

# COVID-19'DA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

## ANTICOAGULANT THERAPY IN COVID-19

Demircan ÖZBALCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Cite this article as:** Özbacı D. Anticoagulant Therapy in Covid-19. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):37-45.

### Öz

COVID-19'da birçok organın tutulumu olmakla birlikte, en sık mortalite ve morbidite sebebi akut respiratuar distress sendromu ARDS ve trombozlardır. Şiddetli tromboinflamasyon, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve bunların sonucu olarak görülen tromboz riskinden dolayı, COVID-19'da antikoagülan tedavi, standart tedavi olarak yerini almıştır. D-dimer yüksekliği, COVID-19 koagülopatisinin en önemli belirteçidir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) COVID-19'da ilk akla gelen antikoagülan ajandır. Hemen hemen tüm klinik durumlarda ilk seçenektir. Warfarin kullanımı önerilmezken, direkt oral antikoagülanlar, aspirin ve P2Y12 inhibitörlerinin etkileri üzerine daha net kanıtlar gerekmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalarında antikoagülan profilaksi ve tedavi endikasyonları ile bu tedavilerin süresi yanı sıra, bu hastaların takibinde, hastalıkla birliktelik gösteren klinik durumların tedavisi de son kılavuzların önerileri doğrultusunda anlatılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, D-dimer, düşük molekül ağırlıklı heparin, antikoagülan ajanları

### Abstract

Although many organs are involved in COVID-19, the most common causes of mortality and morbidity are acute respiratory distress syndrome (ARDS) and thrombosis. Anticoagulant therapy has become as a standard treatment in COVID-19 due to severe thromboinflammation, diffuse intravascular coagulation syndrome and the risk of thrombosis seen as a result. Elevation of D-dimer is the most important marker of COVID-19 coagulopathy. Low molecular weight heparin (LMWH) is the first choice in almost all clinical situations. While the use of warfarin is not recommended, high level evidence is needed on the effects of direct oral anticoagulants, aspirin and P2Y12 inhibitors. In this review, anticoagulant prophylaxis and treatment indications in COVID-19 patients and the duration of these treatments, as well as the treatment of clinical conditions associated with the disease in the follow-up of these patients will be explained in line with the recommendations of the latest guidelines.

**Keywords:** COVID-19, D-dimer, low molecular weight heparin, anticoagulant agents.

### Giriş

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde 31 Aralık 2019 tarihinde ilk kez bildirilen ve yeni tip koronavirüse (SARS CoV-2) bağlı olarak ortaya çıkan hastalık, COVID-19 olarak da adlandırılmış, kısa sürede de tüm dünyaya yayılmıştır. 11 Mart 2020 tarihinde Dünya

Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli mortalite ve morbiditeye sebep olmaya devam etmektedir. Genellikle kırgınlık, yorgunluk, ateş, bazı hastalarda bulantı ve kusma, tat ve koku kaybı ile başlayan hastalık, hastaların bir kısmında pnömoni ve akut respiratuar distress sendromuna (ARDS)

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** demircanozbalci@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 18.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** D.Ö. 0000-0002-9635-3091

yol açmakta ve hastanın önce solunum yetmezliği sebebiyle mekanik ventilatöre bağlanmasına, sonra da mortalitesine yol açmaktadır (1). Bazı hastalarda, ARDS durumu tedavi edilmesine karşın, gelişen fibroze bağlı olarak kalıcı akciğer fonksiyon bozuklukları oluşabilmekte ve bu durumun geri dönüşsüz olduğu ifade edilmektedir (1). Zaman içinde, COVID-19'un, sadece akciğerde değil, kalp, beyin, karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi ve üreme organları üzerinde de tahribat yaptığı anlaşılmıştır (2). COVID-19'da birçok organın tutulumu olmakla birlikte, en sık mortalite ve morbidite sebebi ARDS ve trombozlardır (3). Akciğerlerde diffüz alveoler hasar görülür. ARDS'de viral sitopatik hasar gözlenirse de temel problem immün yanıtı sekonder hasardır. Viremi ve vücuttaki virüs düzeyi azalırken, virüsün yarattığı, temel olarak ACE2 yolağını kapatarak yarattığı immün "saldırı", patolojiye sebep olur (4). İmmün yanıtı temel tanımlayan durum angiotensin aracılıklı immün reaksiyondur. Burada IL-6, IL-17a ve TNF-alfa önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon, hiperkoagülebiliteye ve anormal pıhtı oluşumu, trombosit hiperaktivasyonu ve antikoagülan yollarının inhibisyonu ile ilişkilidir. ACE2 blokajı ile angiotensin II düzeyi belirgin artmaktadır (5). Angiotensin II çok potent bir vazokonstriktördür. Ayrıca, doku faktörü düzeyi ve plasminojen aktivatör inhibitör düzeyini arttırmaktadır. Tüm bu değişimlerin protrombotik olmasından dolayı, COVID-19'da tromboz belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca, nötrofil ekstrasellüler trap anlamına gelen netozis de bu protrombotik durumda etkilidir. Yaygın damar içi pıhtılaşmaya pulmoner intravasküler koagülasyon, pulmoner mikrotrombüslerin de eşlik etmesi ile sadece kanda değil akciğere de yönelik özgün bir protrombotik durum söz konusudur.

