

KOVID-19 İle Venöz Tromboembolizmin İlişkisi

Relationship Between COVID-19 And Venous Thromboembolism

Meral EKİM¹, Zafer Cengiz ER², Sameh ALAGHA³, Hasan EKİM⁴, Ferit ÇİÇEKÇİOĞLU⁵, M. Fevzi POLAT⁶

ÖZET

Koronavirüsler 21. Yüzyıla gelinceye kadar hafif bir soğuk algınlığına neden olan önemsiz patojenler olarak değerlendirilmiştir. Ancak 21. Yüzyılda koronavirüslerin yol açtığı endişe verici üç salgın bu görüşü değiştirmiştir. Bu salgınlar sırasıyla ciddi akut solunum sendromu koronavirüs (SARS-CoV) salgını, Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV) salgını ve ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) salgınıdır. Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan bölgesinde başlayan SARS-CoV-2 salgını Çin'in her yerine ve tüm dünyaya hızla yayıldı. Bu nedenle 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü SARS-CoV-2 salgınına pandemi olarak ilan etti ve bu virüsün yol açtığı hastalığı da KOVID-19 olarak adlandırdı. Artık, günümüzde koronavirüsü familyası, bulaşma yoluyla çoğunlukla insanları etkileyen büyük ve önemli bir virüs grubu olarak değerlendirilmektedir.

Venöz tromboembolizm (VTE) öldürücü olmakla birlikte tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alt ekstremitelerde derin venlerinde gelişen derin ven trombozu (DVT), pulmoner embolizme yol açabilir. Günümüzde DVT ve pulmoner embolizm VTE ortak adıyla anılmaktadır. Son zamanlarda VTE gelişmesinde inflamasyonunda önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır. Bir viral solunum yolu hastalığı olan KOVID-19'da aşırı inflamasyon, platelet aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve staz ile seyrettiğinden dolayı VTE gelişmesinde rol oynaması muhtemeldir.

VTE riski fazla olan KOVID-19 olgularında aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinin bariz olarak arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, DVT tespit edilen KOVID-19 olgularda, D-dimer seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. D vitamini eksikliğinin DVT riskini arttırdığını bildiren çalışmalar vardır. KOVID-19 salgını döneminde uygulanan sokağa çıkma kısıtlanması gibi önlemler nedeniyle güneş ışığından yararlanmama sonucu D vitamini eksikliği riski artmıştır. Bu nedenle, bu viral zoonotik hastalığa ek olarak salgın nedeniyle uygulanan sosyal önlemler de DVT riskinin artmasına neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: KOVID-19, Venöz Tromboembolizm, Derin Ven Trombozu.

ABSTRACT

Coronaviruses were considered as small pathogens that caused mild cold until the 21st century. However, in the 21st century, three worrying outbreaks caused by coronaviruses occurred. These are severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) outbreak, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) outbreak. The SARS-CoV-2 epidemic, which started in Wuhan, China in December 2019, spread rapidly throughout China and the world. For this reason, on March 11, 2020, the World Health Organization declared the SARS-CoV-2 outbreak as a pandemic and named the disease caused by this virus as COVID-19. Nowadays, the family of coronavirus is considered as a large and important group of viruses that mostly affect people through transmission.

¹ Doç. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, e-mail: meralekim@yahoo.com

² Dr. Öğr. Üyesi <https://orcid.org/0000-0001-7129-1157>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, e-mail: erzafer2008@gmail.com.

³ Dr. Öğr. Üyesi <https://orcid.org/0000-0002-7892-5471>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, e-mail: samehalagha@gmail.com

⁴ Prof. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

⁵ Prof. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-4809-0100>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, e-mail: drferitcicek@gmail.com

⁶ Prof. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-9818-8763>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Yozgat, Türkiye, e-mail: polatfevzi@hotmail.com.



Venous thromboembolism (VTE) is a fatal but treatable disease. Deep vein thrombosis (DVT), which develops in the lower extremity deep veins, can lead to pulmonary embolism. Today, DVT and pulmonary embolism are known by the common name of VTE. It has recently been found to play an important role of inflammation in the development of VTE. COVID-19, a viral respiratory disease, is likely to play a role in the development of VTE as it is characterized by excessive inflammation, platelet activation, endothelial dysfunction and stasis.

It has been reported that aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and C reactive protein (CRP) levels increased significantly in COVID-19 cases with high VTE risk. In addition, D-dimer levels were significantly higher in COVID-19 cases with DVT detected. There have been studies reporting that vitamin D deficiency increases the risk of DVT. Due to measures such as lockdown imposed during the COVID-19 pandemic period, the risk of vitamin D deficiency increases as a result of not taking advantage of sunlight. Therefore, even measures implemented due to this viral zoonotic disease can increase the risk of DVT.

Keywords: COVID-19, Venous Thromboembolism, Deep Vein Thrombosis.

