



34.

Bölüm

COVID-19 ENFEKSİYONUNA BAĞLI GELİŞEN HİPERKOAGÜLABİLİTELERİN YÖNETİMİ

Zeynep Zehra GÜMÜŞ¹

GİRİŞ

Hem COVID-19, hem de COVID-19 dışı diğer solunum virüsü enfeksiyonları trombotik komplikasyonlara yol açabilmektedir (1). Amerikan Hematoloji Cemiyeti ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyeti kritik olmayan hastalara dahi düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux ile venöz tromboemboli profilaksisi yapılmasını önerdi (1). Ancak ilerleyen süreçte yapılan geniş çaplı araştırmalar sayesinde, tromboemboli açısından önlem alınması gereken risk grubu ile uygun profilaksi ve tedavi metotlarına dair kanıt düzeyi daha yüksek sonuçlar alındı. Bu bölümde COVID-19'da görülen hiperkoagülabilitenin patofizyolojisi, klinik ve laboratuvar özellikleri, hiperkoagülabilitenin açısından uygun izlem, profilaksi ve tedavi metotları üzerinde durulacaktır.

COVID-19 İLİŞKİLİ HİPERKOAGÜLABİLİTENİN PATOFİZYOLOJİSİ

COVID-19'da bazı hastalarda görülen hiperkoagülabilitenin patofizyolojisi halen net değildir. Öte yandan elde edilen veriler, klasik tromboemboliye yol açan mekanizmaların, COVID-19 enfeksiyonu sırasında da büyük oranda geçerli olduğunu düşündürmektedir. Örneğin hastanede servis veya yoğun bakım yatışı ile takip edi-

len COVID-19 hastaları immobilizasyon nedeni ile staz riskiyle karşı karşıya kalmaktalar. Yine tromboembolinin önemli bir nedeni olan endotel hasarı COVID-19'da da geçerli bir neden olabilir. Özellikle COVID-19'un endotel hücrelerine invaze olarak endoteliite neden olduğunun gösterilmesi virüsün endotel invazyonu ile endotel hasarına neden olduğu savını desteklemektedir (2).

COVID-19 enfeksiyonu sırasında tüketim koagülopatisine benzeyen, ancak bazı noktalarda ondan farklılaşan bir koagülopati görülmektedir. Tüketim koagülopatisinden farklı olarak, COVID-19 enfeksiyonu sırasında faktör 8 ve fibrinojen artarken, olasılıkla gama globülin ve fibrinojen gibi pek çok proteinin artışına sekonder hiperviskozite gelişmektedir (3). Tüm bu laboratuvar değişiklikler, COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki artmış tromboemboli riski patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir.

COVID-19'DA HİPERKOAGÜLABİLİTEYE İLİŞKİN GÖRÜLEN LABORATUVAR DEĞİŞİKLİKLERİ

Yukarıda anlatılanlara ek olarak COVID-19'da pıhtılaşma sisteminde görülen laboratuvar değişiklikler de hiperkoagülabilitenin katkı sağlamaktadır. Bu değişiklikleri özetlemek gerekirse (3):

¹ Uzm. Dr. Zeynep Zehra GÜMÜŞ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., zeynepzehr@gmail.com

Tam doz antikoagülan kullanımı geçerli endikasyon varlığında tercih edilmelidir. Ciddi/kritik COVID-19 enfeksiyonu tek başına tam doz profilaksi için yeterli değildir. Çünkü yapılan çalışmalar, tedavi dozunda antikoagülan verilen hastalarda profilaktik dozda alanlara göre mortalite veya tromboemboli riskinde fazladan azalma sağlanmadığını göstermiştir (17, 18).

Ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda heparin direnci, yani yüksek doz heparin ihtiyacı olabilmektedir. Bu hastalarda aPTT değeri güvenilir olmayabilir. Keza başlangıçta aPTT değeri yüksek olan ve anfraksiyone heparin alan hastalarda da aPTT güvenilir olmayacaktır. Dolayısıyla bazal aPTT'si uzun olup anfraksiyone heparin alan ve heparin direnci olan hasta gruplarında antikoagülasyon etkinliği anti faktör Xa takibi ile yapılmalı ve doz sonuçlara göre belirlenmelidir (3).

