



COVID-19 ve Koagülopati

COVID-19 and Coagulopathy

Ayşegül Ünüvar¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

ORCID: A.Ü. 0000-0002-4730-7697

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ayşegül Ünüvar, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim
Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: aysegulu@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 04.05.2020

Atıf/Citation: Ünüvar A. COVID-19 and
Coagulopathy. Sağlık Bilimlerinde İleri
Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S53-S62.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0007>

ÖZ

Ağır Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2'nin (SARS-CoV2) etken patojen olduğu SARS-CoV2 enfeksiyonu (COVID-19) yeni bir enfeksiyon hastalığıdır. Akciğerler COVID-19 için hedef organdır; akut akciğer hasarı solunum yetmezliğine ilerleyebilir ve çoklu organ yetersizliği de gelişebilir. COVID-19; inflamasyon artışı, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve kan akımında stazın etkisiyle hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboz gelişimine neden olabilir. Bu derleme, COVID-19 pandemisinin ilk aylarındaki mevcut güncel bilgiler ışığında hazırlandı. Ancak, trombotik komplikasyonla ilgili çalışmalar da dahil mevcut kanıtlar çok sınırlıdır, başlıca az sayıda hastaların olduğu retrospektif analizlere dayalıdır, daha güçlü ve yüksek kalitede yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koagülopati, profilaksi, tedavi

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) is the causative pathogen of a new infectious disease, COVID-19. The lungs are the target organ for COVID-19; acute lung injury can progress to respiratory failure, and multiorgan failure can also occur. COVID-19 may predispose to both venous and arterial thromboembolic disease due to coagulation activation caused by a combination of excessive inflammation, platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis in blood flow. This review was prepared in the light of the current information available in the first months of the COVID-19 pandemic. However, the existing evidence, including studies on thrombotic complications, is very limited and derived primarily from small and retrospective analyses, and more strong and high quality new studies are required.

Keywords: COVID-19, Coagulopathy, prophylaxis, treatment



GİRİŞ

COVID-19, Ağır Akut Solunum Yolu Sendromu (The Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) etkeni olan SARS Coronavirus'e (SARS CoV) yakın benzerliği nedeniyle SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV2) olarak tanımlanan virüsün etken patojen olduğu yeni bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk kez 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirdi, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda saptanmamış yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlandı ve hastalığın adı COVID-19 (SARS-CoV2 enfeksiyonu) olarak kabul edildi. Takiben virüs dünya nüfusunu yaygın olarak etkilemeye başladı, DSÖ 11 Mart 2020'de bu yeni enfeksiyonu global bir pandemi olarak ilan etti. Nisan 2020 sonu itibarıyla yaklaşık 3.5 milyon insan COVID-19 tanısı aldı ve yaklaşık 250.000 kişi hayatını kaybetti. Ağır vakaların (enfekte hastaların yaklaşık %15'i) çoğu başlangıçta tek organ tutulumu (solunum yetersizliği gibi) ile prezente olmakta, bunların bir kısmı sistemik hastalığa ve çoklu-organ yetmezliğine ilerlemektedir. Henüz kanıtlanmış spesifik bir medikal tedavi ya da aşısı olmayan hastalık için yoğun ilaç ve aşı çalışmaları da başlatıldı ve halen devam etmektedir.

Yeni tanımlanan bir hastalık için bilimsel araştırmalardan elde edilen bilgiler çok kritik öneme sahiptir. Hipotezler, bilimsel çalışmalar hızla artmakta, güncel bilgiler hızla değişmekte, ancak çalışmaların içerik ve kalite farklılıkları da bilgi kirliliğine neden olabilmektedir. Bu nedenle, mevcut çalışmalar da dikkatli bir şekilde değerlendirmeye alınmalıdır (2,3). COVID-19 tanılı hastada hemostaz sistemindeki değişiklikler ve tromboz gelişimi ile ilgili bilgiler de hızla artmaktadır. Bu derleme, Nisan 2020 sonuna kadar bildirilen, özellikle COVID-19 ve koagülopati ilişkisini içeren makalelerin ayrıntılı incelenmesiyle hazırlandı.