Şiddetli tromboinflamasyon, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve bunların sonucu olarak görülen tromboz riskinden dolayı, COVID-19'da antikoagülan tedavi, standart tedaviler arasında yerini almıştır. COVID-19 geçiren hastalarda hipertansiyon, ileri yaş, ko-morbiditelerin olması ve ciddi COVID-19 tromboz için ek risk faktörleri olarak gösterilmiştir (5-7). Ciddi COVID-19 hastalarının %50'sinde koagülopati gözlenmektedir. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PT ve APTT) düzeyleri çoğunlukla normaldir ve sadece %28 hastada fibrinojen 1 gr/dl'in altında, diğer hastalarda suprafizyolojik düzeylerde. Çoğunlukla, COVID-ilişkili idiyomatik trombositopenik purpura (ITP) hariç, yaygın damar içi pıhtılaşmaya (YDİP) bağlı ciddi trombositopeni görülme sıklığı çok düşüktür. Bu koagülopatinin en önemli belirteci olarak D-dimer gösterilmektedir (8). D-dimer, fibrinolizin bir göstergesidir. D-dimer seviyesi sağlıklı popülasyonda varyasyon gösterebilir, yaşla birlikte bir miktar artar. Ancak, tromboz, malignite, enfeksiyon

ve inflamasyon durumunda da artmaktadır. D-dimer yüksekliği, COVID-19 koagülopatisinin en önemli belirteçidir. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada exitus olan hastaların yaklaşık %50'sinde D-dimer yüksekliği olduğu, D-dimer'in 1 ng/dL üzerinde olmasının ölüm riskini 18 kat artırdığı gösterilmiştir (9). Başka bir çalışmada, D-dimerin ciddi hastalarda ciddi olmayanlara göre 4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, PT uzamasının da ciddi hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10). Yatan hastalarda tromboz insidansı açısından çalışmalar incelendiğinde değişik oranlara ulaşılmaktadır (11-15). Bu durum, çalışmaların heterojenitesi ile oldukça ilişkilidir; çalışmaların tamamında profilaktik doz heparin kullanılmış olmasına karşın, kullanılan doz ve süreler çok farklıdır. Bu sebeple çıkarım yapmak zordur. Ancak, tüm çalışmalarda bazı ortak noktalar bulunmaktadır. Tromboz geçiren hastaların tamamında D-Dimer seviyesi ortalama olarak yüksektir. Ayrıca, enfeksiyon, ko-morbiditeler ve PT-APTT yüksekliği de tromboz için risk faktörü olarak görülmüştür. Bu konuda İskoçya'da, son yapılan nüfus temelli bir kohortta, 5 milyon kişi taranmış ve COVID-19 ile ilişkili 1449 vaka saptanmıştır (16). Özellikle 75 yaş altında, ilk 7 güne tromboz riskinin giderek yükseldiği ve riskin 56. güne kadar devam ettiği saptanmıştır. Burada dikkat çeken iki konu bulunmaktadır; ilk olarak, çalışma 56 gün takiple sınırlandırılmıştır, yani takip süresi daha uzun tutulsa, riskin muhtemelen daha da uzun süre sürdüğü anlaşılacaktır. İkinci olarak, birçok kılavuzda, tromboz profilaksisi bu uzunlukta verilmemektedir. Bu durumda, hastaların tromboz açısından risk altında oldukları çok açıktır. Otopsi çalışmalarında bulgular daha da çarpıcı görünmektedir (17-19). Bu çalışmalarda, majör pulmoner arterlerde problem görünmezken, minör periferik damarlarda trombüsler gözlenmektedir. Ayrıca, incelendiğinde, bu hastaların %50'sinde D-dimer düzeyinin normal olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda, beraberinde alveoler hasar ve en fazla akciğerde olmak üzere tüm organlarda diffüz endotelial inflamasyon gözlenmiştir. Hali hazırda endotel hasarı yaratan hastalığı olanlarda bu sebeple mortalite daha fazla gözlenmektedir. Bu çalışmalar, COVID-19'un, bir edinsel trombofili sebebi olduğunu ve trombozun mutlak surette engellenmesi gerektiğini ortaya koymuştur (17-19). Yazının bundan sonraki bölümlerinde, öncelikle yurt dışı kaynaklardan öneriler sunulduktan sonra, Bilim Kurulu önerileri doğrultusunda Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan yerel kılavuzdan bahsedilecektir.

## COVID-19'DA ANTİKOAGULASYON SEÇENEKLERİ

**Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ve Klasik Heparin**  
Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) COVID-19'da