Aynı COVID-19 dışı hastalarda uygulandığı gibi, bilinen venöz tromboembolisi olan hastalarda tam doz antikoagülan kullanılmalıdır. Yine kesin tanı konamayan, ancak klinik olarak yüksek venöz tromboemboli şüphesi olan hastalarda da tam doz antikoagülan kullanılmalıdır. Örneğin pulmoner anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi çekilemeyen ancak

- Ekokardiyografi ile pulmoner emboli düşünülen ya da
- Entübe olmasına rağmen solunumunda bozulma olan ya da
- Fibrinojen ve d-dimer yüksekliği ile birlikte açıklanamayan solunum yetmezliği gelişen hastalar gibi pulmoner tromboemboli açısından yüksek kuşku durumlarında tam doz antikoagülan verilmesi gerekmektedir.

Profilaktik doz antikoagülana rağmen ekstrakorporeal membran oksijenizasyon sisteminde veya santral venöz kateter gibi damar içi yollarda tekrarlayan pıhtılaşma olması halinde tam doz antikoagülan verilmelidir.

Doku plazminojen aktivatörü, aynı CO-

VID-19 dışı hastalarda uygulandığı gibi, ekstremiteleri tehdit eden derin ven trombozu, masif pulmoner emboli, akut inme, akut miyokard enfarktüsü gibi endikasyonlar bulunması halinde COVID-19 hastalarında da kullanılabilir.

Taburculuk sonrası antikoagülan verilecek olan hastalarda DMAH ya da rivaroksaban 10 mg/gün tercih edilebilir.

ANTIAGREGAN SEÇİMİ

COVID-19 enfeksiyonu sırasında rutin antiagregan tedavi önerilmemektedir. Ancak hastalar önceden endikasyonları olduğu için alıyorsa bir kontrendikasyon olmadığı sürece devam edilmelidir. Ayaktan yönetilen COVID-19 hastaları içinse rutin antikoagülan kullanımına gerek yoktur.

SONUÇ

COVID-19, mekanizması tam aydınlatılamamış olsa da hiperkoagülabiliteye neden olmaktadır. Bu etkisi özellikle hastaneye yatış gerektiren hastalarda görülmektedir. Bu nedenle servise veya yoğun bakım birimlerine yatan her COVID-19 hastasına bir kontrendikasyon olmadığı sürece profilaktik dozda DMAH verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1: Tan CW, Tan JY, Wong WH, et al. Clinical and laboratory features of hypercoagulability in COVID-19 and other respiratory viral infections amongst predominantly younger adults with few comorbidities. *Sci Rep.* 2021;11(1):1793.
- 2: Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417-1418.
- 3: UpToDate (2021). Adam Cuker, Flora Peyvandi. COVID-19 and Hypercoagulability. Lawrence LK Leung (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on August 21, 2021.)
- 4: 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;18:1738-1742.
- 5: Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:256-63.

- 6: Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38.
- 7: Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost.* 2020;18:2191-2201.
- 8: Gazzaruso C, Mariani G, Ravetto C, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52:85-91.
- 9: Aubignat M, Godefroy O. COVID-19 and ischemic stroke: Should we systematically look for lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies? *Rev Neurol (Paris).* 2020;176:505-506.
- 10: Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, 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. *Histopathology.* 2020;77:198-209.
- 11: 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;173:268-277.
- 12: Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020;173:350-361.
- 13: Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324:799-801.
- 14: Hill JB, Garcia D, Crowther M, et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. *Blood Adv.* 2020;4:5373-5377.
- 15: 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;46:1089-1098.
- 16: Patell R, Khan AM, Bogue T, et al. Online ahead of print. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;10:E295-296.
- 17: Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325:1620-1630.
- 18: Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;NEJMoa2103417.