

**COVID-19 enfeksiyonunda zorlu bir konu:  
Yoğun bakımda takip edilen hastalarda koagülopati ile  
PAI-1 ve TAFI düzeyleri arasındaki ilişki**

**Uzm Dr Nilgün Altın  
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi**



# COVID-19 VE KOAGÜLOPATİ

- Ağır klinik → kötü prognostik → koagülopati → pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki denge de bozulmalar
- Hiperpıhtılaşma ve hipofibrinolizis ile ilişkili olarak PAI-1, TAFI ve tPA düzeyleri yükselir. COVID-19 enfeksiyonunda görülen artmış tromboz insidansını açıklayabilir.



## **Çalışmamızın amacı;**

- Hipofibrinolitik durumu gösterebilecek PAI-1 ve TAFI düzeylerindeki değişiklikleri ve COVID-19 hastalarının trombin üretimi ve fibrinolizis profillerini incelemek..

# Yöntem

- Retrospektif çalışmamıza
- 1 Nisan – 7 Mayıs 2021
- Yataklı servis veya yoğun bakım ünitesinde takip edilen Covid-19 tanılı hastalar dahil edildi.
- Serviste takip edilenler ve yoğun bakımda takip edilenler olarak iki alt gruba ayrıldı.
- Ayrıca yoğun bakımda takip edilen hastalar hayatta kalan ve kalmayan olarak iki gruba ayrılarak analiz edildi.
- Bu grupların demografik ve laboratuvar bulguları ile PAI-1, TAFI düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

# BULGULAR

- Çalışmamıza COVID-19 tanısı konulan ve serviste veya yoğun bakımda takip edilen 135 hasta dahil edildi.
- 60 kadın hasta (%44.4),
- Yaş ortaması 56(24-88),
- En sık görülen komorbiditeler DM,HT idi.
- Covid PCR pozitifliği 124 hasta (%91.9)

- Otuz dört (%25,2) hastanın yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izlenmesi gerekti.
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı 11 hasta (%8)
- Ölüm oranı %10.4 idi. Ölen hastaların tamamına yakını yoğun bakımda izlenen hastalardı.

