

## یافته‌های هماتولوژی بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ (COVID-19)

سمانه سلطانی<sup>۱</sup>، مهدی محمودی<sup>۲</sup> و الهام فرهادی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات روماتولوژی

<sup>۲</sup> تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات التهاب

### چکیده

در دسامبر سال ۲۰۱۹، شهر ووهان (Wuhan)، پایتخت استان هوبی (Hubei) در کشور چین، مرکز شیوع یک پنومونی با علت ناشناخته شد. تا هفتم ژانویه ۲۰۲۰، دانشمندان چینی یک کروناویروس جدید را از بیماران مبتلا به پنومونی (Pneumonia) عفونی ویروسی جدا کردند، کرونا ویروس ۲ سندروم تنفسی حاد (SARS-CoV-2= Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)، که در گذشته 2019-nCoV نامیده شده بود. این بیماری بعدها در فوریه ۲۰۲۰ توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) به عنوان بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) تشخیص داده شد. با وجود آنکه این شیوع در ابتدا از یک انتقال زونوتیک حیوان-انسان (zoonotic) سرچشمه گرفته بود، خیلی زود مشخص شد که انتقال انسان به انسان به شکل موثری در حال گسترش است. به نظر می‌رسد که طیف بالینی عفونت SARS-CoV-2 گسترده باشد، که در برگیرنده عفونت بدون علامت، بیماری نسبتاً خفیف مجرای تنفسی فوقانی و در نهایت پنومونی شدید ویروسی همراه با نارسایی تنفسی و حتی مرگ است. بروز لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی و اختلالات انعقادی از جمله مواردی هستند که در موارد شدید بیماری بروز می‌کنند و با پیش‌آگهی ضعیف بیماری ارتباط دارند. اختلال در زمان انعقاد و بالا رفتن میزان D-Dimer در موارد شدید بیماری نیاز به درمان ضدانعقادی را مطرح می‌کنند. در این مطالعه به برخی از مهمترین یافته‌های هماتولوژی مرتبط با این بیماری که در پیش‌آگهی و مدیریت روند درمان بیماران دارای نقش کلیدی است، پرداخته می‌شود.

**کلیدواژگان:** کرونا ویروس، کووید-۱۹، پارامترهای هماتولوژی، لنفوپنی، اختلالات انعقادی

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱۸۸۲۲۰۰۶۷، پست الکترونیکی: [mahmoudim@tums.ac.ir](mailto:mahmoudim@tums.ac.ir) و [farhadie@tums.ac.ir](mailto:farhadie@tums.ac.ir)

### مقدمه

هیچ گونه بیماری مخاطره‌آمیزی وجود دارند. با این وجود، گاهی نوترکیبی ژنتیکی ویروس در میزبان‌های واسط تصادفی سبب ایجاد گونه‌های واگیردار بسیار پاتوژن در انسان‌ها می‌شود. با اینکه SARS-CoV-2 از لحاظ ساختار و ژنتیک با SARS-CoV مرتبط است، شواهد فزاینده‌ای مبنی بر ویژگی‌های منحصر به فرد ویروس وجود دارد که در انتشار سریع آن در جهان سهیم است (۱).

در ابتدا تصور می‌شد که کووید-۱۹ عفونت سیستم تنفسی است، بر اساس مطالعات انجام شده مشخص شد که این ویروس می‌تواند سیستم‌های مختلفی از جمله قلب-عروق، تنفسی، گوارش، عصبی و خون‌سازی را متاثر سازد (۲). شایع‌ترین علائم کووید-۱۹ عبارتند از: تب ۹۸-۱۰۰٪، سرفه ۸۲-۵۹٪، تنگی نفس ۵۵-۱۹٪، و درد عضلات ۴۴-۱۱٪ که مشابه با علائم SARS و MERS هستند. برخی از بیماران ممکن است

قرن بیست و یکم تا کنون ظهور و اپیدمی ۳ نوع کرونا ویروسی که از قبل ناشناخته بودند را تجربه کرده است؛ کرونا ویروس سندروم تنفسی حاد<sup>۱</sup> (SARS-CoV) در سال ۲۰۰۳، کرونا ویروس سندروم تنفسی خاورمیانه<sup>۲</sup> (MERS-CoV) در سال ۲۰۱۲ و در نهایت کرونا ویروس جدید سال ۲۰۱۹-۲۰۲۰ (2019-nCoV) که بعدها به صورت رسمی SARS-CoV-2 نامیده شد. همه این ویروس‌ها متعلق به خانواده کروناویروس<sup>۳</sup> هستند؛ خانواده‌ای که دارای ژنگان RNA تک‌رشته‌ای با پلاریته مثبت<sup>۴</sup> است. همانند سایر ویروس‌های RNA دار، این خانواده با تنوع پذیری ژنتیکی قابل ملاحظه و سرعت نوترکیبی<sup>۵</sup> بالایی مشخص می‌شود که آنها را قادر می‌سازد که به سرعت در میان انسان‌ها و حیوانات در سراسر جهان منتشر شوند. بنابراین، شمار بالایی از کرونا ویروس‌ها در جمعیت انسان‌ها و حیوانات بدون ایجاد

<sup>1</sup> Severe acute respiratory syndrome coronavirus

<sup>2</sup> Middle East respiratory syndrome corona virus

<sup>3</sup> Coronaviridae

<sup>4</sup> Positive-sense single-stranded RNA genome

<sup>5</sup> Recombination

مطالعه رحیم‌زاده و همکارانش بر روی ۹ کودک ایرانی مبتلا به کووید-۱۹، در سه کودک لکوپنی و لنفوپنی مشاهده شد (۸). جالب آنکه در مطالعه‌ای بر روی ۴۵۲ بیمار، ۲۸۶ بیمار شدید دارای شمار بیشتر لکوسیت‌ها در مقایسه با ۱۶۶ بیمار غیر شدید بودند ( $5.6 \text{ vs } 4.9 \times 10^9$ ;  $P < .001$ ) (Lippi). همکارانش در مطالعه خود، لکوسیتوز<sup>۷</sup> را به عنوان یکی از مهمترین پارامترهای پیش‌آگهی برای بیماری شدید کووید-۱۹ مطرح کردند (۱۱).

