



## COVID-19 Patogenezinde Pulmoner İntravasküler Koagülasyon ve Tedavi Önerileri

### *Pulmonary Intravascular Coagulation Pathogenesis in COVID-19 and Treatment Recommendations*

Faik Sarıalioğlu<sup>1</sup> , Fatma Burcu Belen Apak<sup>1</sup>

#### ÖZ

Tüm dünyayı ve ülkemizi etkisi altına alan COVID-19 hastalığının patogenezinde koagülasyon sisteminin aktive olmasının önemli rolü olduğu, dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) laboratuvar bulgularından D-dimer değeri yüksek olan olgulara erken dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanması durumunda mortalitenin azaldığı bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonundaki ana mekanizmalardan birinin sepsis ilişkili DİK'ten farklı organa özgü 'Pulmoner İntravasküler Koagülasyon-PİK' olduğunu düşünmekteyiz. Patogenetik mekanizmaları açıkladığımız derlememizde PİK erken dönemlerinde profilaktik dozda DMAH, D-dimer artışı devam etmesi durumunda tedavi dozunda DMAH, respiratuar yetmezlik gelişmesi durumunda kanama riski göz önünde bulundurularak doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve defibrotid tedavilerinin kullanımı konusunda tedavi önerileri yer almaktadır. Bu tedavilerin COVID-19 enfeksiyonunun hangi aşamalarında kullanılmasının uygun olacağını netleştirilmesi için klinik araştırmalara gerek duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, pulmoner intravasküler koagülasyon (PİK), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doku plazminojen aktivatörü (tPA), defibrotid

#### ABSTRACT

It has been recently shown that the activation of the coagulation system takes an important part in the pathogenesis of COVID-19. It has come into insight that the mortality rate is lower in patients who were administered low molecular weight heparin (LMWH) during the course of COVID-19 when compared with those who were treated without LMWH. However, we observe that the coagulopathy accompanying COVID-19 seems to be different from sepsis associated disseminated intravascular coagulation (DIC), therefore we think that organ specific coagulopathy should be better named 'Pulmonary Intravascular Coagulation-PIC'. Here we provide possible pathogenetic mechanisms underlying COVID-19 including PIC and give treatment recommendations as administration of prophylactic LMWH at patients with increased D-dimer levels at early phase, escalation to treatment dose of LMWH in case of increasing D-dimers and usage of tPA or defibrotide with evaluation of bleeding risk in patients with respiratory insufficiency. However, in what point of COVID-19 disease shall those anticoagulant/antithrombotic-thrombolytic agents used must be evaluated with further studies.

**Keywords:** COVID-19, pulmonary intravascular coagulation (PIC), low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator (tPA), defibrotide

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID: E.S. 0000-0002-8257-810X;  
E.B.B.A. 0000-0002-9278-6703

#### Sorumlu yazar/Corresponding author:

Fatma Burcu Belen Apak, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: draiddabb@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 20.04.2020

**Kabul/Accepted:** 04.05.2020

**Atıf/Citation:** Sarıalioglu F, Belen Apak FB. Pulmonary Intravascular Coagulation Pathogenesis in COVID-19 and Treatment Recommendations. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S106-S110.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0014>



## GİRİŞ

Yakın zamanda COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinde koagülopatinin önemli bir yer oluşturduğu, daha az etkilenmiş Protrombin zamanı (PZ), fibrinojen değerleri ve trombosit sayısına rağmen belirgin olarak artış gösteren D-dimer düzeyleri ile sepsis ilişkili dissemine intravasküler koagülasyondan (DİK) farklı bir koagülopati oluştuğunu düşündürmektedir (1-3). Patogenezin Tip II pnömosit hasarı ile başlamış olduğu sonrasında viral pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştiği, bu durumun Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve DİK'i tetiklediği düşünülse de, otopsi serilerinden edindiğimiz veriler önemli ve erken dönem patogenetik mekanizmalardan birinin Pulmoner İntravasküler Koagülasyon (PİK) olduğunu düşündürmektedir. Bu derlemenin amacı, PİK patogenetik mekanizmalarını tartışmaktır.