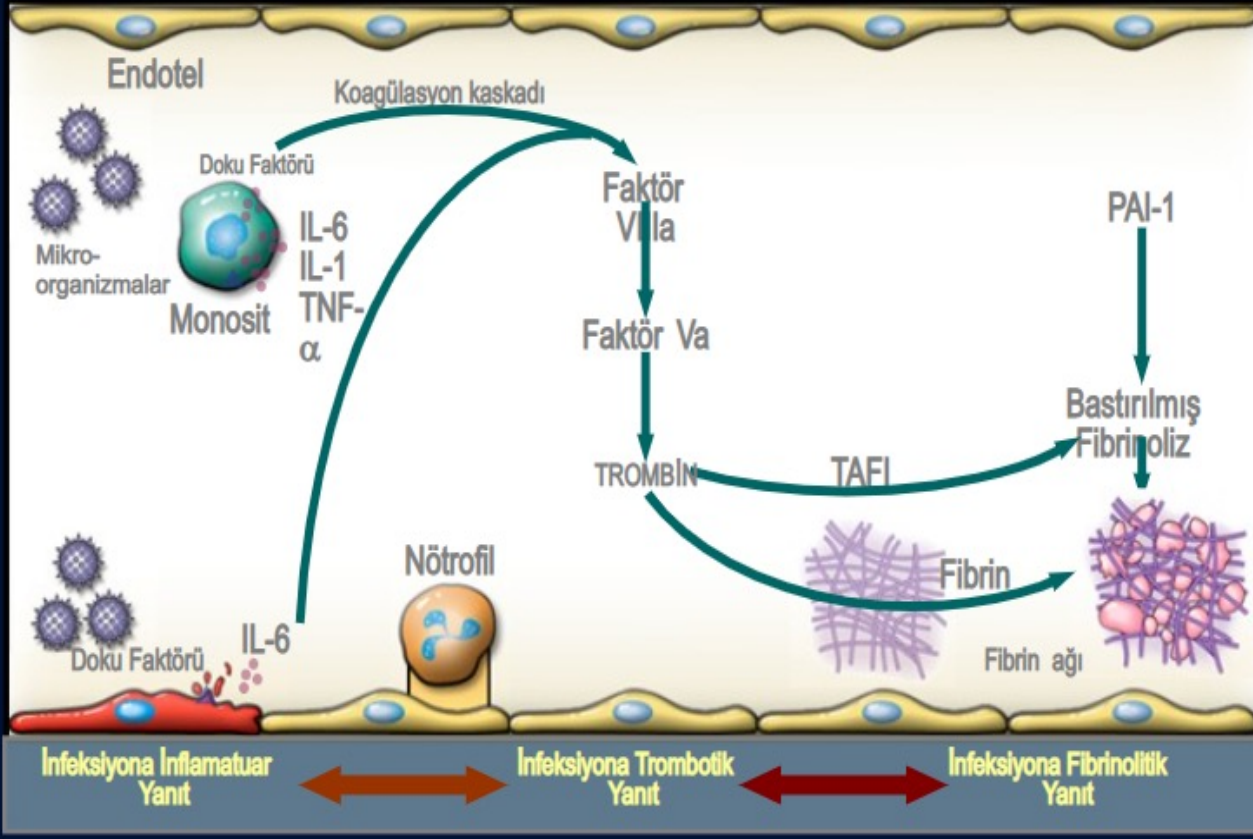
- Nötrofil, lenfosit ve N/L oranları YBÜ hasta grubunda anlamlı düşük bulundu( $p=0.01$ ). Prokalsitonin , aPTT, PTZ , D-dimer ,CRP düzeyleri anlamlı yüksekti( $p=0.001$ )
- PAI-1 düzeyleri yoğun bakım hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ), TAFI düzeylerinde anlamlı fark yoktu ( $p=0.171$ ).
- TAFI ve PAI-1 düzeylerinin kan parametreleri (D-dimer, aPTT, PT, CRP,nötrofil, lenfosit, N/L , trombosit, kreatinin, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin) ile ilişkisi incelendiğinde; PAI-1 düzeyleri, servis hastalarında protrombin zamanı (PT) ile pozitif korelasyon( $p=0.034$ ) gösterdi.
- Yoğun bakım hastalarında PAI-1 seviyeleri ile PT, ferritin, fibrinojen seviyeleri ve N/L oranı arasında negatif korelasyon vardı ( $p=0.028$ ,  $p=0.025$ , $p=0.039$ ).
- TAFI düzeyleri ölen hastalarda daha yüksek bulundu ( $p=0.032$ ). PAI-1 de ise anlamlı değişiklik yoktu ( $p=0.675$ ). Ölen hasta grubunda CRP, nötrofil düzeyleri anlamlı yüksekti ( $p=0.067$ ,  $p=0.082$ )

# TARTIŐMA VE SONUÇ

- COVID-19 hastalarında koagülopati ve tromboz patofizyolojisinde yüksek miktarda inflamatuvar mediatör salınımı, trombosit aktivasyonu , fibrinolitik sistemin bozulması ve endotel hücre disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır..
- 1. Ackermann, M., et al., *Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(2): p. 120-128.
- 2. Varga, Z., et al., *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. The Lancet, 2020. **395**(10234): p. 1417-1418.



# Inflamasyonun Koagülasyon ve Fibrinoliz Üzerindeki Etkileri



- Enflamasyon, endotelial hücrelerden tPA ve PAI-1'in lokal olarak salınmasını teşvik eder
- Yüksek PAI-1 ve TAFI düzeylerinden kaynaklanan plazma hipofibrinolizi venöz tromboz için bir risk faktörüdür



## HHS Public Access

Author manuscript

*N Engl J Med.* Author manuscript; available in PMC 2021 January 09.

Published in final edited form as:

*N Engl J Med.* 2020 July 09; 383(2): 120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.

### **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19**

[Maximilian Ackermann](#), M.D., [Stijn E. Verleden](#), Ph.D., [Mark Kuehnel](#), Ph.D., [Axel Haverich](#), M.D., [Tobias Welte](#), M.D., [Florian Laenger](#), M.D., [Arno Vanstapel](#), Ph.D., [Christopher Werlein](#), M.D., [Helge Stark](#), Ph.D., [Alexandar Tzankov](#), M.D., [William W. Li](#), M.D., [Vincent W. Li](#), M.D., [Steven J. Mentzer](#), M.D., and [Danny Jonigk](#), M.D.