GİRİŞ

Koronavirüsler 21. Yüzyıla gelinceye kadar hafif bir soğuk algınlığına neden olan önemsiz patojenler olarak değerlendirilmiş ve insanlarda hafif fenotipleri nedeniyle nispeten az ilgi görmüşlerdir. Ancak 21. Yüzyılın başlamasıyla birlikte koronavirüslerin yol açtığı endişe verici salgınlar oldu. Birincisi 2002 yılında Çin’de ortaya çıkan ciddi akut solunum sendromu koronavirüs (SARS-CoV) salgını, ikincisi ise 2012 yılında Arabistan’da ortaya çıkan Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV) salgınıdır. Üçüncüsü ise 2019 yılının son ayında Çin’in Wuhan bölgesinde ilk kez hava yolu epitel hücrelerinden izole edilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu bir pnömoni salgını olup, yayılmasını hala sürdürmektedir (Mattiuzzi C and Lippi G, 2020). Ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adı verilen bu virüsün neden olduğu hastalık ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından KOVID-19 olarak adlandırıldı. Aralık 2019’da, Çin’in Wuhan bölgesinde başlayan bu viral respiratuvar sistem hastalığı Çin’in her yerine ve tüm dünyaya hızla yayıldı. Bu nedenle 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu salgını pandemi olarak ilan etti (WHO, 2020). Günümüzde koronavirüsü familyası, bulaşma yoluyla çoğunlukla insanları etkileyen büyük ve önemli bir virüs grubu olarak değerlendirilmektedir (Chatterjee et al., 2020).

Koronavirüsler, alfa, beta, delta ve gama olmak üzere 4 türe ayrılabilen zarflı, büyük pozitif zincirli RNA virüsleridir. Alfa ve beta tipleri insanları enfekte edebilmektedir. Beta koronavirüsler ciddi hastalıklara ve ölümlere neden olabilirken, alfa koronavirüsler semptomsuz veya hafif semptomlu enfeksiyonlara neden olmaktadır.

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2’den başka dünya çapında insanları enfekte edebilecek başka koronavirüslerde bilinmektedir (Han et al. 2020). Bu koronavirüsler (HCoV 229E, NL63, OC43 ve HKU1) dünya genelinde endemik olup, yetişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %10-%30’unu oluştururlar (Paules et al., 2020). Koronavirüsler ekolojik olarak çeşitlidir ve yarasaların bu virüslerin çoğunun rezervuarı olduğu düşünülmektedir.

İlk salgına yol açan SARS-CoV Çin’den birçok ülkeye yayılınca dikkati çekti. Bu virüsün semptomları ateş,

öksürük, nefes darlığı ve bazen sulu ishal idi. Enfekte olguların %20-30’u mekanik ventilasyon gerektirdi ve olguların %10’uda maalesef kaybedildi. SARS-CoV’ün S glikoproteini için baskın reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2), üst solunum yollarından ziyade öncelikle alt solunum yollarında bulunur. Bundan dolayı SARS salgını ciddi viral pnömoni olgularına yol açmıştır. Er veya geç SARS salgını sona erdiyse de, birçok kişiye bulaştığından ve ölümlere yol açtığından koronavirüslerinde ciddiye alınmasına neden oldu (Paules et al., 2020).

SARS’dan sonra 2012 yılında Arabistan’da ortaya çıkan MERS salgınında muhtemelen virüsün S glikoproteininin alt solunum yollarında, gastrointestinal sistem ve böbreklerde bulunan dipeptidil peptidaz 4’ bağlanmasıyla izah edilebilen bariz gastrointestinal semptomlar ve sıklıkla da renal yetmezlik bulguları görülmüştür. MERS salgınında olgularının da %50-89’unda mekanik ventilasyon gerekmiştir ve mortalite oranı da %36 olup, epeyce yüksekti (Paules et al., 2020).

SARS-CoV-2 virüsü ile SARS-CoV virüsüne benzer bazı amino asit homolojisine sahip olduğu ve onun gibi ACE2 reseptörünü kullanabileceği gösterilmiştir. Şimdiye kadar KOVID-19’dan ölüm oranlarının SARS ve MERS salgınlarından daha düşük olmasına rağmen insandan insana bulaşma hızı daha fazladır (Paules et al., 2020). Üstelik salgının etkileri ve yayılması hala sürmektedir.

Venöz tromboembolizm (VTE) öldürücü olmakla birlikte tedavi edilebilen bir hastalıktır. Alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT), pulmoner embolizme yol açabilir. Günümüzde DVT ve pulmoner embolizm VTE ortak adıyla anılmaktadır. Son zamanlarda VTE gelişmesinde inflamasyonunda önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır. Bir viral solunum yolu hastalığı olan KOVID-19’un aşırı inflamasyon, platelet aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve staz ile seyrettiğinden dolayı VTE gelişmesinde rol oynaması muhtemeldir. (Demelo-Rodriguez et al., 2020). İlginç olarak, terapötik antikoagülasyon uygulanan KOVID-19 olgularında bile VTE’nin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu da KOVID-19’un trombojenik karakterini göstermektedir (Llitjos et al., 2020).

KOVID-19’da VTE gelişme riski %19 ile %25 arasında değişmektedir (Ünüvar, 2020). İspanya’da profilaktik

heparin uygulanan bir çalışmada KOVID-19 olan 156 hastanın 23'ünde (%14.7) asemptomatik DVT tespit edilmiştir (Demelo-Rodriguez et al., 2020) DVT tespit edilen bu 23 olgunun sadece birisi proksimal diğerleri ise distal DVT olup, yedi (%4.5) olguda bilateral DVT tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise bu grup hastalarda tromboembolik olayların insidansı %22.5 iken pulmoer embolizmin insidansı ise %10 olarak tespit edilmiştir (Artifoni et al., 2020). Çinde yapılan bir çalışmada KOVID-19 olanların %40'ının VTE için yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (Wang et al., 2020).

