi tablo 8 de özetlenmiştir.

Tablo 8. Covid-19 şiddeti durumu, trombositopeni gelişme hızı ve Covid-19 tedavisi grupları arasında trombositopeni tedavi ihtiyacı dağılımı

			Trombositopeni Tedavi ihtiyacı		p değeri
			yok	var	
Covid-19 şiddeti durumu	0-3	n	8	10	0,342
		%0-3	44,4	55,6	
		%total	27,6	34,5	
	4-5	n	4	4	
		%4-5	50	50	
		%total	13,8	13,8	
	6-10	n	0	3	
		%6-10	,0	100	
		%total	,0	10,3	
Covid-19 ile trombositopeni arasındaki gün sayısı	7 ≤ gün < 14	n	3	2	0,751
		%7-14	60	40	
		%total	10,3	6,9	
	14-21 gün	n	2	4	
		%14-21	33,3	66,7	
		%total	6,9	13,8	
	>21 gün	n	7	11	
		%>21	38,9	61,1	
		%total	24,1	37,9	
Covid-19 tedavisi	tedavi almış	n	8	15	0,198
		%almış	34,8	65,2	
		%total	27,6	51,7	
	tedavi almamış	n	4	2	
		%alma mış	66,7	33,3	
		%	13,8	6,9	

Covid-19 şiddetine göre hasta gruplarına bakıldığında hastalık şiddeti; 0-3 arasında olan hastaların 8'inde (%44,4) trombositopeni tedavi ihtiyacı yok iken, 10'unda (%55,6) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. Hastalık şiddeti 4-5 arasında olan hastaların 4'ünde (%50) trombositopeni tedavi ihtiyacı yok iken, 14'ünde (%50) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. Hastalık şiddeti 6-10 arasında olan hastaların 3'ünde (%100) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. Covid-19 şiddetine göre olan hasta grupları arasında trombositopeni tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($P=0.342$, Fisher's exact test=2,116).

Covid-19 trombositopeni arası gün sayısına göre hasta gruplarına bakıldığında; 7-14 gün arasında olan hastaların 3'inde (%60) trombositopeni tedavi ihtiyacı yok iken, 2'sinde (%40) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. 14-21 gün arasında olan hastaların 2'inde (%33,3) trombositopeni tedavi ihtiyacı yok iken, 4'ünde (%66,7) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. 21 günden fazla olan hastaların 7'sinde (%38,9) trombositopeni tedavi ihtiyacı yok iken, 11'inde (%61,1) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. Covid-19 trombositopeni arası gün sayısına göre hasta grupları arasında trombositopeni tedavi ihtiyacı açısından anlamlı fark yoktur ($P=0.751$, Fisher's exact test=1,005).

Covid-19 tedavi alma durumuna göre hasta gruplarına bakıldığında; tedavi almış olan gruptaki hastaların 8'sinde (%34,8) trombositopeni tedavi ihtiyacı yok iken, 15'inde (%65,2) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. Covid-19 tedavisi almamış olan gruptaki hastaların 4'ünde (%66,7) trombositopeni tedavi ihtiyacı yok iken, 2'sinde (%33,3) trombositopeni tedavi ihtiyacı vardır. Covid-19 tedavi alan grup ile almayan grup arasında trombositopeni tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($P=0.198$, Fisher's exact test=1,994).

Hastaların Covid-19 esnasında bakılmış olan ve sitopeni esnasında bakılmış olan laboratuvar parametrelerine cut-off değerlerine veya mean değerlerine göre hastalar gruplara ayrıldı. Bu gruplardaki sayıların değerleri, yüzdeleri ve gruplar arasındaki analizin p değerleri Tablo 9 ve 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar parametrelerinin cut-off değerlerine göre gruplandırılması ve gruplar arasındaki farklılığın p değerleri

	cut off	N	%	p
Platelet	<50000	11	34,5	0,001
	50000-99000	17	62,1	
	100000-149000	1	3,4	
Lökosit	0-4000	8	27,6	0,005
	4000-11000	21	72,4	
Lenfosit	<1000	9	31	0,000
	>1000	20	69	
Hemoglobin	<12,5	12	41,4	0,095
	>12,5	17	58,6	
Demir	<33	3	10,3	0,000
	>33	26	89,7	
Total Demir Bağlama Kapasitesi	<420	28	96,6	0,000
	>420	1	3,4	
Ferritin	<15	1	3,4	0,000
	>15	28	96,6	
B12	<200	4	13,8	0,000
	>200	25	86,2	
Folat	<5	7	24,1	0,005
	>5	22	75,9	
AST	<32	21	72,4	0,016
	32-64	8	27,6	

ALT	<33	21	72,4	0,016
	>33	8	27,6	
LDH	<220	6	20,7	0,002
	>220	23	79,3	
GFR	≥90	17	58,6	0,000
	60-89	7	24,1	
	45-59	3	10,3	
	30-44	1	3,4	
	<30	1	3,4	
D VİT	<30	25	89,7	0,000
	≥30	4	10,3	
TSH	<4	24	82,8	0,000
	≥4	5	17,2	
PCR + İken Dimer	<550	4	26,7	0,071
	>550	11	73,3	
PCR + İken Fibrinojen	200-400	4	33,3	0,248
	>400	8	66,7	
PCR + İken CRP	<5	3	16,7	0,005
	>5	15	83,3	

Tablo 9’da yapılan analize göre platelet, lökosit, lenfosit, demir, total demir bağlama, ferritin, vitamin b12, folat, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH),

Glomerüler filtrasyon hızı(GFR), vitamin d, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve PCR pozitif iken bakılan dimer, fibrinojen, c-reaktif protein (CRP) parametrelerinin cut off değerlerine göre olan gruplar arasındaki farklılık tarandığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hemoglobinin cut-off değer grupları arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p=0,095$).

Tablo 10. Hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerine göre gruplandırılması ve gruplar arasındaki farklılığın p değerleri

	MEAN	N	%	p değeri
PCR + İken FERRİTİN	≤ 550	9	69,2	0,166
	>550	4	30,8	
PCR + İken LDH	≤ 372	16	66,7	0,157
	> 372	2	33,3	

Tablo 10’da yapılan analize göre pcr pozitif iken bakılan ferritin ve LDH parametreleri mean değerlerine göre gruplara ayrıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi (sırayla $p=0,166$ ve $p=0,157$)

Lenfopeni görülen hastaların yaş ve Covid-19 özelliklerine göre olan gruplar arasındaki ilişkiler tablo 11’ de özetlenmiştir.