SARS-CoV2 başlıca akciğer alveolleri, kardiyak miyositler, damar endoteli ve diğer hücrelerde yüksek oranda eksprese olan ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) reseptörlerine bağlanarak insan hücrelerine girer (5). Ateş, halsizlik, baş ağrısı, öksürük,

miyalji gibi semptomlar ile başlayan hastalık tablosu sistemik inflamatuvar cevap sendromu (systemic inflammatuar response syndrome, SIRS), akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome, ARDS), çoklu-organ tutulumu, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve şok gibi ciddi hastalık tablolarına ilerleyebilir. Bu hastalarda en önemli kötü prognoz göstergelerinden biri koagülopati gelişimidir. Elde edilen veriler COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinde koagülopatinin önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir. COVID-19 inflamasyon artışı, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve immobilizasyona bağlı kan akımında staz gibi birkaç risk faktörünün pıhtılaşma sistemini aktivasyonu ile hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboza eğilim yaratmaktadır (2-4).

COVID-19 İlişkili Koagülopati

Enfeksiyonlar, doğal immunitenin bir parçası olarak kompleks sistemik inflamatuvar cevabı başlatır. Konak savunma sistemlerinin aktivasyonu takiben koagülasyonu aktive eder. Sepsiste, immün cevapla koagülasyonun bu kompleks etkileşimi tromboinflamasyon ya da immunotromboz olarak adlandırılır. Mikroorganizmalardan kaynaklı polifosfatlar, mast hücreleri, kompleman sistemi, nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NETs, neutrophil extracellular traps), serbest DNA, histonlar sepsiste trombin oluşumunu etkileyen başlıca bileşenlerdir. İnflamatuvar süreçte ortaya çıkan sitokinler de vasküler endotel hücrelerini aktive ederek, endotel hasarı oluşturarak protrombotik durum yaratır. Ayrıca fibrinolitik sistem de etkilenir, örneğin PAI-1 aktivitesi de artar (4).

COVID-19'da YDP ya da sepsis ilişkili YDP'ten farklı bir tablonun geliştiği saptandığı için, bu tablo **COVID-19 ilişkili koagülopati** olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Koagülopati hastalığının ağırlığı ile ilişkili görünmekte, patogenezi henüz bilinmemekte, ancak yukarıda da anlatıldığı gibi bir "tromboinflamasyon" tablosu sonucu oluştuğu düşünülmektedir ve başlıca özellikleri şu şekilde sıralanabilir: Koagülopati, D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artma, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTZ) ve trombosit sa-

yısında minimal değişiklik ile belirgin hale gelir (4). Başvuruda yüksek D-dimer düzeyi artmış mortalite ile birlikte (2,4,6). Hastane yatışından sonra D-dimer artışının devam etmesi multiorgan yetmezliği ve aşikar YDP gelişiminin habercisidir, hayatını kaybeden hastalarda yatışın 4. gününden itibaren yükselme belirgindir. Koagülopatiyeye rağmen kanama bulguları sık değildir(4).

COVID-19 ve Laboratuvar Parametreleri

Lenfopeni, LDH, C reaktif protein, D-dimer, ferritin ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin yüksekliği COVID-19'da en sık saptanan laboratuvar bozukluklarıdır. D-dimer düzeyi yanında IL-6 düzeyleri de hastalık ağırlığını ve prokoagülan profili yansıtabilir. Ranucci ve arkadaşlarının çalışmasında artan interlökin-6 (IL-6) düzeyleri artan fibrinojen düzeyleri ile korele bulunmuştur (7).

Tromboz patogenezi daha iyi anlamak için hemostaz bozukluklarının laboratuvar belirteçlerini ölçmek ve değerlendirmek oldukça önemlidir. Hemostaz testlerinde en sık saptanan bozukluk artmış D-dimer düzeyleri ve hafif trombositopenidir (ancak 50.000/mm³'ün altındaki değerler çok nadirdir); mekanik ventilasyon, yoğun bakım yatışı ve mortalite gelişme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. COVID-19'da yapılan çalışmalarda ayrıca hastalığın ağırlığı ile bağlantılı olarak PZ, INR ve trombin zamanında (TT) uzama ve aPTZ'de önce kısalma, ileri dönemde kritik hastada DİK tablosu gelişimi ile uzama bildirilmiştir (2-3,8-11).

