

## COVID-19 ve Koagülopati COVID-19 and Coagulopathy

Zafer GÖKGÖZ<sup>1</sup>, Aykut İlker ARSLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Medicalpark Ankara Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Medicana International Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara

### ÖZ

2019 yılı Aralık ayında ilk defa Çin'in Wuhan kenti'nde ortaya çıktığı düşünülen virüse; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adı, yaptığı hastalığa ise koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) adı verildi. 21. Yüzyılın ilk pandemisi olan SARS-CoV-2 öncelikle solunum yolları patojeni gibi ortaya çıkmış olmasına karşı kısa sürede yapılan yayınlarda (her ne kadar vaka sayıları sınırlı olsa da) santral sinir sistemini, kalbi, böbrekleri ve vasküler yapıları ve koagülasyon sistemini de etkilediği gösterildi. Koagülasyon sistemi üzerinde virusun etkileri sonucu ortaya çıkan tablo her ne kadar yaygın damar içi pıhtılaşma ya da sepsistekine benzer olsa da ayırıcı tanıda önemli noktaları içermektedir. Koagülasyona yatkınlık nedeniyle hastalara antikoagulan tedaviler profilatik ya da tedavi dozunda uygulanmalıdır. Bu derleme de COVID-19'un koagülasyon sistemi üzerine etkilerini ve mevcut literatüre göre tedavi önerilerini irdeleyeceğiz.

**Anahtar Sözcükler:** SARS-Cov2, COVID-19, koagülasyon

### ABSTRACT

The virus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which is thought to have emerged in Wuhan city of China for the first time in December 2019, was named by The World Health Organization (WHO), and the disease it caused was called coronavirus disease 19 (COVID-19). Although it has emerged as a respiratory pathogen, SARS-CoV-2, the first pandemic of the 21st century, has been shown to affect the central nervous system, heart, kidneys and vascular structures and coagulation system in a short period of time (despite the limited number of cases). Even though the picture resulting from the effects of the virus on the coagulation system is similar to that of common intravascular coagulation or sepsis, it includes significant points in differential diagnosis. Anticoagulant treatments should be administered to patients in prophylactic or treatment doses due to their susceptibility to coagulation. In this review, the effects of COVID-19 on coagulation and the management of the process will be examined.

**Keywords:** SARS-Cov2, COVID-19, coagulation

**Cite this article as:** Gökğöz Z, Arslan Aİ. COVID-19 ve Koagülopati. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:65-68.

### Giriş

Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktığı düşünülen SARS-CoV-2, DSÖ tarafından COVID-19 olarak adlandırılan bir koronavirüstür. COVID-19 pandemisi, yüksek morbidite ve mortalitesi ile tüm dünyayı etkisi altına alan yarasalar ve kuşlar ile zoonotik yayılımı belgelenmiş hayvan-hayvan-insan geçiş öyküsü olan bu virüsün rezervuarının, yarasalarda tespit edilen diğer SARS benzeri virüslerle yüksek homolojisi göz önüne alındığında yarasalar olabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV-2, Coronaviridae ailesine ait, pozitif iplikçikli, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Virüsün yüzeyinde bulunan spike proteinin veya S proteinin sadece hedef organizmaların hücre yüzeylerinde spesifik reseptörlerle etkileştiği ve konak hücrelerine anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü vasıtasıyla girdiği düşünülmektedir (1). COVID-19'lu hastalar arasında pnömoni, sepsis ve solunum yetmezliği sık görülen komplikasyonlardır. Bazı hastalarda ise ciddi sistemik hastalık ve multiorgan yetmezliği gelişir. Ayrıca, yüksek D-dimer ve uzun süreli protrombin süresinin COVID-19 ile kritik

hastalığı olan hastaların temel özellikleri olduğu farkedildi ve bu hastalarda trombotik komplikasyonlar tarif edilmeye başlandı. Bu derlemede, COVID-19 ile ilişkili olarak ortaya çıkan koagülasyon anormalliklerini ve klinikte ortaya çıkması muhtemel yönetim sorunlarını hastalığın tespitinden itibaren bugüne kadar yayınlanan yayınlar eşliğinde irdeleyeceğiz.