Tablo 11. Covid-19 şiddeti durumu, lenfopeni gelişme hızı, Covid-19 tedavisi ve yaş grupları arasında lenfopeni varlığı

			Lenfopeni		P değeri
			yok	var	
Covid-19 şiddeti durumu	0-3	n %var-yok %total	12 60 41.4	6 66.7 20.7	0.9
	4-5	n %var-yok %total	6 30 20.7	2 22.2 6.9	
	6-10	n %var-yok %total	2 10 6.9	1 11.1 3.4	
Covid-19 ile lenfopeni arasındaki gün sayısı	7 ≤ gün < 14	n %var-yok %total	5 25 17.2	0 0 0	0.06
	14-21 gün	n %var-yok %total	2 10 6.9	4 44.4 13.8	
	>21 gün	n %var-yok %total	13 65 44.8	5 55.6 17.2	
Covid-19 tedavisi	tedavi almış	n %var-yok %total	17 85 58.6	6 66.7 20.7	0.3
	tedavi almamış	n %var-yok %total	3 15 10.3	3 33.3 10.3	
Yaş	<65	n %var-yok %total	16 80 55.2	5 55.6 17.2	0.2
	≥65	n %var-yok %total	4 20 13.8	4 44.4 13.8	

Covid-19 şiddetine göre hasta gruplarında lenfopeni görülme durumuna bakıldığında hastaların Covid-19 şiddeti; 0-3 arasında olan 6 (%66.7) hasta, 4-5 olan 2 (%22.2) hasta, 6-10 arasında olan 1 (%11.1) hasta olarak saptandı. Covid-19 şiddetine göre olan hasta grupları arasında lenfopeni görülmesi açısından anlamlı fark yoktur ($P=0.9$, Fisher's exact test).

Covid-19 lenfopeni arası gün sayısına göre lenfopeni görülme durumuna bakıldığında hastaların Covid-19 lenfopeni arası gün; 7-14 gün arasında olan hasta yok, 14-21 gün arasında olan 4 (%44.4) hasta, >21 gün olan 5 (%55.6) hasta olarak saptandı. Covid-19 lenfopeni arası gün sayısına göre olan hasta grupları arasında lenfopeni görülmesi açısından anlamlı fark yoktur ($P=0.06$, Fisher's exact test).

Covid-19 tedavi alma durumuna göre lenfopeni görülme durumuna bakıldığında hastalardan Covid-19 için tedavi almış olan grupta 6 (%66.7) hasta , tedavi almamış olan grupta 3 (%33.3) hasta saptandı. Covid-19 tedavi alan grup ile almayan grup arasında lenfopeni görülmesi açısından anlamlı fark yoktur ($P=0.3$, Fisher's exact test).

Hastalardan 65 yaş altı ve üstü olanlarda lenfopeni görülme durumuna bakıldığında 65 yaş ve üstünde 4 (%44.4) hasta, 65 yaş altında 5 (%56.4) hasta olduğu saptandı. 65 yaş ve üstü olan grup ile 65 yaş altı olan grupta lenfopeni görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı($p=0.2$, Fisher's exact test).

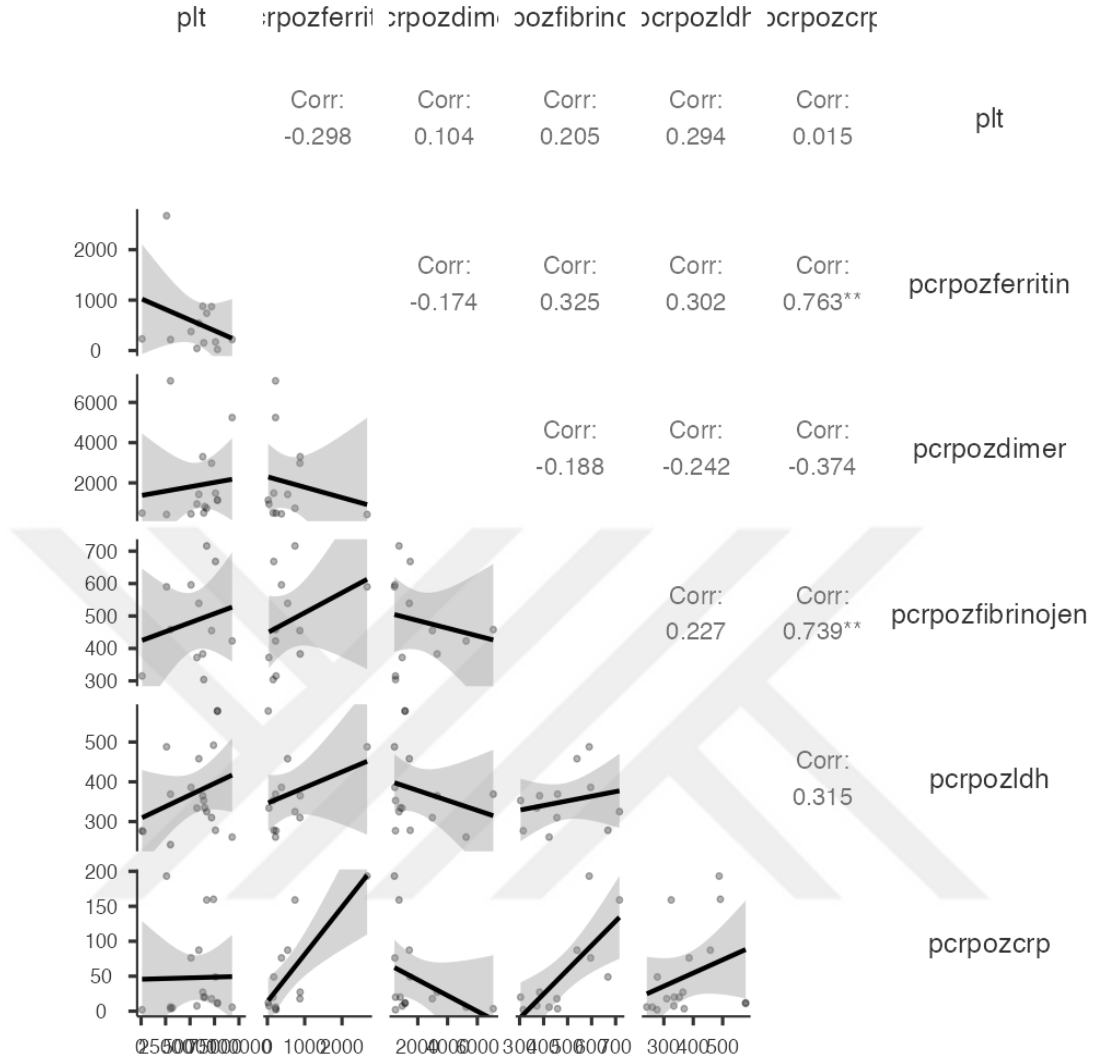
Hastaların Covid-19 lenfopeni arası gün durumu ortalama 41 ± 35 (IQR=23) olarak saptandı.

