



9. Bölüm

COVID-19 ve Koagülasyon Sistemi

Ramazan ERDEM¹

GİRİŞ

Koronavirüsler, önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi ve hızla yayılarak Çin genelinde bir salgına neden oldu, ardından da dünyadaki diğer ülkelerde artan sayıda vaka izlendi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bu hastalığı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımladı ve 11 Mart 2020'de COVID-19'u bir pandemi olarak ilan etti [1].

SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olan bireylerin yüzde sekseni asemptomatik veya sadece hafif semptomlar gösterirken, % 20'sinde hastalık ciddi seyredebilmekte ve % 2-5'inde ölüm gözlenebilmektedir. COVID-19 hastalığında mortalitenin en önemli nedeni solunum yetmezliği olmakla birlikte, aşırı bağışıklık / enflamatuvar reaksiyonların eşlik ettiği pıhtılaşma aktivasyonu (sitokin fırtınası), tromboz ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) ve çoklu organ yetmezliği de mortaliteye neden olabilmektedir. Özellikle tromboz ve DİK, klinikte hızlı bir bozulmaya yol açabilmektedir [2].

COVID-19 hastalarında baskın pıhtılaşma anormallikleri, hiperkoagülasyon durumunu düşündürmektedir ve klinik gözlemlerde artmış venöz tromboembolizm riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bu durum, bazı uzmanlar tarafından tromboinflamasyon veya COVID-19 ile ilişkili koagülopati (CİK) olarak adlandırılmıştır [3].

¹ Uzm. Dr., SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, dr.ramazanerdem@gmail.com

Fibrinojen, COVID-19'da sıklıkla artar ve hipofibrinojenemi veya disfibrinojenemiye (fibrinojen aktivite seviyesi <150 ila 200 mg/dL) bağlı kanama olmadığı sürece fibrinojen takviyesi de gerekli değildir.

Antitrombosit ajanların rolü

Antitrombosit ajanların rolü çalışma aşamasındadır [52, 53]. Standart endikasyonların dışında antitrombosit tedavi uygulanmaz. Kişi başka bir endikasyon için halihazırda antitrombosit ajan alıyorsa tedaviye devam etmek ve standart endikasyonlar için antitrombosit tedavi kullanmak mantıklıdır.

Araştırma tedavileri

COVID-19 için bir dizi tedavi araştırılmaktadır ve bunlardan bazıları trombotik riski etkileyebilir. Bununla birlikte, bu tedavilerin bu hasta popülasyonunda hemostaz üzerindeki etkileri de iyi çalışılmamıştır.

COVID-19'un trombotik komplikasyonlarını önlemenin ve tedavi etmenin en etkili ve en güvenli yollarının anlaşılmasını geliştirmek için klinik araştırmalara katılım teşvik edilmelidir. Araştırma tedavileri, yaşamı tehdit eden durumlarda veya bir klinik araştırmanın parçası olarak uygun olabilir ve daha kötü prognozlu bireyleri tanımlamak için önemli ölçüde artmış D-dimer bir kriter olarak kullanılabilir.

SONUÇ

COVID-19'lu tüm bireylerde tromboz veya kanamanın klinik belirtilerinin yakından izlenmesi, şiddetli veya olağandışı bulguları olanlarda hemostaz ve tromboz konusunda uzman bir kişinin görüşünün alınması tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gómez-Mesa, J.E., et al., *Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19*. Curr Probl Cardiol, 2021. **46**(3): p. 100742.
2. Asakura, H. and H. Ogawa, *COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation*. Int J Hematol, 2021. **113**(1): p. 45-57.
3. Connors, J.M. and J.H. Levy, *Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(7): p. 1559-1561.
4. Teuwen, L.A., et al., *COVID-19: the vasculature unleashed*. 2020. **20**(7): p. 389-391.
5. Lowenstein, C.J. and S.D. Solomon, *Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease*. Circulation, 2020. **142**(17): p. 1609-1611.
6. Libby, P. and T. Lüscher, *COVID-19 is, in the end, an endothelial disease*. Eur Heart J, 2020. **41**(32): p. 3038-3044.