#### لنفوپنی<sup>۸</sup>

لنفوسیت‌ها نقش قاطعی را در تداوم هموستاز سیستم ایمنی و پاسخ‌های التهابی در تمامی بدن ایفا می‌کنند. گمان می‌رود که درک مکانیسم کاهش لنفوسیت‌های خونی استراتژی موثری را برای درمان بیماران کووید-۱۹ ارائه دهد. میزان نرمال لنفوسیت‌ها در بزرگسالان ۴۸۰۰-۱۰۰۰ و در کودکان ۹۵۰۰-۳۰۰۰ در هر میکرولیتر خون است. افزایش یا کاهش تعداد لنفوسیت‌ها متعاقب یک بیماری رخ می‌دهد. در مراحل اولیه بیماری، روزهای ۱-۱۴، شمارش تعداد لکوسیت‌ها و لنفوسیت‌های خون محیطی نرمال بوده و یا به شکل خفیفی کاهش می‌یابد. SARS-CoV-2 اغلب بر روی بافت‌های بیان‌کننده میزان بالای آنزیم مبدل آنژیوتانسین<sup>۹</sup> (ACE2) شامل قلب، ریه‌ها و سیستم گوارشی اثر می‌گذارد. با گذشت ۷-۱۴ روز از شروع علائم اولیه، افزایش مدیاتورهای التهابی و سایتوکاین‌ها که با "طوفان سایتوکاینی"<sup>۱۰</sup> مشخص می‌شوند، رخ می‌دهد (۱۲). در این زمان لنفوپنی قابل توجهی (شامل هر دو رده سلول‌های B و T) مشاهده می‌شود و فاکتورهای التهابی در خون محیطی افزایش می‌یابند. لنفوسیت‌های مخاط دهانی همانند لنفوسیت‌های سیستم گوارشی و ریه‌ها گیرنده ACE2 را بر سطح خود بیان می‌کنند (۱۳). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که SARS-CoV-2 می‌تواند به طور مستقیم این سلول‌ها را آلوده کرده و منجر به لیز<sup>۱۱</sup> آنها شود. علاوه بر این، طوفان سایتوکاینی با افزایش قابل توجه میزان اینترلوکین‌ها (غالباً، IL-6، IL-2، IL-7، MCP-1، GCSF<sup>۱۲</sup>، MIP1- $\alpha$ <sup>۱۳</sup> و TNF- $\alpha$ <sup>۱۵</sup>) مشخص می‌شود که می‌تواند آپوپتوز لنفوسیت‌ها را تسریع کنند (۱۴-۱۶). همچنین فعال شدن قابل توجه سایتوکاین‌ها، می‌تواند با آتروفی اندام‌های لنفونیدی مانند طحال همراه باشد و در ادامه گردش<sup>۱۶</sup> لنفوسیت‌ها را مختل

گلودرد، رینوره<sup>۱</sup>، سردرد و گیجی را چند روز قبل از شروع تب تجربه کنند که نشان می‌دهد تب یک علامت مهم ولی تنها علامت اولیه عفونت نیست. درصد کمی از بیماران هموپتزی<sup>۲</sup> داشته و نسبت کمی از بیماران تقریباً بدون علامت هستند (۱). سردرد، اسهال و پنومونی از دیگر علائم مشاهده شده است (۳).

پارامترهای آزمایشگاهی به علت حساسیت<sup>۳</sup> و اختصاصیت<sup>۴</sup> پایین، معمولاً برای تشخیص کووید-۱۹ به کار نمی‌روند، اما به عنوان شاخص‌های پیش‌آگهی ارزشمند مطرح هستند و اطلاعات مفیدی در رابطه با شدت بیماری، دوره بیماری و پاسخ به درمان فراهم می‌کنند. با توجه به یافته‌های بدست آمده در چین و کشورهای دیگر، آزمایش‌های بالینی هماتولوژی نقش مهمی در رایج مارکرهای پیش‌آگهی مفید به تیم پزشکی ایفا می‌کنند.

چون یافته‌های بدست آمده در برخی موارد به نتایج تعداد محدودی از داده‌ها متکی است و با انجام مطالعات بیشتر باید اعتبارسنجی شوند، با این حال بر اساس یافته‌های فعلی، آزمایشات هماتولوژی بالینی نقش مهمی در تریاژ<sup>۵</sup> و مدیریت بیماران مبتلا به عهده دارند.

