

COVID-19 İlişkili Koagülopati ve Yönetimi

COVID-19 Associated Coagulopathy and Management

Hülya YILMAZ¹ , Pervin TOPÇUOĞLU¹ 

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

COVID-19, ilk olarak Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde meydana gelen belli oranda pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome), hatta ölümle sonuçlanabilen viral bir hastalık olarak bildirilmiştir. Akciğerlere olan tropizmine ilaveten COVID-19 hastalarında hiperkoagülabilité sıklıkla mevcuttur, venöz veya arteriyel tromboembolizm gibi trombotik komplikasyonlar, bu hastalarda artmış ölüm insidansı ile ilişkilendirilmiştir. COVID-19 ilişkili koagülopatiden endotel hasarı, staz ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının üç komponenti de sorumlu tutulmuştur. SARS-CoV-2'nin direkt endotel hücrelerini enfekte ederek endotel hasarına sebep olduğu ARDS ve organ yetersizliği tablolarından sorumlu tutulmuştur. COVID-19'lu hastada hastalığın ağırlığını izlemeye ve hangi hastanın yatırılarak izleneceğine karar verilmesinde D-dimer, PZ, trombosit sayımı ve fibrinojenin düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir. COVID-19'daki koagülopati paterni, trombosit sayısının genellikle azaldığı sepsisten ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi sebebi ile PZ ve aPTZ'de uzama ve kanamaya eğilimin görüldüğü YDIP'dan farklıdır. İmmün sistemin aşırı aktivasyonu sonucu prokoagülan bir ortam oluşur. Aşırı immün aktivasyon sonucu birçok organ sisteminde tromboz gelişmesi durumunda multiorgan yetmezliği tablosu gelişebilir ve özellikle pulmoner küçük damarlarda tromboz gelişimi hastada ARDS gelişmesine neden olup ölüm ile sonuçlanabilir. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılması gereken tüm hastalarda (kritik olmayan hastalar dahil) profilaktik doz DMAH önerilmektedir. Bütün hastalar erken antikoagülasyon açısından değerlendirilmelidir. Özellikle yüksek fibrinojen düzeyleri varlığında kontraendikasyon yoksa, hasta profiklaksi için gerekenden daha yüksek dozlarda AFH veya DMAH ile antikoagülasyon açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Koagülopati

ABSTRACT

COVID-19 was first reported in China, in the city of Wuhan as a viral disease that can cause pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) or even death in a certain percentage of the affected individuals. In addition to the tropism of the virus to the lung tissue, hypercoagulability is often present in COVID-19 patients. Thromboembolism in the arterial or the venous systems is related to increased incidence of death in these patients. All three components of Virchow Triad which includes damage to the endothel cells, stasis and hypercoagulability were held responsible of coagulopathy related to COVID-19. Direct invasion of endothelial cells by SARS-COV-2 thus endothelial damage was held responsible for ARDS and organ failures. In COVID-19 patients the levels of d-dimer, prothrombin time (PT) platelet count and fibrinogen levels are important in aspects of assessing the severity of the disease and making the decision of hospitalizing the patients. The pattern of coagulopathy in COVID-19 patients is different from sepsis in which the platelet counts usually decreases or from DIC in which the PT and aPTT prolongs due to depletion of coagulation factors. The hyper-activation of immune system causes a procogulant environment. Excess immune activation can cause thrombosis in multiple organ systems leading to multi-organ failure and can cause ARDS especially if the

Makale atfı: Yılmaz H, Topçuoğlu P. COVID-19 ilişkili koagülopati ve yönetimi. LLM Dergi 2020;4(4):55-60.

Yazışma Adresi

Dr. Hülya YILMAZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 13.11.2020 - **Kabul:** 29.01.2021

E-posta: md.hulya.yilmaz@gmail.com

thrombus are occurred in small pulmonary vessels. If there isn't any contraindication, prophylaxys with Low molecular weight heparin (LMWH) is recommended in all hospitalized COVID-19 patients including non-critical patients. All patients should be assessed for early anticoagulation and in the presence of high fibrinogen levels, for doses of LMWH or un-fractioned heparin higher than that required for prophylaxy unless there is no contrindication.