Hastalara bakılan parametrelerin korelasyon analizleri tablo 11 ve 12' de, yapılan korelasyon analizindeki özet veriler saçılım grafiğinde şekil 4 ve 5' te verilmiştir.

Tablo 12. Normallik dağılımı olan parametrelerin korelasyon analizi

		FİBRİ NOJE N	TSH	T4	SEDİM	GFR	INR	T.BİLL	D.BİLL	PLT	PCR POZİT İF İKEN FERRİTİN	PCR POZİT İF İKEN DİMER	PCR POZİT İF İKEN FİBRİ NOJE N	PCR POZİT İF İKEN LDH	PCR POZİT İF İKEN CRP
FİBRİ NOJE N	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	1	,073	-,034	,177	,107	,141	-,129	-,318	,241	-,542	,520*	-,321	,181	-,532*
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
TSH	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,073	1	-,249	-,041	-,056	-,026	-,396*	-,247	,116	-,464	,109	-,156	,050	-,135
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
T4	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,034	-,249	1	,148	,305	-,103	,419*	,178	-,058	,153	-,322	,134	,493*	,332
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
SEDİM	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,177	-,041	,148	1	-,040	-,013	-,165	-,320	,166	,105	,409	,017	-,033	-,066
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
GFR	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,107	-,056	,305	-,040	1	,021	,011	-,328	,091	-,574*	-,067	-,391	,206	-,351
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
INR	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,141	-,026	-,103	-,013	,021	1	,070	,217	,188	,048	,325	,529	-,105	,363
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
T.BİLL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,129	-,396*	,419*	-,165	,011	,070	1	,696**	,115	,418	-,487	,191	,483*	,425
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
D.BİLL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,318	-,247	,178	-,320	-,328	,217	,696*	1	,029	,453	-,300	,632*	,175	,745*
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
PLT	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,241	,116	-,058	,166	,091	-,188	,115	,029	1	-,298	,104	,205	,294	,015
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	13	15	12	18	18
PCR POZİT İF İKEN FERRİTİN	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,542	-,464	,153	,105	-,574*	,048	,418	,453	-,298	1	-,174	,325	,302	,763*
	N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	12	13	13
PCR POZİT İF İKEN DİMER	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,520*	,109	-,322	,409	-,067	,325	-,487	-,300	,104	-,174	1	-,188	-,242	-,374
	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	13	15	12	15	15
PCR POZİT İF İKEN FİBRİ NOJE N	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,321	-,156	,134	,017	-,391	,529	,191	,632*	,205	,325	-,188	1	,227	,739*
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
PCR POZİT İF İKEN LDH	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,181	,050	,493*	-,033	,206	-,105	,483*	,175	,294	,302	-,242	,227	1	,315
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	13	15	12	18	17
PCR POZİT İF İKEN CRP	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,532*	-,135	,332	-,066	-,351	,363	,425	,745*	,015	,763*	-,374	,739*	,315	1
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	13	15	12	17	18

Korelasyon analizi normallik dağılımı gösteren parametrelerde pearson korelasyon testi ile yapılmıştır. Tablo 11 ve şekil 4 de görüldüğü gibi pearson korelasyon analizi sonuçlarına göre platelet düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktur.



Şekil 4. Platelet düzeyi ve PCR pozitif iken bakılan parametreler arasında yapılan korelasyon analizi saçılım grafikleri

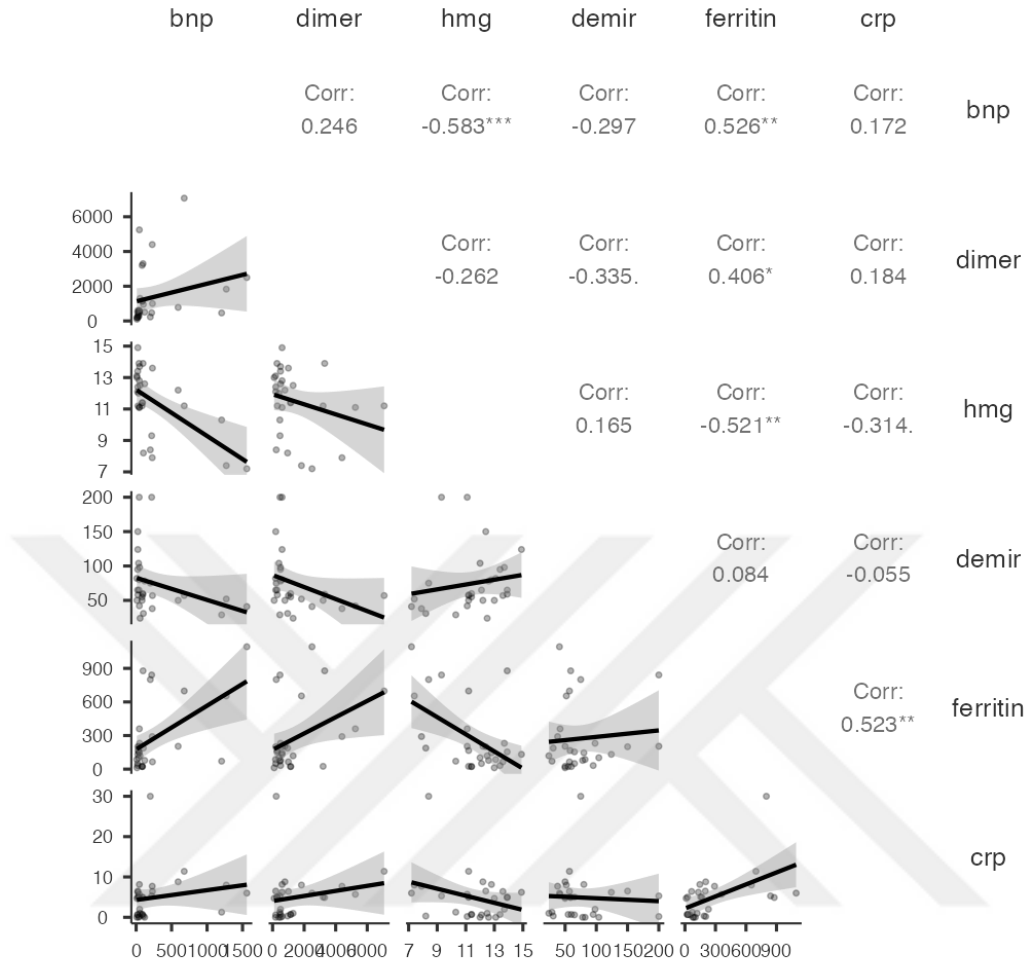
Pearson korelasyon testi sonuçlarımıza göre:

- Sitopeni sırasındaki direkt bilirubin ile pcr pozitif iken bakılan CRP arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.745$, $p=0.000$)
- Pcr pozitif iken bakılan ferritin ile pcr pozitif iken bakılan CRP arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.763$, $p=0.002$)
- Pcr pozitif iken bakılan fibrinojen ile pcr pozitif iken bakılan CRP arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.739$, $p=0.006$)
- Sitopeni sırasındaki fibrinojen ile pcr pozitif iken bakılan dimer arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.520$, $p=0.047$)

- Sitopeni sırasındaki T4 ile sitopeni sırasındaki total bilirubin arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.419$, $p=0.024$)
- Sitopeni sırasındaki T4 ile pcr pozitif iken bakılan LDH arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.493$, $p=0.038$)
- Sitopeni sırasındaki total bilirubin ile pcr pozitif iken bakılan LDH arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.483$, $p=0.043$)
- Sitopeni sırasındaki direkt bilirubin ile pcr pozitif iken bakılan fibrinojen arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.632$, $p=0.027$)
- Sitopeni sırasındaki fibrinojen ile pcr pozitif iken bakılan CRP arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon saptandı. ($r= -0.532$, $p=0.023$)
- Pcr pozitif iken bakılan ferritin ile sitopeni sırasındaki GFR arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon saptandı. ($r= -0,574$, $p=0.040$)

Tablo 13. Normallik dağılımı olmayan parametrelerin korelasyon analizi

	BNP	DİMER	İkosit	Nötrofil	Lenfosit	Hemoglobi	DEMİR	TDBK	FERRITİN	B12	FOLAT	AST	ALT	LDH	üre	KREATİNİN	CRP	DVİT
BNP Correlation	1	,589*	-0,171	0,019	-0,324	-,548*	-,473*	-0,105	,455*	0,088	-0,067	-0,021	-0,037	0,225	0,288	0,203	,435*	-0,202
Sig. (2-tailed)		0,001	0,375	0,921	0,086	0,002	0,01	0,59	0,013	0,649	0,728	0,915	0,847	0,241	0,129	0,292	0,018	0,293
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
DİMER Correlation	,589*	1	0,103	0,071	0,14	-0,301	-,494*	0,007	0,311	-0,088	-0,052	0,03	-0,044	,377*	0,067	0,226	0,291	0,052
Sig. (2-tailed)	0,001		0,595	0,716	0,47	0,113	0,006	0,97	0,1	0,65	0,787	0,877	0,821	0,044	0,728	0,238	0,126	0,787
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
İkosit Correlation	-0,171	0,103	1	,732*	,672*	-,548*	0,268	-0,013	-0,172	-0,217	-0,19	0,316	0,343	0,112	0,155	-0,078	0,156	0,136
Sig. (2-tailed)	0,375	0,595		0	0	0,002	0,16	0,948	0,372	0,258	0,324	0,094	0,069	0,564	0,422	0,687	0,419	0,483
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
nötrofil Correlation	0,019	0,071	,732*	1	0,16	0,321	0,074	0,046	0,2	-0,286	-0,034	0,216	0,272	-0,081	,425*	-0,029	,379*	0,121
Sig. (2-tailed)	0,921	0,716			0,407	0,09	0,704	0,813	0,297	0,133	0,861	0,26	0,153	0,678	0,022	0,881	0,043	0,532
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
lenfosit Correlation	-0,324	0,14	,672*	0,16	1	-,591*	0,193	-0,104	-,528*	-0,142	-0,157	0,199	0,079	0,213	-0,298	-0,136	-0,269	0,135
Sig. (2-tailed)	0,086	0,47				0,001	0,316	0,59	0,003	0,461	0,416	0,301	0,685	0,267	0,116	0,483	0,158	0,485
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
hemoglobi Correlation	-,548*	-0,301	,548*	0,321	,591*	1	,393*	0,113	-,380*	-0,36	-0,065	0,008	0,044	-0,093	-0,2	-0,218	-0,181	0,255
Sig. (2-tailed)	0,002	0,113	0,002	0,09	0,001		0,035	0,558	0,042	0,055	0,736	0,966	0,82	0,632	0,298	0,256	0,348	0,183
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
DEMİR Correlation	-,473*	-,494*	0,268	0,074	0,193	,393*	1	0,04	0,033	-0,034	-0,08	-0,234	-0,019	0,026	0,187	-0,048	-0,155	0,242
Sig. (2-tailed)	0,01	0,006	0,16	0,704	0,316	0,035		0,835	0,856	0,86	0,68	0,222	0,927	0,894	0,387	0,802	0,423	0,207
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
TDBK Correlation	-0,105	0,007	-0,013	0,046	-0,104	0,113	0,04	1	0,3	-0,02	0,36	0	0,255	0,166	-0,092	-0,166	-0,152	0,281
Sig. (2-tailed)	0,59	0,97	0,948	0,813	0,59	0,558	0,835		0,114	0,919	0,055	0,999	0,174	0,39	0,634	0,39	0,43	0,14
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
FERRITİN Correlation	,455*	0,311	-0,172	0,2	-,528*	-,380*	0,035	0,5	1	-0,053	0,085	-0,223	-0,042	0,204	,472*	0,223	,521*	-0,02
Sig. (2-tailed)	0,013	0,1	0,372	0,297	0,003	0,042	0,856	0,114		0,786	0,661	0,246	0,828	0,288	0,01	0,245	0,004	0,919
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
B12 Correlation	0,088	-0,088	-0,217	-0,286	-0,142	-0,36	-0,034	-0,02	-0,053	1	0,158	0,029	-0,005	0,001	-0,015	-0,139	-0,151	-,411*
Sig. (2-tailed)	0,649	0,65	0,258	0,133	0,461	0,055	0,86	0,919	0,786		0,412	0,882	0,979	0,997	0,938	0,471	0,433	0,027
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
FOLAT Correlation	-0,067	-0,052	-0,19	-0,034	-0,157	-0,065	-0,08	0,36	0,085	0,158	1	-0,291	-0,205	-0,035	-0,109	0,065	-0,135	0,016
Sig. (2-tailed)	0,728	0,787	0,324	0,861	0,416	0,736	0,68	0,055	0,663	0,412		0,125	0,287	0,779	0,573	0,736	0,477	0,934
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
AST Correlation	-0,021	0,03	0,316	0,216	0,199	0,008	-0,234	0	-0,223	0,029	-0,291	1	,820*	0,188	-0,164	-0,285	-0,082	-0,265
Sig. (2-tailed)	0,915	0,877	0,094	0,26	0,301	0,966	0,222	0,999	0,246	0,882	0,125		0	0,329	0,394	0,134	0,674	0,166
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
ALT Correlation	-0,037	-0,044	0,343	0,272	0,079	0,044	-0,018	0,259	-0,042	-0,005	-0,205	0,820*	1	0,216	-0,174	-0,338	-0,04	-0,075
Sig. (2-tailed)	0,847	0,821	0,069	0,153	0,685	0,82	0,927	0,174	0,828	0,979	0,28	0		0,29	0,368	0,072	0,838	0,699
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
LDH Correlation	0,225	,377*	0,112	-0,081	0,213	-0,093	0,026	0,166	0,204	0,001	-0,055	0,188	0,216	1	-0,306	-0,142	-0,062	-0,113
Sig. (2-tailed)	0,24	0,044	0,564	0,678	0,267	0,632	0,894	0,39	0,288	0,997	0,779	0,329	0,29		0,106	0,463	0,748	0,558
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
üre Correlation	0,288	0,067	0,155	,425*	-0,298	-0,2	0,167	-0,092	,472*	-0,015	-0,109	-0,164	-0,174	-0,306	1	,463*	0,3	-0,241
Sig. (2-tailed)	0,129	0,728	0,422	0,022	0,116	0,298	0,387	0,634	0,01	0,938	0,573	0,394	0,368	0,106		0,011	0,114	0,208
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
KREATİNİN Correlation	0,203	0,226	-0,078	-0,029	-0,136	-0,218	-0,049	-0,166	0,223	-0,139	0,065	-0,285	-0,339	-0,142	0,463	1	0,216	-0,138
Sig. (2-tailed)	0,292	0,238	0,687	0,881	0,483	0,256	0,802	0,39	0,245	0,471	0,736	0,134	0,072	0,463	0,011		0,26	0,475
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
CRP Correlation	,435*	0,294	0,156	,379*	-0,269	-0,183	-0,155	-0,152	,521*	-0,151	-0,138	-0,082	-0,09	0,082	0,5	0,216	1	0,06
Sig. (2-tailed)	0,018	0,126	0,415	0,043	0,158	0,348	0,423	0,45	0,004	0,433	0,477	0,674	0,839	0,746	0,114	0,29		0,755
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
DVİT Correlation	-0,202	0,052	0,136	0,121	0,135	0,255	0,242	0,281	-0,02	-0,411*	0,016	-0,265	-0,075	-0,113	-0,241	-0,138	0,06	1
Sig. (2-tailed)	0,293	0,787	0,483	0,532	0,483	0,183	0,207	0,14	0,919	0,027	0,934	0,166	0,699	0,558	0,208	0,475	0,755	
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29