شایع‌ترین اختلالات در پارامترهای آزمایشگاهی بیماران کووید-۱۹ عبارتند از لنفوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش لاکتات دهیدروژناز (LDH) و پروتئین واکنشی - C (CRP) (۴). افزایش تروپونین و D-dimer در موارد شدید بیماری (۵). دیگر اختلالات نظیر طولانی شدن PT و PTT، افزایش محصولات تخریب فیبرین، همراه با ترومبوسیتوپنی شدید منجر به DIC می‌تواند خطر آفرین باشند. بیومارکرهایی نظیر پروکلسی‌تونین بالای سرم به عنوان فاکتورهای پیش‌آگهی ضعیف مطرح شده‌اند (۲). در این مطالعه به بررسی تظاهرات هماتولوژیک و عوارض کووید-۱۹ پرداخته می‌شود که می‌تواند به مدیریت مواجهه با این بیماری کمک نماید.

### یافته‌های هماتولوژیک در بیماران مبتلا به کووید-۱۹

#### تغییرات در شمارش سلول‌ها

#### لکوپنی<sup>۶</sup>

در مطالعه Fan و همکارانش بر روی ۶۹ بیمار چینی، لکوپنی ( $WBC \leq 4 \times 10^9/L$ ) در ۱۹ بیمار (۲۹٪/۲) مشاهده شد (۶). در مطالعه ۱۰۹۹ بیمار در چین، ۳۳٪/۷ بیماران لکوپنی داشتند؛ این شاخص در افراد با بیماری شدید (۱۷۳ فرد) برابر با ۶۱٪/۱ و در مبتلایان غیر شدید (۹۲۶ مورد) ۲۸٪/۱ گزارش شد (۷). در

<sup>7</sup> Leukocytosis

<sup>8</sup> Lymphopenia

<sup>9</sup> Angiotensin-converting enzyme 2

<sup>10</sup> Cytokine storm

<sup>11</sup> Lysis

<sup>12</sup> Granulocyte colony stimulating factor

<sup>13</sup> Monocyte chemoattractant protein-1

<sup>14</sup> Macrophage inflammatory protein 1-alpha

<sup>15</sup> Tumor necrosis factor (TNF)-alpha

<sup>16</sup> Turnover

<sup>1</sup> Rhinorrhea

<sup>2</sup> Hemoptysis

<sup>3</sup> Sensitivity

<sup>4</sup> Specificity

<sup>5</sup> Triage

<sup>6</sup> Leukopenia

مورد اپیدمی SARS در سال ۲۰۰۳، مغایرت داشت، زیرا در آن مطالعه لنفوسیت‌های واکنشی مشاهده نشده بودند (۶).

#### نوتروفیلی<sup>۶</sup>

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت<sup>۷</sup> (NLR)، به آسانی از طریق تقسیم تعداد نوتروفیل‌ها به تعداد مطلق لنفوسیت‌ها بدست آمده، ارزش بالایی در نشان دادن وضعیت کلی التهاب در بیمار دارد (۲۴). در مطالعه بر روی ۴۵۲ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، نتایج نشان دادند که افراد بیماری شدید (۲۸۶ بیمار) در مقایسه با مبتلایان غیر شدید (۱۶۶ بیمار) شمار بیشتری نوتروفیل ( $4.3 \text{ vs } 3.2 \times 10^9$ ) ( $P < .001$ )، شمار کمتر لنفوسیت ( $0.8 \text{ vs } 1.0 \times 10^9$ ;  $P < .001$ ) و NLR بالاتری ( $5.5 \text{ vs } 3.2$ ;  $P < .001$ ) داشتند (۱۰). در مطالعه ای بر روی ۲۴۵ بیمار، نتایج نشان دادند که به ازای هر واحد افزایش در NLR حدود ۸٪ ریسک بیشتر برای مرگ و میر در بیمارستان وجود دارد (Odds ratio [OR] = 1.08; 95% confidence interval [95% CI], 1.01 to 1.14;  $P = 0.0147$ ) بر اساس یافته‌های حاصل، پاسخ التهابی می‌تواند سبب تحریک تولید نوتروفیل‌ها و تسریع آپتوز لنفوسیت‌ها شود. به نظر می‌رسد ناهنجاری‌های ایمنولوژیک و پاسخ‌های ایمنی با تنظیم نادرست نقش مهمی در وخامت بیماری‌های ویروسی داشته باشند. وقتی پاسخ ایمنی از تنظیم خارج می‌شود، می‌تواند به التهاب فوق العاده و حتی مرگ منجر شود. علاوه بر این، احتمال دارد که بیماران مبتلا به عفونت ویروسی شدید به علت عملکرد ضعیف سیستم ایمنی به عفونت باکتریایی هم مبتلا شوند که می‌تواند توضیحی برای افزایش نوتروفیل‌ها باشد (۲۵).

در یک مطالعه بر روی یک خانم ۴۶ ساله مبتلا به کووید-۱۹، سه روز پس از پذیرش در بیمارستان بیمار لکوسیتوز ( $10^3/\text{uL}$ ) ( $14.1 \times$ ) با افزایش تعداد نوتروفیل‌های نابالغ را نشان داد. مونوسیتوز ملایم ( $900/\text{uL}$ ) به همراه لنفوپنی پایدار نیز قابل توجه بودند. در اسمیر خون محیطی واکنش لکواریتروبلاستیک<sup>۸</sup> به همراه آنمی نورموسیتیک، داکروسیت‌ها<sup>۹</sup> و آنیزوسیتوز<sup>۱۰</sup> خفیف دیده شد. نوتروفیلی به همراه سلول‌های میلوئیدی نابالغ از قبیل میلویت و پرومیلویت<sup>۱۱</sup> قابل توجه بودند. البته اینکه یافته‌های این تحقیق نشانه‌ای از رویداد ثانویه از عفونت عفونت کووید-۱۹ باشد، نتیجه ای قطعی نبود. اما، با بهبود شرایط بالینی، نوتروفیلی رفع شد و سایر یافته‌های خونی به آرامی بهبود یافتند (۲۶).