Tang ve arkadaşları da artmış D-dimer düzeyi, fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ve uzamış PZ gibi bazı hemostaz testleri ile hastalık ağırlığı ve mortalite riski arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmiş, kaybedilen ve yaşayan hastaların laboratuvar sonuçları arasında belirgin fark olduğunu bildirmiştir. "ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)-DIC" skoru, kaybedilen hastaların %71.4'ünde (hastane yatışının median 4. günü, dağılım: 1-12 gün), yaşayanların ise sadece %0.6'sında yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kaybedilen hastalarda 10-14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı D-dimer artışı, PZ uzaması, fibrinojen ve antitrombin düzeylerinde düşüklük saptamışlardır (12). Doksan dört CO-

VID-19'lu hastanın olduğu bir diğer çalışmada PZ uzunluğu ve fibrinojen düşüklüğü ağır hastalığı öngörmeye anlamlı bulunmuştur (13).

Bir çalışmada üç ağır COVID-19'lu hastada, artmış antifosfolipid antikorları (IgA antikorları bakılmış !) ile birlikte serebral infarkt (birinde bilateral bacaklarda da iskemik bulgular) gelişimi bildirilmiştir (14). Fransa'dan bildirilen diğer çalışmada 56 hastanın 25'inde (%45) lupus antikoagülan, test yapılan 50 hastanın sadece 5'inde antikardiyolipin ve anti-β2-glikoprotein I pozitifliği saptanmıştır (15).

Sonuç olarak, yükselmeye devam eden D-dimer düzeyleri mortalite ile, fibrinojen düzeyindeki hızlı düşme ise YDP ile ilişkili bulunmuştur. COVID-19'lu hastada hastalığın ağırlığını monitorize etmek için özellikle D-dimer, PZ, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayımı ve takibi önerilmektedir (2-4,11). Belirgin D-dimer artışı olan hastalarda ciddi semptomlar olmasa da artmış trombin oluşumu nedeniyle hastane yatışı düşünölmelidir (3). Koagülopatiyeye neden olan mekanizmaları saptamak ve hemostatik değişikliklerin SARS-CoV-2'nin spesifik etkisine mi yoksa diğer enfeksiyon hastalıklarındaki gibi genel hastalık tablosunun sonucunda mı geliştiğinin araştırılıp netleştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19 ve Venöz Tromboemboli (VTE)

VTE İnsidansı

Bugüne kadar bildirilen vaka serilerinde VTE insidansı için net veriler olmamakla birlikte yüksek olduğu görölmektedir. Çin'de yoğun bakım ünitesindeki ağır 81 COVID-19'lu vakanın 20'sinde (%25) VTE gelişimi bildirilmiş, ancak ayrıntılar net olarak paylaşılmamıştır (VTE klinik şüphesi mi, kesin tanılı hasta mı?). Ayrıca, bu hastaların hiçbiri VTE profilaksisi almamıştır (16). Hollanda'daki 3 merkezden, ağır COVID-19'lu 184 hastalık bir kohort çalışmasında VTE kümülatif insidansı %27 (%95 CI 17-37) olarak bildirilmiştir, tüm vakalar farmakolojik profilaksi almıştır. VTE tanılı vakaların %80'inde pulmoner emboli saptanmıştır (17). Fransa'da yapılan bir prospektif çalışmada 150 ağır COVID-19 hastasının 25'inde pulmoner emboli, 3'ünde DVT (%19) saptanmıştır(18).

VTE riskinin klinik durum (evde izlem, hastane, yoğun bakım yatışı) ve hasta özellikleri ile ilişkisini saptamak ve şimdiye kadar elde edilen bilgilerin de onaylanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Tanısal zorluklar nedeniyle ağır COVID-19'lu vakalarda VTE beklenenden daha az tespit edilmiş olabilir. COVID-19'da VTE insidansı ve diğer viral enfeksiyon hastalıklarındaki VTE insidanslarını karşılaştırmak için de yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

VTE Tanısı

COVID-19'lu hastanın VTE tanısı birçok nedenle zor olabilir, artmış D-dimer düzeyleri sık saptanan, ancak nonspesifik bir bulgudur. "Prone" pozisyonunda yatan ARDS'li kritik hastada pulmoner emboli için radyolojik inceleme yapılamayabilir. Ancak, hemodinamik kollapsı olan hastalarda sağ ventrikül yüklenmesini değerlendirmek için ekokardiyografi yardımcı olabilir. Diğer bilinen solunum yolu patolojileriyle uyumsuz hipoksemi, akut açıklanamayan sağ ventrikül disfonksiyonunda ön planda pulmoner emboli ya da farklı bir nedenle açıklanamayan bacak şişliği ya da ağrısında VTE düşünülmelidir. Proksimal derin ven trombozunu araştırmak için hasta yatağında yapılan kompresyon ultrasonografisi yardımcı olabilir (2,3).