Şekil 5. Korelasyon analizinde B-tipi natriüretik peptid(BNP), dimer, hemoglobin, demir, ferritin, CRP saçılım grafikleri

Korelasyon analizi normallik dağılımı olmayan parametrelerde spearman korelasyon testi ile yapılmıştır. Tablo 12 ve şekil 5 de görüldüğü gibi spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre :

- Sitopeni sırasındaki dimer ile BNP arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.589$, $p=0.001$)
- Sitopeni sırasındaki lökosit ile hemoglobin arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.548$, $p=0.002$)
- Sitopeni sırasındaki hemoglobin ile lenfosit arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.591$, $p=0.001$)
- Sitopeni sırasındaki üre ile ferritin arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.472$, $p=0.001$)

- Sitopeni sırasındaki crp ile ferritin arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.521$, $p=0.004$)
- Sitopeni sırasındaki bnp ile ferritin arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.455$, $p=0.013$)
- Sitopeni sırasındaki bnp ile crp arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.435$, $p=0.018$)
- Sitopeni sırasındaki dimer ile ldh arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.377$, $p=0.044$)
- Sitopeni sırasındaki üre ile nötrofil arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.425$, $p=0.022$)
- Sitopeni sırasındaki crp ile nötrofil arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.379$, $p=0.043$)
- Sitopeni sırasındaki hemoglobin ile bnp arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon saptandı. ($r=-0,548$, $p=0.002$)
- Sitopeni sırasındaki demir ile bnp arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon saptandı. ($r=-0,473$, $p=0.01$)

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada Covid-19 geçiren hastalarda saptanan yeni başlangıçlı sitopeninin klinik özelliklerini , tedavi ihtiyacını ve tedavisinde kullanılan ajanlara klinik yanıtı ortaya çıkarmayı amaçladık. Covid-19 geçiren hastalarda yeni başlangıçlı sitopeninin şiddetini, oluşum hızını ve tedavi ihtiyacını hastaların Covid-19 enfeksiyondaki klinik ilerleme ölçeği ve enfeksiyon tedavisi almasıyla ilişkisini inceledik. Covid-19 klinik ilerleme ölçeğine göre; şiddetli enfeksiyon geçiren hastalarda trombositopeninin büyük oranda erken dönemde, hafif enfeksiyon geçiren hastalarda ise büyük oranda trombositopeninin geç dönemde geliştiğini tespit ettik.

Covid-19 sırasında trombositopeni, yüksek dimer, uzamış protrombin zamanı ve DİC' i içeren klinik ve laboratuvar bulgularının bulunması nedeniyle Covid-19' un hematolojik belirtileri özellikle önemli bir konu olarak ortaya çıkmıştır [87]. Covid-19 ortamında İTP, giderek daha fazla tanımlanan bir hastalıktır. İlk vaka New England Journal of Medicine dergisinde tanımlanmıştır[88]. Covid-19 pandemi sonuçlarına ilişkin raporlar, enfekte hastalarda yaygın olarak trombositopeni (%36.2) ve D-dimer yüksekliğinin (%46.4) olabileceğini göstermiştir, ancak bu oranlar ciddi Covid-19 hastalığı olan hastalarda daha da yüksektir (sırasıyla %57,7 ve %59,6) [44]. Çalışmamızda ise Covid-19 sonrasında gelişen İTP vakalarını ele aldık. Hastalarımız sitopeni sırasında DİC kliniği açısından değerlendirildiğinde hastaların tetikleyici güncel bir hastalığı (gebelik, malignite, sepsis gibi) yoktu. DİC laboratuvar bulguları açısından ortalama değerlere bakıldığında dimer 1379 ± 1712 , fibrinojen 337 ± 109 , INR 1.08 ± 0.13 , platelet 55931 ± 27663 olarak gözlemlendi. Vakalarımızın Covid-19 enfeksiyonu ve DİC' in yokluğunda İTP tanısı olması nedeniyle çalışmamız benzersiz bir fark sunmaktadır.