Yarasalar koronavirüslerin rezervuarı olarak bilinmektedir (Valitutto et al., 2020). SARS-CoV ara konakçı olan palmiye misk kedilerinden, MERS-CoV ara konakçı olan hecin develerinden insana bulaşmaktadır. SARS-CoV-2'nin ise yılan, pangolin ve kaplumbağa gibi değişik ara konakçı hayvanlardan insanlara geçebileceği bildirilmiştir (Dikmen et al., 2020). Ancak, bu üç salgında ara konakçılardan bir kez insana geçtikten sonra en önemli bulaşma şekli insandan insana bulaşma olmuştur (WHO, 2020).

BULAŞMA

SARS-CoV-2, reseptöre yapışan başak kısmındaki yüzey glikoproteini, zarf, matris ve nükleokapsid proteini de dahil olmak üzere dört ana yapısal proteine sahiptir (Lippi and Plebani, 2020). İnsanlarda hastalığın inkubasyon süresi ortalama 4-5 gündür, ancak 1 ile 14 gün arasında da değişebilir. Virüs hasta kişilerden özellikle damlacıklar ve direkt temas yoluyla hızla yayılır; dışkı-oral bulaşmanın bile insandan insana bulaşmada rolünün ihtimal dahilinde olduğu bildirilmiştir (Bulut and Kato, 2020; Yang et al., 2020).

SEMPTOMLAR VE TANI

Semptomatik KOVID-19 olgularında klinik olarak kuru öksürük, boğaz ağrısı ve ateş gibi yaygın semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, kas ağrısı, göğüs ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve solunum sıkıntısı gibi ciddi belirtiler de ortaya çıkabilir (Lippi and Plebani, 2020). Hastalığın tanısında akciğer radyografisi ve bilgisayarlı tomografisi (BT) önemli bir yer tutar. Ancak, radyolojik bulgular normal olsa bile, ateş, öksürük, lenfopeni ve enfekte kişilerle yakın teması olanlarda RT-PCR testi yapılmalıdır (Yang et al., 2020).

LABORATUVAR BULGULARI

KOVID-19'da laktik dehidrojenaz (LDH), C reaktif protein (CRP), D-dimer, ferritin ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin artması en çok rastlanan laboratuvar bulgularıdır. VTE riski fazla olan olgularda aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve CRP düzeylerinin daha fazla yükseldiği bildirilmiştir (Wang et al., 2020). KOVID-19 olgularında lökosit sayısında, nötrofil/lenfosit oranında ve D-dimer düzeyindeki artışların VTE riskini arttırdığı bildirilmiştir (Middeldorp., 2020). Toplam lenfosit sayısında önemli bir azalma, koronavirüsün birçok bağışıklık hücresi tükettiğini

ve vücudun hücresel bağışıklık fonksiyonunu inhibe ettiğini gösterir. T lenfositlerinde gelişen hasar, hastalığın alevlenmesine yol açan önemli bir faktör olabilir (Gao and Li, 2020). IL-6 ve D-dimer seviyeleri bu viral hastalığın ciddiyetini ve prokoagülan profilini gösterebilir (Ünüvar, 2020; Lippi and Plebani, 2020). Yükselen D-dimer seviyeleri ve hafif trombositopeni yoğun bakım ihtiyacının fazla olduğuna işaret eder. Bu nedenle bariz D-dimer seviyesi artan olguların semptomları ciddi olmasa bile hastaneye yatırılmaları önerilmiştir (Ünüvar, 2020).

DVT tespit edilen COVID-19 olguların ortalama D-dimer seviyesinin 4527 ng/ml, DVT olmayan COVID-19 olguların ortalama D-dimer seviyesinin ise 2050 ng/ml olduğu ve D-dimer seviyelerinin DVT olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Demelo-Rodriguez et al., 2020). D-dimer konsantrasyonlarının 1000 ng/ml'den daha yüksek olmasının VTE riskini öngörebileceği bildirilmiştir (Artifoni et al., 2020). D-dimer seviyesi 1000 ng/ml'yi aşan olgularda VTE'i öngörme oranı %48 iken, D-dimer seviyesi 3000 ng/ml'yi aşan olgularda %80 olarak tespit edilmiştir (Artifoni et al., 2020).

TEDAVİ

KOVID-19 tedavisi semptomatiktir ve henüz bu zoonotik hastalığın tedavisi için hassas destekleyici bakım ve önlemler dışında etkili bir aşısı veya ilacı geliştirilememiştir (Gao and Li, 2020).

KOVID-19 tedavisinde heparin kullanımı mortalitenin azalmasına katkıda bulunduğundan, KOVID-19 hastalarında VTE profilaksisinin önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir (Artifoni et al., 2020). Bundan dolayı hastaneye yatırılan tüm KOVID-19 olgularında sistematik farmakolojik tromboz profilaksisi önerilmiştir. Ancak, hastaneye yatırılan ve profilaksi yapılanlarda bile VTE insidansı belirsizdir (Artifoni et al., 2020). Bu nedenle araştırmalar devam etmektedir.