### Klinik Araştırmalar ve Etkileri

Pulmoner İntravasküler Koagülasyon (PİK) tanımını ilk kez sepsis ilişkili 'DİK'ten farklı olarak COVID-19 hastalığına özgü organ spesifik bir tanım olarak McGonagle D ve arkadaşları kullanmışlardır (4). COVID-19 olgularında görülen ve PİK düşündürülen bulgular ödemli akciğer dokusu, pulmoner kanama odakları, diffüz alveolar hasar ve küçük kapillerlerde yaygın mikrovasküler fibrin depozitleridir (5). Akciğer parankiminde CD61 ve von Willebrand Faktör ile boyanan yaygın megakaryosit infiltrasyonu da patogenezin ana etkenlerinden birinin lokal koagülasyon olduğunu düşündürmektedir (5). Aynı çalışmadaki kalp bulguları ise sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp yetmezliğini işaret etmektedir. Akciğer kanseri nedeniyle biyopsi yapılan ve biyopsi sonrasında ateş ve öksürük şikayetlerinin başlaması ile beraber COVID-19 tanısı alan 2 olguya ait patoloji sonuçları da patogeneze ışık tutmaktadır. Bu çalışmada akciğer adenokarsinomuna ait patolojik bulgular yanında COVID-19'a ait erken dönem bulgular da gösterilmiştir. Bunlar alveolar fibrin depozitleri, alveoller içinde proteinöz eksuda ve mononükleer hücre infiltratları olup bu bulgular erken dönemde akciğere spesifik bir koagülopatinin başladığını göstermektedir (6). Klinik çalışmalarda yaşatılmayan olguların kurtarılan COVID-19 olguları ile karşılaştırıldığında

D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde belirgin artış olduğunu ve eğer yoğun bakıma yatan COVID-19 olgularının tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılması durumunda 28 günlük mortalite oranının belirgin düşük olduğu gösterilmiştir (2,3). Olası patogeneze enfeksiyona bağlı sitokin artışı (IL-1, IL-6 ve TNF-alfa), vasküler endotel hasarı, mononükleer hücrelerin aktivasyonu, mononükleer hücreler aracılığıyla doku faktörü (TF) yolağı aktivasyonu, koagülasyon sisteminin proteaz aktive edici reseptörler (PAR) ile aktive edilmesi ve böylece inflamasyonun koagülasyonu ve tersine koagülasyonun inflamasyonu tetiklemesidir, bu olaylar sonucunda antikoagülan yollar bloklanmakta, fibrinoliz önce aktive olmakta ancak sonrasında bozulmaktadır (7). Henüz COVID-19 tanısı almadan önce akciğer biyopsisi yapılmış akciğer adenokarsinom tanılı 2 olgunun erken dönemde akciğerde fibrin depozitleri gösteriyor olması COVID-19 patogenezinin erken aşamalarında PİK olduğunu, sonrasında koagülasyonla aktive olan inflamatuvar süreçlerin sitokin fırtınası, ARDS ve MAS'ı tetiklediğini düşündürmektedir (6). Aşağıda bu bilimsel veriler ışığında düşünmüş olduğumuz olası patogenetik mekanizmalar ve tedavi önerileri verilmektedir.

### Pulmoner İntravasküler Koagülasyon-Fizyopatoloji

COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatan ağır hastaların en belirgin özellikleri: (a) ağır hastalarda ciddi hipoksemi, sistolik kan basıncı düşüklüğü, (b) klinik ve radyolojik olarak interstisyel klasik viral pnömoniye ve ARDS'ye benzemeyen hastalık tablosu; (c) koagülasyon testleri ile özellikle post-infeksiyöz DİK'ten ayrılan hiperkoagülabilitate profili ile alışılmadık bir klinik tablodur. Tüm bulgular akciğerde venöz mikrokapiller yatakta başlayan ve fizyolojik kompensasyon mekanizmalarının hızla tüketilmesi ile sıra ile küçük venüllere ve sonra daha büyüklerine uzanan PULMONER İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON (PİK) tablosudur.