ilk akla gelen antikoagülan ajandır. Hemen hemen tüm klinik durumlarda ilk seçenektir. Antikoagülasyon özellikleri yanı sıra, DMAH'ın viral spike S1 protein reseptör kısmı ile etkileşerek antiviral özelliği göstermektedir. DMAH ayrıca IL-6'nın supresyonu ile trombosit aktivasyon inhibisyonu yaparak tromboinflamasyonu önlemektedir. Dolaşımdaki immün kompleksler trombositleri FcγRIIA yolağından aktive ederken, DMAH hem profilaktik hem de terapötik dozda trombosit inhibisyonu sağlamaktadır (20, 21). Toplam dokuz çalışma ile yapılan bir meta-analizde, ARDS'li 465 hasta 28. gün değerlendirildiğinde, DMAH kullanımı ile sağ kalım belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir (22). Yurt dışından yapılan yayınlarda, tüm bunlardan yola çıkarak, D-dimer seviyesi 3-4 kat yükselen her hastanın hastaneye yatırılması gerekmekte, hastaneye yatırılan her hastaya da DMAH uygulanması önerilmektedir (23). Tüm COVID-19 tanılı hastalar antikoagülan tedavi açısından değerlendirilmeli ve hastaneye yatan gebe de dâhil, tüm hastalara profilaktik dozda verilmelidir. Klasik heparin ise özellikle böbrek yetmezliği olan hastalara önerilmektedir. Bu hastalarda takip, APTT ile değil, Faktör Xa ile yapılmalıdır. Yatış esnasında derin ven trombozu (DVT) geçiren hastalarda ise, hastane çıkışında üç ay antikoagülan kullanılması önerilmektedir (23). Trombositopeni ve/veya PT-APTT yüksekliği profilaksiye engel değildir. Taburculukta ise, tromboz riski yüksek (aktif kanser, immobilité, morbid obezite, trombofili ve venöz tromboemboli öyküsü olan hastalar) ve yüksek inflamatuvar aktivitesi veya D-dimer yüksekliği olan hastaların en az 1 ila 1.5 ay DMAH ile profilaksi alması önerilmektedir (23).

Yatan hastalardan, özellikle tromboz riski yüksek, yoğun bakıma yatırılmış veya hızlı D-dimer yükselmesi olanlarda supra-profilaktik veya tedavi dozunda heparin verilmesi önerilmektedir (23). Yayınlarda tedavi dozunda kullanıldığında kanama olabileceği çekincesi vardır, özellikle hastanın böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, trombositopeni ve YDİPS açısından değerlendirilerek, hasta bazlı karar verilmesi önerilmektedir. Ancak, atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli, mekanik kapak replasmanlı hastalar, akut koroner sendrom ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi alan hastalarda mutlaka terapötik dozda antikoagülasyon önerilmektedir. Bütün bu önlemlere rağmen, yapılan çalışmalarda, hastanede yatan hastalarda tromboz oranı %13 ila %56 arasında değişmektedir (24-26). Bu yüksek oranın, hastaların olması gerekenden daha düşük dozda heparin almaları sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

### Warfarin

Warfarin kesinlikle kontrendikedir (23). COVID-19 tedavisinde verilen başlıca antiviraller olmak üzere

birçok ajanla etkileşimi bulunmaktadır. Terapötik indeksinin dar olması nedeniyle kolayca toksisite veya yetersiz ilaç düzeyi oluşabilir. Bu sebeple de kanama riski yüksektir.

### Direkt Oral Antikoagülanlar

Bu ajanların kullanımları önerilmemektedir. Yürütülen çalışmalarda antiviral ajanlar ile etkileşime girebilme potansiyeli olduğu saptanmıştır. Lopinavir/ritonavir ile kesin etkileşim bulunmaktadır. Remdesevir ile etkileşim olmayacağı söylenirken, favipravir konusunda yeterli veri yoktur(27). Dabigatran'ın antidotu idaricuzumab iken, apiksaban ve rivaroksabanın etkileri andeksanet ile düzeltilebilmektedir, ancak bu antidotlar henüz ülkemizde yaygın olarak bulunmamaktadır (28). Uzun yarılanma ömürleri olması, COVID-19 sırasında gelişebilen böbrek ve hepatik yetmezlikte azalmış klirens ve antidotlarının ülkemizde yaygın olarak bulunmaması, kullanımları durumunda, kanama açısından oldukça risk yaratacağını göstermektedir (27). Bu sebeple, COVID-19 geçiren hastaya başlanmaması, daha önceden kullanan hastalarda ise kesilerek DMAH' geçilmesi önerilmektedir. Mutlak kullanım endikasyonu varsa veya daha önceden kullanan bir hastada kesilemiyorsa, kanama açısından çok dikkatli şekilde takip yapılması önerilmektedir. Pandemi öncesi yapılan bir çalışmada, bu ajanlara bağlı kanamada, 4 faktör protrombin kompleks konsantratu ile %88.9 hastada direkt oral antikoagülan etkisinin kırılabilmesi sağlanmıştır (29). Bu nedenle 4 faktör protrombin kompleks konsantratu, kanama durumunda, kullanılacak bir ajandır. Ayrıca, dabigatran diyalizle uzaklaştırılabilen bir ajandır, dabigatran'a bağlı bir kanamada, hemodiyaliz de acil bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelebilir (30).

### Danaparoid

Danaparoid, antitrombin aktivitesinin arttırarak etki eden bir trombin inhibitörüdür (31). Subkutan veya nebülize olarak verilebilmektedir. Ülkemizde preparatu bulunmamaktadır. Trombositler üzerine etkisi yoktur ve renal yetmezlikte kullanılabilir. Heparinle indüklenmiş trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma durumunda rahatça kullanılabilmesi, COVID-19'da kullanımı açısından cazip görünmektedir (32). Antiviral ve antiinflamatuvar etkinliği gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır (33). İnsan çalışmaları incelendiğinde, özellikle nebülize formunun, pulmoner ve sistemik koagülopati ile inflamasyonu azalttığı ve sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (34). Ancak, bu ilaçla ilgili, şu anda yürüyen bir çalışma bulunmamaktadır, bazı ülkelerde rutin kullanımı mevcuttur.

### Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavinin, hayvan çalışmalarında ARDS

riskini azalttığı gösterilmiştir (35). ARDS'li hastalarda kullanılan bu ajanların net uzun dönem verileri bulunmamaktadır. Uygulanan hastalarda yararlı olabileceğine dair bulgular bulunmaktadır. Bu konu ilgili yürütülen iki çalışma vardır (35 Yürütülmekte olan çalışmayı bildiren tek kaynak).

## ANTİTROMBOSİT TEDAVİLER

### Aspirin

Aspirinin hayvan çalışmalarında ARDS tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (36, 37). Prospektif insan ARDS çalışmalarında yine etkili olduğu saptanmıştır (38-42). SARS-CoV-2'nin bağlandığı ACE2 ve TMPRSS2 trombositler üzerinde de bulunduğu için, aspirin tedavisinin virüsün trombositlere bağlanması engelleyebileceği düşünülmektedir. Trombosit sayısı 100000'in altına düştüğünde alveolar hemoraji riski vardır, bu sebeple COVID-19'lu trombositopenik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. COVID-19'da mortaliteyi azalttığına ilişkin bulgular bulunmaktadır. Osborne ve arkadaşları tarafından yapılan 28350 kişilik bir retrospektif çalışmada, daha önceden aspirin kullanımı olan yaşlı hastalarda, kullanmayanlara göre mortalitenin belirgin şekilde az olduğunu gösterilmiştir (43). Profilaktik veya yüksek-profilaktik doz DMAH alan hastalar ve aspirin alan-almayan hastalar olarak iki grubun değerlendirildiği 2785 hasta içeren başka bir çalışmada ise yüksek-profilaktik doz DMAH ve aspirin kullanımı olan gruplarda, diğer gruplara kıyasla ölüm oranının belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (44). Aynı çalışmada dikkat çekici bir başka nokta, kullanılan aspirin dozunun, antiagregan etkinin başladığı en düşük doz olan 81 mg olmasıdır. Yani, en düşük dozda aspirin kullanılması bile, mortaliteyi belirgin azaltmıştır (44). Dört yüz on iki hasta ile yapılan başka bir retrospektif çalışmada, aspirin'in ventilatöre bağlanmayı ve mortaliteyi anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (45). Ancak bu bulgularla çelişen bazı yayınlar da yayınlanmıştır. Sahai ve arkadaşlarının 22072 hasta verileriyle yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir (46). Hatta bu çalışmada, non-steroid antiinflatuar ilaç (NSAID) ile alındığında tromboz riskinde artış saptanmıştır. Yeni bir meta-analiz, aspirin'in mortalite üzerine anlamlı etkisini gösterememiştir (47). Birbiriyle çelişkili çalışma bulguları, çalışma gruplarının heterojenitesi ve çalışmaların çoğunun retrospektif özellikte olması ile açıklanabilir. Bu sebeple, prospektif çalışma sonuçları ortaya çıkmadan, aspirin'in COVID-19 tedavisinde yeri konusunda kesin çıkarımlar yapılamamakta ve rutin tedavi protokollerine yerleştirememektedir.

### Dipridamol

Dipridamol, fosfodiesteraz inhibisyonu ile etkili bir antiagregan ajandır. Influenzaya karşı antiviral etkinliği

gösterilmiştir (48). COVID-19'da etkin olabileceği düşünülmektedir (49). Küçük bir çalışmada, 150 mg 3x1 dozunda, D-dimer seviyesinde sabitleşme, trombosit sayısında yükselme ve daha hızlı iyileşmeyi sağlamıştır (50).

### P2Y12 İnhibitörleri

ARDS ve sepsiste, trombositler, lökositler ve dendritik hücrelerde P2Y12 reseptör aktivasyonu saptanmıştır. COVID-19 öncesi ARDS ve sepsis çalışmalarında P2Y12 inhibitörlerinin bu yolakla etkin olduğu gösterilmiştir (51). Hatta daha potent ticagrelor, daha az potent klopidogrel'e göre daha etkindir; daha düşük mortalite ve daha yüksek anti-inflatuar etki göstermektedir (52-55). Aspirin ve klopidogrel'in COVID-19'da etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalar yapılmaktadır, ancak sonuçlar henüz açıklanmamıştır. Bu çalışmaların sonuçları açıklanana kadar, P2Y12 inhibitörlerinin kullanımı konusunda kesin önerilerde bulunulamamaktadır.

## COVID-19 İLE BİRLİKTELİK GÖSTEREN ÖZEL KLİNİK DURUMLAR

### Akut Koroner Sendrom

Akut Koroner Sendrom (AKS) geçirmekte olan ve aynı zamanda COVID-19 pozitifliği bulunan hastaların tedavisinde Aspirin+P2Y12 inhibitörü standart olarak önerilmektedir (56). Daha önceden direkt oral antikoagülan (DOAC) kullanan hastalarda klopidogrel tedavisine kısa süreli aspirin ilavesi ile üçlü tedavi önerilmektedir (57). Ancak, DOAC'ların COVID-19 tedavisinde kullanılan diğer ajanlarla etkileşimi göz önüne alındığında bu önerinin uygunluğu, en azından hastanın hastane yatış sürecinde, tartışmalıdır. Bu üçlü tedavi ile (aspirin+DOAC+P2Y12) kanama riski de oldukça fazladır. Ayrıca, üçlü tedavide warfarin kullanılması önerilmemektedir (56). Özgün tedavide ise, anjiyografik uygulamalar ile tedavi tercih sebebidir (58). Fibrinolitik tedavi ise, primer anjiyografik tedavi yapılamayan hastalarda kullanılmalıdır (59). Fibrinolitik tedavi, kanama riski ve alanların %50'sinde perkutan anjiyografik işlemler gerekmesi sebebiyle de biraz daha geri plana düşmüş durumdadır. Anjiyografik tedavi uygulanıyorsa, aspirin ile P2Y12 inhibitörleri ile tedavi ideal olarak bir yıl devam etmelidir (56).