Çok miktarda inflamatuvar mediatörlerin salınması ve ağır veya kritik hastalara hormon ve immünooglobulin uygulanması, kan viskozitesinin artmasına neden olabilir. Ayrıca, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateterizasyon vasküler endotelial hasara neden olabilir. Yukarıdaki tüm faktörlerin kombinasyonu DVT oluşumuna ve hatta trombüs göçüne bağlı ölümcül pulmoner emboli olasılığına bile yol açabilir (Terpos et al., 2020). Bundan dolayı riskli olgulara profilaktik dozda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) uygulanmalıdır. Oksijenasyon ani bozulması, solunum sıkıntısı veya hipotansiyon gelişen KOVID-19 hastalarında pulmoner emboli'den şüphelenmelidir.

Yoğun bakım gerektiren KOVID-19 olgularında mortalite oranlarının %16 ile %78 arasında değiştiği bildirilmektedir (Halaçlı et al., 2020). KOVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar kalp hasarına da neden olabileceğinden, bu antiviral ilaçları kullanan hastalar yakından izlenmelidir (Zheng et al., 2020). Başlıca, respiratuvar sistem enfeksiyonuna yol açan bu virüs, akut miyokardiyal yaralanmaya ve kardiyovasküler sistemde



kronik hasara da yol açabilir (Zheng et al., 2020). Bu nedenle KOVID-19 hastalarının tedavisi sırasında kardiyovasküler korumaya da özellikle dikkat edilmelidir.

Myokardiyal hasar gelişenlerde diğer olgulara göre daha fazla lökositoz, azalmış lenfosit sayısı ve azalmış trombosit sayısı dikkati çeker Troponin T düzeyleri artarlarda lökosit ve nötrofil sayısının arttığı ve lenfositlerin azaldığı bildirilmiştir (Terpos et al., 2020).

Miyokardit gelişen KOVID-19 olgularında heparin uygulanması miyokardiyal inflamasyonunu azaltabilir (Thachil, 2020). Heparin, polianyonik doğası nedeniyle birkaç proteine bağlanabildiğinden, viral bir bağlanma inhibitörü gibidir (Thachil, 2020). Heparin tedavisi, KOVID-19'lu hastalarda pulmoner koagülopatinin hafifletilmesine de yardımcı olabilir (Thachil, 2020). Bazı çalışmalar bu hastalarda artmış venöz tromboembolizm (VTE) riski sebebiyle mikrovasküler trombozdan sakınmak için profilaktik yerine orta ya da terapötik doz parenteral antikoagülan tedaviyi önermektedir (Ünüvar, 2020). Ancak, yüksek doz LMWH uygulamasının, İtalya'da bazı KOVID-19 hastalarında meydana gelen majör ve ölümcül kanama insidansının artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wu and Yang, 2020).

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, aktif kanama bulguları yoksa ve trombosit sayısı $25 \times 10^9/L$ 'den az değilse yatarak tedavi gören tüm COVID-19 olgularında profilaktik dozda DMAH yapılmasını tavsiye etmektedir (Kocabay ve Çetinarslan, 2020). Birçok merkez D-dimer düzeyi 1500 ng/ml 'den fazla olduğunda ve fibrinojen düzeyi 800 mg/ml 'den fazla olduğunda tam doz sistemik antikoagülan tedavi önermektedir (Kocabay et Çetinarslan, 2020).

Hidroksiklorokin tek başına veya azitromisin ile kombine kullanımı olumlu sonuçlar verse bile glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda hidroksiklorokin hemolizi tetikler ve QT uzaması gibi proaritmik etkilere yol açabilir (Wiwanitkit, 2020). Ayrıca, hidroksiklorokin kullanılması, transaminazların serum seviyelerini 10 kat arttırabilir (Wiwanitkit, 2020). Bundan dolayı, hidroksiklorokin kullanılacaksa, hastalar G6PD eksikliği açısından test edilmelidir. Baklagillerin içeriğinde hidroksiklorokin gibi KOVID-19 hastalarında kullanılan kinin bazı antimalaryal ilaçlara benzer kimyasal bileşikler vardır (Kalantar-Zadeh and Moore, 2020). Bu nedenle baklagillerin tüketiminin bu viral hastalıkta olumlu katkısının olması muhtemeldir. Ancak, hemolitik anemiye neden olacağı için G6PD enzimi eksik olanlarda bakladan kaçınılmalıdır.

KOVID-19 olgularında VTE profilaksisi veya tedavisinde DMAH veya standart heparin tercih edilmelidir. Çünkü, uygulanan antiviral (azitromisin gibi) tedaviyle ile direkt oral antikoagülanlar arasında olumsuz ilaç-ilaç etkileşimleri olabilir (Thachil et al., 2020). CYP3A4 ve/veya P-gp yolaklarına müdahale eden bu tür tedaviler, direkt oral antikoagülan kullanımı durumunda kanama riskini arttırabilir veya antitrombotik etkiyi azaltabilir.