VTE Profilaksisi

Önce Dünya Sağlık Örgütü (the WHO interim guidance statement), takiben ISTH bir Ara Dönem Rehberi yayınlarken ko-morbiditesi olan COVID-19'lu yatan hastalara, yatalak ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara, alta yatan aktif kanama, heparinin indüklediği trombositopeni (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), ciddi trombositopeni gibi kontrendike (bu durumda aralıklı pnömatik kompresyon gibi mekanik VTE profilaksisi) bir durum olmadıkça günde tek doz profilaktik düşük-molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da subkutan, günde iki kez profilaktik standart heparin (SH, anfraksiyone heparin) tedavisini önermiştir (11,19). COVID-19'a özel olarak, YDP, kanama komplikasyonu ya da artmış VTE riskine göre bireysel risk sınıflaması yapılarak yaklaşım yapılmalıdır. Hastalık ya da iyileşme fazında immobilizasyon uzarsa profi-

laksinin de devam etmesi gerekebilir. Hafif COVID-19 tanısı ve ciddi komorbiditesi ile karantina altında olan ya da COVID-19 olmaksızın karantina nedeniyle evde aktivitesi az olan kişilerde tromboprofilaksinin yeri net değildir. Bu kişilerin evde aktif olması mutlaka sağlanmalıdır. Yüksek kalitede kanıtlar olmasa da, farmakolojik profilaksi azalmış aktivite ile birlikte VTE geçirme öyküsü ve aktif kanserli kişilerde düşünülmelidir (2). Bu konuda da yeni çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Empirik Terapötik Antikoagülan Tedavinin Yeri

Yapılan çalışmalarda, ağır COVID-19'lu hastalarda heparin kullanımı ile mortalitenin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Wuhan'dan bir çalışma ağır COVID-19'lu vakalarda özellikle DMAH ile antikoagülan tedavi alanlarda prognozun daha iyi olduğunu göstermektedir. Heparin kullananlarda (449 hastanın 99'una) 28.gün mortalitesi kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur [(SIC score ≥ 4 olanlarda (%40.0% vs %64.2, P = .029), D-dimer > 6 kat yüksek olanlarda (%32.8 vs %52.4%, P = .017)] (20). Ancak, bu bulgu 99 vakalık bir subgroup analize dayalıdır ve konulan endikasyonlar sonucu etkilemiş olabilir. Yine de bazı klinisyenler, yüksek VTE riski nedeniyle, mevcut çalışmalara dayanarak, profilaktik doz yerine orta-doz ya da tam doz (terapötik) parenteral antikoagülan tedaviyi (mikrovasküler) trombozu önlemek ve/veya tedavi etme hipotezi ile hastaların rutin bakımında önermektedir. Llitjos ve arkadaşları COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde yatan 26 hastaya (8'i heparin profilaksisi, 18'i terapötik heparin tedavisi altında) doppler ultrasonografi ile VTE taraması ve klinik bulgulara göre PE taraması yapmış, hastaların %69'unda (profilaktik heparin alanların hepsinde, tedavi dozunda heparin alanların %56'sında) VTE saptamışlardır, ayrıca 6 PE (hepsi tedavi dozunda heparin almakta olan hastalar) tanısı da konulmuştur ve erken dönemde terapötik heparin tedavisini önermişlerdir (21).

Heparinin antikoagülan etkisinin yanında inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi, pozitif yüklü peptit C5a'ı nötralize etmesi, akut faz proteinlerini sekestere etmesi, endotelin korunmasına yar-

dımcı olması gibi etkilerinden bahsedilmektedir, ancak COVID-19'lu hastada heparin doz ve süre konusunda tartışmalar devam etmektedir (22-25).