### Klinik Özellikler

Kritik hastalarda enfeksiyöz komplikasyonların, konakçı savunması için hayati önem taşıyan ancak dekompanse olduklarında yaygın damar içi pıhtılaşmaya (YDP)'ye yol açabilen sistemik pıhtılaşma ve inflamatuvar yanıtları aktive ettiği bilinmektedir (2). Mikroorganizmalar ve bileşenleri, bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak monositler ve makrofajlar üzerindeki doku faktörü de dahil olmak üzere çok sayıda ürünün ekspresyonunu tetikler. Enfekte hastalarda görülen ilk pıhtılaşma değişikliklerinin SARS-CoV-2

enfeksiyonu sonucunda YDP'ye ilerleyip ilerlemediği şu anda bilinmemektedir; tedavi yöntemleri de dahil olmak üzere birçok faktör YDP'nin daha sonra gelişiminden sorumlu olabilir.

COVID-19 vakaları artmaya başladıkça hastalığın yetişkin solunum sıkıntısı sendromuna (Adult Respiratory Distress Syndrome -ARDS) yol açtığı ve hastaların bu sebeple öldüğü düşünüldü. Devam eden gözlemler ve ilk otopsi serilerinin sonuçları ise bu olayın histomorfolojik olarak makro ve mikro trombüsler nedeniyle oluşan diffuz alveolar hasar olduğunu gösterdi. Wuhan'da hastaneye kaldırılan ilk 99 hastanın %6'sında artmış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), %5'inde artmış protrombin zamanı (PT), hastaların %36'sında ise artmış D-dimer ve interlökin-6 (IL-6) da dahil olmak üzere artmış inflamasyon biyobelirteçleri olduğu gösterildi. Bu çalışmada trombositopeni hastaların %12'sinde izlendi (3). 138 hastanın incelendiği bir çalışmada ise yoğun bakıma kabul edilen hastaların %26'sında D-dimer normalden yüksekti. Bu hastalarda D-dimer, progresif lenfopeni ve böbrek fonksiyon bozukluğu da saptanmıştır (4). COVID-19 tanılı ve otopsi yapılabilen 21 hastanın 5'inde alveolar kılcal damarlarda mikrotrombi ile dört hastada belirgin pulmoner trombol emboli (PTE) saptanmış. Üç hastada glomerüler kılcal damarlarda fibrin trombüsü ile trombotik mikroanjiyopati görülmüş. Bu çalışmada hastaların ortalama yaş 76 idi ve çoğu yüksek vücut kitle indeksine sahipti (VKİ; ortalama 31 kg/m<sup>2</sup>; normal 18,5 - <25). Altta yatan kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diabetes mellitus tanıları olmakla birlikte bu hastaların tümü bir antikoagülan alıyordu (5). Başka bir çalışmada ise 12 hastanın postmortem muayenesinde 7 hastada derin ven trombozu (DVT) saptandı. Tüm DVT olgularında bilateral bacak tutulumu vardı ancak asemptomatikti. Akciğer histolojisi olan 12 hastadan 5'inde tromboz kanıtı vardı. PTE dört kişide ölüm nedeniydi. D-dimer testi yapılanlarda, bazıları son derece yüksek değerlere sahipti (iki hastada >20.000 ng/mL ve bir hastada >100.000 ng/mL; normal değer <500 ng/mL [ $<500$  mcg / L]). Antikoagülasyon kullanımı 12 hastanın sadece 4'ünde bildirilmiştir. Ortalama BMI 28.7 kg/m<sup>2</sup>; sadece üç hastada normal BMI vardı bu hastalarda komorbid olarak malignite, ülseratif kolit ve / veya kronik böbrek hastalığı vardı (6). Tang ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise 183 hastanın koagülasyon parametreleri incelendiğinde ölen 21 hastanın (%11) D-Dimer seviyelerinin [2.12 (0.77-5.27) µg/mL] taburcu edilenlerden [0.61 (0.35-1.29) µg/mL] istatistiksel olarak daha yüksek olduğu yine fibrin yıkım ürünü seviyelerinin taburcu edilen hastalardan istatistiksel olarak daha düşük olduğunu [4.0 (4.0-4.3)'e karşılık 7.6 (4.0-23.4) µg/mL] işaret etmektedir.