کند (۱۷). به طور ویژه، در مطالعات Huang و همکارانش (۴۱) بیمار: ۱۳ بیمار در ICU و ۲۸ بیمار غیر ICU (۱۸) و Wang و همکارانش (۱۳۸) بیمار: ۳۶ بیمار در ICU و ۱۰۲ بیمار غیر ICU (۱۹) به ارتباط بین لنفوپنی و نیاز به بخش مراقبت‌های ویژه<sup>۱</sup> ICU تاکید کردند. Wu و همکارانش در مطالعه ای شامل ۲۰۱ بیمار کووید-۱۹، ارتباط بین لنفوپنی و بروز سندرم درد تنفسی حاد<sup>۲</sup> (ARDS) را نشان دادند (۲۰). در یک مطالعه در سنگاپور بر روی ۱۸ بیمار بستری کووید-۱۹، تقریباً ۳۹٪ بیماران لنفوپنی را نشان دادند (۲۱). در کودکان، لنفوپنی کمتر شایع است. در یک گزارش متاآنالیزی بر روی ۱۲ مقاله مشتمل بر ۶۶ کودک در مطالعات چینی، Henry و همکارانش لنفوپنی را در ۲ کودک (۳٪) گزارش کردند که این فقدان لنفوپنی معنی‌دار را تا حدودی می‌توان به تعداد محدود موارد شدید کووید-۱۹ در کودکان تعمیم داد. این یافته در تضاد با عفونت ویروسی مشابه مانند SARS است که در آن لنفوپنی یک یافته بسیار شایع در کودکان بود (۲۲).

چهار مکانیسم احتمالی منجر به نارسایی لنفوسیت‌ها ارائه شده است (۵). A) ویروس با آلودن مستقیم لنفوسیت‌ها منجر به مرگ آنها شود. لنفوسیت‌های بیان کننده ACE2 (گیرنده کرونا ویروس) می‌توانند یک هدف مستقیم برای ویروس باشند (۱۳). B) ویروس می‌تواند به طور مستقیم اندام‌های لنفاوی را نابود کند. کاهش شدید لنفوسیت‌ها می‌تواند با اختلال عملکرد لنفوسیتی رابطه داشته باشد و لذا تخریب مستقیم اندام‌هایی نظیر تیموس و طحال توسط این ویروس نباید منتفی شود. C) افزایش خارج از کنترل سایتوکاین‌های التهابی احتمالاً منجر به آپتوز لنفوسیتی می‌شوند. بر اساس مطالعات گزارش شده،  $\alpha$  TNF-6، IL-6 و سایر سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌توانند کمبود و نقص لنفوسیتی را القا کنند (۱۵). D) مهار لنفوسیت‌ها توسط مولکول‌های متابولیک در اختلالات متابولیکی نظیر اسیدمی هایپرلاکتیک<sup>۳</sup> ایجاد می‌شود. بیماران نوع شدید کووید-۱۹ سطوح افزایش اسید لاکتیک خون را دارند که می‌تواند تکثیر لنفوسیت‌ها را تضعیف کند (۲۳). احتمال دارد مکانیسم‌های فوق در همراهی با یکدیگر موجب لنفوپنی شوند و مطالعات بیشتری در این زمینه باید انجام شود (۵).

در مطالعه Fan و همکارانش در سنگاپور، بررسی خون محیطی نشان داد که در اکثریت بیماران (۶۹٪) لنفوپنیک<sup>۴</sup>، لنفوسیت‌های لنفوسیت‌های واکنشی<sup>۵</sup> حضور دارند که از بین آنها گروهی lymphoplasmacytoid بودند. این یافته با مطالعه در سنگاپور در

<sup>6</sup> Neutrophilia

<sup>7</sup> Neutrophil to lymphocyte ratio

<sup>8</sup> Leukoerythroblastic

<sup>9</sup> Dacrocytes

<sup>10</sup> Anisocytosis

<sup>11</sup> Promyelocytes

<sup>1</sup> Intensive care unit

<sup>2</sup> Acute respiratory distress syndrome

<sup>3</sup> Hyperlactic acidemia

<sup>4</sup> Lymphopenic

<sup>5</sup> Reactive

ترومبوسیتوپنی<sup>۱</sup>

شمارش پلاکت‌ها یک بیومارکر ساده و در دسترس است که به طور مستقل با شدت بیماری و ریسک مرگ و میر در ICU ارتباط دارد (۹). بر اساس مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که شمارش پلاکت‌ها یک پارامتر آزمایشگاهی سریع، در دسترس، مقرون به صرفه و ساده است که می‌تواند بین بیماران با ابتلای شدید و غیرشدید تمایز قائل شود. به علاوه یافته‌های این مطالعه نشان داد که کاهش پلاکت‌ها با خطر افزایش یافته ۳ برابری شدید بیماری ارتباط دارد (۹). ترومبوسیتوپنی حالتی است که در آن تعداد پلاکت‌ها از حالت نرمال خارج شده ( $10^9 \times 450-150$ ) و به کمتر از ۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون می‌رسد. ترومبوسیتوپنی تظاهر شایعی در موارد شدید بیماری است و معمولاً نشان دهنده عدم جبران فیزیولوژیک است و نقص هماتولوژیک زمینه‌ای وجود ندارد. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۹۹ بیمار انجام شد ترومبوسیتوپنی در ۳۶/۲٪ بیماران مشاهده شد (۷). در مطالعه‌ای دیگر که در بیمارستان‌های شهر پکن چین انجام شد، ترومبوسیتوپنی در ۷۲/۵٪ بیماران مشاهده شد (۲۷). در افراد دارای بیماری شدید، ترومبوسیتوپنی در حداکثر ۵۷/۷٪ بیماران در مقایسه با ۳۱/۶٪ بیمارانی که علامت‌های کووید-۱۹ با شدت کمتر داشتند، دیده شد (OR 2.96, 95% CI, 2.07-4.22) (۱۱).