İTP, trombositopeninin değerlendirilmesinde bir dışlama tanısıdır. Patogenez tam olarak anlaşılmamakla birlikte, hakim teori, viral antijenlerin normal trombosit antijenleri gibi çapraz reaksiyona girip trombosit yıkımına neden olmasıdır. Bu fenomene neden olan yaygın virüslerden bazıları VZV, HIV, HCV ve CMV olarak değerlendirilmiştir [89-92]. Covid-19 ile benzer bir mekanizmanın mevcut olması mümkündür. Çalışmamızdaki vakalar İTP tanısındaki alternatif viral etiyolojinin varlığı nedeniyle VZV, HIV, HCV, CMV serolojisi açısından incelenmiş olup

negatif saptanmıştır. Vakalarımızda ikincil nedenlerin dışlanması, İTP yi tetikleyen faktörün COVID-19 olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda trombositopeni ortaya çıkma zamanı (diğer virüs kaynaklı İTP' ler için bildirildiği üzere enfeksiyonun ilk haftasından sonra); sitopeninin alternatif nedenlerinin dışlanması, özellikle sepsis kaynaklı trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma kanıtı olmaması; steroidlere veya İVİG' e dramatik yanıt olması SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile İTP arasındaki nedensel ilişkiyi destekler.

Antikor yanıtının dinamiğine, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasındaki viremi fazının süresine ve klinik gözlemlere dayanarak gecikmiş faz trombositopeniyi; semptomun başlamasından 14 gün sonra ortaya çıkan trombositopeni olarak belirleyen 25 Ocak - 9 Mart 2020 tarihleri arasında yürütülen Çin'de yapılan retrospektif, tanımlayıcı olan 32 hastalık örneklemin olduğu çalışmada gecikmiş faz trombositopeninin yaşlı kişilerde (>60 yaşındaki hastalarda %71.9, yaş ortalaması 67.00 ± 12.86) daha yaygın görüldüğü izlenmiştir[93]. Fransa'da Mahévas M ve arkadaşları tarafından yazılan çok merkezli bir vaka serisinde ortalama yaş 64 (53-79) idi ve yedi hasta (%50) kadındı. Covid-19 un ilk semptomundan İTP tanısına kadar olan medyan süre 14 (2-30) gündü; 12 (%86) olguda >7 gündü[94]. Çalışmamızdaki vakalarda trombositopeni başlangıcının; Covid-19 semptomlarının başlangıcından itibaren en erken 7 gün sonra, medyan sürenin 30 (10-140) gün , 18 (%62) olguda >21 gün olduğu görüldü. Prospektif, tanımlayıcı olarak yaptığımız çalışmada vakaların yaş ortalaması 55.8 ± 18.3 , ortalama yaş 58 (18-88) tespit edildi ve yaş grupları dağılımında 65 yaş altı hastaların %72.4 (21), 65 yaş üstü hastaların %27.6 (8) olduğu görüldü.

Mart-Kasım 2020 arasında Cleveland klinik hastanelerinde yapılan 11 vaka tespit edilen çok merkezli retrospektif bir çalışmada vakaların çoğunun Covid-19 teşhisinden ilk bir hafta sonra ortaya çıktığı tespit edilmişti, en geç başlangıçlı vaka Covid-19 tanısından 125 gün sonra İTP ile başvurmuştu, ancak hastanın Covid-19 RT-PCR testi İTP tanısı anında pozitif saptanmıştı[95]. Eylül 2020'de Bhattacharjee ve arkadaşları tarafından yazılan sistemik bir incelemede İTP başlangıcı, vakaların %20'sinde Covid-19 semptomlarının başlamasından 3 hafta sonra meydana gelmişti ve birçok vaka klinik iyileşmeden sonra gerçekleşmişti[6]. Prospektif tanımlayıcı çalışmamızda 29 vakanın %62.1'i Covid-19 teşhisinin veya semptomların başlamasının 3. haftasından sonra meydana geldi. Covid-19 sonrası en geç

trombositopeni tanısı alan hasta 140 gün sonra İTP ile başvurdu ve başvuru sırasında bakılan RT-PCR tetkiki negatif saptandı.

CRP, trombosit fosforilkolin kalıntılarına bağlanabilir, böylece trombositlere karşı IgG aracılı fagositik tepkileri kolaylaştırır [96]. CRP'nin bu kalıcı rolü, orta ila şiddetli Covid-19 hastalarında daha yüksek İTP insidansının bulunmasıyla ilişkilendirilebilir. Çalışmamızdaki vakalarda trombositopenisi şiddetli olan hastaların sitopeni esnasında bakılan crp değeri ortalama 6.9 ± 8.8 iken trombositopeni orta şiddette olan vakaların sitopeni esnasında bakılan crp değeri ortalama 4.02 ± 3.01 olarak daha düşük saptandı. İstatiksel analizimiz sonucunda covid-19 şiddeti; DSÖ klinik ilerleme ölçeğine göre 6-10 arasında olan vakalarımızın %66.7 sinin sitopeni gelişme hızının 7-14 gün aralığında erken dönemde olduğunu tespit ettik.

Bir meta-analizde, trombositopeni, yüksek CRP veya dimer seviyelerine benzer şekilde olumsuz bir prognostik faktör olarak ciddi Covid-19 ile ilişkilendirildi. Bu meta-analizde şiddetli trombositopeni bulunmamıştır (platelet >80.000) ve bulaşıcı hastalıkta klasik sitokin fırtınasının bir parçası olabileceği ifade edilmiştir[97]. Bizim yaptığımız çalışmada; iyileşme sonrası dönemdeki Covid-19 hastalarında İTP tespit ettik. Trombositopeninin şiddeti ile Covid-19 şiddeti arasında bir ilişki bulamadık. Covid-19 seyri sırasında gelişen İTP tedavisinde kortikosteroidlere alternatif tedavileri uygulayan 3 vakalık çalışmada hastalardan ikisi İVİG ve eltrombopag ile tedavi edilirken, üçüncüsü spontan olarak iyileşmiştir[98]. Amerikan Hematoloji Derneği İTP kılavuzuna göre tek başına gözlem tavsiye edilse de, komorbiditeleri olan, >60 yaş veya antikoagülasyon kullananlar için glukokortikoidlerle tedavi düşünülebilir [79]. Bizim çalışmamızda steroide yanıtı olmayan IVIG ihtiyacı vakalar %3.4(1) , steroid ve IVIG yanıtı olmayan eltrombopag verilen vakalar %6.9(2), spontan iyileşen vakalar %41.4(12) olarak tespit edilmiştir.

