

BÖLÜM 24

COVID-19 VE KOAGULOPATİ

Özlem ÖZDEMİR¹

Giriş

Çin'in Wuhan şehrinde, 2019 Aralık ayında yeni bir koronavirüs ile ortaya çıkan, farklı özellikler gösteren bir pnömoni tablosu farkedildi(1). Virüs hızla Çin'de ve tüm dünyada yayıldı. Şubat 2020 de Dünya Sağlık Örgütü bu virüsü SARS-CoV-2, yarattığı hastalık tablosunu ise Koronavirüs 2019 Hastalığı (COVID-19) olarak adlandırdı. Mart ayında ise bunun bir pandemi olduğunu ilan etti(2). Nisan 2020 de ikiyüzden fazla ülkede 820 bin civarında vaka bildirimi ve 40 bin civarında ölüm mevcuttu(3). Bu satırların yazıldığı Aralık 2020 de ise dünyada durum, 60 milyona yakın bildirilmiş vaka ve 1 milyon 370 bin civarında ölüm olarak ilan edilmiştir(4).

COVID-19 Genel Özellikleri

Koronavirüsler zarflı ve tek zincirli RNA virüsleri olup solunum sistemi, nörolojik sistem, intestinal bölge ve karaciğer tutulumu yaparlar(5). 2002-2003 yıllarında şiddetli akut respiratuar sendrom tablosu yapan SARS-CoV ve 2012 yılında Ortadoğu Respiratuar Sendrom tablosu yapan MERS-CoV dan sonra 2019 Aralık ayında ortaya çıkan yeni/farklı bir pnömoni ve şiddetli solunum

yetmezliği tablosu ile SARS-CoV-2 tespit edildi(6).

Koronavirüslerin yapısında 4 çeşit protein mevcuttur: Spike(S), membrane(M), envelope(E), nucleocapsid(N) proteinleri. COVID-19 virüsü spike proteini ile ACE2 reseptörüne bağlanır, onu proteolizise uğratar ve virüs hücre içine girer. ACE2 reseptörü yüksek oranda pulmoner tip 2 pnömositlerde bulunduğu gibi kardiyak miyositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde ve birçok farklı dokuda bulunur. COVID-19 virüsünün ACE2 reseptörüne bağlanma afinitesi diğer SARS virüslerine göre 10-20 kat fazladır. Özellikle makrofaj aracılığıyla virüse karşı ortaya çıkarılan antijen sunucu hücre immün cevabı başlatır. Bunun üzerine inflamatuvar mediatörler olan IL-6, IL-8, IL-10; G-CSF, TNF-alfa açığa çıkarlar(7,8).

İnkubasyon dönemi ve bulaş

Virüsün alınmasından hastalık tablosunun ortaya çıkmasına kadar olan süre inkubasyon dönemi olarak bilinmektedir. Çin'de yapılan çalışmada COVID-19 pozitif olan hastalarda ortalama inkubasyon süresi 4 gün olarak belirlenmiştir (2-7 gün)(9). Başka bir çalışmada ise enfekte kişilerin %97,5 inde 12 gün içinde semptom çıktığı tespit

¹ Dr. Öğr. Üyesi Özlem Özdemir Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. ozlemftl@hotmail.com



Sonuç

COVID-19 hastalığında koagülasyon bozuklukları sık görülen bir tablo olmasının yanında hastalık ciddiyeti ve mortaliteyi de etkilemektedir. Tüm COVID-19 hastaları tanı aldığı andan itibaren koagülopati açısından değerlendirilmeli, özellikle komorbiditesi ve halihazırda mevcut koagülasyon bozukluğu olanlarda mümkün olduğunca erken önlem alınmalıdır. Bugünkü bilgiler ışığında Dünya Sağlık Örgütü ve ülkemiz Sağlık Bakanlığı'nın kılavuzlarında belirtilen düşük doz molekül ağırlıklı heparin tedavisi tüm endikasyonu olan ve hastanede yatan hastalarda ihmal edilmeden uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020 vol. 382, no. 8, pp. 727–733.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 51. [11/03/2020] <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus>
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020 [02/04/2020]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020 [22/11/2020]. <https://covid19.who.int/>
5. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011; 81: 85–164, doi: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2.
6. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11(1). <https://doi.org/10.3390/v11010059>.
7. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427.
8. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb 17;525(1):135140. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;1–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
10. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020 May 5;172(9):577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus [cited 31/03/2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
12. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
14. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Jul;75(7):1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
15. Wu Zunyou, McGoogan Jennifer M. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
16. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 28;71(15):889–890 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
17. Wolfgang M., Michael M., COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. Volume 26: 1–7 2020. DOI: 10.1177/1076029620938149
18. Chen J, Wang X, Zhang S, et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Lancet*. 2020.
19. Klok FA, Kruip MJ, Van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
20. Xu JF, Wang L, Zhao L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Research Square*. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-18340/v138.
21. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–1424.
22. David Lillicrap. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:786–787. DOI: 10.1111/jth.14781
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelialitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418
24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
25. Celi A, Cianchetti S, Dell'Omo G, et al. Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(12):1723–



- 1729
26. Fox S, Akmatbekov A, Harbert J.L, et al. Pulmonary and Cardiac Pathology in COVID-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *Lancet*, April 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
 27. 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 Jun;220:1-13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
 28. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. Volume 2020;26:1-11. DOI: 10.1177/1076029620943293.
 29. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e437-e445. doi:10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
 30. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17): e38
 31. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
 32. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
 33. 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;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 34. 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(6):1089-1098.
 35. Demelo-Rodriguez P, Cervilla-Munoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res*. 2020;192:23-26.
 36. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002. doi:10.1111/jth.14888.
 37. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6): e438-e440
 38. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-1120.
 39. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-796. doi:10.1002/jmv.2577030.
 40. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18: 844-47
 41. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intra-vascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001; 86(5): 1327-1330.
 42. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040. doi:10.1182/blood.202006000
 43. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.
 44. Liu Y, Mu S, Li X, et al. Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions. *J Surg Res*. 2019;6(238):175-185.
 45. Mummery RS, Rider CC. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. *J Immunol*. 2000;165(10):5671-5679.
 46. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *Medrxiv*. doi:10.1101/2020.03.28.20046144
 47. Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research* (2020)7:19 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
 48. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Bilim Kurulu Çalışması. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagulopati Yönetimi. 07/11/2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>