### Non-ST Myokard İnfarktüsü

Non-ST myokard infarktüsü (MI) medikal tedavisinde DMAH öncelikle tercih edilen antikoagülan ajan olarak gösterilmektedir. Beraberinde aspirin, P2Y12 inhibitörü, beta bloker, statin ve eğer göğüs ağrısı devam ediyorsa nitrat tedavisi de verilmelidir (60). COVID-19 pozitif hastalarında invaziv tedaviyi değerlendirme açısından, The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) skoruna bakılarak karar verilmesi

önerilmektedir. Yüksek risk hastalara invaziv tedavi yapılması önerilirken, düşük risk hastada ise medikal tedavinin yeterli olacağı belirtilmektedir (58).

### Atriyal Fibrilasyon

Düşük kanama riski bulunan, hastanede yatmayan hastada DOAC devam edebilir (61). Bu konuda Warfarin'den üstün bulunmaktadır. Ancak, ilaç-ilaç etkileşimi ciddi bir problem olarak gözükmemektedir. Hastanede yatan hastada ise, hastanede ortaya çıkmış veya eskiden beri bilinen atriyal fibrilasyon olmasına bakılmaksızın DMAH önerilmektedir. Sadece hafif hastalığı olup, kanama riski düşük hastalarda, hastanın kullandığı mevcut antikoagülanın devamı önerilmektedir. Standart heparin ise, sadece kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda önerilmektedir (56).

### Prostetik Kapak

Prostetik kapaklı hastalarda, eğer ağır kanama riski yoksa mevcut tedavinin devamı önerilmekte, ancak oluşacak ilaç etkileşimleri konusunda net bir görüş ortaya konmamaktadır (56). Kanama riski yüksek hastada DMAH'a dönülebileceği belirtilmektedir.

### Venöz Tromboemboli

COVID-19 pozitif hastalarında venöz tromboemboli gelişmesi durumunda, terapötik dozda DMAH verilmesi önerilmektedir. Pulmoner emboli durumunda, trombolitik tedavi için Göğüs Hastalıkları ile konsülte edilerek hasta bazlı karar verilmesi önerilmektedir (60, 61). İlk başta antikoagülasyonla takip edilen pulmoner embolili hastalarda, antikoagülasyona rağmen sağ kalp yetmezliği, progrese hipoksi veya taşikardi gelişmesi durumunda trombolitik tedavi verilmesi endikasyonu bulunmaktadır.

### SAĞLIK BAKANLIĞI KILAVUZU

Yurt dışı kılavuzlara kıyasla, ülkemizin kılavuzu oldukça ayrıntılı ve gerektiği durumlarda, ilaç molekül isimlerini kullanarak, sahada çalışan sağlık çalışanlarına önemli ve ciddi bir rehber olma özelliği taşımaktadır. Tanımlamalar çok net ve rakamlarla yapılmış, tedavinin hangi dozda, ne kadar süreyle ve hangi sınırlar içerisinde yapılacağı çok açık şekilde belirlenmiştir

(62). Genel olarak baktığımızda, yurt dışı kılavuzlardan farklı olan en önemli nokta, DMAH tedavi dozlarının, daha düşük olarak belirlenmesidir; terapötik dozlara çıkma eğilimi, yurt dışı kılavuzlara kıyasla daha azdır (Yazarın, birazdan bahsedilecek randomize kontrollü çalışma öncesi genel eğilimi de DMAH'ı daha yüksek dozlarda kullanma şeklinde idi). Ancak, çok yakın tarihte yayınlanan bir randomize kontrollü çalışma da, bizim kılavuzumuzu destekler niteliktedir; ciddi COVID-19'lu hastalarda, terapötik dozda DMAH kullanımı, terapötik kolda daha az tromboz yaşanmasına karşın, anlamlı bir fayda sağlamamıştır (63). Hatta terapötik kolda, istatistik düzeyde anlamlı olmasına karşın, kanama yaşanma riski daha yüksektir.