Hidroksiklorokin virüsün hücre yüzeyine bağlanması için temel bir bileşen olabilecek siyalik asitlerin biyosentezini sınırlaması sonucu anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün glikosilasyonuna müdahale ederek virüsün hedef hücrelere girişini önleyerek etki gösterir. Ülkemizde başarılı sonuçlar elde edilmesinde belki de çocukluk döneminde rutin uygulanan BCG aşısının da ek katkısı olabilir. BCG aşısı özellikle adaptif antiviral bağışıklıkta hayati bir rol oynadığı gösterilen IL-6, IL-1 β ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını önemli ölçüde arttırır. Bu salgının henüz etkin bir ilacı ve aşısı olmadığından şimdilik uygulanan tedavilerde palyatif olup sıklıkla güncellenmektedir.

Deneysel kanıtlar, aktif D vitamini formunun, anjiyotensin dönüştürücü enzimlerin (I ve II) ekspresyonunu modüle ederek lipopolisakkarit kaynaklı akciğer hasarından koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir (Carter et al., 2020). Ayrıca, D vitamininin makrofajların tepkisini modüle ettiği ve çok fazla enflamatuvar sitokin ve kemokin salgılamalarını engellediği bulunmuştur (İlie et al., 2020). Sellüler bağışıklıkta da olumlu katkısı olan D vitamini bu sayede hem sitokin fırtınasını hem virüsün etkinliğini azaltarak tedavide olumlu etkisinin olmasının yanında VTE gelişmesi riskini de azaltabileceğini düşünüyoruz. D vitamini eksikliğinin DVT riskini arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (Ekim and Ekim, 2019). COVID-19 salgını döneminde uygulanan sokağa çıkma kısıtlanması gibi önlemler nedeniyle güneş ışığından yararlanmama sonucu D vitamini eksikliği riski artmıştır. Bu nedenle, viral salgın nedeniyle uygulanan önlemler bile DVT riskinin artmasına neden olabilir. Bundan kaçınmak için sokağa çıkma yaşağı dönemlerinde bile sık sık balkona çıkarak güneş ışığından yararlanılmalıdır.

İnsan hücresine giriş yolu ACE2 reseptörü olan SARS-CoV-2 virüsünün amino asit dizisi SARS-CoV ile %76-80 oranında benzerlik gösterir (Şekeroğlu and Gezici, 2020). SARS-CoV-2 virüsünün zarfının başak gibi çıkıntı yapan glikoprotein yapısındaki sivri uçlu çıkıntılarının bağlandığı ACE2 reseptörleri akciğer alveolleri, myositler, damar endotel hücreleri başta olmak üzere birçok hücrede bulunur (Zhang et al., 2020; Turner et al., 2004). Viremiyi takiben SARS-CoV-2 öncelikle akciğerler, kalp ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere yüksek seviyelerde ACE2 reseptörü eksprese eden birçok dokuyu etkiler (Terpos et al., 2020). Reseptörlere bağlanmayı sağlayan bu trimerik transmembran spike (S) proteininin biri reseptöre bağlanmayı sağlayacak biri de virüsün hücre zarlarının füzyonuna aracılık yapacak iki işlevsel alanı bulunur. Birinci alanın reseptöre bağlanmasını takiben füzyonun oluşması için füzyona aracılık edecek alanın hücre proteazlarıyla ortaya çıkartılması gerekmektedir. Bu da S glikoproteininin proteazlarla bölünmesi ile gerçekleşir (Fevzioglu, 2020). Reseptöre bağlanma yerinde bulunan altı amino asit, ACE2 reseptörüne bağlanan ana dizilimin kritik kısmını oluşturur.

ACE2 seviyeleri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri kullanılarak arttırılabilir. SARS-CoV-2 virüsünün, ACE2 reseptörleri aracılığıyla insan hücrelerini işgal ettiğinden, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin-reseptör blokerleri ile antihipertansif tedavinin güvenlik ve

potansiyel etkileri KOVID-19'lu hastalarda dikkatle araştırılmaktadır. ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin daha önce kullanılmasının, daha kötü KOVID-19 enfeksiyonuna yol açacak şekilde ACE2 reseptör yukarı regülasyonuna neden olup olmayacağı konusunda birçok tartışma yapılmıştır (Kalantar-Zadeh and Moore, 2020).

ACE2 reseptörü aynı zamanda kardiyovasküler sistemde de yaygın olarak eksprese edildiğinden ACE2 ile ilişkili sinyal yolları miyokart hasarında rol oynayabilir (Zheng et al., 2020). Miyokart hasarının önerilen diğer mekanizmaları arasında tip 1 ve tip 2 T yardımcı hücreleri tarafından dengesiz bir tepki ile tetiklenen sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimi sonucu oluşan sitokin fırtınası ve virüsün neden olduğu solunum disfonksiyonu ve hipoksi de bulunmaktadır (Zheng et al., 2020). Bu virüs, SARS gibi esas olarak lenfositler, özellikle T lenfositleri üzerinde etkilidir. Solunum mukozasından yayılan ve diğer hücrelere bulaşan virüs parçacıkları, vücutta bir sitokin fırtınasına yol açar, bir dizi bağışıklık yanıtı oluşturur ve periferik beyaz kan hücrelerinde ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinde değişikliklere neden olur (Gao and Li, 2020).

