



35.

Bölüm

COVID-19 HASTALIĞINA BAĞLI GELİŞEN PULMONER TROMBOEMBOLİZM VE ANTİKOGÜLAN KULLANIMI

İbrahim KOÇ¹

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde saptanan yeni tip Coronavirüs tespit edildiği günden bu yana milyonlarca insanın ölümüne ve çok daha fazla insanın hastalanmasına yol açmıştır. Hastalığın solunum yolu ve temas ile çabuk bulaşması artan dünya nüsfunda yayılımını kolaylaştırmıştır. Hastalık belirtileri olarak ateş, eklem ağrıları, solunum sistemi semptomları ve nadir olarak gastrointestinal belirtiler bulunmaktadır. Hastalığın seyri esnasında bazı hastalarda kötüleşme görülebilmektedir. Kötüleşen hastaların büyük bir kısmında solunumsal kötüye gidiş ön plana çıkmaktadır. Solunumsal semptomlardaki kötüleşmeyle beraber koagülopati görülebilmektedir. Hastalığın tanımlanmasından bu yana pulmoner emboli (PE) vakaları da bildirilmiştir⁽¹⁾. Pıhtılaşma parametrelerinde anormallikler sıklıkla rapor edilmiş ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ne yazık ki, bu alanda geniş prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle COVID-19 ile ilişkili PE'nin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar, epidemiyoloji ve hastalık hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu alanların iyi anlaşılması ölümcül olabilecek komplikasyonların erken teşhisi için hayati önem taşımaktadır. Özellikle, profilaktik antikoagülasyonun optimal dozu ve süresi büyük endişe kaynağıdır. Tromboprofilaksiye rağmen ağır

COVID-19 hastalarında PE gelişmiş olması endişeleri daha da arttırmaktadır⁽²⁾. Tromboza yol açan mekanizmalarla ilgili farklı mekanizmalar ile sürülmüş bunlardan en çok kabul görenleri; virüsün ACE2'e bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı, sepsiste gözlenen patolojilere benzer vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu, hastanede yatış süresince immobilizasyon ve staz gelişimi. Şiddetli koronavirüs hastalığı olan hastalarda yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı sırasında yüksek bir venöz tromboembolizm (VTE) prevalansı bildirilmiştir^(2,3). Solunum sıkıntısı yaşayan hastalarda çoğu durumda, pulmoner emboli (PE) tanısı hastalara bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) yapıldığından tesadüfi olarak saptanabilmektedir. Takiplerinde D-dimer değerlerinde yüksekme saptanan hastaların yakın takibi gerekmekte olup gereğinde BTPA çekilmelidir. Yüksek D-Dimer seviyeleri artan mortalite ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur⁽⁴⁾. Ancak ne varki tromboemboli prevalansı YBÜ'de yüksek görünse de klinikte yatan ve hatta ayaktan takip edilen hastalarda da hafife alınmamalı hastaların nefes darlığı, çabuk yorulma gibi şikayetlerinde artış olduğu zaman özellikle D-dimer seviyelerinde de artış varsa pulmoner emboli açısından değerlendirilmelidir. COVID-19 komplike ve heterojen bir

¹ Uzm. Dr. İbrahim KOÇ Bursa Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İbrahimkoc1981@gmail.com

lidir. İlk seçenek düşük molekül ağırlıklı heparin olmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinin olmadığı ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda unfraksiyone heparin de verilebilir. Enoksaparin 40 mg günde tek doz önerilen profilaksi yöntemidir. Vücut ağırlığı >120 kg olan veya vücut kitle endeksi >35 kg/m² olan hastalarda 12 saat aralıklarla günde 2 doz verilebilir. Tanı konmuş pulmoner emboli veya derin ven trombozu varlığında terapötik dozlarda tedavi önerilir ve en az 3 ay sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

- Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;19(41):1858. 10.1093/eurheartj/ehaa254
- 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;6(46):1089-1098. 10.1007/s00134-020-06062
- 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;191:145-147. 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- 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; 10229 (395):1054-1062. 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;32(41):3038-3044. 10.1093/eurheartj/ehaa623
- 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;220:1-13. 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Ma L, Sahu SK, Cano M, et al. Increased complement activation is a distinctive feature of severe SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2021. 10.1101/2021.02.22.432177
- Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun*. 2021;116:102560. 10.1016/j.jaut.2020.102560
- Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, et al. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:594849. 10.3389/fimmu.2020.594849
- 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;7(18):1738-1742. 10.1111/jth.14850
- Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020; 10239(395):1758-1759. 10.1016/S0140-6736(20)31209-5
- Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost*. 2020;9(18):2118-2122. 10.1111/jth.14960
- Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol*. 2020;9(99):1953-1965. 10.1007/s00277-020-04182-4
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;7(18):1559-1561. 10.1111/jth.14849
- 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;7(18):1747-1751. 10.1111/jth.14854
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;4(18):844-847. 10.1111/jth.14768
- Mahevas M, Moulis G, Andres E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol*. 2020;4(190):e224-e229. 10.1111/bjh.17024
- Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;5(174):622-632. 10.7326/M20-6739
- Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;8(3):e2017539. 10.1001/jamanetworkopen.2020.17539
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;8(324):799-801. 10.1001/jama.2020.13372
- Hill JB, Garcia D, Crowther M, et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. *Blood Adv*. 2020;21(4):5373-5377. 10.1182/bloodadvances.2020003083
- Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol*. 2020;11(30):6170-6177. 10.1007/s00330-020-06977-5
- 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;2(77):198-209. 10.1111/his.14134
24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;2(383):120-128. 10.1056/NEJMoa2015432
 25. Patel BV, Arachchilage DJ, Ridge CA, et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;5(202):690-699. 10.1164/rccm.202004-1412OC
 26. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009;1(145):24-33. 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x
 27. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;23(135):2033-2040. 10.1182/blood.2020006000
 28. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;9(18):2103-2109. 10.1111/jth.14975
 29. Martinelli I, Ciavarella A, Abbattista M, et al. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2021;5(16):1223-1229. 10.1007/s11739-020-02585-9
 30. Investigators I, Sadeghipour P, Talasaz AH, 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;16(325):1620-1630. 10.1001/jama.2021.4152
 31. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;1(76):122-124. 10.1016/j.jacc.2020.05.001
 32. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;20(137):2838-2847. 10.1182/blood.2020010529
 33. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;11(136):1347-1350. 10.1182/blood.2020008086
 34. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;11(136):1342-1346. 10.1182/blood.2020007938
 35. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernandez AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021;7(121):944-954. 10.1055/a-1414-5216