Key Words: COVID-19; Coagulopathy

GİRİŞ

COVID-19, ilk olarak Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde meydana gelen belli oranda pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome), hatta ölümlü sonuçlanabilen viral bir hastalık olarak bildirilmiştir (1). Dünya Sağlık Örgütü, virüsün şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu hastalığı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımladı. (2) SARS benzeri virüsler ile bulunan benzerliği sebebi ile viral vektörün yarasalar olduğu düşünülmektedir (2,3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) şu ana kadar yaklaşık 46 milyon vaka ve 1 milyonun üzerinde ölümlü sonuçlandığını rapor etmiştir (4).

COVID-19 İlişkili Koagülopati Patogenezi

SARS-CoV2, tercihen solunum epitelini hedef alıyor gibi görünmektedir, ancak ACE2 (angiotensin converting enzyme-2) reseptörüne bağlanarak birçok hücreyi enfekte edebilir (1,5). Yeni başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı, tat bozukluğu, diyare gibi semptomlardan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS: systemic inflammatuar response syndrome), ARDS, çoklu-organ yetersizliği, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) ve şok gibi ciddi hastalık tablolarına ilerleyebilir. Akciğerlere olan tropizmine ilaveten COVID-19 hastalarında hiperkoagülabilité sıklıkla mevcuttur, venöz veya arteriyel tromboembolizm gibi trombotik komplikasyonlar, bu hastalarda artmış ölüm insidansı ile ilişkilendirilmiştir (6-8).

SARS-CoV-2 virüsü kendine özgü prokoagülan etkilere sahip değildir, hastalarda görülen pıhtılaşma testi anormallikleri, büyük olasılıkla aşırı artmış inflamatuvar yanıtın bir sonucudur. COVID-19 da baskın koagülasyon bozukluğu hiperkoagülabilitédir kısaca tromboza yatkınlıktır, kanama sık değildir. Bu durum bazı uzmanlar tarafından tromboinflamasyon veya COVID-19 ile ilişkili koagülopati (CAC: COVID-19-associated coagulopathy) olarak adlandırılmıştır (9).

CAC altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak endotel hasarı, staz ve hiperkoagülabilitéden oluşan Virchow triadının üç komponenti de sorumlu tutulmuştur. SARS-CoV-2'nin direkt endotel hücrelerini enfekte ederek endotel hasarına sebep olduğu ARDS ve organ yetersizliği tablolarından sorumlu tutulmuştur (10-12). Yapılan bazı çalışmalarda ölen

veya ölmekte olan nötrofillerden salınan nötrofil ekstraselüler tuzakların (NET) tromboz patogenezinde rol aldığını göstermiştir (13,14). Şiddetli COVID-19 hastalarında dolaşımda faktör 8, fibrinojen düzeylerinde artış, hücrelerden salınan protrombotik mikropartiküller, NET formasyonunda ve viskozitede artış görülmüştür (15-18).

COVID-19'da Koagülasyon Parametreleri ve Takibi

COVID-19 ile ilişkili anormal koagülasyon parametrelerinin ilk kanıtı, Çin'den gelen yayınlarda ortaya çıkmıştır. Wuhan kentinde hastaneye yatırılan ilk 99 hastanın, %6'sında uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), %5'inde uzamış protrombin zamanı (PZ), %36'sında yüksek D-dimer düzeyleri saptanmıştır. Trombositopeni sadece %12 hastada saptanmış, ancak 5 hastada eşlik eden diğer enfeksiyonlar (1 bakteriyel, 4 mantar) ve 4 hastada septik şok gelişmiştir (19). Wuhan'daki bir hastanede bildirilen 138 hastayı içeren başka bir çalışmada ise, PZ'de hafif uzamalar ve normal aPTZ düzeyi saptanmış iken, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek D-dimer düzeyleri ($p < 0.001$; YBÜ hastalarında D-dimer: 414 mg/L [191-1324] ve 166 [101-285] $p < 0.001$; YBÜ hastalarında D-dimer: 414 mg/L [191-1324] ve 166 [101-285]) rapor edilmiştir (20).

Tang ve arkadaşları, 183 COVID-19 tanılı hastayı başvurdan 14. güne kadar D-dimer, PZ, aPTZ, fibrinojen ve antitrombin dahil olmak üzere koagülasyon parametrelerinin eksiksiz olarak değerlendirdiği çalışmalarında, ölen 21 hastadan 15'inde Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH:International Society on Thrombosis and Haemostasis) kriterlerine göre hastaneye kabulün ortanca 4. gününde (1-12 gün) belirgin YDİP saptanmıştır; taburcu edilen 78 hastadan yalnızca bir olguda YDİP gözlemlenmişlerdir (6).