Sağlık Bakanlığı kılavuzuna göre, COVID-19 pozitifliği saptanan tüm hastalarda koagülopati araştırılmaktadır. Hastaneye yatış kriterleri, net şekilde belirlenmiş durumdadır; trombosit sayısının 100000/uL'den düşük olması, protrombin zamanında (PT) 3, aktive parsiyel tromboplastin zamanında 5 saniyeden fazla uzama olması, fibrinojen düzeyinin 200'ün altında olması veya D-dimer düzeyinde 2-3 kat artış olması, hastaneye yatış endikasyonudur. Başlangıç D-dimer düzeyine göre trombofilaksi süresi bile belirlenmiştir; D-dimer 2 kattan fazla ise trombofilaksi 45 güne uzatılmalıdır. Hastaneye yatırılan tüm hastalarda ise, aktif kanama veya trombosit sayısı 25000'in altına inmedikçe profilaksi yapılmalıdır. Profilaksi için DMAH önerilmiş, hatta bir adım ileri gidilerek enoksaparin kullanılması önerilmiştir. Tedavi ve profilaksi için dozlar net bir şekilde belirlenmiştir (Tablo 1). Tabloda belirtildiği gibi dozlar, hastanın ağırlığından bağımsızdır. Oral antikoagülânların kullanımı kesinlikle önerilmektedir. Tedavi dozunda antikoagülasyon ise ancak tromboemboli saptanması, kanıtlanamayan ancak yüksek ihtimalli tromboemboli olasılığı, kateter veya vücut dışı trombozlar olması durumunda önerilmektedir. Pulmoner emboli tedavisinde ilk sırada fibrinolitik tedavisine karşı çıkılmakta ve DMAH ile tedavi önerilmektedir. Yine tedavi dozunda antikoagülasyon için bir istisnai durum da, daha önce COVID-19 ile ilişkisiz tromboz geçiren hastalardır. Tromboz üzerinden 90 günden daha fazla zaman geçmişse heparin dozunda

Tablo 1 COVID-19'lu hastada DMAH ile profilaksi dozları

HAFİF COVID	AĞIR COVID
BMI<40 kg/m <sup>2</sup> : Enoxaparin 40 mg 1x1	Enoxaparin 40 mg 2x1
BMI>40 kg/m <sup>2</sup> : Enoxaparin 40 mg 2x1 sc	
Kr klr <30 ml/dk: Standart heparin 5000 IU 2X1 veya 3x1	

değişiklik önerilmemiş, ancak 90 gün içinde tromboz geçirenlerde, tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmiştir. Heparine bağlı trombositopeni öyküsü veya buna bağlı tromboz öyküsü olan hastalarda fondaparinux önerilmiş, kreatinin klirensine göre dozlar net şekilde gösterilmiştir. Buna göre, klirensi 50 mL/dakikanın üzerindeki hastalara 2.5 mg, 30-50 mL/dk arasındakilere 1.25 mg önerilirken, klirensi 30 mL/dknın altındaki hastalara fondaparinux önerilmemektedir.

Daha önce antikoagülan kullanmakta olan hastalarda, düşük risk ve ilaç-ilaç etkileşimi yoksa oral antikoagülanın devam edebileceği, ancak diğer durumlarda oral antikoagülanın kesilerek heparine geçilmesi gerektiği önerisi yapılmıştır. Bu ilaçların dozları da rehberde net bir biçimde gösterilmiş ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin çok fazla olduğu belirtilmiştir. Kreatinin klirensinin 30 mL/dk'nın altında olduğu durumlarda rivaroksaban ve dabigatranın kesilmesi önerilirken, apiksabanda doz değişikliği önerilmemektedir. Apiksaban 2.5 mg 2x1, rivaroksaban 10 mg 2x1 ve dabigatran 110 mg 2x1 şeklinde önerilmektedir.

Antikoagülasyonun durdurulması da net kurallara bağlıdır. Profilaksi dozunda trombosit 25000'in altında veya fibrinojen 0.5 g/L ise, tedavi dozunda ise, trombosit sayısı 30000-50000'in altına düştüğünde veya fibrinojen 1 g/dL'nin altına düştüğünde DMAH kesilmelidir.

Antikoagülasyonun süresi konusunda da kesin önerilerde bulunulmaktadır. Tromboz açısından düşük riskli hastalarda, kullanılan ajana göre 30 ila 45 günlük tedaviler varken, yüksek risk hastaların tamamında 45 günlük tedaviler verilmektedir. Düşük riskli hastalarda, koruma olarak, DMAH, aspirin, rivaroksaban veya betriaksaban kullanımı önerilirken, yüksek risk hastalarda aspirin kullanımı önerilmemektedir (Tablo 2).

Antiagregan tedavi konusunda net kanıtlar olmadığı için kesin önerilerde bulunmamaktadır. Dipiridamolun antiviral ve antiinflamatuvar etkinliği olduğu için 2x75 mg verilebilir olduğu önerilmiştir. Tedavi 14 gün ile

sınırlandırılmış ve oluşabilecek hipotansiyona dikkat çekilmiştir. Aspirin ile ilgili olarak, 100 mg kullanımının akciğer hasarını azaltıcı etkisinin var olduğunu gösteren kontrol grubu olmayan çalışmaları olduğunu ve rutin kullanımı için daha fazla kanıta ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir.

Trombolitik tedavi ise sadece, akut koroner sendrom, serebrovasküler olay veya ilk etapta DMAH verilmiş ancak hemodinamiyi bozan pulmoner embolide önerilmektedir. Gebelik, trombolitik tedavi için kontrendikasyon değildir.