Yukarıda sözü geçen bilgiler ışığında COVID-19 hastalarının tromboza yatkın olduğu kabul edilmiştir. D-Dimer yüksekliği tromboza spesifik değildir ama yüksek D-dimer artmış tromboz riskini işaret eder. Ancak COVID-19 seyrinde görülen koagülopati, yaygın damar içi pıhtılaşma ya da diğer hiperkoagülopatilerden (trombotik trombositopenik purpura /

atipik hemolitik üremik sendrom / hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı, antifosfolipid antikor sendromu, kanserle ilişkili tromboz) daha farklı bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken safhasında, pıhtılaşma testi anormallikleri görülür, ancak klinik kanamaya neden olmaz. Bu tabloya COVID-19 ilişkili koagülopati denmektedir. Bu durum bir endolit ya da endotelyopati olarak da adlandırılmaktadır. Fibrin yıkım ürünleri bahsedilen diğer hastalıklardan farklı olarak COVID-19 seyrinde yüksek seyretmektedir (7). Özellikle D-Dimer yüksekliğinin bu hastalığın ciddi seyri ile doğru orantılı olduğunu gözlemsel olarak dahi farketmek mümkündür. Klasik olarak trombüs oluşumu için; staz, endotel hasarı ve predispozan faktörlerin varlığı gereklidir. Endotel hasarı COVID-19 seyrinde mikroorganizmanın direkt invazyonu ile gelişir. Bu hastalığın seyrinde gördüğümüz koagülasyona predispozisyon yaratan faktörler ise şunlardır; artmış faktör VIII seviyeleri, artmış fibrinojen seviyeleri ve hücre dışı nötrofil tuzakları. Viral, bakteriyel veya fungal patojenlere bağlı enfeksiyon, sistemik inflamatuvar yanıtları başlatır. Konak savunma sistemlerinin aktivasyonu, tromboinflamasyon olarak adlandırılan koagülasyon ve trombin üretiminin aktivasyonu ile sonuçlanır (8). Genel olarak sitokinlerin inflamatuvar etkileri, vasküler endotel hücreleri aktive eder ve ortaya protrombotik özelliklere sahip hasarlanmış bir endotel ortaya çıkar. SARS-CoV-2 hastalarında yüksek IL-6 seviyeleri, artmış C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ve yüksek fibrinojen önemli inflamasyon varlığını göstermektedir (9). ACE2 reseptörleri için virüsün tropizmi göz önüne alındığında, endotel hücre aktivasyonu ve doğal antitrombotik durumun sonuçta bozulması ile de hasar olması muhtemeldir. COVID-19 ile ilişkili bu inflamatuvar durum ve pıhtılaşma aktivasyonu, yükselmiş D-dimer seviyelerinin olası nedenidir (10). Bu durumda D-dimer düzeyinin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olacağı şaşırtıcı değildir. Bazı hastaların, özellikle yüksek D-dimer de dahil olmak üzere pıhtılaşma testlerinde daha dramatik değişiklikler var ise SARS-CoV-2 enfeksiyonunda daha belirgin bir inflamatuvar yanıtı sahip oldukları görülmektedir (11).

SARS-Cov-2 seyrinde görülen mikrovasküler trombozlar, uzun süreli enfeksiyonu olan hastalarda multiorgan yetmezliğinden de sorumlu olabilir, ancak erken dönem akciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner doku üzerindeki inflamatuvar, reaktif ve viral etkilere bağlı gibi görünmektedir. Antikoagülanların mikrovasküler trombozu ve muhtemelen son organ disfonksiyonunu hafifletebilse de, sepsisli hastalarda hayatta kalma avantajı bulunmamıştır (12).