Sitokin fırtınasını takiben bariz bir lenfopeni gelişir. Lenfositler yüzeylerinden ACE2 reseptörü eksprese ettiklerinden SARS-CoV-2 muhtemelen doğrudan bu hücreleri infekte ederek çözümlerine yol açmaktadır (Terpos et al., 2020). Ayrıca, belirgin olarak artan sitokinlerde lenfosit apoptozunu artırabilir. Önemli sitokin aktivasyonu dalak da dahil olmak üzere lenfoid organların atrofi ile ilişkili olabilir ve ayrıca lenfosit döngüsünü bozabilir (Terpos et al., 2020). Özellikle yoğun bakım gerektiren hastalarda lenfosit sayıları anlamlı olarak düşmektedir.

Kritik hastalarda sitokin fırtınası sonucu vasküler geçirgenliğin artması, sızıntı ve çok sayıda sıvı ve kan hücrelerinin alveollere birikmesi sonucu gelişen dispne ve hatta solunum yetmezliğinin klinik tablonun ağırlaşmasının ana nedenlerinden biri olduğunu düşünülmektedir. Nitekim bazı KOVID-19 hastalarında akciğer ödemi ve akciğer yetmezliğine yol açan ve karaciğer, kalp ve böbrek hasarları olan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişir. Bu semptomlar bir sitokin fırtınası ile ilişkilidir (Wu and Yang, 2020). Yüksek seviyelerde proinflatuar sitokinlerin doku hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür. Elde edilen kanıtlar, şiddetli KOVID-19 hastalarının bir alt kümesinde sitokin fırtınası sendromu olabileceğini düşündürmektedir (Günaydın, 2020). Viral hastalığın enflatuar sürecinde ortaya çıkan sitokinler, vasküler endotel hücrelerin aktivasyonu nedeniyle endotel disfonksiyonuna yol açar (Ünüvar, 2020). Artmış inflamasyon, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve immobilizasyona bağlı staz nedeniyle KOVID-19'lu hastalarda tromboz eğilimi artar (Ünüvar, 2020). Yüksek trombosit/lenfosit oranının, gelişmiş trombosit aktivasyonu nedeniyle daha belirgin bir sitokin fırtınasını gösterebileceği ileri sürülmüştür (Qu et al., 2020). Artmış CRP ve artmış ferritin düzeyleri ARDS gelişmesiyle ilişkilidir. IL-6 düzeyinin artması mortaliteyi artırır.

Bu pandemik hastalık, doğrudan veya dolaylı olarak kardiyovasküler sistemin birçok komplikasyonuna yol açabilir. En sık bildirilen komplikasyonu ise ARDS gelişmesidir (Mattiuzzi and Lippi, 2020). Bu viral hastalıkta dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ya da sepsis ile ilişkili DIC tablosundan farklı bir klinik tablo gelişir (Ünüvar, 2020). Bu hastalarda ciddi pulmoner tutulum meydana gelirse, arteriyel hipoksi ve asidoz gelişmesi nedeniyle miyokardiyal disfonksiyon da gelişebilir (Aktöz et al., 2020). Böylece, miyokardit, kalp yetmezliği, aritmi ve kompleks mikrovasküler patolojiler gelişebilir (Şenay, 2020).

Yoğun bakıma yatırılan hastalarda hemostatik dengenin bozulması, immobiliteye bağlı staz gelişmesi, sistemik inflamasyon, ventilatöre bağlanma riski ve santral venöz girişimler sebebiyle de VTE riski artar (Ünüvar, 2020). Bu nedenle, yoğun bakım gerektiren koronavirüs enfeksiyonları VTE tetikleyebilir (Wichmann et al., 2020).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda hiperhiperkoagülabiliteye ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunan vasküler inflamasyon ve akut inflamatuar yanıtın tetiklediği plazma fibrinolitik sistem aktivitesinin bozulması da venöz tromboembolizm gelişimine katkıda bulunur (Akay, 2020). Hemodinamik instabilite ve hipoksi durumunda VTE akla gelmelidir (Kocabay et al., 2020). Hem virüsün ACE2 reseptörüne bağlanması nedeniyle direkt oluşan endotel hasar hem bu viral hastalıkta gelişen inflamasyon sonucu ortaya çıkan sitokinlerin damar endoteliumunu aktive etmesi nedeniyle gelişen endotelial hasar da tromboza eğilim oluşturur (Ünüvar, 2020).

Koagülasyonun aktivasyonu ve antikoagülan faktörlerin inhibisyonu da dahil olmak üzere sistemik pıhtılaşma anormallikleri sadece sepsiste değil pnömonide de gözlenmiştir (Violi et al., 2020). Bu nedenle KOVID-19 olan hastalarda VTE'den sakınmak için profilaktik önlemlerin yararlı olması muhtemeldir. Özellikle kritik hastalarda immobilite nedeniyle venöz tromboembolizm profilaksisi yapılmalıdır (Halaçlı et al., 2020).