Ülkemizde, en son 14 Nisan 2020'de güncellenen, **T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi**'nde erişkin hastalar için koagülopati izlem ve tedavi önerileri aşağıdadır (25):

13.2.8.1. COVID-19'lu erişkin hastalarda koagülopati izlem ve tedavisi

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi başlatılmalıdır. İzlem yaygın damar içi pıhtılaşması skorlaması ile 1-2 günde bir yapılmalıdır (ISTH Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)).

Tüm COVID-19 hastalarına tromboz heparin profilaksisi uygulanmalıdır.

Antitrombin eksikliği 1/500 – 1/5000 sıklığında olup gözlenen nadir durum için henüz rutin tarama önerilmemiştir. İnflamasyon bulguları düzeline kadar heparin profilaksisi devamı önerilir.

D –dimer <1000 ng/ml olan hastalarda tromboz profilaksisi:

CrCl >: 30ml/dak

BMI <40kg/m²: Enoksaparin 40mg/gün

BMI > 40/kg/m²: Enoksaparin 40mg 2x1 SC

CrCl < 30ml/dak

Genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez. Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3 x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

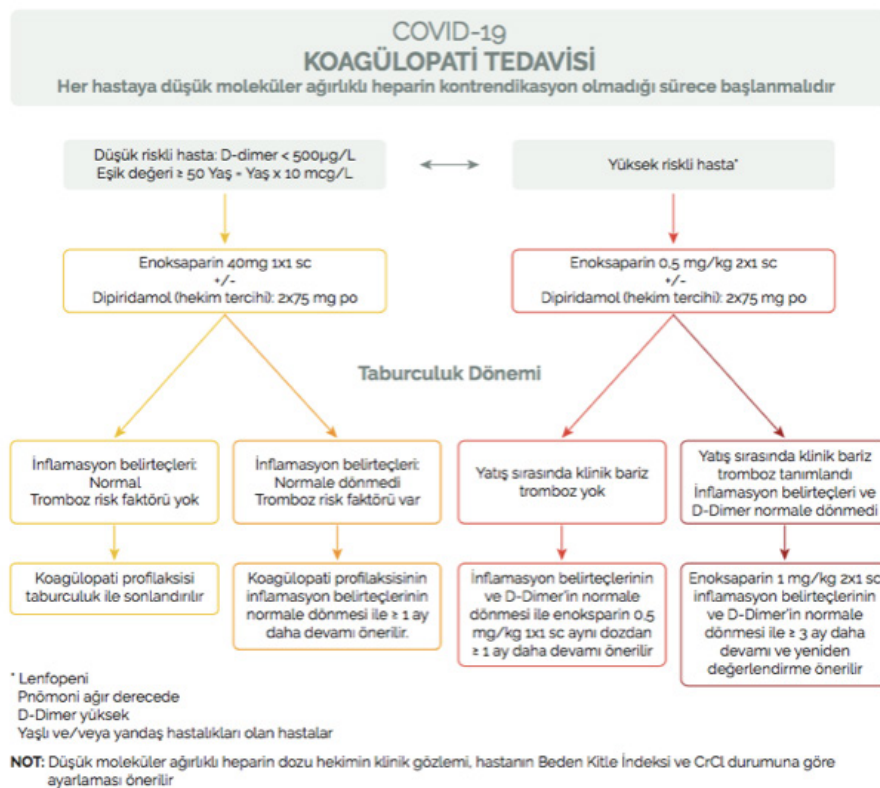
D-dimer >1000 ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalarda tromboz profilaksisi:

Enoksaparin: 0.5mg/kg, 12 saatte bir SC

CrCl < 30ml/dak: Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

Daha önceden atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar:

>90 gün geçtiyse: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz. <90 gün ise: Heparin koruması tedavi dozunda yapılır.



Pnömotik basınç uygulaması: Hareket edemeyen her hastada aralıklı pnömotik basınç uygulaması yapılması faydalı olacaktır. Trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ olan hastalarda mekanik trombofilaksi önerilir.

COVID-19 ve Arteriyel Trombotik Hastalık

Artmış troponin düzeyleri birçok COVID-19 çalışmasında kötü prognozla ilişkilidir. Ancak, troponin düzeyi non-spesifik miyokard hasarı, bozulmuş renal fonksiyon, miyokardit, pulmoner emboli (PE) ve tip I ve II miyokard enfarktüsünde de artar (2).