## Laboratuvar Bulguları

COVID-19'un seyrinde laboratuvar bulguları şu şekildedir.

- Protrombin zamanı (PT) ve aktive protrombin zamanı (aPTT) normal veya hafif uzamıştır. Trombosit sayısı azalmış, normal veya artar.

- Fibrinojen düzeyi artar.
- D-dimer düzeyi artar.
- Faktör VIII aktivitesi artar.
- Von Willebrand faktör antijeni artar.
- Protein C, S düzeyleri hafif düzeyde artar.

Tromboelastografi bulguları ise değişkendir;

- Reaksiyon süresi (R), hastaların %50'sinde artmış erken trombin artışı ile tutarlı olarak kısalmıştır.
- Pıhtı oluşum süresi (K), artmış fibrin oluşumuyla tutarlı olarak %83 oranında kısalmıştır.
- Maksimum genlik (MA), %83'te daha büyük pıhtı gücüyle tutarlı olarak arttı.
- 30 dakikada pıhtılaşma (LY30), azalmış fibrinoliz ile tutarlı olarak %100 azaltıldı (13-16).

## Takip ve Tedavi

Hiperkoagülabilite prognozu olumsuz etkilemektedir (19). Bu nedenle hastalar yakından takip edilmelidir. Hastaların her gün PT, aPTT, D-Dimer, fibrinojen, gün aşırı tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Dispne, taşikardi gelişirse kan gazı mutlaka görülmelidir. Yatan hastalara, taburculuk sonrası takip edilen hastalara ve seçilmiş ayaktan hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaktik dozda tromboprofilaksi uygulanmasını önerilmektedir (17-19).

Tromboprofilaksi için dozlama;

- Enoksaparin - Kreatinin klerensi (CrCl)>30 mL/dak, günde bir kez 40 mg olan hastalar için; CrCl için 15 ila 30 mL/dakika, günde bir kez 30 mg.
- Dalteparin - günde bir kez 5000 IU.
- Nadroparin - Günde bir kez ≤70 kg, 3800 veya 4000 anti-faktör Xa ünitesi olan hastalar için; >70 kg, günde bir kez 5700 IU hastalar için Bazı durumlarda, 12 saatte bir 50 anti-faktör Xa birimi / kg'a kadar dozlar kullanılır.
- Tinzaparin - günde bir kez 4500 anti-faktör Xa birimi.

VTE ya da PTE gelişen olgularda tam doz antikoagülasyon önerilmektedir.

COVID-19 ile hastaneye yatırılan ve 786'sının (%28) sistemik antikoagülasyon aldığı 2773 hastalık retrospektif bir seride, antikoagülasyon entübe hastalardaki hastane içi sağkalımda iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (%71, antikoagüle olmayanlarda %37) (20). Şiddetli COVID-19 olan 449 hastayla yapılan retrospektif başka bir çalışmada, enoksaparin (günde bir kez 40-60 mg), özellikle yüksek D-dimerli farmakolojik profilaksi ile karşılaştırıldığında, daha iyi sağkalım ile ilişkili gibi görünmektedir (21).

Tam doz antikoagülasyon, aşağıdakiler de dahil olmak üzere standart doğrulayıcı testin (Pulmoner anjiyografi (CTPA) veya ventilasyon/perfüzyon (V/Q) taraması ile bilgisayarlı tomografi) mevcut olmadığı veya mümkün olmadığı şüpheli VTE' vakalarında uygundur.

1. DVT'nin bilateral alt ekstremitte doppler ultrasonografi ile doğrulanması.
2. Ana pulmoner arterde transit pıhtıyı gösteren transtorasik ekokardiyografi

Doğrulayıcı testin mümkün olmadığı hastalarda da, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına dayanan ampirik olarak tam doz antikoagülasyon ile tedavi önerilir:

- Entübe bir hastada PTE ile uyumlu bulgular düzeldikten sonra ani solunum durması halinde
- Aksi açıklanamayan solunum yetmezliği ve eşlik eden fibrinojen ve / veya D-dimer yüksekliği.
- Tromboz ile uyumlu fizik muayene bulguları var ise (yüzeysel tromboflebit veya başka koşullarla açıklanamayan retiform purpura).