Kısaca yukarıdaki verilere ilaveten ISTH ara rehberi ve septik koagülopati ile ilgili yayınlanmış çalışmalardan edinilen bilgilere dayanarak, COVID-19'lu hastada hastalığın ağırlığını izlemeye özellikle D-dimer, PZ, trombosit sayımı ve fibrinojenin düzeylerinin takibi önerilmektedir. Bu parametreler hastaneye yatırılması gereken COVID-19 hastalarında prognozun belirlenmesinde önemlidir (21-23).

COVID-19'da Koagülopati ve Mortalite

Wuhan kentinden iki hastaneden analiz edilen toplam 191 hastanın %28 (n= 54) inde ölüm bildirilmiştir (24). Ölen hastaların 54'ü sepsis kriterini saptandığı ve %50'sinde

PZ'de 3 saniye veya aPTZ'de 5 saniyelik bir uzama olarak tanımlanan koagülopati kanıtı vardı. Bu hastaların yarısında ikincil enfeksiyonlar da vardı, ancak YDİP değerlendirilmedi. Tüm değişkenler için 171 hastadan oluşan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, ileri yaş (OR: 1,10, 95% CI 1.03-1.17, p= 0.0043), yüksek SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score; 5.65; dağılım aralığı: 2.61–12.23; p< 0.0001) ve başvuruda > 1.0 mg/mL bir D-dimer seviyesi (OR: 18.42; dağılım aralığı: 2.64-128.55; p= 0.0033) artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (24).

Ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren 449 hastayı içeren bir çalışmada (ağır olgu; solunum dakika sayısı> 30, oda havası oksijen saturasyonu <%93, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg olarak tanımlanmıştır), 99 hasta (%22) en az 7 gün venöz tromboembolizm (VTE) açısından profilaktik antikoagülan almıştır. Doksan dört hasta günde 40 ila 60 mg enoksaparin ile tedavi edilmiş iken; 5 hasta günde 10.000 ila 15.000 U anfraksiyone heparin (AFH) ile tedavi edilmiştir (14). Genel olarak heparin tedavisi alan ve almayan hastalar arasında 28 günlük ölüm oranında bir fark görülmemiştir. Buna rağmen, sepsisin neden olduğu koagülopati (SIC: Sepsis-induced Coagulopathy) kriterlerine göre sınıflandırmada, SIC skoru <4 (%40.0'a karşı %64.2; p= 0.029) olan grupta, SIC skoru <4 olanlar ile karşılaştırıldığında (%29.0'a karşı %22.6; p= 0.419) heparin ile tedavi edilen hastalarda daha düşük ölüm oranları tespit edilmiştir (14). D-dimer düzeyi 3.0 mg/mL'yi aşan hastalar profilaktik heparin dozları ile tedavi edildiğinde ölüm oranlarında %20'lik bir azalma gözlemlenmiştir (%32.8'e karşı %52.4; p= 0.017). Bu çalışmada D-dimer değeri normalin üst sınırının altı katı olan hastaların yüksek oranda ağır vakalardan oluştuğu bildirilmiştir. (446'nın 161'i; %35.9) (25).

COVID-19 ve Venöz Tromboemboli (VTE)

Hollanda'da YBÜ'nde yatırılmış 184 kanıtlanmış COVID-19 pnömonisi olan hastanın incelendiği bir çalışmada, makalenin yayımlandığı tarihte olguların 23'ünün öldüğü (%13), 22'sinin sağ olarak taburcu edildiği (%12) ve 139'unun (%76) ise halen YBÜ'de yatmakta olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların tamamı en az standart dozlarda tromboprofilaksi almıştır. Tromboz sıklığı %31 (95% CI 20-41) iken, bunların %27'si VTE (pulmoner BT anjiyografi ve/veya ultrasonografi ile kanıtli) ve %3.7'si arteriyel tromboz olduğu saptanmıştır. Pulmoner emboli en sık görülen trombotik komplikasyon olarak bildirilmiştir (n= 25, %81) (7).

