



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)
ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR
TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ
YÖNETİMİ

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. Sağlık Bakanlığı
2 Kasım 2020, Ankara



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)

ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR
TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ
YÖNETİMİ

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
2 Kasım 2020

SON GÜNCELLEME İLE NELER DEĞİŞTİ?

1. COVID-19 SEYRİNDE GELİŞEN HİPERİNFLAMATUVAR YANITIN TEDAVİSİNE
YÖNELİK ÖNERİLER 5
2. COVID-19 SEYRİNDE KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ11

İÇİNDEKİLER

SON GÜNCELLEME İLE NELER DEĞİŞTİ?	2
TABLolar.....	4
1. COVID-19 SEYRİNDE GELİŞEN HİPERİNFLAMATUAR YANITIN TEDAVİSİNE YÖNELİK ÖNERİLER	5
1.1. Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması.....	5
1.2. COVID-19 İlişkili Hiperinflamatuvar Yanıtın Tedavisinde Glukokortikoidler... 7	
1.3. MAS Tedavisinde Antisitokin İlaçlar.....	7
1.3.1 Tosilizumab	7
<i>Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması.....</i>	8
<i>Tosilizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Takip.....</i>	8
1.3.2 Anakinra	9
1.4. MAS Tedavisinde Diğer İlaçlar.....	9
2. COVID-19 SEYRİNDE KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ.....	11
KAYNAKLAR.....	17

TABLolar

Tablo 1. COVID-19 seyrinde izlenmesi gerekli koagulopati belirteçlerinde hastaneye yatış gerektiren sonuçlar	11
Tablo 2. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması için ISTH Kriteri ; > 5 puan aşıkâr DIC olduğunu gösterir	17

1. COVID-19 SEYRİNDE GELİŞEN HİPERİNFLAMATUVAR YANITIN TEDAVİSİNE YÖNELİK ÖNERİLER

COVID-19 seyrinde virüs enfeksiyonuna karşı gelişen inflamasyon yanıtın hastalıkla ilişkili olumsuz sonuçlara katkıda bulunduğu görülmüş ve gerekli olduğunda doğru zamanda, doğru dozlarda verilen anti-inflamatuvar tedavilerin sağkalımı arttırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı anlaşılmıştır.

COVID-19 hastalığına bağlı artmış inflamatuvar yanıt gelişen hastaların bir kısmında, özellikle enfeksiyonun ilk haftasından sonra makrofaj aktivasyon sendromu ya da sitokin fırtınası tabloları ile uyumlu bir durum gelişebilmektedir. Virüse karşı gelişen inflamatuvar yanıtın çok daha abartılı ve kontrolsüz olmasıyla ortaya çıkan bu durumun erken tanı ve etkin tedavisi ARDS ve multi-organ yetersizliği başta olmak üzere ölümcül komplikasyonların gelişmesini engelleyebilmektedir.

Farklı nedenlerle gelişebilen ARDS ve sepsis tablolarının seyrinde glukokortikoidlerin ve anti-sitokin tedavilerinin yararlı olabileceğine dair kesin bir veri bulunmamakta ve bu ilaçlar rutin tedavide kullanılmamaktadır. ARDS tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar ile sağkalımı arttırdığı gösterilen tek uygulama da akciğer koruyucu mekanik ventilasyondur. Sepsis genel olarak immünsüpresif bir durum olarak kabul edilmektedir ve seyrinde hasta kayıpları çoğunlukla nozokomial ve fırsatçı enfeksiyonlar nedeni ile olmaktadır.

Ancak farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde immün yanıtta farklılıklar olabileceği ve bazı hastalarda hiperinflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile edinsel (sekonder) hemofagositik lenfositosis (sHLH) bulgularının gelişebildiği bilinmektedir. Sepsis hastalarında yapılan tedavi çalışmalarının alt grup incelemelerinde de, eşlik eden MAS bulguları olan hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabildiği görülmüştür.