COVID-19-ilişkili akut koroner sendrom (AKS) insidansı VTE'de olduğu gibi henüz bilinmemektedir. İnflenzada ve diğer viral hastalıklarda AKS gelişimi SIRS ve lokalize vasküler/plak inflamasyonu kombinasyonu ile ilişkili bulunmuştur (26). AKS ile ya da inme ile birlikteliği olan anekdotal COVID-19'lu vakalar da bildirilmiştir (2,27).

Ulusal Rehberimizde Dipiridamol kullanımı önerisi getirilmiş, ancak kullanma tercihi hastayı izleyen hekime bırakılmıştır, önerinin ayrıntıları aşağıdaki gibidir (25).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi

13.2.8.2. Arteriyel tromboembolik olay koruması yönetimi

Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm öyküsü nedeni ile oral antikoagülan veya K vitamini antagonist kullanılarak hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine dönüşüm düşünülmelidir.

Virüsün ACE2 ekspresyonunda azalmaya yol açması ile RAS yolağı aktifleşmektedir. RAS aktivasyonu trombosit adezyonu ve agregasyonu geliştirmesi ile teorik olarak pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis riski taşır.

Anti-inflamatuvar ve antiagregan olarak dipiridamol (DIP): Çin'de yapılan bir çalışmada DIP verilen birkaç COVID'li hastada (150mg/gün) DIP tedavisinin hiperkoagülopatiyi önlediği çıkarımı yapılmıştır. DIP'in antiagregan ve antiinflamatuvar etkisinin yanısıra fosfodiesteraz etkisi ile viral replikasyonu da

önleyerek antiviral etkisi de (in vitro çalışma desteği) ile ileri sürülmüştür. Sitokin salınımı ve endotel hasarı ilişkili TTP benzeri trombotik mikroanjyopati de C5a inhibitörü eculizumabın etkililiği henüz klinik çalışma aşamasındadır.

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Araştırma İlaçları ve Trombotik Hastalık

Henüz spesifik tedavisi olmayan ağır COVID-19 enfeksiyonu için birçok araştırma ilacı denenmektedir. Bu ilaçların bir kısmının antiplatelet ya da antikoagülan ilaçlarla etkileşimi vardır ve birkaç tanesi trombotik olay ya da trombositopeni geliştirme riski de taşımaktadır. Örneğin lopinavir/ritonavir kullanımını sırasında K vitamini antagonistleri, apiksaban ve betriksaban için doz ayarı gerekebilir. Lopinavir/ritonavir, edoksaban ya da rivaroksaban ile birlikte kullanılmamalıdır. Parenteral antikoagülanlarla araştırma ilaçları arasında ise majör bir ilaç etkileşimi saptanmamıştır. Bu konuda da ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (2,3).

COVID-19 Hastalarında VTE ve AKS için Girişimsel Tedaviler

Bu tedavilerin kararı alınırken kişisel koruyucu ekipmanlar, yatan hasta ve yoğun bakım yatakları gibi hastane kaynakları, hasta ve sağlık çalışanlarının minimum maruziyetinin sağlanması gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Orta-ağır riskli VTE'de intravasküler kateter kullanılarak trombolitik tedavi çok kritik durumlara sınırlandırılmalıdır, ilave olarak bu tedavinin rutin kullanılan tedavilere göre mortaliteyi azalttığına dair de minimal veri vardır. Ayrıca, inferior vena kava filtreleri de gelişigüzel kullanılmamalı, özellikle optimal antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan pulmoner embolide, antikoagülan tedavi altında majör kanama gelişenlerde ya da ağır trombositopeni gibi mutlak kontrendikasyonlarda düşünülmelidir. Acil olmayan kardiyak girişimler de ertelenmelidir (2,3).

COVID-19'lu Kritik Hastalar ve Antitrombotik İlaçların Yönetimi

Kritik hastalarda hemostatik bozukluklar, immobilitate, sistemik inflamatuvar durum, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter kullanımı nedeniyle

VTE riski de yüksektir. Pıhtılaşma faktör düzeyleri ve farmakokinetik değişiklikler nedeniyle genellikle antikoagülan tedavilere doz ayarı yapmak gerekir. Antikoagülan tedavi gerektiğinde çoğu vakada parenteral antikoagülan olarak DMAH önerilir. Standart heparin ise planlı girişimlerde ya da giderek bozulan böbrek fonksiyonunda tercih edilebilir ve heparin dozu ayarlanırken koagülopati ve akut faz proteinleri ile etkileşimi dikkate alınarak, aPTZ yerine anti-Xa düzeyleri dikkate alınmalıdır (2-4).