COVID-19 tanılı hastalara bilateral alt ekstremitte doppler ultrasonografisi ile rutin tarama yapıldığı iki küçük çalışmada (n= 34 ve n= 26) derin ven trombozu (DVT) oranları (%65 ve %69) daha yüksek olarak bildirilmektedir (28,29). Bazı hastalarda DVT'nin profilaktik antikoagülasyon uygulanmasına rağmen geliştiği gözlemlenmiştir. Geniş çaplı randomize çalışmaların yokluğunda bile COVID-19 sebebi

ile YBÜ'nde yatan hastalarda profilaksiye rağmen tromboz saptanması antikoagülanı yüksek profilaktik dozlara doğru artırmayı kuvvetle düşündürmektedir (7,8,26).

Fransa'da iki büyük merkezde yapılan prospektif bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sebebi ile ARDS gelişen hastalar (n= 150) ile başka sebeplerle ARDS gelişen hastalar (n= 145) tromboembolik olaylar açısından karşılaştırılmıştır. COVID-19 tanılı hastaların 64'ünde çoğunluğu pulmoner emboli (%16.7) olmak üzere, klinik olarak anlamlı trombotik komplikasyon tespit edilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi alan 28/29 hastada (%96.6) diyaliz devresinde pıhtı ve ECMO (ekstrakorporal membran oksijenizasyonu) desteği alan 12 hastanın 2'sinde 3 trombotik olay saptanmıştır. COVID-19 olmayan ARDS hastaları (n= 145) ile karşılaştırıldığında, COVID-19 tanılı ARDS hastalarının (n= 77) özellikle pulmoner emboli (%11.7'ye karşı %2.1, p< 0.008) olmak üzere önemli ölçüde daha fazla trombotik komplikasyon geliştirdiğini doğrulandı (26).

COVID-19 ve VTE Tanısı

COVID-19 tanılı hastalarda VTE tanısını koymak zor olabilir, tromboz riskinin en çok arttığı YBÜ'nde yatan hastalarda, hastanın genel durumunun stabil olmaması, genelde yüzüstü pozisyonda olmaları ve sağlık çalışanlarının enfekte olma risk sebebi ile pulmoner BT anjiyografi gibi görüntülemeler yapılamayabilir. D-dimer düzeylerinin hastalık sebebi ile yüksek olabilmesi, direkt tromboz ile ilişkilendirmeyi zorlaştırabilir. Ancak tipik DVT semptomları, bilinen solunum patolojileriyle orantısız hipoksemi veya akut açıklanamayan sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu durumlarında trombotik komplikasyonlardan şüphelenilmelidir, nadir durumlarda yatak başı EKO ile sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu gösterilebilir ve alt ekstremitte doppler ultrasonografi ile DVT saptanabilir (27,28).

COVID-19 ve Arteriyel Tromboz

COVID-19 hastalarında venöz trombozların yanısıra arteriyel trombozlar da görülebilir ve artan ölüm sıklığı ile ilişkilendirilmektedir. COVID-19 hastası olan 3334 kişiyi (bu hastaların 829'u YBÜ'de takip edilmiştir) içeren en büyük çalışmada olguların %1.6'sında serebrovasküler olay ve %8.9'unda miyokardiyal enfarktüs bildirmiştir (29). Arteriyel tromboz için risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı öyküsü, başvuru sırasında D-dimer düzeyinin > 230 ng/mL olması gibi bulgular bildirilmiştir.

COVID-19'lu Erişkin Hastalarda Koagülopati Tedavisi

ISTH ara dönem rehberine göre herhangi bir kontrendikasyon yoksa, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılması gereken tüm hastalarda (kritik olmayan hastalar dahil) profilaktik doz DMAH önermiştir. Aktif kanama, trombositopeni, heparin ilişkili trombositopeni (HİT) gibi

bir durum olmadıkça günde tek doz DMAH ya da günde iki kez profilaktik AFH tedavisini önermiştir(21) ISTH'nin ara rehberine yanıt olarak 4 Nisanda yayınlanan bir makalede AFH kullanımının daha ön plana çıkarılması gerektiği yorumu öne sürmüştü ve aşağıdaki gerekçeler sunulmuştur (30):