Acil trombosit sayısı yükselmesi gerektiğinde IVIG kullanılması önerilir[99]. Bhattachajree ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde sırasıyla 32 (%71.1), 24 (%53.3) ve 9 (%20) hastada IVIG, steroid ve eltrombopag kullanıldı ve hastaların %67'sinde yanıt elde edildi, yanıtıktan sonra sadece bir hastada relaps görüldü[6]. Bizim olgu serimizle karşılaştırıldığında tedaviyi basamaklı olarak verdik; 3 (%10.3) hastayı steroid yanıtı olmayan IVIG tedavisini ikinci basamak olarak uyguladık. IVIG uygulanan 1(%3.4) hasta yanıtı, 2 (%6.9) hastayı

ise eltrombopag yanıtı olarak izledik. Kısıtlılığımız ise hastalara nüks açısından izlem yapamamak oldu.

Ateş, öksürük, nefes darlığı ve zatürre gibi tipik Covid-19 semptomları hafif vakalarda çok yaygınken, ARDS, akut kalp hasarı ve lenfositopeni de özellikle yaşlı ve kritik hastalarda yaygın olarak görülmüştür[100]. Lenfopeni Covid-19 vakalarında enfeksiyon sırasında yaygın olarak görülse de kalıcı lenfopeni nadir olarak izlenmiştir. Shah M ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir vaka raporunda, özellikle yaşlılarda kalıcı lenfopeni negatif bir risk faktörü olarak izlenmiş[101]. Biz çalışmamızda lenfopeni görülen hastaların yaş grupları ve geçirmiş oldukları Covid-19 şiddetleri arasında anlamlı fark saptamadık.

Taburcu olduktan sonra takip verileri olan 149 Covid-19 hastasının dahil edildiği retrospektif çok merkezli bir çalışmada hastaların 6 haftaya kadar takibi yapılarak klinik özellikler ve sonuçlara ilişkin yatış sonrası veriler sonucu lenfopeni oranı sırasıyla %4.7 idi[102]. Retrospektif olan bu çalışmada hastaların Covid-19 sonrası dönemdeki takip günü medyan değeri 28 gün, lenfosit sayısı medyan $1,8 \times 10^9/L$ olarak saptanmıştı[102]. Covid-19 sonrası dönemde sitopeni gelişen 29 hastanın dahil edildiği çalışmamızda lenfopeni oranını %31 olarak saptadık. Lenfopeni gelişen hastalarımızın Covid-19 lenfopeni arası medyan değeri 23 gün, lenfosit sayısı medyan değeri ise $0,74 \times 10^9/L$ olarak tespit ettik.

6. SONUÇLAR

Covid-19' a sekonder geliştiği düşünülen trombositopeni her zaman birincil ve ikincil nedenler için kapsamlı bir değerlendirme içermelidir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda diğer sekonder İTP nedenleri ekarte edildi. Çalışmamızdaki vakaların İTP etyolojisinin olası tek nedeni geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonudur.

Çalışmamızda Covid-19' a sekonder İTP' nin semptomların ilk haftasından sonra ortaya çıkabileceğini ve gecikebileceğini tespit ettik. Hastalarımızın çoğunda; 3.haftadan sonra İTP gelişti. Bu nedenle klinisyenler özellikle semptomların başlamasından sonraki 3 ve 4. haftalarda gecikmiş faz trombositopeniye dikkat etmelidir.

Covid-19 enfeksiyon şiddeti DSÖ klinik ilerleme ölçeğine göre değerlendirildi , daha şiddetli enfeksiyonu olan vakalarda, daha erken dönemde İTP geliştiğini tespit ettik. Bu nedenle klinisyenlerin şiddetli enfeksiyon geçiren hastalarda daha erken

dönemde trombositopeniye dikkat etmesi gerekmektedir.

Hastalarda spontan iyileşmeyi %41(12) oranında izledik. Tedavi ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoidler, IVIG ve eltrombopag ile standart tedavi, çoğu durumda mükemmel bir yanıt elde etmede etkili oldu.

Covid-19 geçiren hastalarda uzamış lenfopeni görülebilir. Etyolojisi Covid-19 olan lenfopeni vakaları izlenmelidir. Covid-19'a ikincil, post covid dönemde görülen uzamış lenfopeninin spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır, izlemde 3 ve 4. haftalarda kalıcı lenfopeni açısından klinisyenlerin dikkatli olması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- 1.Dünya Sağlık Örgütü Coronavirüs (Covid-19) Panosu <https://covid19.who.int/> (Erişim tarihi 16.02.2022)
- 2.Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020 Nov;105(5):540-546. doi: 10.1111/ejh.13491. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32663356; PMCID: PMC7404736.
- 3.Nuthalapati, Poojith, et al. "Association of hypercoagulation with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection." *Blood research* 56.2 (2021): 61-64.
- 4.Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019 Sep 5;381(10):945-955. doi: 10.1056/NEJMcp1810479. PMID: 31483965.
- 5.Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. Covid-19-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and coagulopathy: targeting the duumvirate [published online ahead of print, 2020 Jun 24]. *Indian Pediatr.* 2020:S097475591600204.
- 6.Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2048-2058. doi:10.1007/s42399-020-00521-8
- 7.Erdinc B, Sahni S, Gotlieb V. Hematological manifestations and complications of Covid-19. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(1):101–107. doi:10.17219/acem/130604
- 8.Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635-664. doi:10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005
- 9.Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522. doi:10.1128/CMR.00102-14.
- 10.Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol.* 2017;3(1):vex012. Published 2017 Jun 12. doi:10.1093/ve/vex012
- 11.Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br. Med. J.* 1965;1:1467–1470.
- 12.Wevers B.A., van der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clin. Lab. Med.* 2009;29:715–724.
- 13.Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- 14.Dünya Sağlık Örgütü. 1 Kasım 2002'den 31 Temmuz 2003'e kadar hastalık başlangıçlı olası SARS vakalarının özeti (31 Aralık 2003 verilerine göre)

<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> (Erişim tarihi: 16.02.2022).

15.Dünya Sağlık Örgütü Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1 (Erişim tarihi: 16.02.2022)

16.Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):35-42. doi:10.1016/S1473-3099(21)00475-8

17.<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions> (Erişim tarihi 24 Aralık 2021).

18.Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant Covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis* 2021; 116:38.

19.Jassat W, Karim SA, Mudara C. et al. Clinical Severity of Covid-19 Patients Admitted to Hospitals in Gauteng, South Africa During the Omicron-Dominant Fourth Wave. UNPUBLISHED. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3996320 (Accessed on January 03, 2022).

20.Maslo C, Friedland R, Toubkin M, et al. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the Covid-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA* 2021.

21.https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf (Accessed on January 03, 2022).

22.Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 2022; 399:437.

23.Dünya Sağlık Örgütü Koronavirüs (Covid-19) Panosu <https://covid19.who.int/> (Erişim tarihi: 16.02.2022)

24.Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79. doi:10.7326/M20-5008

25.Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020.