SARS-CoV-2'nin bizzat kendisi ve ona karşı gelişen immün cevap esnasında, immün düzensizlik ve yüksek düzeyde proinflatuar sitokinlerin salınımı akciğerlerden başka, kalp, karaciğer ve böbrekler gibi organlarda da hasar yaparak multi-organ yetmezliğine yol açabilir (Ayhancı and Altındış, 2020). Virüsün sebep olduğu doku hasarı, makrofaj ve granülositlerin aşırı aktivasyonu ve proinflatuar ajanların aşırı üretimine yol açabilir. Bu da, makrofaj aktivasyonu sendromu veya sekonder hemofagositik lenfositiyoz olarak isimlendirilen sitokin fırtınası ile sonuçlanarak daha fazla doku hasarına neden olabilir (Ayhancı and Altındış, 2020).

Konakçıda enflatuar reaksiyonların tetiklenmesi pleiotropik etkileri olan proenflatuar sitokinlerin üretiminin artmasına neden olarak koagülasyonun aktive olmasına yol açar (Connors and Levy, 2020). Daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmasına rağmen, bu virüsün kendiliğinden prokoagülan etkileri olduğu görülmektedir (Connors and Levy, 2020). Viral patojenler, doğal bağışıklığın bir parçası olarak karmaşık sistemik inflamatuar



yanıtları başlatır (Connors and Levy, 2020). Konak savunma sistemlerinin aktivasyonu koagülasyon aktivasyonu ve trombin üretimiyle sonuçlanır. Sitokinlerin enflamatuvar etkileri sonucu gelişen endotel hücrelerin aktivasyonu ve endotelial hasar protrombotik gelişmelere neden olur (Connors and Levy, 2020).

Koagülasyon, birkaç prokoagülan yolağın vasıtasıyla inflamatuvar yanıt tarafından aktive edilir. Mikroorganizmalardan türetilen polifosfatlar, koagülasyonun kontak yolağında trombositleri, mast hücrelerini ve faktör XII'yi aktive eder. trombositopeniye ve doğal antikoagülanların azalmasına neden olan vasküler endotel hasar, aynı zamanda trombotik diseminasyon yaygın damar içi koagülasyonun fenotipik ifadesi olarak hemostatik aktivasyona neden olur (Connors and Levy, 2020).

Üst solunum yollarındaki popülasyonları yaşlanmadan dolayı azalmış olan bazı bakteriler, SARS-CoV-2'nin spike glikoproteini için varsayılan bağlanma alanlarına sahip membran veya salgı proteinleri üretir (Ebrahimi, 2020). Belki de bundan dolayı bu viral hastalık yaşlılarda daha ölümcül seyretmektedir. Bu bilgiye dayanarak üst solunum yolu komensal mikrobiyotasının bileşiminin, SARS-CoV-2'nin neden olduğu KOVID-19 hastalığının şiddetini azaltmak için gerektiğine dair bir hipotez geliştirilmiştir (Ebrahimi, 2020). Bu hipoteze ve diğer solunum virüsleri ile bildirilen verilere dayanarak, commensal bakterilerin viral partiküller veya konakçı hücreler ile etkileşiminin virüsün patogeneğinde önemli bir rol oynadığını düşünebiliriz. Bu hipotezin küresel ekonomi ve sağlık üzerindeki yükü önemli ölçüde azaltmayı olası kılacak yeni önleyici terapötik yaklaşımların araştırılmasına ön ayak olacağımızı düşünüyoruz.

İlk olarak Amerika'da ortaya çıktığı halde İspanyol gribi salgını diye adlandırılan 1918'deki pandemide, fiziksel mesafeye dikkat ederek yakın temastan kaçınma, maske kullanma ve el temizliği gibi sosyal önlemlerin, bir pandemi kontrolündeki aşılarda ve ilaçlar kadar yararlı olduğu gösterilmiştir (Smith, 2007). Bu nedenle ciddi ekonomik ve sosyal kayıplara yol açan bu pandemide de aynı önlemler geçerlidir.

SONUÇ

KOVID-19 tanısı konulan hastalarda aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve DIC nedeniyle hem venöz hem de arteriyel tromboza yatkınlık olması muhtemeldir (Klok et al., 2020). Daha da önemlisi, D-dimer ve fibrinojen yıkım ürünleri özellikle hastalığın ilerlemesini öngörür; bu nedenle KOVID-19 olan hastalar yakından takip edilmelidir (Han, 2020).

Hiperkoagülabilitateye yol açan vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu nedeniyle VTE riski yüksek olan KOVID-19 olgularında profilaktik antikoagülan tedavi gereklidir. Ancak, bu olgularda %11 gibi yüksek oranda kanama riski vardır. Bundan dolayı bu tür hastalar için antikoagülan tedavi dozu ve süresi iyi ayarlanmalı ve elastik kompresyon çorapları veya aralıklı pnömatik kompresyon

gibi mekanik kompresyon uygulamaları yapılmalıdır (Wang et al., 2020).

KOVID-19 hastalarında aniden ağır veya kritik bir hastalık tablosu gelişerek böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği veya karaciğer disfonksiyonu gibi bir dizi komplikasyon görülebilir. Bu durum hem VTE gelişmesini hem kanama komplikasyonunu etkiler. Bunun için özellikle kritik KOVID-19 olgularında hem VTE hem kanama riskinin atlanmaması için düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir (Wang et al., 2020).