1. Hastaneye yatan COVID-19 tanılı hastalar yaygın mikrotrombüs sebebi ile çoklu organ yetersizliği tablosu ile kaybedilmektedir. Bu sebeple hafif orta vakalarda profilaktik doz heparin yeterli olsa da ağır vakalarda terapötik dozda antikoagülasyon yapılmalıdır.
2. Yıllardır yüksek fibrinojen düzeylerinin heparinin etkinliğini azalttığı bilinmektedir. Bu bilgi, ciddi COVID-19 tanılı hastalarda yüksek fibrinojen düzeylerinin antikoagülasyonun etkinliğini azalttığı endişesini uyandırmaktadır. Bu sebeple antikoagülasyonun terapötik etkinliğinin izlenmesi önerilir (anti faktör Xa düzeyi ile).
3. Ölümün çoğunlukla pulmoner vasküler yatakta yaygın mikrotrombüs sebebi ile olduğu düşünülünce, kritik olgularda çoklu organ yetmezliğine gitmeden erken dönemde yoğun bir antikoagülasyon ile hastaların kötüleşmesi engellenebilir.
4. Böbrek yetmezliği durumunda AFH kullanmak, DMAH kullanmaktan daha uygun bir seçenektir.
5. DMAH altında emboli gelişen hastalarda AFH kullanılması, trombolitik tedaviden daha uygun bir seçenektir. AFH daha kısa etki süresinin olması ve antidotunun olması sebebi ile gelişebilecek kanama durumunda etkisinin düzeltilmesi daha kolaydır.
6. Koronavirüs enfeksiyonunun in vitro mürin modelleri, endojen heparan sülfatın, konakçı hücreye viral girişe yardımcı olduğu ve AFH uygulanmasının, viral enfektiviteyi azaltmak ve potansiyel olarak viral klirensi artırma işlevi gördüğünü gösterir (31).

Türkiye'de COVID-19'lu Erişkin Hastalarda Koagülopati İzlem ve Tedavisi

Ülkemizde, en son 3 Kasım 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 (32):

1. Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati araştırılmalıdır. Tanı konulması ile birlikte 100/mg/gün aspirin verilmesinin akciğer hasarı ilerlemesinde azalma olduğunu bildiren çalışmalar olması sebebi ile önerilmiştir. İzlemede trombosit, PT, aPTZ, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri görülmelidir. Aşağıdaki değerlerin saptanması durumunda hasta yatırılarak tedavi edilmelidir;

- a. Trombosit <100.000/ μ L
- b. PZ'de 3 sn uzama
- c. aPTZ'de 5 sn uzama
- d. Fibrinojen <200 mg/dL
- e. D-Dimer'de 2-3 kat artış olması (eşik değer net değildir).

2. Tüm COVID-19 hastalarına kontraendikasyon olmadığı sürece heparin ile tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Profilaksi için daha nadir trombositopeni yapması ve seyrek enjeksiyon gerektirmesi sebebi ile DMAH önerilir.
3. Ağır dereceli olmayan COVID-19 tanılı hastalarda tromboz profilaksisi:
 - a. Kreatin klirensi (KKr) >30 mL/dak ise ve BMI <40/kg/m²: Enoksaparin 40 mg/gün, BMI >40/kg/m²: Enoksaparin 40 mg günde iki kez cilt altı uygulanmalıdır.
 - b. KKr< 30 mL/dak ise DMAH önerilmez. AFH 5000 Ü, 2 x 1 veya 3 x 1 cilt altı uygulanmalıdır.
4. Ağır dereceli COVID-19 tanılı hastalarda tromboz profilaksisi:
 - a. Kreatin klirensi (KKr) >30 mL/dak ise enoksaparin: 40 mg 12 saatte bir veya AFH 7500 Ü 8 saatte bir cilt altı uygulanmalı.
5. İzlem yapılabilir ise anti-Xa ile yapılması önerilir.
6. D-Dimer yüksekliği (>2 kat) venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagülan profilaksi uygulanmalıdır.
2. Tedavi dozunda antikoagülasyonda DMAH tercih edilmelidir (akut böbrek yetersizliği veya KKr <15-30mL/dak ise AFH önerilir) ve sadece aşağıdaki durumlarda önerilmektedir:
 - a. Tromboembolik komplikasyon saptanması
 - b. Yüksek olasılıklı tromboembolik komplikasyon düşünüldüğünde (ani ciddi solunum sıkıntısı durumunda pulmoner emboli düşünülmesi) görüntüleme yapılamasa da,
 - c. Standart antikoagülasyona rağmen tekrarlayan kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının (örn: diyaliz ve ECMO devreleri) tromboz durumunda orta veya tedavi dozunda antikoagülasyon önerilir.
3. Dipiridamol, in vitro çalışmalarda viral replikasyonu azalttığı ve antiinflamatuvar/antiagregan etkilerinin

Hastaneden çıkışta antikoagülasyon profilaksi süresi (32):

Düşük tromboembolizm riski

- Rivaroksaban 31-39 gün
- Betrixaban 35-42 gün
- Enoxaparin 14-30 gün
- Aspirin* (*bazı gruplarda önerilmemektedir)

Yüksek tromboembolizm riski (D-dimer > 2x, hareketsiz, aktif kanseri var)

- Rivaroksaban 45 gün
- Betrixaban 45 gün
- Enoxaparin 45 gün

olması sebebi ile 2 x 75 mg olarak hastalığın erken döneminde önerilmektedir.