COVID-19, Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma ve Antitrombotik Tedavi

Protrombin zamanı, aPTT, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısı genellikle klasik YDP tablosunda beklendiği kadar etkilenmemektedir, ancak D-dimer düzeyleri özellikle hastane yatışı gereken vakalarda belirgin olarak yüksek saptanmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda, sepsis ilişkili-YDP tablosundan farklı bir koagülopati oluştuğu düşünülmektedir, klasik YDP gelişimi nadirdir ve hastalığın genellikle ileri dönemindeki kritik hastalarda görülür. Koagülopati aşikar YDP tablosuna, ARDS, sekonder enfeksiyon, uzamış mekanik ventilasyon ve/veya çoklu organ yetersizliğine bağlı olarak genellikle hastane yatışının 7-10. gününde progrese olur. Koagülopatinin düzeyini ve hastalık ağırlığını takip etmek için düzenli trombosit sayımı, PZ ve fibrinojen monitörizasyonu yapılmalıdır. Bu testlere D-dimer düzey takibi de eklenmeli, ancak YDP için yorum yapılırken VTE ile ilişkili D-dimer yüksekliği de dikkate alınmalıdır (2-4,11,25).

COVID-19-ilişkili YDP Yönetimi

Klasik YDP yönetimindeki ilk aşama altta yatan etiyolojiyi belirleme ve tedavi etmek iken COVID-19 pnömonisi ve belirgin hipoksemisi olan hastada DİK yönetimi zordur. DMAH profilaksisi trombin oluşumunu azaltabilir, VTE oluşumunu önleyebilir, ilave olarak DİK seyrini de modifiye edebilir. Preliminar çalışmalardan da bu konuda olumlu sonuçlar alınmıştır. COVID-19 ilişkili YDP’te klinik olarak belirgin kanama olduğunda ya da invazif işlem gerektiğinde kan ürünleri desteği septik koagülopatilerde olduğu gibi verilebilir (2,3).

Ulusal Rehberimizin yaygın damar içi pıhtılaşma yönetimi ile ilgili önerileri aşağıdadır (25):

YDP tanısı konulduktan sonra kanama olmayan hastalarda, pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça yapılmamalıdır.

DİK tanısı ile majör kanama birlikteyse kan ürünü replasmanı düşünülmesi daha uygundur.

1. Trombosit transfüzyonu: Trombositopeni $<50.000/mm^3$ olması halinde 1 aferez ünitesi veya 4’lü 1 havuz ünitesi kullanılır.
2. Taze donmuş plazma: Kanama ve PZ ($>3sn$) ve/veya aPTZ uzaması ($>5 sn$) durumunda taze donmuş plazma, 10 – 15ml/kg, yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şeklinde verilir.
3. Hipofibrinojenemi ($<150mg/dl$): 4 ünite taze donmuş plazma veya 1Ü/10kg kriyopresipitat veya 3-4 gram fibrinojen verilebilir.

Henüz kanıta dayalı olmayan yaklaşımlar olarak; antitrombin, rekombinant trombomodulin ve hidroksiklorakine dayalı aşırı trombin oluşumunun hafifletilmesi sayılabilir.

Pulmoner İnvasküler Koagülasyon (PİK)

İlk kez McGonagle D ve arkadaşları bu tanımı kullanmıştır (28). COVID-19 enfeksiyonunun tip II pnömosit hasarı ile başlayıp, takiben viral pnömoni ve ARDS gelişimine neden olduğu, bu klinik tabloların da Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve YDP’yi tetiklediği düşünülmektedir, az sayıda hastada yapılan otopsi ya da biyopsi sonuçları erken dönemde akciğere lokalize, pulmoner intravasküler koagülasyon tablosunun geliştiğini desteklemektedir (29,30). Pulmoner kanama odakları, akciğer dokusu ödemi, yaygın alveolar hasar ve kapillerlerde yaygın mikrovasküler fibrin depozitleri, akciğer parenkiminde CD61 ve von Willebrand faktör ile boyanan yaygın megakaryosit infiltrasyonu organa lokalize koagülasyon, PİK düşündürülen bulgulardır (29). Biyopsi ile akciğer adenokarsinomu tanısı alan ve biyopsi sonrası ateş ve öksürük şikayetleri ile COVID-19 enfeksiyonu tanısı da konulan iki hastanın patoloji örneklerinde ödem, proteinden zengin eksüda, fokal reaktif pnömosit hiperplazisi, yama tarzında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve multinükleer dev hücreler saptan-

muştır. Bu araştırmadaki bulgular semptomlar başlamadan dahi akciğerde gelişen erken patolojik bulgulara ışık tutmaktadır (30).