26.Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

- 27.Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- 28.Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intens Care Med*. 2020; 46 (4), 586-90.
- 29.Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 395 (10235), 1517-20.
- 30.China National Health Commission Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia in China (trial version 7). Available from: https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/countries/china/Covid-19-briefing-nhc/1-clinical-protocols-for-the-diagnosis-and-treatment-of-Covid-19-v7.pdf?sfvrsn=c6cbfba4_2. Accessed: July 10, 2020.
- 31.Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three Covid-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49 (5), 411-7. [34] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With Covid-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020; 173 (4), 268-77.
- 32.Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2), 120-8.
- 33.Luers JC, Rokohl AC, Loreck N, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (Covid-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (16), 2262-4.
- 34.Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ & Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA*. 2020; 324 (8), 782-93.
- 35.Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ*. 2020; 369: m1710.
- 36.Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239), 1771-8.
- 37.Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RTPCR. *Euro Surveill*. 2020; 25 (3): 2000045.
- 38.Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *J Gen Intern Med*. 2020; 35 (5), 1545-9.
- 39.Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (Covid-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020; 126, 108961.
- 40.Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Radiology* 2020; 295 (3), 715-21.

41. M Corman V, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by Real-Time RTPCR. *Euro Surveill* 2020; 26 (5), 210204e.
42. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514.
43. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
44. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
45. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill* 2021; 26.
46. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1782.
47. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
48. 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. *Lancet* 2020; 395:507.
49. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
50. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of Covid-19 infection. A minimal common outcome measure set for Covid-19 clinical research [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):e250]. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-e197. doi:10.1016/S1473-3099(20)30483-7
51. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of Covid-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;1:687-690.
52. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020. 10.1093/cid/ciaa325.
53. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372.
54. Covid-19 Hastalarının Yönetimi için Klinik Rehberlik;
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>(Erişim tarihi: 16.02.2022)
55. Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M,

Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of Covid-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829. Epub 2020 May 23. PMID: 32282949; PMCID: PMC7262337.

56.Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (Covid-19) StatPearls. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

57.WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

58.Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *British MC Infect Dis*. 2021;21(1):489. doi: 10.1186/s12879-021-06164-x.

59.Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub ahead of print. PMID: 35172054.

60.Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Shen L, Durante M, Oakley G, Schade AE, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Skovronsky DM; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625.

61.Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.

62.Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.

63.Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. Covid-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.

- 64.Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. VTE in ICU Patients With Covid-19. *Chest*. 2020 Nov;158(5):2130-2135. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.031. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32710891; PMCID: PMC7674987.
- 65.Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32268022; PMCID: PMC7161262.
- 66.Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical Covid-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075298; PMCID: PMC7567529.
- 67.Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* 2020; 173:1027.
- 68.Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383:590.
- 69.Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest* 2013; 144:1207.
- 70.Türk Hematoloji Derneği İmmün Trombositopeni Tanı Ve Tedavi Kılavuzu <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/130/bolum-iii-immun-trombositopeni-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>
- 71.Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
- 72.Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94:909.
- 73.Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83.
- 74.Tótl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011; 152:52.
- 75.DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol* 2009; 146:104.
- 76.Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, et al. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113:4086.
- 77.Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with

primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13:457.

78.Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.

79.Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3:3829.

80.Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSb) F1. *Blood* 1992; 79:942.

81.James N. George, Deirdra R. Terrell. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica* 2008;93(10):1445-1449; <https://doi.org/10.3324/haematol.13725>.

82.Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161:411.

83.Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032

84.Cashen, Amanda F, and Tine B. A. Van. The Washington Manual Hematology and Oncology Subspecialty Consult. , 2016;2:14

85.Tan LI, Wang QI, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5: 1- 3.

86.Baraboutis IG, Gargalianos P, Aggelonidou E, Adraktas A; Collaborators. Initial Real-Life Experience from a Designated COVID-19 Centre in Athens, Greece: a Proposed Therapeutic Algorithm. *SN Compr Clin Med*. 2020 May 26;1-5. doi: 10.1007/s42399-020-00324-x. Epub ahead of print. PMID: 32838133; PMCID: PMC7247962.

87.Giannis D, Ziogas IA, Gianni P: Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020, 127:104362. 10.1016/j.jcv.2020.104362

88.Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andr  s E: Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020, 382:e43. 10.1056/NEJMc2010472

89.DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB: Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol*. 2009, 146:104-112. 10.1111/j.1365-2141.2009.07714.x

90.Wright JF, Blanchette VS, Wang H, et. al.: Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol*. 1996, 95:145-152. 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1872.x

91.Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, Landgren O: Risk

of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med.* 2009, 169:357-363.

10.1001/archinternmed.2008.576

92.Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Li Z, Karpatkin S: Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood.* 2009, 113:4086-4093. 10.1182/blood-2008-09-181073

93.W. Chen, Z. Li, B. Yang, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Br. J. Haematol.*, 190 (2) (2020), pp. 179-184

94.Mahévas, Matthieu et al. “Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series.” *British journal of hematology* vol. 190,4 (2020): e224-e229. doi:10.1111/bjh.17024

95.Kewan, Tariq et al. “Outcomes and management of immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: Cleveland clinic experience.” *Transfusion* vol. 61,7 (2021): 2014-2018. doi:10.1111/trf.16368

96.Li, Conglei et al. “Crosstalk Between Platelets and Microbial Pathogens.” *Frontiers in immunology* vol. 11 1962. 7 Aug. 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.01962

97.Lippi, Giuseppe et al. “Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis.” *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* vol. 506 (2020): 145-148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022

98.Lorenzo-Villalba, Noel et al. “Thrombocytopenia in the Course of COVID-19 Infection.” *European journal of case reports in internal medicine* vol. 7,6 001702. 7 May. 2020, doi:10.12890/2020_001702

99.Pavord, Sue et al. “Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic.” *British journal of haematology* vol. 189,6 (2020): 1038-1043. doi:10.1111/bjh.16775

100.Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y, Chen Y. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020 May 1;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827. PMID: 32425950; PMCID: PMC7205903.

101.Shah, M et al. “Convalescent plasma, cytomegalovirus infection, and persistent leukopenia in COVID-19 recovery phase: What is the link?.” *Journal of postgraduate medicine* vol. 67,2 (2021): 100-102. doi:10.4103/jpgm.JPGM_1168_20

102.Zhang Q, Zhu L, Wang J, Liu L, Zhao Y, Xue L, Li Y, Yan X, Cheng J, Xu T, Liu J, Zhan J, Xue R, Zhao XA, Huang R, Zhu C, Wu C. Clinical Features and Outcomes of Patients with COVID-19 After Discharge: A Retrospective, Multi-center Study. *Discov Med.* 2021 Jul-Aug;32(165):39-47. PMID: 35219355.