در بیماران کووید-۱۹ مکانیسم ترومبوسیتوپنی معمولاً چند عاملی<sup>۲</sup> است. برای ترومبوسیتوپنی در SARS چند مکانیسم مطرح شده است. A) SARS-کروناویروس می‌تواند به طور مستقیم سلول‌های خون‌ساز و سلول‌های استرومال مغزاستخوان را آلوده کند که باعث آپوپتوز و مهار رشد سلول‌ها می‌شود. B) این ویروس از طریق القا تولید کمپلکس‌های ایمنی و اتو آنتی‌بادی‌ها می‌تواند سبب آسیب ایمنی به سلول‌های خونی شود. C) این ویروس یک DIC درجه ضعیف را القا می‌کند که به واسطه زمان انعقاد مختل شده و افزایش D-dimer مشهود است. DIC ایجاد شده باعث مصرف پلاکت‌ها و کاهش تعداد آنها می‌شود. D) ویروس می‌تواند منجر به کاهش تولید و یا افزایش مصرف پلاکت‌ها در ریه‌های آسیب دیده شود. (۲۸). Xu و همکارانش در مورد مکانیسم ترومبوسیتوپنی در کووید-۱۹ به موارد ذیل اشاره کردند:

- آلودگی مستقیم سلول‌های مغز استخوان توسط ویروس و مهار سنتز پلاکت‌ها. به دنبال عفونت ویروسی، طوفان سایتوکاینی سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان را نابود می‌کند و منجر به کاهش تولید پلاکت‌ها می‌شود.

- تخریب پلاکت‌ها از طریق سیستم ایمنی.

- تجمع پلاکت‌ها در ریه‌ها باعث ایجاد میکروترومبی<sup>۳</sup> و مصرف پلاکت‌ها می‌شود.

بررسی‌های بیشتر بر روی مکانیسم ایجاد ترومبوسیتوپنی می‌تواند منابع نظری ارزشمندی را برای درمان به موقع بالینی ارائه و درک جامع‌تری از این بیماری را در اختیار ما قرار دهد (۲۹).

اختلالات انعقادی<sup>۴</sup>

عوارض عفونت ویروسی در بیماران در فاز شدید بیماری، باعث می‌شود که پاسخ‌های التهابی و انعقادی سیستمیک متعددی فعال شود که برای سیستم دفاع میزبان حیاتی هستند اما می‌توانند منجر به DIC شوند. تحریک پاسخ‌های التهابی میزبان همچنین منجر به افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود که دارای اثرات پلئوتروپیک<sup>۵</sup> از قبیل فعال کردن آبشار انعقاد هستند، که در صورتی که کنترل نشود می‌تواند به کوآگولوپاتی مصرفی<sup>۶</sup> منجر گردد (۳۰). اختلالات انعقادی نسبتاً در میان بیماران کووید-۱۹ شایع هستند، به ویژه آنهایی که به فرم شدید بیماری مبتلا هستند (۳۱، ۳۲). به نظر می‌رسد که کووید-۱۹ قادر است آبشار انعقادی را از طریق مکانیسم‌های مختلف فعال ساخته و منجر به hypercoagulability شدیدی شود. درمان ضدانعقادی زودرس می‌تواند تشکیل لخته را متوقف و میکروترومبوز را کاهش و در نتیجه ریسک آسیب اساسی به ارگان‌ها را کاهش دهد (۱۲).

در مطالعه‌ای که بر روی ۱۸۳ بیمار انجام شد (مشمول بر ۱۶۲ Survivors و ۲۱ non-survivors)، با توجه به معیارهای تشخیصی انجمن بین‌المللی ترومبوز و هموستاز (ISTH)<sup>۷</sup>، ۱۵ (۷۱/۴٪) نفر از بیماران non-survivors در مراحل انتهایی بیماری، DIC داشتند و متوسط زمان بین پذیرش در بیمارستان تا بروز DIC حدود ۴ روز بود، حال آنکه تنها یک نفر از بیماران Survivors (۰/۶٪) در زمان بستری معیارهای DIC را نشان داد. DIC در بیشتر موارد مرگ و میر مشاهده شد. بیمارانی که به یک عفونت ویروسی مبتلا می‌شوند ممکن است به سپسیس مرتبط با عدم عملکرد ارگان دچار شوند. سپسیس یکی از شایع‌ترین علل DIC است؛ DIC زمانی بروز می‌کند که منوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال به دنبال آسیب و صدمه فعال شده و سایتوکاین‌ها، فاکتور بافتی و فاکتور فون ویلبراند را ترشح کنند. گردش ترومبین آزادی که با ضد انعقاد‌های طبیعی کنترل نشده است،