Yeni Tedavi Önerileri

ARDS tablosunda, mekanik ventilatörde 3 kritik hastada intravenöz trombolitik tedavi kullanımı ile geçici yanıt bildirilmiştir (31). COVID-19 hastaları için nebulize tPA, heparin ve nafamostat kombinasyonu, kontakt sistemin inhibisyonu, spesifik olarak şekillenmiş heparan sülfat oligosakkaridleri olası tedavi hipotezleri olarak bildirilmiştir (32-35).

Sonuç olarak; COVID-19 enfeksiyonu özellikle ağır vakalarda koagülopati ile birlikte. İlk COVID-19 vakasının tanımlandığı günden itibaren geçen 4 aylık zamanda, trombotik komplikasyonları da içeren mevcut kanıtlar halen oldukça sınırlı sayıdadır, az sayıda hastaları içeren, retrospektif analizlere dayalıdır. Bu aşamada, kanıta dayalı bilgiye olan gereksinim bazı hipotezlerin ya da çalışma sonuçlarının yanlış yorumlanıp hatalı sonuçlar doğurmasına neden olabilir. Korunma önlemleri, test stratejileri, tanısal testlerin mevcudiyeti, bakım ve tedavi erişiminin ve COVID-19'lu hastanın prognozunun raporlanmasındaki değişkenlikler, klinik araştırmaları karşılaştırmak ve genelleştirmek için de zorluk oluşturmaktadır. Daha spesifik ve yüksek kaliteli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.Ü.; Veri Toplama- A.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- S A.Ü.; Yazı Taslağı- A.Ü.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.Ü.; Son Onay ve Sorumluluk- A.Ü.; Malzeme ve Teknik Destek- A.Ü.; Süpervizyon- A.Ü.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.Ü.; Data Acquisition- A.Ü.; Data Analysis/ Interpretation- A.Ü.; Drafting Manuscript- A.Ü.; Critical Revision of Manuscript- A.Ü.; Final Approval and Accountability- A.Ü.; Technical or Material Support- A.Ü.; Supervision- A.Ü.

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. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
3. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 20. doi:10.1002/rth2.12350.
4. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020 Apr 27. pii: blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000.
5. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
6. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 19. doi: 10.1111/jth.14859.
7. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14854.

8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14866.
10. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost* 2020 Apr 28. doi: 10.1111/jth.14879.
11. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27.
12. 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 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
13. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH and Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
14. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
15. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14867. [Epub ahead of print]
16. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830
17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 pii: S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
18. Helms J, Tacquard, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. for the CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intens Care Med* 2020: DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
19. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Accessible at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
20. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D and Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27.
21. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869.
22. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, et al. Type and dose of heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14870.
23. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 May;18(5):1020-1022. doi: 10.1111/jth.14821. Epub 2020 Apr 27.
24. 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 Apr 20;142:109743. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109743.

25. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T. C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020, Ankara.
26. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378:345- 353.
27. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020 Apr 23;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
28. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy (PIC) in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatology* 2020 (In Press). ISSN 2665-9913.
29. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown QJ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
30. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020 May;15(5):700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
31. Barrett C, Moore HB, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Burke J, et al. Fibrinolytic therapy for refractory COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Scientific rationale and review. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 28. doi:10.1002/rth2.12357.
32. Whyte, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14872.
33. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 April 17. doi:10.1111/jth.14858.
34. Shatzel JJ, DeLoughery EP, Lorentz CU, Tucker EI, Aslan JE, Hinds MT, et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 18. doi:10.1002/rth2.12349.
35. Liu J, Li J, Arnold K, Pawlinski R, Key NS. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 23. doi:10.1002/rth2.12353.