

BÖLÜM 26

COVID-19 İLİŞKİLİ HİPERKOAGÜLABİLİTE

Sinan DEMİRCİOĞLU¹

1. GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ciddi vakalarda sitokin fırtınası, sistemik inflamatuvar yanıt ve kötü prognoz göstergesi olan koagulopati ile sonuçlanabilen viral bir enfeksiyondur. COVID-19 ilişkili hiperkoagülabilitede, sıklıkla fibrinojen ve D-dimer artar. Klasik DIC'den farklı olarak, aPTT ve / veya PT'nin uzaması minimaldir, trombositopeni hafiftir ve mikroanjyopatiyi destekleyen laboratuvar sonuçları olası değildir (1). COVID-19 ilişkili hiperkoagülabilitede genellikle tromboz izlenir, kanama beklenen bir bulgu değildir.

Ciddi enfeksiyonu olan hastaların, hafif enfeksiyonu olan hastalara göre COVID-19 ile ilişkili koagülopati olasılığı daha yüksektir. Başvuru sırasında yüksek D-dimer ve zaman içinde belirgin şekilde artan D-dimer seviyeleri yüksek mortalite ile ilişkilidir, muhtemelen enfeksiyon/sepsis, sitokin fırtınası ve yaklaşan organ yetmezliğine bağlı pıhtılaşma aktivasyonunu yansıtır. D-dimer ölçümü, hastalık şiddeti ve prognozun bir belirteci olarak kullanılabilir (2)

Venöz tromboemboli (VTE) riski, özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalarda belirgin bir şekilde artmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda, profilaktik doz antikoagülasyona rağmen, VTE görülme sıklığı %20-43 olarak bildirilmiştir (3-8). Çin'in Hubei Eyaletinde yapılan bir çalışma da, VTE profilaksi almayan COVID-19 hastalarının alt ekstremiteleri doppler ultrasonu ile değerlendirilmiş, %25'inin alt ekstremitelerinde DVT geliştiği gösterilmiştir (7).

COVID -19 hastaların da yapılan postmortem bir çalışmada, 21 hastaya otopsi yapılmış ve bu hastaların 4'ünde pulmoner emboli (%19), histolojisi olan 11 hastanın 5'inde (%45) alveoler kılcal damarlarda mikrotrombüsler tespit edilmiştir (9). Diğer bir postmortem çalışmada, 12 hastaya otopsi yapılmış, bu hastaların 7'sinde DVT (%58), 4'ünde doğrudan ölüm nedeni olan pulmoner emboli (%33) tespit edilmiştir (10).

2. PATOGENEZ

COVID-19 hastalarında izlenen artmış inflamasyon, artmış trombosit aktivasyonu, endotel

¹ Dr. Öğr. Üyesi Sinan Demircioğlu, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, sinandemircioglu@gmail.com



Hastanede yatmayan seçilmiş COVID-19 hastaları, özellikle VTE öyküsü olanlar veya yakın zamanda cerrahi, travma veya immobilizasyon gibi diğer trombotik risk faktörleri olanlar için de profilaktik antikoagülasyon uygun olabilir. COVID-19 olan ayaktan hastalarda tromboprofilaksiyi ele alan bir çalışma yoktur.

5.5. Kanama tedavisi

Kanama, COVID-19'un önemli bir tezahürü gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, hastalar travma ve/veya antikoagülasyon tedavisi gibi başka nedenlerle kanama geçirebilir. Kanama yaklaşımı COVID-19 olmayan kişilere benzerdir. Antikoagülan ilaç kesilir ve varsa antidotu uygulanır. Aktif olarak kanaması olan bir hastada, trombosit sayısı 50×10^9 /L'den düşükse bir ünite trombosit süspansiyonu verilir, INR 1.8'in üzerindeyse 4 ünite plazma verilir, fibrinojen seviyesi 1,5 g/L'den düşükse fibrinojen konsantrisi (4 gram) veya kriyopresipitat (10 kg'a 1 ünite) verilir. Şiddetli koagülopati ve kanaması olan, volüm yüklenmesinden çekinilen hastalarda plazma yerine 4F-PCC'yi (örneğin 25 Ünite/kg) verilebilir. Traneksamik asidin (TXA) hemostatik etkinliği bu ortamda bilinmemektedir (28).