<sup>3</sup> Microthrombi<sup>4</sup> Coagulation Factors<sup>5</sup> Pleiotropic effects<sup>6</sup> Consumptive coagulopathy<sup>7</sup> International Society on Thrombosis and Haemostasis<sup>1</sup> Thrombocytopenia<sup>2</sup> Multifactorial

همکارانش بر روی ۱۳۸ بیمار مبتلا در وهان چین، بیماران نیازمند مراقبت شدید ICU (۳۶ نفر)، به شکل معنی‌داری D-dimer بیشتر از افرادی بود که نیاز به ICU نداشتند (۱۰۲ نفر) ( $p < 0.001$ ). همچنین میزان D-dimer در افراد فوت شده بالاتر از افراد زنده مانده بود (۱۹). در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۱۹۱ بیمار در چین (شامل ۵۴ فرد فوت شده و ۱۳۷ زنده مانده)، افزایش D-dimer ( $> 1 \mu\text{g/mL}$ ) به طور معنی‌داری با مرگ در بیمارستان رابطه داشت. بر اساس نتایج این مطالعه افزایش D-dimer بیشتر از  $1 \mu\text{g/mL}$  می‌تواند پزشکان را در شناسایی بیماران با پیش‌آگهی ضعیف در مراحل اولیه بیماری یاری رساند (۳۲). افزایش میزان D-dimer که با فوت شده رابطه دارد، و کاهش سریع در میزان فیبرینوژن که با DIC رابطه دارد، را می‌توان در ۷-۱۱ روز بعد از شروع علائم یا ۴-۱۰ روز بعد از بستری شدن مشاهده کرد. افزایش زمان PT، aPTT و افزایش میزان D-dimer به همراه کاهش فیبرینوژن و کاهش تعداد پلاکت‌ها معمولاً مصادف با زمان بستری شدن است که بین ۱۰-۷ روز بعد از شروع علائم است، با این وجود افزایش D-dimer می‌تواند از روز چهارم شروع شود. تغییرات پیش‌رونده انعقادی می‌تواند نشان دهنده ظهور DIC باشد که مستقل از اثرات کووید-۱۹ است و به علت بستری شدن طولانی مدت، و نیتلاسیون مکانیکال و سایر علل مرسوم ICU است (۳۰).

توجه به ریسک ترومبوآمبولیسم وریدی<sup>۵</sup> (VTE) در بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ نیز دارای اهمیت است. در مطالعه Kahn و همکارانش در سال ۲۰۱۲، نرخ VTE علامت‌دار در بیماران حاد بستری در بیمارستان تا ۱۰٪ افزایش نشان داد (۳۶). بی‌حرکتی طولانی مدت در دوران بیماری، دهیدراتاسیون، واکنش التهابی حاد، حضور ریسک عوامل قلبی-عروقی (به عنوان مثال فشار خون، چاقی و دیابت) یا بیماری قلبی-عروقی (مانند بیماری شریان کرونری، سابقه حمله ایسکمیک یا بیماری شریان پریفرال)، سابقه قبلی VTE و ترومبوفیلی ژنتیکی کلاسیک مانند جهش هتروزیگوت فاکتور V لیدن از شایع‌ترین عواملی هستند که در بیماران بستری کووید-۱۹ می‌تواند به طور بالقوه ریسک VTE را افزایش دهند. همچنین احتمالاً آسیب/فعال شدن سلول اندوتلیال به واسطه اتصال ویروس به ریسپتور ACE2 می‌تواند ریسک VTE را افزایش دهد. آزاد شدن مقادیر زیادی از مدیاتورهای التهابی، ایمونوگلوبولین‌ها و هورمون‌ها در بیماران وخیم می‌تواند منجر به افزایش چگالی خون شود. به علاوه و نیتلاسیون مکانیکی، کاتتریزاسیون وریدی مرکزی و جراحی می‌تواند آسیب اندوتلیال عروقی را تحریک کند. همراهی همه عوامل فوق ممکن است منجر به بروز DVT<sup>۶</sup> و یا حتی مرگ

می‌تواند پلاکت‌ها را فعال کرده و فیبرینولیز را تحریک کند. در مراحل انتهایی کووید-۱۹، سطوح مارکرهای مرتبط با فیبرین (D-dimer<sup>۱</sup> و FDP<sup>۱</sup>)، در تمامی موارد مرگ و میر بالا می‌رود که نشان دهنده فعال شدن آبشار انعقادی و یا هایپر فیبرینولیز ثانویه در این بیماران است (۳۳). ترکیب ترومبوسیتوپنی، PT طولانی و افزایش D-dimer دلالت بر DIC دارد، با این وجود این الگو از DIC که در سپسیس دیده می‌شود به شکل مشخصی متفاوت است. در سپسیس، ترومبوسیتوپنی معمولاً خیلی برجسته است و میزان D-dimer در سپسیس نسبت به میزان آن در بیماران کووید-۱۹ کمتر است. بر اساس معیارهای برگرفته از ISTH در واقع بسیاری از بیماران کووید-۱۹ را نمی‌توان مبتلا به DIC در نظر گرفت. لذا چنین به نظر می‌رسد که کوآگولوپاتی مرتبط با کووید-۱۹ ترکیبی از DIC با درجه ضعیف (low-grade) و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک ریوی موضعی است که می‌تواند تاثیر قابل توجهی بر روی اختلال عملکرد اندامی در بیماران مبتلا به فرم شدید داشته باشد (۳۴).