Hastaneden taburcu edilen akut tromboz tanılı hastaları için uzatılmış tromboprofilaksi yapılmasını öneriyoruz.

Ayrıca intravasküler girişim kateterlerin pıhtılaşan hastalara da tam doz antikoagülasyon önerilir.

Tam doz antikoagülasyon ayrıca ekstrakorporal devrelerde pıhtılaşması olanlarda da uygundur.

COVID-19 hastaları için trombolitik tedavi [TPA - Doku plazminojen aktivatörü (tPA)] endikasyonları, bir kontrendikasyon yoksa, normal endikasyonlar için uygundur:

- Ekstremiteyi tehdit eden DVT
- Masif pulmoner emboli
- Akut serebrovasküler hadise
- Akut miyokard enfarktüsü

t PA konusunda seçici olmalıyız hipoksi veya laboratuvar pıhtılaşma kanıtı gibi spesifik olmayan bulguları olan bireylerde tPA önerilmez.

### Ayaktan Hastalarda Tromboprofilaksi

Hastaneden taburcu edilen hastalara DVT belgelenmiş ise en az üç ay antikoagülasyon gerekir.

DVT'si olmayan şu hastalarda da hastaneden taburcu olduktan sonra uzatılmış tromboprofilaksi düşünülebilir.

- İmmobilizasyon, cerrahi, travma, kanser ya da herediter risk faktörleri taşıyan hastalar.

## Sonuç

COVID-19 ilişkili koagülopati klinik ve laboratuvar olarak YDP ve sepsis ilişkili koagülopatiden farklı şekilde prezente olmaktadır. Bu hastalara da öncelikle destek tedavisi verilmelidir ve en son kılavuzlar eşliğinde tedavileri planlanmalıdır. Hastaların koagülasyon parametreleri günlük olarak takip edilmelidir. Antikoagülasyon konusunda tedavi ve profilaksi ile ilgili hemen her merkez kontrendike olmadıkça düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmaktadır.

COVID-19 ile bilgiler hızlı bir şekilde güncellenmektedir. Bu nedenle mutlaka güncel literatürü takip etmenizi öneririz.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

## Kaynaklar

- Roujian L, Xiang Z, Juan L, Peihua N, Bo Y, Honglong W et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224): 565-574.
- Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thromb Res*. 2019;179:11-14.
- Nanshan C, Min Z, Xuan D, Jiemi Q, Fengyun G, Yang H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
- Dawei W, Bo H, Chang H, Fangfang Z, Xing L, Jing Z, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Spasenija S, Helmut H, Nikolaus D, et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Stefan S, Carolin E, Axel H et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020.
- England JT, Abdulla A, Biggs CM, Agnes Y Y Lee, Kevin A Hay, Ryan L H et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Reviews*. 2020; doi: 10.1016/j.blre.2020.100707
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34-45.
- Chen G, Wu D, Guo W, Yong C, Da H, Hongwu W et al. Clinical and Immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019 [published online ahead of print 27 March 2020]. *J Clin Invest*. doi:10.1172/JCI137244.
- Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131(8):845-854.
- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Ekaterina B, Marco DP, Marco R et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print 17 April 2020]. *J Thromb Haemost*. doi:10.1111/jth.14854.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Gerard N, Steven S, Joanna H et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Giacomo G, Cristina N, Veena C 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.
- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Ekaterina B, Marco D, Marco R, Mara F. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020.
- 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; 18:844.
- Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost* 2020.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Ian L, Micaël O, Xavier D, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Merijn F, Alexander P V, Marcella M et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020.
- <http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/05/05/j.jacc.2020.05.001>.
- Tang N, Bai H, Chen X, Jiale G, Dengju L, Ziyong S et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1094.