4. Trombolitik tedavi; ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve hemodinamik bozulmaya yol açan masif pulmoner emboli dışında önerilmemektedir.
5. Daha önceden heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve HİT ilişkili tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagülan profilaksi fondoparinix ile yapılmalıdır.
6. Antikoagülan profilaksi trombosit $<25 \times 10^9/L$ veya fibrinojen $<0.5 \text{ g/L}$ ise durdurulmalıdır. Tedavi amaçlı antikoagülasyon ise trombosit $<30-50 \times 10^9/L$ veya fibrinojen $<1 \text{ g/L}$ ise durdurulmalıdır.

Ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında da trombotik olaylar gözlenmektedir. Acil servise başvuran ve pulmoner BT-Anjiyografi için sevk edilen COVID-19 pnömonili 72 poliklinik hastasının değerlendirildiği bir çalışmada 13 (yüzde 18) hastada pulmoner emboli (PE) tespit edilmiştir (33).

Ayaktan başvuran hastalarda rutin koagülasyon parametrelerinin tetkiki önerilmez. Ancak sağlık bakanlığı taburcu olan hastalarda evde antikoagülan kullanımı için aşağıdaki algoritmayı geliştirmiştir (32).

SONUÇ

COVID-19'daki koagülopati paterni, trombosit sayısının genellikle azaldığı sepsisten ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi sebebi ile PZ ve aPTZ'de uzama ve kanamaya eğilimin görüldüğü YDİP'dan farklıdır. İmmün sistemin aşırı aktivasyonu sonucu prokoagülan bir ortam oluşur. Bir çok organ sisteminde tromboz gelişmesi durumunda multi-organ yetmezliği tablosu gelişebilir ve özellikle pulmoner küçük damarlarda tromboz gelişimi hastada ARDS gelişmesine neden olup ölüm ile sonuçlanabilir. Hastalarda kontraendikasyon bulunmadığı sürece erken antikoagülasyon ve yüksek fibrinojen düzeyleri de göz önünde bu-

lundurularak, hastalar profilaktik dozlardan daha yüksek doz AFH veya DMAH ile antikoagülasyon açısından değerlendirilmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarın çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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. *Int Care Med* 2020;46(4):586-90.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579(7798):265-9.
4. World Health Organization (WHO). COVID-19. WHO. Available from: <https://covid19.who.int>
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-74.
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-7.
7. Klok FA, Kruij 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;191:145-7.
8. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MC, et al. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1995-2002.
9. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1559-61.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Rev Immun* 2020;1-3.
11. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation* 2020;142(17):1609-11.

12. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41(32):3038-44.
13. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Am Soc Hematol* 2020;136(10):1169-79.
14. Hidalgo A. A NET-thrombosis axis in COVID-19. *J Am Soc Hematol* 2020;136(10):1118-9.
15. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 18(7):1738-42.
16. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1747-51.
17. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet* 2020; 395(10239):1758-9.
18. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: a plasmin paradox. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2118-22.
19. 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;395(10223):507-13.
20. 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;323(11):1061-9.
21. 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 Thrombosis and Haemost* 2020;18(5):1023-6.
22. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2012;129(5):e177-e84.
23. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009;145(1):24-33.
24. 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;(395)10229:1054-62.
25. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9.
26. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Int Care Med* 2020;1-10.
27. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost* 2020(4):439-45.
28. Bikkeli 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: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950-73.
29. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA* 2020;324(8):799-801.
30. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):2060-3.
31. De Haan CA, Li Z, Te Lintelo E, Bosch BJ, Haijema BJ, Rottier PJ. Murine coronavirus with an extended host range uses heparan sulfate as an entry receptor. *J Virol* 2005;79(22):14451-6.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 2 Kasım 2020, Ankara.
33. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol* 2020;1.