

BÖLÜM 9

COVID-19'DA KOAGÜLOPATİ VE KOAGÜLASYON BELİRTEÇLERİ

Gülşen ŞENER¹

Özet

Şiddetli akut solunum yetmezlik sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), ilk kez 2019 yılı sonunda Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanmış hızla küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş potansiyel ölümcül bir hastalıktır. Klinik bulgular ve kötü prognozu gösteren laboratuvar verilerinin yakın takibi, yüksek mortaliteye sahip hastaların zamanında tespiti ve etkili bir tedavinin uygulanması konusunda yol göstericidir. Mortaliteye yol açan en önemli mekanizmalardan biri, Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19)'un neden olduğu koagülopati ile yaygın damar içi pıhtılaşmadır (DIC) ve bu durumun, ciddi COVID-19 belirtileri olan hastaların yaklaşık %50'sinde gerçekleştiği bildirilmiştir. COVID-19'lu hastalar, aşırı inflamasyon, immobilizasyon, hipoksi ve DIC sebebiyle venöz ve arteriyel tromboemboliye daha yatkın hale gelebilir. Bu yazıda, COVID-19'da görülen koagülopatinin muhtemel mekanizmaları, literatür bilgileri rehberliğinde ele alınmıştır.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından COVID-19 olarak adlandırılan SARS-CoV-2 enfeksi-

yonu salgını, büyük bir hızla pek çok ülkeye yayılmış, 4000'den fazla insanın ölümüne yol açması sonucu 11 Mart 2020'de, resmen pandemi olarak ilan edilmiştir (1). En ağır hastaların çoğunluğu başlangıçta tek organ yetmezliği (solunum yetmezliği) ile başvururken, bazıları sistemik hastalığa ve çoklu organ işlev bozukluğuna doğru ilerlemektedir. Yapılan çalışmalarda, bu hastalarda en önemli kötü prognostik özelliklerden birinin koagülopati gelişmesi olduğu ve birçok ölüm vakasında DIC bulunduğu tespit edilmiştir (2). Çalışmalar bu enfeksiyonun, kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerde majör tutulumu olan, inflamatuvar ve immün sistemlerin majör aktivasyonunun eşlik ettiği sistemik bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca SARS-COV-2 hastalarının, başlangıçta bir hiperkoagülabilité durumuna sahip olduğunu göstermiş ve derin ven trombozları (DVT) ve majör pulmoner tromboembolizmin (PE) yanı sıra, pulmoner trombotik mikroanjyopati için de artmış risk altında olduğuna dair kanıt sağlamıştır. Otopsi bulguları, hastalık seyrinin erken döneminde koagülopatinin değerlendirilmesi ve yönetimini, hastanede yatarken profilaktik antikoagülanların akılcı kullanımını desteklemektedir (3). Kritik COVID-19

¹ Uzm. Dr. Gülşen ŞENER Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Biyokimya Bölümü sener.gulsen@hotmail.com



ketsizliktir ve çoğu zaman hastanede yatmakla ilişkili olarak staza neden olur. Hastaların gerek uzun süreli olarak hareketsiz kalmaları gerekse hastanede yatarak tedavi sürelerinin uzun zaman alması nedeniyle venöz tromboembolizm (VTE) riskini kritik COVID-19 hastalarında arttırmaktadır. Hastaneyle ilişkili VTE, hastane süreci ve taburculuktan sonraki 90 güne kadar gelişen VTE'yi içermektedir. VTE riski COVID-19 enfeksiyonlu hastalar, özellikle yoğun bakımda uzun süreli olarak immobilize olduğunda, ciddi oranda artış göstermektedir (38). Tang ve ark. D dimer >3 veya sepsise bağlı koagülopatisi olan hastalarda, heparin kullananlar ve kullanmayanlar arasındaki 28 günlük mortaliteyi karşılaştırdıkları çalışmada, heparin kullananlarda mortaliteyi, kullanmayanlara göre daha düşük olarak tespit etmiştir. Koagülopatili ciddi COVID-19 hastalarında heparin tedavisinin, VTE'yi önlemesi, mikrotrombozu baskılamasının yanısıra, daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (39).