Tüm bu antikoagülasyon ve fibrinolitik çabaları sonucunda kanama ortaya çıkabilmektedir. Özellikle majör kanama, COVID-19 hastalarında ek mortaliteye sebep olabilecek bir durumdur. Kılavuzumuzda, majör kanama, kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olması ve/veya kalp tepe atımının 110/dakikadan fazla olması olarak tanımlanmıştır. Kanamalı hastada trombositlerin 50000/uL'nin üzerinde tutulması önerilmektedir. Bu hastada PT 3 saniye ve APTT 5 saniye ve daha uzunsa 15-25 mL/kg'dan taze donmuş plazma infüzyonu önerilmektedir. Bu infüzyon 6-8 saatte tekrarlanabilir. Fibrinojen düzeyi 150 mg/dL'nin altında ise 4 ünite taze donmuş plazma veya 1U/10 kg kriyopresipitat veya 3-4 gram fibrinojen verilebilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromlu hastalarda ise majör kanama gelişmedikçe kan ürünü verilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, COVID-19'da antikoagülan ve antiagregan tedaviler her bakımdan hayati rol oynamaktadır. Özellikle DMAH, hem antiinflamatuvar hem de primer ve sekonder hemostaz üzerine yararlı etkileri ile COVID-19'da ön plana çıkmaktadır. Hemen hemen tüm durumlarda DMAH ilk seçenektir. Ciddi hastalıkta veya yüksek D-dimer seviyelerinde tedavi dozunda olmalıdır. D-dimer ciddi bir takip aracı olarak kendini göstermiştir, yüksekliği mortalite ile direkt olarak ilişkilidir. Aspirin ve diğer antiagreganların durumu tartışmalıdır, yeni randomize çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Direkt etkili oral antikoagülanlarda

**Tablo 2** COVID-19'lu hastada DMAH ile profilaksi dozları

Tromboemboli Riski	Düşük	Yüksek (aktif kanser, immobile, D-dimer>2 kat)
Rivaroxaban	31-39 gün	45 gün
Betriaxaban	35-42 gün	45 gün
Enoksaparin	14-30 gün	45 gün
Aspirin	30 gün	----

ilaç-ilaç etkileşimi ve kanama riski vardır, ayrıca anti-dot bulunmaması ciddi bir problem olarak göze çarpmaktadır.

## Kaynaklar

- 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(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
- Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target - A Perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(6):807-811. doi: 10.2174/187153032066200427112902. PMID: 32338224.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456-1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32264791; PMCID: PMC7188049.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149. PMID: 32677459; PMCID: PMC7370334.
- 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. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- Xu JF, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Research Square*. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-18340/v1
- Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620936772. doi: 10.1177/1076029620936772. PMID: 32726134; PMCID: PMC7391435.
- 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;18(6):1421-1424.
- 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 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
- 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. PMID: 32268022; PMCID: PMC7161262.
- Ho FK, Man KKS, Toschner M, Celis-Morales C, Wong ICK, Sattar Net al. COVID-19 infection and subsequent thromboembolism: A self-controlled case series analysis of a population cohort: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21251043>
- Fox SE, Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown QJ, et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: the first autopsy series from New Orleans. *Chemrxiv Pre Print*. 2020.
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13. PMID: 32402155; PMCID: PMC7240771.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
- Nazy I, Jevtic SD, Moore JC, Huynh A, Smith JW, Kelton JG, et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2021 Feb 27. doi: 10.1111/jth.15283. Epub ahead of print. PMID: 33639037.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149. PMID: 32677459; PMCID: PMC7370334.
- Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Ex Med* 2018;11(02):414-422
- Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. 2020 Aug;40(3):264-269. doi: 10.1055/a-1178-3551. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32498097; PMCID: PMC7416221.
- 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 Jul;18(7):1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869. Epub 2020 May 27. PMID: 32320517; PMCID: PMC7264774.
- Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520. PMID: 32492712; PMCID: PMC7378457.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020

