

COVID-19'da Koagulopati ve Tromboembolik Olaylar

Buket MERMİT ÇİLİNGİR¹

Giriş

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının görüldüğü bildirildi. 7 Ocak 2020'de etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu tanındı. Hastalığın adı daha sonra *coronavirus disease-19* (COVID-19) olarak, etkeni de SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-corona-virus-2*) olarak isimlendirildi (1). Salgının başladığı Çin dışında pek çok ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) ilan edildi (2). 2020 Mayıs sonu verilerine göre yaklaşık 5.5 milyon kişi tanı aldı ve 350 bin kişi hayatını kaybetti (3). Küresel bir sorun olan COVID-19'un henüz kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. İlaç ve aşı çalışmaları tüm dünyada yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Sıklıkla ateş, kuru öksürük, nefes darlığı semptomları ile başlayan hastalık, ağır enfeksiyon tablosu geliştiğinde SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) ve/veya çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir (4).

Koagülopati ve DİK (Dissemine İntravasküler Kuagülasyon) COVID-19'da mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Hastalar

hipoksi, immobilizasyon, inflamasyon ve DİK nedeniyle tromboembolik olaylara yatkındırlar. Akut Pulmoner Emboli (PE), Derin Ven Trombozu (DVT), İskemik İnme, Miyokard Enfarktüsü ve/veya Sistemik Arteriyel Emboli bu hastalarda sık görülür (5).

Patofizyoloji

Ağır COVID-19'da Virchow triadı olarak tanımlanan, trombüs oluşumunda rol oynayan, trombosit aktivasyonu ile koagülasyona yatkınlık, endotel disfonksiyonu ve immobilizasyona bağlı vasküler stazdan oluşan mekanizmaların yanında inflamasyon artışı ile hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboza eğilim vardır (5,6). Bu mekanizmalar şu an için birkaç şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Virüs (SARS-CoV2) başlıca damar endoteli, akciğer alveolleri ve kardiyak miyositlerde yüksek oranda eksprese olan ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer (5). Enzim ekspresyonunda azalmaya yol açarak RAAS'ı (Renin Anjiotensin Aldakteron Sistemi) aktive eder. Bu durum trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır (7). Kanıtlı bir viral enfeksiyon olan COVID-19'da solunum yetmezliği de gelişmişse hastalarının çoğu Sepsis için Üçüncü Uluslararası Konsensus Tanımını karşılar (8). Hem kompleman aktivasyonu ile hem de inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu ile

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van YYÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D., buketmermitcingir@gmail.com

bildirilmiştir (30). COVID-19'da Dipiridamol kullanımı Sağlık Bakanlığı rehberinde hekim kararına bırakılmıştır.

Tedavide kullanılan antiviral ajanların bir kısmının antiplatelet ya da antikoagulan ilaçlarla etkileşimi vardır ve birkaç tanesi trombotik olay ya da trombositopeni geliştirme riski taşımaktadır. Ribavirin warfarin dozunu etkiler. Lopinavir/ritonavir kullanımı sırasında rivaroksaban/apiksaban kullanılması doz ayarı gerektirir veya birlikte kullanılmamalıdır. Lopinavir/ ritonavir, edoksaban ya da rivaroksaban ile birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca klopidoğrel ve prasugrel serum konsantrasyonunda azalmaya, Ticagrelorun serum konsantrasyonunda ise artışa neden olur (21).

Yeni Tedavi Önerileri

COVID-19 hastaları için nebulize tPA (tissue plasminogen activator), heparin ve nafamostat kombinasyonu, kontakt sistemin inhibisyonu, spesifik olarak şekillenmiş heparan sülfat oligosakkaridleri olası tedavi hipotezleri olarak bildirilmiştir (30,31,32,33).

Sonuç

Henüz aşı ve ilaç çalışmalarının net olarak ortaya konmadığı, etkisi tüm dünyada devam eden ve bir süre daha devam edeceği öngörülen COVID-19 pandemisinde kuagulopati önemsenmesi gereken bir durumdur. DİK gelişimi ve VTE mortalite üzerine etkilidir. Tanısal zorluklar nedeniyle ağır COVID-19'lu vakalarda VTE beklenenden daha az tespit edilmiş olabilir. Bu hastalara en kısa zamanda tanı konulup, tedavi verilmesi, risk faktörü olan hastalara profilaksi uygulanması gerekmektedir.

İlk tanı anında elde edilen normal dışı kuagülasyon parametrelerin prognoza etkisi, bu değerlerin ağır hastalık, yoğun bakımda takip ve DİK gelişiminde önemi ile ilgili veriler henüz yeterli değildir. Ayrıca heparin tedavisinin etkinliği, dozu, taburculukta kullanımı ve ortaya çıkabilecek yan etkileri ile ilgili de daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Ortaya konacak tüm veriler, pandemi boyutuna varmasa da, sıklıkla görmüş olduğumuz ve ileride görülmesi muhtemel viral

enfeksiyonlara yaklaşım konusunda kuagülasyon parametrelerinin yeri ve viral enfeksiyonlarda antikoagulan tedavi kullanımı açısından bakış açımızı etkileyecektir.

Kaynaklar

1. Wuhan Municipal Health Commission (2019). Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. <http://wjw.wu-han.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> [in Chinese] (accessed 10 April 2020).
2. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-open-ing-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-11-March-2020> (accessed 10 April 2020).
3. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 20. doi:10.1002/rth2.12350.
6. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020 Apr 27. pii: blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000.
7. 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. *Intensive Care Med* 2020;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
9. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*. 2017;149: 38-44.
10. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Annals of Intensive Care*. 2019; 9(1);19.
11. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14854.

12. 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. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
13. Luo W, Yu H, Gou J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pathology Pathobiology*. 2020; 020407.
14. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Doi: 10.1111/jth.14768
15. Taylor Jr, Toh CH, Hoots KW, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86(11): 1327-1330.
16. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Doi: 10.1111/jth.14810.
17. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28; 395(10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
18. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost* 2020 Apr 28. doi: 10.1111/jth.14879.
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-1242.
20. Han H, Yang L, Liu R. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
21. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü " COVID 19 Rehberi" 01.06.2020. www.saglik.gov.tr
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 February 28, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
23. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
24. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>.
25. Corrado Lodigiani, Giacomo Iapichino, Luca Carlenzo, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
26. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
27. Wang T, Chen R, Liu C et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020. May; 7(5): e362-e363. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
28. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013; 128: 1003-20.
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No. 37a, 2015. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>. Date last accessed: April 1, 2020.
30. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential Therapeutic Effects of Dipyridamole in the Severely Ill Patients With COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Apr 20. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008.
31. Whyte, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14872.
32. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 April 17. doi: 10.1111/jth.14858.
33. Shatzel JJ, DeLoughery EP, Lorentz CU, Tucker EI, Aslan JE, Hinds MT, et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 18. doi: 10.1002/rth2.12349.