7. Magro, C., et al., *Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases*. Transl Res, 2020. **220**: p. 1-13.
8. Yu, J., et al., *Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition*. Blood, 2020. **136**(18): p. 2080-2089.
9. Ma, L., et al., *Increased complement activation is a distinctive feature of severe SARS-CoV-2 infection*. bioRxiv, 2021.
10. Cugno, M., et al., *Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **146**(1): p. 215-217.
11. Cugno, M., et al., *Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity*. J Autoimmun, 2021. **116**: p. 102560.
12. Pfister, F., et al., *Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 594849.
13. Laurence, J., et al., *Anti-complement C5 therapy with eculizumab in three cases of critical COVID-19*. Clin Immunol, 2020. **219**: p. 108555.
14. Begbie, M., et al., *The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP*. Thromb Haemost, 2000. **84**(2): p. 216-22.
15. Middleton, E.A., et al., *Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome*. Blood, 2020. **136**(10): p. 1169-1179.
16. Hidalgo, A., *A NET-thrombosis axis in COVID-19*. Blood, 2020. **136**(10): p. 1118-1119.
17. Panigada, M., 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. **18**(7): p. 1738-1742.
18. Ranucci, M., et al., *The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(7): p. 1747-1751.
19. Maier, C.L., et al., *COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia?* Lancet, 2020. **395**(10239): p. 1758-1759.
20. Levi, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation*. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol, 2009. **145**(1): p. 24-33.
21. Klok, F.A., et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb Res, 2020. **191**: p. 145-147.
22. Poissy, J., et al., *Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence*. Circulation, 2020. **142**(2): p. 184-186.
23. Middeldorp, S. and M. Coppens, *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19*. 2020. **18**(8): p. 1995-2002.
24. Cui, S., et al., *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(6): p. 1421-1424.
25. Helms, J., et al., *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1089-1098.
26. Hill, J.B., et al., *Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study*. Blood Adv, 2020. **4**(21): p. 5373-5377.
27. Bilaloglu, S., et al., *Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System*. Jama, 2020. **324**(8): p. 799-801.
28. Moll, M., et al., *VTE in ICU Patients With COVID-19*. Chest, 2020. **158**(5): p. 2130-2135.
29. Menter, T., et al., *Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction*. 2020. **77**(2): p. 198-209.
30. Wichmann, D., et al., *Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study*. Ann Intern Med, 2020. **173**(4): p. 268-277.
31. Ackermann, M., et al., *Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19*. N Engl J Med, 2020. **383**(2): p. 120-128.

32. Fauvel, C., et al., *Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study*. Eur Heart J, 2020. **41**(32): p. 3058-3068.
33. Artifoni, M., et al., *Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors*. 2020. **50**(1): p. 211-216.
34. Santoliquido, A. and A. Porfida, *Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis*. 2020. **18**(9): p. 2358-2363.
35. Gervaise, A., et al., *Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department*. Eur Radiol, 2020. **30**(11): p. 6170-6177.
36. Akima, S. and C. McLintock, RE: *ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19*. 2020. **18**(8): p. 2057-2058.
37. Medcalf, R.L., C.B. Keragala, and P.S. Myles, *Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(9): p. 2118-2122.
38. Bowles, L. and S. Platton, *Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with COVID-19*. 2020. **383**(3): p. 288-290.
39. Devreese, K.M.J., et al., *Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation?* J Thromb Haemost, 2020. **18**(9): p. 2191-2201.
40. Reyes Gil, M., et al., *Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(8): p. e2017539.
41. Connors, J.M. and J.H. Levy, *COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation*. Blood, 2020. **135**(23): p. 2033-2040.
42. Ciavarella, A., F. Peyvandi, and I. Martinelli, *Where do we stand with antithrombotic prophylaxis in patients with COVID-19?* Thromb Res, 2020. **191**: p. 29.
43. Maldonado, E., D. Tao, and K. Mackey, *Antithrombotic Therapies in COVID-19 Disease: a Systematic Review*. J Gen Intern Med, 2020. **35**(9): p. 2698-2706.
44. Iba, T., et al., *Coagulopathy in COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(9): p. 2103-2109.
45. Thachil, J., N. Tang, and S. Gando, *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19*. 2020. **18**(5): p. 1023-1026.
46. Spyropoulos, A.C., et al., *Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19*. 2020. **18**(8): p. 1859-1865.
47. Barnes, G.D., et al., *Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum*. J Thromb Thrombolysis, 2020. **50**(1): p. 72-81.
48. Cuker, A., et al., *American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19*. Blood Adv, 2021. **5**(3): p. 872-888.
49. Moores, L.K., et al., *Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest, 2020. **158**(3): p. 1143-1163.
50. Roberts, L.N., et al., *Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19*. Blood, 2020. **136**(11): p. 1347-1350.
51. Bikdeli, B., et al., *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(23): p. 2950-2973.
52. DiNicolantonio, J.J. and J. Barroso-Aranda, *Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole*. Med Hypotheses, 2020. **143**: p. 110051.
53. D'Souza, R., et al., *A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19*. 2020. **99**(9): p. 1110-1120.