- Aug;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32369666; PMCID: PMC7497052.
27. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020 Jul;120(7):1004-1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152. Epub 2020 May 30. PMID: 32473596; PMCID: PMC7516364.
  28. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019 Jun;94(6):697-709. doi: 10.1002/ajh.25475. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30916798.
  29. Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, Páramo JA, Martínez Virto A, Quintana-Díaz M. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications. *Transfus Med.* 2019 Aug;29(4):268-274. doi: 10.1111/tme.12621. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31347218.
  30. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20352166.
  31. Dou H, Song A, Jia S, Zhang L. Heparinoids Danaparoid and Sulodexide as clinically used drugs. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:55-74. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.005. Epub 2019 Mar 21. PMID: 31030761.
  32. Burgess JK, Chong BH. The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol.* 1997 Apr;58(4):279-85. doi: 10.1111/j.1600-0609.1997.tb01667.x. PMID: 9186540.
  33. Hagiwara S, Iwasaka H, Hidaka S, Hishiyama S, Noguchi T. Danaparoid sodium inhibits systemic inflammation and prevents endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Crit Care.* 2008;12(2):R43. doi: 10.1186/cc6851. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18380908; PMCID: PMC2447588.
  34. Juschten J, Tuinman PR, Juffermans NP, Dixon B, Levi M, Schultze MJ. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients-an updated systematic review of preclinical and clinical studies. *Ann Transl Med.* 2017 Nov;5(22):444. doi: 10.21037/atm.2017.08.23. PMID: 29264361; PMCID: PMC5721225.
  35. Whyte CS, 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 Jul;18(7):1548-1555. doi: 10.1111/jth.14872. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32329246; PMCID: PMC7264738.
  36. Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest.* 2006 Dec;116(12):3211-9. doi: 10.1172/JCI29499. PMID: 17143330; PMCID: PMC1679711.
  37. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3450-61. doi: 10.1172/JCI38432. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19809160; PMCID: PMC2769181.
  38. Wang L, Li H, Gu X, Wang Z, Liu S, Chen L. Effect of Antiplatelet Therapy on Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 May 16;11(5):e0154754. doi: 10.1371/journal.pone.0154754. PMID: 27182704; PMCID: PMC4868259.
  39. Boyle AJ, Di Gangi S, Hamid Ul, Mottram LJ, McNamee L, White G, et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Crit Care.* 2015 Mar 23;19(1):109. doi: 10.1186/s13054-015-0846-4. PMID: 25887566; PMCID: PMC4371625.
  40. Chen W, Janz DR, Bastarache JA, May AK, O'Neal HR Jr, Bernard GR, et al. Prehospital aspirin use is associated with reduced risk of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients: a propensity-adjusted analysis. *Crit Care Med.* 2015 Apr;43(4):801-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000789. PMID: 25559436; PMCID: PMC4359645.
  41. Panka BA, de Grooth HJ, Spoelstra-de Man AM, Looney MR, Tuinman PR. Prevention or Treatment of ARDS With Aspirin: A Review of Preclinical Models and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Shock.* 2017 Jan;47(1):13-21. doi: 10.1097/SHK.0000000000000745. PMID: 27984533; PMCID: PMC5175412.
  42. Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, et al. Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department: The LIPS-A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jun 14;315(22):2406-14. doi: 10.1001/jama.2016.6330. Erratum in: *JAMA.* 2016 Sep 13;316(10):1116. PMID: 27179988; PMCID: PMC5450939.
  43. Osborne TF, Veigulis ZP, Arreola DM, Mahajan SM, Rössli E, Curtin CM. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. *PLoS One.* 2021 Feb 11;16(2):e0246825. doi: 10.1371/journal.pone.0246825. PMID: 33571280; PMCID: PMC7877611.
  44. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021 Jan 21. doi: 10.1002/ajh.26102. Epub ahead of print. PMID: 33476420.
  45. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesth Analg.* 2020 Oct 21. doi: 10.1213/ANE.00000000000005292. Epub ahead of print. PMID: 33093359.
  46. Sahai A, Bhandari R, Kouponova M, Freedman J, Godwin M, McIntyre T, et al. SARS-CoV-2 Receptors are Expressed on Human Platelets and the Effect of Aspirin on Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *Res Sq [Preprint].* 2020 Dec 23;rs.3.rs-119031. doi: 10.21203/rs.3.rs-119031/v1. PMID: 33398263; PMCID: PMC7781327.
  47. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021 Mar 1;142:158-159. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.073. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33417877; PMCID: PMC7834714.
  48. Tonew E, Indulen MK, Dzeguze DR. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol.* 1982 May;26(3):125-9. PMID: 6127012.
  49. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1205-1215. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32318327; PMCID: PMC7169892.
  50. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 10, Issue 7, 2020, pages 1205-1215, ISSN 2211-3835, https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008.*
  51. Gross AK, Dunn SP, Feola DJ, Martin CA, Charnigo R, Li Z, et al. Clopidogrel treatment and the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Feb;35(2):147-54. doi: 10.1007/s11239-012-0833-4. PMID: 23124575; PMCID: PMC3732820.
  52. Storey RF, James SK, Siegbahn A, Varenhorst C, Held C, Ycas J, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets.* 2014;25(7):517-25. doi: 10.3109/09537104.2013.842965. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24127651; PMCID: PMC4220996.

53. Sexton TR, Zhang G, Macaulay TE, Callahan LA, Charnigo R, Vsevolozhskaya OA, et al. Ticagrelor Reduces Thrombo-inflammatory Markers in Patients With Pneumonia. *JACC Basic Transl Sci.* 2018 Aug 28;3(4):435-449. doi: 10.1016/j.jac-bts.2018.05.005. PMID: 30175268; PMCID: PMC6115703.
54. Aungraheeta R, Conibear A, Butler M, Kelly E, Nylander S, Mumford A, et al. Inverse agonism at the P2Y<sub>12</sub> receptor and ENT1 transporter blockade contribute to platelet inhibition by ticagrelor. *Blood.* 2016 Dec 8;128(23):2717-2728. doi: 10.1182/blood-2016-03-707844. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27694321; PMCID: PMC5161012.
55. Lancellotti P, Musumeci L, Jacques N, Servais L, Goffin E, Piroette B, et al. Antibacterial Activity of Ticagrelor in Conventional Antiplatelet Dosages Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. *JAMA Cardiol.* 2019 Jun 1;4(6):596-599. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1189. PMID: 31066863; PMCID: PMC6506905.
56. Watson RA, Johnson DM, Dharia RN, Merli GJ, Doherty JU. Anti-coagulant and anti-platelet therapy in the COVID-19 patient: a best practices quality initiative across a large health system. *Hosp Pract (1995).* 2020 Oct;48(4):169-179. doi: 10.1080/21548331.2020.1772639. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32429774; PMCID: PMC7441801.
57. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30883055.
58. Szerlip M, Anwaruddin S, Aronow HD, Cohen MG, Daniels MJ, Dehghani P, et al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Sep 1;96(3):586-597. doi: 10.1002/ccd.28887. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32212409.
59. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 15;76(11):1375-1384. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.039. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330544; PMCID: PMC7173829.
60. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 23;64(24):e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017. Epub 2014 Sep 23. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 23;64(24):2713-4. Dosage error in article text. PMID: 25260718.
61. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24251359.
62. TC. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi- Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi 07.11.2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>
63. The Remap-cap, Activ-4a, and Attacc Investigators. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with covid-19 – preliminary report. *Medrxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749>