6. Sonuç

COVID-19 dünyada hızla yayılmaya devam etmekte, vaka sayısına paralel olarak ölüm sayısı da artmaktadır. Bu hastalarda yapılan çalışmalarda VTE'nin sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca postmortem yapılan çalışmalarda ölüm sebebinin dörtte birinin VTE'ye bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında VTE'ye bağlı ölümlerin azaltılması için antikoagülasyonun kontraendike olmadığı tüm hastalarda antikoagülasyon profilaksisi uygulanmalıdır. Şu anda mevcut olan kanıtlara dayanarak, antikoagülan tedaviyi yönlendirmek amacıyla D-dimerin günlük izlenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al., *Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis.* J Thromb Haemost, 2020 DOI: 10.1111/jth.14850.
2. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al., *Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum.* J Thromb Thrombolysis, 2020 DOI: 10.1007/s11239-020-02138-z.
3. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.* Thromb Res, 2020 DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al., *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study.* Intensive Care Med, 2020 DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
5. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al., *Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence.* Circulation, 2020 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
6. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al., *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.* J Thromb Haemost, 2020 DOI: 10.1111/jth.14888.
7. Cui S, Chen S, Li X, et al., *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia.* J Thromb Haemost, 2020 DOI: 10.1111/jth.14830.
8. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al., *High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients.* J Thromb Haemost, 2020 DOI: 10.1111/jth.14869.
9. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al., *Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction.* Histopathology, 2020 DOI: 10.1111/his.14134.
10. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al., *Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study.* Ann Intern Med, 2020 DOI: 10.7326/M20-2003.
11. Suzanne C Cannegieter FAK, *COVID 19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance.* Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2020 DOI: 10.1002/rth2.12350.
12. Begbie M, Notley C, Tinlin S, et al., *The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP.* Thromb Haemost, 2000. **84**(2):216-222.
13. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al., *Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases.* Transl Res, 2020 DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
14. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al., *The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respira-*



- tory distress syndrome. *J Thromb Haemost*, 2020 DOI: 10.1111/jth.14854.
15. Connors JM and Levy JH, *Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19*. *J Thromb Haemost*, 2020 DOI: 10.1111/jth.14849.
 16. Yin S, Huang M, Li D et al., *Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2*. *J Thromb Thrombolysis*, 2020 DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
 17. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al., *Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(20):e60 DOI: 10.1056/NEJMc2009787.
 18. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G et al., *Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia*. *J Vasc Surg*, 2020 DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
 19. Akima S, McLintock C, and Hunt BJ, *RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19*. *J Thromb Haemost*, 2020 DOI: 10.1111/jth.14853.
 20. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN et al., *Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients*. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2019. **7**(3):317-324 DOI: 10.1016/j.jvsv.2018.08.010.
 21. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW et al., *Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic*. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2020 DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009.
 22. Tang N, Bai H, Chen X et al., *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*. *J Thromb Haemost*, 2020. **18**(5):1094-1099 DOI: 10.1111/jth.14817.
 23. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE et al., *Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series*. *J Thromb Haemost*, 2020 DOI: 10.1111/jth.14828.
 24. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I et al., *Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis*. *JAMA*, 2014. **311**(23):2414-2421 DOI: 10.1001/jama.2014.5990.
 25. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Respir J*, 2019. **54**(3) DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
 26. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al., *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. *Chest*, 2016. **149**(2):315-352 DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
 27. Chiasakul T, Evans CR, Spyropoulos AC et al., *Extended vs. standard-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis*. *Thromb Res*, 2019. **184**:58-61 DOI: 10.1016/j.thromres.2019.10.027.
 28. American society of hematology (2020). *Covid-19-and-coagulopathy* (2020) (25/05/2020 tarihinde <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. adresinden ulaşılmıştır)