با توجه به اختلال عملکرد انعقادی که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود دارد، افزایش فیبرینوژن و D-dimer، در این بیماران شایع است. در مطالعه‌ای که به منظور بررسی ارتباط کوآگولوپاتی با کووید-۱۹ در شانگهای انجام شد، بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در دو گروه نسبتاً خفیف (۲۷۷ بیمار) و شدید (۲۶ بیمار) قرار گرفتند. میانگین پارامترهای انعقادی در گروه دارای بیماری شدید بیشتر از گروه نسبتاً خفیف بود: نسبت نرمال شده بین‌المللی<sup>۲</sup> (INR) (۱/۰۴ در مقایسه با ۱/۰۱)، زمان پروترومبین<sup>۳</sup> (PT) (۱۳/۸ در برابر ۱۳/۴ ثانیه)، زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال شده<sup>۴</sup> (APTT) (۴۳/۲ در برابر ۳۹/۲ ثانیه)، ثانیه، فیبرینوژن (۴/۷۴ گرم/لیتر در برابر ۴/۳۳)، FDP (۲/۶۱ میکروگرم/میلی‌لیتر در برابر ۰/۹۹) و D-dimer (۱/۰۴ میکروگرم/میلی‌لیتر در برابر ۰/۴۳) (۴). بر اساس مطالعه Tang و همکارانش DIC در مرگ با کووید-۱۹ شایع است و نتایج غیر طبیعی آزمایش‌های انعقادی بویژه افزایش D-dimer و FDP می‌تواند در هدایت روند درمان و ارزیابی پیش‌آگهی نقش داشته باشند (۳۳).

در یک مطالعه گذشته‌نگر چند مرکزی انجام شده در دو ماه ابتدایی اپیدمی کووید-۱۹ در چین (مشمول بر ۱۰۹۹ بیمار: در مقایسه میان حالات غیرشدید (۹۲۶ نفر) و شدید (۱۷۳ نفر) بیماری، افزایش D-Dimer قابل توجه‌تر بود ( $\geq 0.5 \text{ mg/L}$ ) (۷). در مطالعه دیگر بر روی ۹۹ بیمار در وهان چین، افزایش D-dimer در ۳۶٪ بیماران مشاهده شد (۳۵). در مطالعه Wang و

<sup>۱</sup> Fibrinogen degradation products<sup>۲</sup> International normalized ratio<sup>۳</sup> Prothrombin time<sup>۴</sup> Activated partial thromboplastin time<sup>۵</sup> Venous thromboembolism<sup>۶</sup> Deep vein thrombosis

ضد انعقادی نظیر آنتی‌ترومبین و ترومبومودلین نوترکیب نیاز باشد که می‌تواند در فرآیند ترومبوز ایمنی<sup>۶</sup> مفید باشد (۲).

### نتیجه‌گیری

در زمان رویارویی با این ویروس جدید و به شدت در حال گسترش که دارای ویژگی‌های ناشناخته‌ای در حیطه پزشکی مدرن امروزی است، شناسایی بیومارکرهایی که بتوانند شدت و پیش‌آگهی بیماری را پیش‌بینی کنند، برای هدایت نمودن مراقبت‌های بالینی ضروری به نظر می‌رسد. در این مطالعه سعی بر آن شد که با بررسی و پرداختن به فاکتورهای هماتولوژیک، اطلاعات مفید و مختصری در خصوص کووید-۱۹ گردآوری شود. در مجموع، کووید-۱۹ بر سیستم خونسازی تأثیرات برجسته‌ای می‌گذارد و اغلب با لکوپنی، لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی و hypercoagulability خونی همراه است. ارزیابی دقیق و جامع شاخص‌های آزمایشگاهی در تمامی مراحل بالینی بیماری می‌تواند به پزشکان کمک نماید تا مراقبت‌های بیشتری را برای افراد بیشتر در معرض خطر فراهم کنند.

وابسته به PE<sup>۱</sup> به علت حرکت لخته خون شود. بنابراین در صورت مواجهه با ریسک VTE، ترومبوپروفیلکسی دارویی در بیماران بستری کووید-۱۹ الزامی است (۲).

گزارشاتی از PE در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ارائه شده است، که نشان دهنده بروز بالای نامتناسب ترومبوآمبولیسم وریدی و ترومبوز شریانی در این بیماران است. در بیماران مبتلا به فرم شدید بیماری، بروز عوارض ترومبوآمبولی بین ۱۵-۵٪ است. مطالعات cohort اولیه نشان می‌داد که بروز عوارض ترومبوآمبولی در این بیماران ۳۵-۴۵٪ است (۳۴).

بر اساس یافته‌های به دست آمده، به نظر می‌رسد نژاد تأثیر مهمی بر ریسک ترومبوتیک دارد، به این معنی که ریسک VTE در چینی‌ها در مقایسه با سفیدپوستان<sup>۲</sup> تقریباً ۳-۴ برابر کمتر است و از طرفی این ریسک به طور قابل توجهی در آفریقایی-آمریکایی‌ها<sup>۳</sup> بیشتر از سفیدپوستان است. همچنین مشخص شده است که افزایش قابل توجه در سطوح D-dimer هم‌زمان است با فعال شدن پیشرونده آشکار انعقادی به همراه فعال شدن هم‌زمان فیبرینولیز در ریه‌ها. لذا عفونت شدید کووید-۱۹ با کوآگولوپاتی قابل توجهی در بیماران سفیدپوست همراه است (۳۷).