KAYNAKLAR

1. Akay T (2020). Perioperative planning in the COVID-19 pandemic. *Vascular issues. Turk Gogus Kalp Dama.* 28(2):244-246.
2. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Aytekin V, Baykan AO, et al. (2020). *Turk Kardiol Dern Ars.* 48(Suppl.1):1-48.
3. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. (2020). Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 50:211–216.
4. Ayhancı T, Altındış M (2020). COVID-19 immünopatogenezi ve sitokin fırtınası. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 1(özel sayı):65-69.
5. Bulut C, Kato Y (2020). Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 50:563-570.
6. Carter SJ, Baranauskas MN, and Fly AD (2020). Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amid the COVID-19 pandemic. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22838>.
7. Chatterjee P, Nagi N, Agarwal A, Das B, Banerjee S, Sarkar S, et al. (2020). *Indian J Med Res.* 151:147-159.
8. Connors J and Levy J (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020.135(23):2033-2040.
9. Demelo-Rodriguez P, Cervilla-M, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macias M, Toledo-Samaniego N, et al. (2020). Incidence of Asymptomatic Deep Vein Thrombosis in Patients With COVID-19 Pneumonia and Elevated D-dimer Levels. *Thromb Res.* 192:23-26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
10. Dikmen AU, Kına HM, Özkan S, İlhan MN (2020). COVID-19 epidemiyolojisi: pandemiden ne öğrendik. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 1(özel sayı):29-36.
11. Ebrahimi KH (2020). SARS-CoV-2 spike glycoprotein-binding proteins expressed by upper respiratory tract bacteria may prevent severe viral infection. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13845>. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/journal/18733468>.



12. Ekim M, Ekim H (2019). D vitamini eksikliğiyle derin ven trombozu arasındaki ilişki. *Van Tıp Dergisi*. 26(4):526-531.
13. Fevzioglu B (2020). SARS-CoV-2 kökeni. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 1(özel sayı):1-9.
14. Günaydın S (2020). Perioperative planning in the COVID-19 pandemic: Cardiovascular perfusion and device-related issues. *Turk Gogus Kalp Dama*. 28(2):247-249.
15. Halaçlı B, Kaya A, Topeli A (2020). Critically ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci*. 50:585-591.
16. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. Aop (in press).
17. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>.
19. Kalantar-Zadeh K, Moore LW (2020). Impact of nutrition and diet on COVID-19 infection and implications for kidney health and kidney disease management. *J Ren Nutr*. 30(3):179-181.
20. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 191:145-147.
21. Kocabay G ve Çetinarıslan Ö (2020). COVID-19 pandemisinin kardiyovasküler etkileri. Kocabay G, editor. *Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ve kardiyovasküler system*. 1. Baskı, Ankara; Türkiye Klinikleri; 2020. P.1-9.
22. Lippi G and Plebani M (2020). The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*, 58(7):1063-1069.
23. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. (2020). High Incidence of Venous Thromboembolic Events in Anticoagulated Severe COVID-19 Patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 22;10.1111/jth.14869. doi: 10.1111/jth.14869. Online ahead of print.
24. Mattiuzzi C, Lippi G (2020). Which lessons we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak. *Ann Transl Med*. 8(3):48.
25. Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T.F., Foppen, M., Vlaar, A.P., Müller, M.C., et al. (2020), Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14888.
26. Paules CI, Marston HD, Fauci AS (2020). Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*;323(8):707-708.
27. Qu R, Ling Y, Ahang YH, et al. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with severe coronavirus disease-19. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.
28. Smith R (2007). Social measures may control pandemic flue better than drugs and vaccines. *BMJ*. 334:1341.
29. Şekeroğlu N, Gezici S (2020). Koronavirüs pandemisi ve Türkiyenin bazı şifalı bitkileri. *Anadolu Klin Tıp Bil Derg*. 25 (suppl. 1).163-182.
30. Şenay Ş. Coronavirus pandemic and cardiovascular issues (2020). *Turk Gogus Kalp Dama*. 28(2):227-228.
31. Terpos E, Stathopoulos IN, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*;95:834-347.
32. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>.
33. Thachil J (2020). The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 18:1020-1022.
34. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. (2004). ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci*. 25, 291–294.
35. Ünüvar A (2020). COVID-19 ve koagülopati. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*. 3 (Suppl.1): S53-S62.
36. Valitutto MT, Aung O, Tun KYN, Vodzak ME, Zimmerman D, Yu JH, et al. (2020). Detection of novelcoronaviruses in bats in Myanmar. *PLoS ONE*. 15(4):e02230802.
37. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L (2020). Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thromb Haemost*. 120(06): 949-956.
38. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic [online] Website <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-asthey-happen> [accessed 29 March 2020]. 2020.
39. World Health Organization (2020). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [online]. Website <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmissionof-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precautionrecommendations> [accessed 14 April 2020].
40. Wang, R Chen, C Liu, W Liang, W Guan, Tang R (2020). Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 7(5):e362-e363.
41. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in



patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.

42. Wiwanitkit V (2020). Hydroxychloroquine, covid-19, and prophylaxis. *Med J DY Patil Vidyapeeth.* 13:208-9.

43. Wu D, Yang XO (2020). TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* pii: S1684-1182(20)30065-7.

44. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations

of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 80(4): 388–393.

45. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 46(4):586-590.

46. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y and Xie X (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 17:259-260.