COVID-19'da koagülopati hakkındaki bilgiler hala gelişmekle birlikte, kritik vakalarda koagülasyon bozukluğu yaygındır. Hem trombotik risk değerlendirmesi hem de VTE'yi önleme, COVID-19 enfeksiyonunun karmaşık ve kapsamlı tedavisinin önemli bileşenleridir. Bazı hastaların durumlarının hızla değişebileceği gerçeği, trombotik riskin dinamik modifikasyonlarına ve tedavi sırasında kanamaya neden olabilir. Bu nedenle, VTE oluşumunu azaltmak ve ölümcül PE vakalarını önlemek ve hastaların güvenliğini etkili bir şekilde sağlamak ve erken iyileşmeyi desteklemek için tekrarlanan değerlendirme ve uygun stratejiler gereklidir. Yüksek D dimer ve fibrin yıkım ürünleri, diğer koagülasyon parametrelerinden daha duyarlıdır ve kötü prognozla ilişkilidir. Deneyimler hastaneye yatırılması ve yakından izlenmesi gereken ve gerekmeyen COVID-19 hastalarının prognoz tespiti konusunda, koagülasyon parametrelerinin faydalı olabileceğini göstermiştir. Mevcut verilere göre, COVID-19 hastalarının takibi esnasında kritik hastalara tanı konulmasıyla beraber koagülopati takibi yapılarak tüm

COVID-19 hastalarına, trombotik olay insidansı yüksek olduğundan standart antikoagülan tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Park SE (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr, Apr;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2002032>
3. Louis Maximilian Buja, Dwayne A. Wolf, Bihong Zhao, Bindu Akkanti, Michelle McDonald, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. Cardiovasc Pathol. 2020 September-October; 48: 107233. Published online 2020 May 7.
4. 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 JTH. 2020;18:844-847.
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. On-line April10
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-1069.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han, Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-513.
8. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown Q, Heide RSV. Pulmonary and Cardiac Pathology in COVID-19: The First Autopsy Series from New Orleans. medRxiv 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al.(2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, 395(10223); 497-506.
10. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for COVID-19. Comprehensive treatment and management of coronavirus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai (in Chinese). Chin J Infect 2020, 38.
11. Sakir Ahmed, Olena Zimba, Armen Yuri Gasparyan. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. Clin Rheumatol. 2020 Sep;39(9):2529-2543.
12. Zhe Xu, Lei Shi, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8:420-22.



13. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576.
14. Gupta M, Spiropoulou C, Rollin PE. 2007. Ebola virus infection of human PBMCs causes massive death of macrophages, CD4 and CD8 T cell sub-populations in vitro. *Virology*. 2007;364:45-54
15. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:62.
16. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368(6490):473-4.
17. Baskar S, Klein AL, Zeff A (2016). The use of IL-1 receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis: a narrative review. *Cardiology Research and Practice*, 2016; 2016: 7840724.
18. Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Marcel Levi, Jecko Thachil, Coagulopathy in COVID-19. Review article *JTH-2020-00349R3*
19. Rodziewicz M, D'Cruz DP. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20910855. doi: 10.1177/1759720X20910855.
20. Million M, Bardin N, Bessis S, Nouiakh N, Douliery C, Edouard S, Angelakis E, Bosseray A, Epaulard O, Branger S, et al. Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7578.
21. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, Vazquez de Lara F, Etchegaray-Morales I, Galvez-Romero JL, Mendez-Martinez S, Cervera R. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1066–1071. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.009.
22. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498–1509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X.
23. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev. Hematol.* 2017;10:365–374. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522.
24. Shruti Chaturvedi, Keith R McCrae, Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017 Nov;31(6):406-417. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006. Epub 2017 Jul 30.
25. Zhang Y, Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
26. Harzallah I., Deblquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020.
27. Kunz S. The role of the vascular endothelium in arenavirus haemorrhagic fevers. *Thromb Haemost*. 2009;102(6):1024-9.
28. Lukashevich IS, Maryankova R, Vladko AS, Nashkevich N, Koleda S, Djavani M, Horejsh D, Voitenok NN, Salvato MS. Lassa and Mopeia virus replication in human monocytes/macrophages and in endothelial cells: different effects on IL-8 and TNF-alpha gene expression. *J Med Virol*. 1999;59(4):552-60.
29. Yang YH, Huang YH, Chuang YH, Peng CM, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Virol*. 2005;77(1):1-7
30. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–637.
31. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;94:e00127-20.
32. Daniel E. Leisman, Clifford S. Deutschman, Matthieu Legrand. Facing COVID-19 in ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Medicine* (2020); doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
33. Levi M, van der Poll T (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*, 149; 38-44.
34. Chen HR, Chao CH, Liu CC, Ho TS, Tsai HP, Perng GC, Lin YS, Wang JR, Yeh TM. Macrophage migration inhibitory factor is critical for dengue NS1-induced endothelial glycocalyx degradation and hyperpermeability. *PLoS Pathog*. 2018;14(4):e1007033.
35. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77–83.
36. Mozghan Jahani, Sadat Dokaneheifard, and Kamran Mansouri. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. *J Inflamm (Lond)*. 2020; 17: 33.
37. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Preprints 2020, 2020020407.
38. Darzi AJ, Karam SG, Charide R, Etxeandia II, Cushman M, Gould MK, et. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020;blood.2019003603.
39. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;10.1111/jth.14817.