Bugüne kadar yayınlanmış tüm veriler bulmacanın tamamlanmasına önemli katkı yapmaktadır. Dayanağımız ekte verdiğimiz tüm literatür verileridir. Literatürde tartışılan HLH/MAS tablosu, klasik DİK, sitokin fırtınası, koagülasyon ve kompleman sistem-

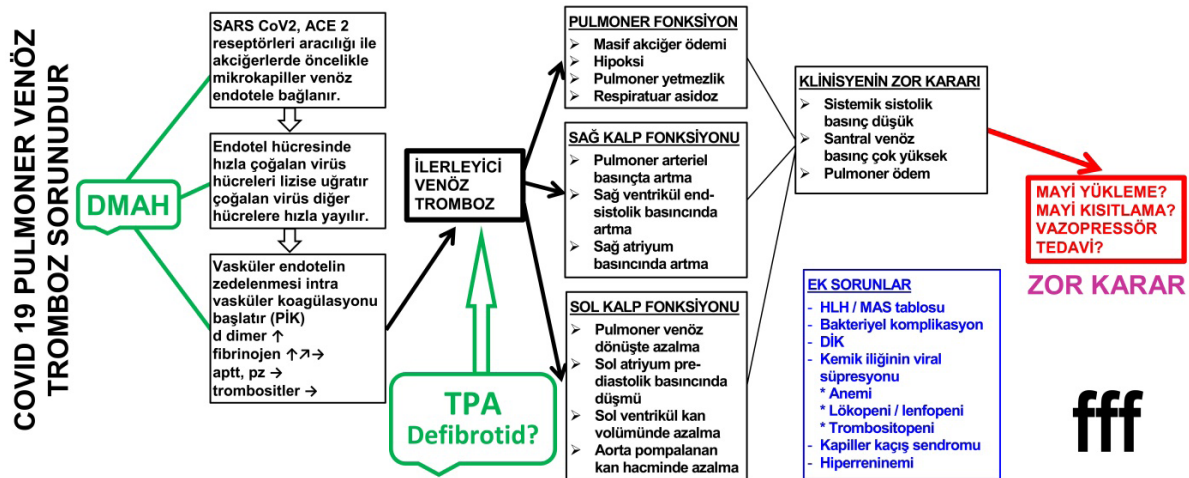
lerini aktivasyonu, T-lenfositleri aracılı olaylar sebepten çok sonuç durumundadır.

### Pulmoner İnvasküler Koagülasyon-Tedavi Stratejisi

• SARS-CoV2 Tip II pnömositler üzerindeki ve ayrıca vasküler endotel hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine bağlanmakta ve endotelin aktivasyonuna direkt olarak lizis ile ve indirekt olarak sitokinlerle neden olmaktadır. Fibrin depozitleri başlangıçta yüksektir ve hiperfibrinoliz vardır ancak sonrasında fibrinoliz yetersiz kalmaktadır (7). Bu nedenle erken dönemde bile D-dimer düzeyleri artmaktadır. Bu dönemde hiperkoagülasyonun önlenmesi trombin oluşumunun bloklanması ve inflamatuvar cevabın baskılanması için gereklidir. Mevcut klinik önerilerde hastanede yatmakta olan ve risk faktörleri veya artmış D-dimer düzeyleri olan olgulara DMAH profilaksisi önerilmektedir (8,9). **Radyolojik veya mikrobiyolojik olarak tanı almış COVID-19 olgularına hastane yatışından ve D-dimer düzeyinden bağımsız olarak DMAH profilaktik dozda başlanması uygun olabilir.** Ancak DMAH'nin SARS-CoV2'nin ACE2 reseptörlerine bağlanma sonrası hücre içi endoproteazlar aracılığıyla hücre içine girişinin DMAH yoluyla engellenebileceği konusundaki SARS-CoV deneyimi ve SARS-CoV2 hipotezimiz nedeniyle daha erken dönemde viral

replikasyonun da DMAH ile azaltılabileceğini düşünmekteyiz (10,11). İzlemede artış gösteren D-dimer düzeyleri ile DMAH tedavi dozuna çıkılması uygun olabilir.