#### **Progresif respiratuvar yetmezlik covid -19 da primer ölüm nedeni olmuştur.**

- Çalışmada (2020) 7 covid- 19 ve 7 influenza sonrası gelişen **ARDS** , 10 kontrol grubundan otopsi yapılmış,
- Sonuç olarak covid 19 enfeksiyonu olan hastalarda ayırt edici özellik ciddi endotelial hasar olmasıydı.
- Ve pulmoner damarlarda ciddi tromboz, mikroanjyopatiler saptanmış.

[Lancet](#). 2020 2-8 May; 395(10234): 1417–1418.

Published online 2020 Apr 21. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

PMCID: PMC7172722

PMID: [32325026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325026/)

## Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19

[Zsuzsanna Varga](#),<sup>a</sup> [Andreas J Flammer](#),<sup>b</sup> [Peter Steiger](#),<sup>c</sup> [Martina Haberecker](#),<sup>b</sup> [Rea Andermatt](#),<sup>c</sup> [Annelies S Zinkernagel](#),<sup>d</sup> [Mandeep R Mehra](#),<sup>e</sup> [Reto A Schuepbach](#),<sup>c</sup> [Frank Ruschitzka](#),<sup>b</sup> and [Holger Moch](#)<sup>a</sup>

Pulmoner tutulumlar dışında diğer birçok organda da tutulum yaptığı tespit edildi

Bunlarında endotelial tutulumlarla ilişkili olduğu düşünüldü

1-)

- 71 yaşında renal transplant alıcısı,
- Hasta covid-19 enfeksiyonu sonrası 8. günde öldü .
- Otopside, böbrekteki endotelial hücrelerde viral inklüzyon cisimleri aynı zamanda akciğer, kalp ,ince bağırsakta da endoteldeki inflamatuvar hücreler saptandı

2-)

- 58 yaşında kadın; dm, ht , obezite ,
- Çoklu organ yetmezliği ve solunum sıkıntısı,
- MI sonrası ex.
- Otopsi sonrası kalp , akciğer, karaciğer de lenfositik endotelit saptandı.
- Bunlar bağışıklık hücrelerinin ya doğrudan ya da immun aracılı olarak endotel hücrelerini opopitoza uğrattığı gösterilmiştir.

- Hastalık ne kadar şiddetliyse pıhtılaşma dengesinin o kadar bozulması ve TAFI ve PAI-1 düzeylerinin artması beklenmektedir. Bu parametreler, hipofibrinolizin ve olası trombotik komplikasyonların potansiyel göstergeleri olarak kullanılabilir.
- Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında PAI-1 düzeyi servis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu da hastalık şiddeti arttıkça hipofibrinolitik duruma bağlı olarak PAI-1 seviyesinin arttığını gösterebilir.
- 3- Oran, M., et al., *Hypofibrinolysis Is Associated with the Severity of COVID-19 Infection: the Role of Obesity*. Acta Medica Mediterranea, 2021.
- 4. Nougier, C., et al., *Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. **18**(9): p. 2215-2219.

## HYPOFIBRINOLYSIS IS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF COVID-19 INFECTION: THE ROLE OF OBESITY

MUSTAFA ORAN<sup>1</sup>, SEVAL AKPINAR<sup>2</sup>, MUSTAFA DOĞAN<sup>3</sup>, BURCU ALTINDAĞ AVCI<sup>2</sup>, ALIYE ÇELİKKOL<sup>4</sup>, BURHAN TURGUT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namik Kemal University Hospital, Department of Internal Medicine, Turkey - <sup>2</sup>Namik Kemal University Medical School, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Turkey - <sup>3</sup>Namik Kemal University Medical School, Department of Infectious Disease, Turkey - <sup>4</sup>Namik Kemal University Medical School, Department of Medical Biochemistry, Turkey

- 66 hasta ,
- TAFİ , PAİ-1 ve BMI değerlendirilmiş.
- PAİ-1 ve TAFİ kontrol grubundan daha yüksek saptanmış.
- Ybu de ve ölen hastalarda tafi daha yüksek,
- Obezlerde PAI -1 daha yüksek saptanmış.
- Bu iki parametre fibrinolitik inhibitor olması nedeni ile hipofibrinolizi destekler

- Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında ve servis hastalarında TAFI düzeyi benzer bulundu. Ancak yoğun bakımda ölen hastalarda TAFI düzeyinin yaşayanlara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Enfeksiyon ilerledikçe pıhtılaşma kaskadının fibrinolitik basamağı koagülopati nedeniyle yetersiz kalır, hipofibrinolitik bir durum gelişir ve trombin üretiminde progresif bir artış olur. Tüm bunlar, TAFI seviyesinin yükselmesine ve trombotik komplikasyonların artmasına ve nihayetinde ölüme yol açabilir.
- TAFI düzeyi, mortalite ile ilişkili bir belirteç olarak PAI-1'den daha önemli olabilir.

- COVID-19 koagülopatisindeki paradokslardan biri, yüksek riskli hastalarda rutin tromboprofilaksiye rağmen hiper pıhtılaşmanın devam edebilmesi ve ölüme neden olabilmesidir.
- Antitromboz profilaksisine rağmen yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda ciddi tromboembolizm (%30) bildirilmiştir. Yatak istirahati, obezite, hipoksi, koagülopati ve akut aşırı inflamasyon potansiyel mekanizmalar olarak bildirilmiştir

5. Connors, J.M. and J.H. Levy, *COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation*. Blood, 2020. **135**(23): p. 2033-2040.

6. Nougier, C., et al., *Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV<sub>2</sub> associated thrombosis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. **18**(9): p. 2215-2219

## Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis

Christophe Nougier<sup>1</sup>, Remi Benoit<sup>1</sup>, Marie Simon<sup>2 3</sup>, Helene Desmurs-Clavel<sup>3 4</sup>, Guillaume Marcotte<sup>3 5</sup>, Laurent Argaud<sup>2</sup>, Jean Stephane David<sup>3 6</sup>, Aurelie Bonnet<sup>3 7</sup>, Claude Negrier<sup>1 8</sup>, Yesim Dargaud<sup>1 3 8</sup>

- 78 ( 48 YBÜ, 30 servis) hastanın fibrinolitik aktivite ve trombin oluşumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
- Tüm hastalar profilaktik antikoagülan almasına rağmen 14 (%29.1) YBÜ hatasında tromboz gelişmiştir.
- Heparin dirençli tromboz geliştiği düşünülmüş ve buna inflamatuvar sendromla ilişkilendirilmiştir
- Fibrinolitik parametreler: doku plazminojen aktivatörü, PAI-1, TAFİ (trombin ile aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü), alfa2 antiplazmin ve doku plazminojen aktivatörü ile modifiye edilmiş ROTEM cihazı,
- Trombin üretimi ve diğer pıhtılaşma testleri (D-dimer, fibrinojen, faktör VIII, antitrombin)
- YBÜ ve servis hastaları karşılaştırıldığında TAFİ , PAI-1 , tPA, trombin ve D dimer ybü hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur.



- Rotem ile tüketim koagülopatisi bildirilirken fibrinoliz bozukluğu bildirilmemiştir
- Bu çalışmada covid -19 enfeksiyonununda koagülasyon (hiperkoagülasyon) ve fibrinoliz(hipofibrinoliz) arasındaki dengenin bozulduğu , ancak her hastanede TAFİ ve PAİ-1 bakılma şansı olmadığından thromboelastographyh (TEG) ile hiperkoagülasyon ve hipofibrinolizin saptanabileceği önerilmiştir.
- Sonuç olarak: Covid-19'da trombozu olan hastalarda hem hiper pıhtılaşabilirliği hem de hipofibrinolizi aynı anda saptanmıştır.

- Özetle COVID-19'un klinik seyrinde inflamasyon arttıkça hemostaz dengesi bozulur. Sonuç olarak aşırı trombin üretimi ve fibrinolizis sonrası PAI-1 ve TAFI artışı ile hipofibrinolizis ve hiper pıhtılaşma durumu klinik tabloya hakimdir. Trombozun altında yatan nedenleri anlamak uygun proflaksileri oluşturmak açısından önemlidir.
- PAI ve TAFI gibi belirteçler, prognoz ve mortalitenin belirlenmesinde ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde ileri araştırmalara ışık tutabilir.



TEŞEKKÜRLER....