چنین به نظر می‌رسد که التهاب ریوی دوطرفه منتشره که در بیماران کووید-۱۹ دیده می‌شود، با یک واسکولوپاتی خاص ریوی جدید ارتباط داشته باشد که اخیراً کوآگولوپاتی داخل عروقی ریوی<sup>۴</sup> (PIC) نامگذاری شده است که در مراحل اولیه‌اش با DIC متفاوت است. افزایش غلظت D-dimer در گردش خون و افزایش غلظت آنزیم‌های قلبی همراه با فیبرینوژن و سطوح پلاکت نرمال از ویژگی‌های کلیدی اولیه کوآگولوپاتی داخل عروقی ریوی حاد مرتبط با کووید-۱۹ هستند (۳۸).

به طور خلاصه ۴ جنبه مهم در مدیریت بیماران کووید-۱۹ وجود دارد. الف) تشخیص زودهنگام و follow-up وضعیت DIC از طریق کاربرد امتیاز ISTH (شمارش پلاکت، PT، فیبرینوژن، D-dimer، آنتی‌ترومبین و پایش عملکرد پروتئین C) که می‌تواند پیش‌آگهی را مشخص کرده و برنامه درمانی جامع‌تری را هدایت کنند. ب) شناسایی بیماران پر خطر بستری یا سرپایی ج) بهینه‌سازی رژیم ترومبوپروفیلکسی و هپارین با وزن مولکولی کم<sup>۵</sup> (LMWH) خطوط اولیه انتخاب دارو هستند. د) ویژگی‌های ضد التهابی LMWH ممکن است یک مزیت اضافی در بیماران کووید-۱۹ باشد و نیز احتمالاً به ادغام سایر داروهای

<sup>1</sup> Pulmonary embolism

<sup>2</sup> Caucasians

<sup>3</sup> African-American

<sup>4</sup> Pulmonary intravascular coagulopathy

<sup>5</sup> Low molecular weight heparins

<sup>6</sup> Immunothrombosis

## منابع

- Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2657.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I. Hematological findings and complications of COVID-19. 2020.
- Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *Journal of medical virology.* 2020.
- Zou Y, Guo H, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Wang J, et al. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. *BioScience Trends.* 2020.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy.* 2020;5(1):33.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology.* 2020.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv.* 2020:2020.02.06.20020974.
- Rahimzadeh G, Ekrami Noghabi M, Kadkhodaei Elyaderani F, Navaeifar MR, Enayati AA, Manafi Anari A, et al. COVID-19 infection in Iranian children: a case series of 9 patients. *Journal of Pediatrics Review.* 2020;8(2):139-44.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2020;506:145-8.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases.* 2020.
- Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. 2020.
- Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):687-90.
- Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science.* 2020;12(1):8.
- Singh S, Sharma A, Arora SK. High producer haplotype (CAG) of  $\Delta 57-C/A$ ,  $-308G/A$  and  $-238G/A$  polymorphisms in the promoter region of TNF-alpha gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India. *PLoS one.* 2014;9(5):e98020.
- Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950).* 2002;169(8):4288-97.
- Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950).* 1999;162(4):2154-61.
- Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine.* 2020.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama.* 2020;323(15):1488-94.
- Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. 2020.
- Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* 2007;109(9):3812-9.
- Faria SS, Fernandes Jr PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancermedicalscience.* 2020;14:1016.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection.* 2020.
- Mitra A, Dwyre DM, Schivo M, Thompson GR, Cohen SH, Ku N, et al. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *American journal of hematology.* 2020:10.1002/ajh.25793.
- Chang, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *Jama.* 2020.
- Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology (Amsterdam, Netherlands).* 2005;10(2):101-5.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of Hematology.* 2020:1-4.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020.
- Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese medical journal.* 2020.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England).* 2020;395(10229):1054-62.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2020;18(4):844-7.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e40.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2):e195S-e226S.
- Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *British journal of haematology.* 2020.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology.* 2020.

## Hematology findings in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Soltani S.<sup>1</sup>, Mahmoudi M.<sup>1,2</sup> and Farhadi E.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. of Iran

<sup>2</sup> Inflammation Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. of Iran

### Abstract

In December 2019, Wuhan, the capital of Hubei Province in China, became the center of an outbreak of pneumonia with unknown etiology. By 7 January 2020, Chinese scientists have isolated a new coronavirus from patients with viral infectious pneumonia, the Coronavirus 2 Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2), previously called 2019-nCoV. The disease was later diagnosed as coronavirus 2019 (COVID-19) in February 2020 by the World Health Organization (WHO). Although the outbreak primarily originated from a zoonotic transmission, it soon became evident that human-to-human contact was spreading efficiently. The clinical manifestation of SARS-CoV-2 infection has a broad spectrum, ranging from asymptomatic infection, a relatively mild disease of the upper respiratory tract, to severe viral pneumonia with respiratory failure and even death. Lymphopenia, thrombocytopenia, and coagulation disorders are some of the conditions that develop in severe cases and are associated with poor prognosis. It is speculated that impaired coagulation time and elevated D-dimer levels in severe cases may require anticoagulant therapy. The present study aimed to address some of the most critical hematology findings related to the disease, which have key roles in prognosis and management of the treatment process.

**Keywords:** coronavirus, COVID-19, hematology parameters, lymphopenia, coagulation disorders