• DMAH tedavisinin PİK'i önlemede yetersiz kalması ve trombozun pulmoner venlere dek uzanması durumunda sekonder pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği gelişecek, intravasküler basınç artışı alveolar eksudasyonu arttırarak hipoksiyi arttıracaktır. Pulmoner venöz dönüş azalmasına bağlı olarak, sol ventrikül atım hacmi azalacak ve sistemik hipotansiyon görülecektir. Sistemik hipotansiyon COVID-19 olgularında en sık görülen bulgulardan biridir (12). **Bu noktada tedavi dozunda DMAH yetersiz kalacağından, tPA veya defibrotid kullanılması uygun olabilir.** Litaretürde tPA tedavisi ile respiratuvar kapasitede artış gösterilmiş olgu sunumları bulunmakta olup, defibrotid tedavisi ile ilgili literatür bulunmamaktadır (13,14). İmmunpatogenezin sinusoidal obstrüksiyon sendromundaki (SOS) endotel disfonksiyonuna benzediği hipotezinden hareketle defibrotid tedavisinin COVID-19 PİK sendromunda kullanılabileceği düşüncesindeyiz (Şekil 1). Defibrotid antitrombotik/trombolitik etkileri yanında, nükleer faktör kappa B (NFkB), IL-6, TNF ve ICAM-1 gibi inflamatuvar belirteçleri inhibe etmesi nedeniyle de COVID-19 PİK tedavisinde iyi bir aday olarak görünmektedir (15).



F. Burcu Belen – Apak & F. Sarıalioğlu

Şekil 1. COVID-19 Pulmoner intravasküler koagülasyon patogenezi ve tedavi önerileri

LMWH: DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, aptt: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, pz: protrombin zamanı, PİK: pulmoner intravasküler koagülasyon, TPA: doku plazminojen aktivatörü, HLH: hemofagositik lenfositosis, MAS: makrofaq aktivasyon sendromu

## SONUÇ

Şu ana dek sahip olduğumuz literatür verileri ışığında PİK, COVID-19 patogenezinin major ayaklarından birini oluşturmaktadır. Bu yazıda sadece PİK tedavisine yönelik öneriler verilmiş olup, tedavi sürecinde ortaya çıkan kardiyopulmoner hemodinamik sorunlar (hipoksi, hipotansiyon, sıvı-elektrolit tedavileri); HLH/MAS, klasik DİK, bakteriyel ve fungal komplikasyonlara yaklaşım; SARS-CoV2'nin non spesifik ilaç tedavileri (antiviral ilaçlar, hidroklorokin tedavisi, immün plazma tedavisi, plazma değişim tedavileri) bu tedaviye ek olarak gereğinde, tedavi önerileri ve güncel bilgiler ışığında verilmelidir. Antikoagülasyonun ve ileri dönemlerde trombolitik tedavinin erken göz önünde bulundurulması ile hastalığın diğer komplikasyonlarının da önlenebileceği düşüncesindeyiz. COVID-19'lu hastalarda bu konuda yapılan yeni klinik araştırmalar kanıta dayalı bilgi birikimin artışına olanak sağlayacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- F.S., F.B.B.A.; Yazı Taslağı- F.S., F.B.B.A.; Son Onay ve Sorumluluk- F.S., F.B.B.A.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- F.S., F.B.B.A.; Drafting Manuscript- F.S., F.B.B.A.; Final Approval and Accountability- F.S., F.B.B.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 02. doi.org/10.1111/jth.14821. [Epub ahead of print]
2. 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(4):844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
3. 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;00:1-6. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print]
4. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C, Dennis McGonagle, Kassem Sharif, Anthony O'Regan, Charlie Bridgewood, The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease, *Autoimmunity Reviews*, 2020, 102537, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
5. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown Q, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv* 2020 Apr 10. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
6. Tian S, Hu W, Niu, Liu H et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020 Feb 28. 2020 May;15(5):700-4. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. [Epub ahead of print]
7. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-94.
8. Thachil J, Tang J, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 March 25. doi.org/10.1111/jth.14810.

9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi 14 Nisan 2020, Ankara. Available from: URL: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf).
10. Du L, Kao RY, Zhou Y, He Y, Zhao G, Wong C et al. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. *Biochem Biophys Res Commun.*2007;359(1):174-79.
11. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses.* 2020;142:109743.
12. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region-Case Series [published online ahead of print, *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500. [Epub ahead of print]
13. Moore H, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS et al. Is there a role for plasminogen activator (tPA) as a novel treatment for refractory COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS)? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2020 Mar 2. doi: 10.1097/TA.0000000000002694 [Epub ahead of print]
14. Wu Y, Wang T, Guo C, Zhang D, Ge X, Huang Z et al. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM* 2020 Apr 10. doi.org/10.1093/qjmed/hcaa121.
15. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME. Defibrotide: Properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol* 2013;59:1-10.