1.1. Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması

COVID-19 hastalarının bir kısmında MAS tablosu ile uyumlu bulgular gelişebildiği bilinse de, bu hastaların sıklığı ve tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle glukokortikoid ve anti-sitokin tedavilerden yararlanabilecek hasta grubunun doğru ve vaktinde tanımlanması, etkili ve güvenli bir tedavi planlanması açısından önem taşımaktadır.

Bugüne kadar bildirilen vaka serileri ve gözlemler, COVID-19 hastalarında görülen MAS bulgularının kalıtsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına genel olarak benzerlik gösterse de, altta yatan nedenlerin ve bireysel

faktörlerin farklılığına bağlı olarak bütün MAS/HLH bulguların gelişmeyebileceği ve diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya da kriterlerin, COVID-19 ilişkili tabloyu tanımlamada her zaman yardımcı olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

- » MAS tanısı koyarken, bir kez yapılan ölçüme dayanan kesitsel değerlendirmelerden kaçınılmalıdır. Klinik ve laboratuvar bulgularının ardışık değerlendirmelerin yapılması sonucu, saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimler takip edilmeli ve tedavi kararı buna göre verilmelidir.
- » Tedaviye rağmen MAS geliştiğini göstermede yardımcı bulgular aşağıda tanımlanmıştır:
 - » Devam eden dirençli ateş
 - » Devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP
 - » Normalin üst sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin değerleri ($> 700 \mu\text{g/L}$)
 - » D-dimer yüksekliği
 - » Lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili
 - » Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma
- » Diğer nedenlerle gelişen MAS tablolarından farklı olarak hipofibrinojenemi geç dönemde görülebilir.
- » Trigliserid artışı ve organomegali ise COVID-19 hastalarında saptanmayabilir.
- » Eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığına negatif kalan kültürler ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması gereklidir.
- » Özellikle sepsis sırasında prokalsitonin yüksekliğine eşlik eden artmış ferritin ve D-dimer değerlerinin yanıltıcı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması ve prokalsitonin değerlerinin normal bulunması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşımaktadır.

MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur ve vakitlice tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak ve endotel hasarını önlemek çok daha güç ya da imkânsız hale gelebilmektedir. MAS tanısının doğrulanması konusunda romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalı ve tanı konan hastalara en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır.

1.2. COVID-19 ilişkili Hiperinflamatuvar Yanıtın Tedavisinde Glukokortikoidler

Pandeminin erken dönemlerinde glukokortikoidlerden mümkün olduğunca kaçınılması ve ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda prednizolon eşdeğeri dozda kullanılması, dirençli şok ve ARDS geliştiğinde ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmekte idi.

Bugün için randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlere girmiştir.

- » Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon 10 gün kadar kullanılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak daha yüksek dozda glukokortikoid verilmesine karar verilebilir.
- » Bu verilere dayanarak, glukokortikoidler virüse bağlı artmış inflamasyon yanıtının kontrolü yanı sıra, MAS tablosu gelişen hastalarda da, tedavinin erken dönemlerinde ilk tercih olarak seçilebilirler. Deksametazon 6mg/gün ya da eşdeğer dozda glukokortikoid tedavisine yeterli yanıt alınamayan durumlarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak daha yüksek dozların verilmesine karar verilebilir.
- » Glukokortikoid ilaçlara yanıt alınamadığında ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS tablolarında anti-sitokin ilaçlar tercih edilebilir.

1.3. MAS Tedavisinde Antisitokin İlaçlar

COVID-19 ilişkili MAS tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid tedavilere yeterli yanıt alınamadığında, gerekli formlar doldurularak yapılacak endikasyon dışı ilaç talebi ile tosilizumab ya da anakinra tedavilerinin kullanılması mümkün olabilir.

1.3.1 Tosilizumab

Açık çalışma ve retrospektif hasta verilerine dayansa da, tosilizumabın COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Halen hem tosilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinra ilacının ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkililiği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır.

Bugün için, MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan

ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisi ilk tercih edilen anti-sitokin tedavi olmaktadır. Tosilizumab ilacı 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir.

Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınmakla beraber, hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması konusunda çekimser kalınmalı ve mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile yapılacak konsültasyon ile ve alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Tosilizumab gebelik, nötropeni ($<500/mm^3$), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C enfeksiyonları, allerji ve hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir.

Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması

Steril 100 ml izotonik sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisinden, aseptik koşullar altında hasta için hesaplanan tosilizumab konsantrasyonuna eşit hacimde sıvı (200 mg için 10 ml, 400 mg için 20 ml ve 800 mg için 40 ml) çekilir. Uygulanacak miktarda tosilizumab konsantresi flakondan çekilir ve 100 mL'lik infüzyon torbasına eklenir. Infüzyon torbasındaki sonsıvı hacmi 100 mL olmalıdır. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklendirmeden karıştırılır. İntravenöz olarak bir saat içerisinde uygulanır.

Tosilizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Takip

Tosilizumab tedavisi sonrasında, ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden, akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum amiloid A proteini ya da dikkatle değerlendirilir ise IL-6 düzeyi gibi) kullanılmalıdır. Tosilizumab IL-6 reseptörüne bağlanarak etkinlik gösteren bir antikordur. Bununla birlikte tosilizumab uygulanan hastalarda serum IL-6 düzeyi bir süre yüksek kalabilir. Yeterli düzeyde tosilizumab varlığında, reseptörler bloke edilmiş olduğundan dolaşımdaki IL-6 biyolojik etkinlik gösteremez ve klinik yanıtı bağımsız olarak serum CRP düzeyi düşer.

Tedaviye yanıt olduğunda ferritin değerlerindeki düşmenin hızlı olmayacağı bilinmelidir ve bir süre değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak

değerlendirilmemelidir. Ayrıca, tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulguları (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) yanı sıra mutlaka hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları da dikkate alınmalıdır.

Anti-sitokin tedavi alan hastalarda, sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tanı için kan ve diğer olası bölgelerden alınan kültürler ile birlikte prokalsitonin gibi ek incelemelerden yararlanılmalıdır.

1.3.2 Anakinra

MAS bulguları gelişen hastalarda, temin edilebildiğinde anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti, Kineret 100 mg hazır enjektör) tedavisi de güvenli bir seçenektir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Ciddi MAS bulguları olan hastaların ancak yüksek doz İV uygulamalara yanıt verebildiği gözlenmiştir.

Yanıt alınan hastalarda günlük doz tedricen düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir.

Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir.

1.4. MAS Tedavisinde Diğer İlaçlar

Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu MAS bulguları varlığında Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de kullanılabilir. IVIg tedavisi de, Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) toplam doz 2 g/kg olacak şekilde 2 gün içinde (1 g/kg/gün) ya da 5 gün içerisinde (0.4 g/kg/gün) verilebilir.

Sepsis tablosu ve MAS bulguları ile birlikte gelişen pıhtılaşma bozuklukları ve özellikle disemine intravasküler koagülopati bulguları açısından yakın takip ve tedavi planının yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler sadece yukarıda tanımlanan MAS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen COVID-19 hastalarında, kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Tedavi zamanı ve dozlarını belirlemede gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalıdır.

Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen ama MAS bulguları olmayan COVID-19 pnömonili hastalar için bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır ve bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

2. COVID-19 SEYRİNDE KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ

COVID-19 hastalığının seyrinde çeşitli mekanizmalarla venöz ve arteriyel tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir.

Mümkün tromboza yol açan mekanizmalar şimdilik üç etki mekanizması ile toplanabilir.

1. Virusun ACE2'e bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı ilişkili
2. Sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu)
3. Hareketsizlik/ hastanede yatış ilişkili hastalarda gelişen staz ilişkili

ÖNERİ 1: KOGULOPATİ ARAŞTIRILMASI

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati araştırılmalıdır (Tablo 1).

Tanı konulması ile birlikte 100mg/gün aspirin verilmesi ile hastalığın akciğer hasarı ilerlemesinde azalma olduğunu bildiren çalışma olmakla birlikte doğrulaması yapılmamıştır.

Tablo 1. COVID-19 seyrinde izlenmesi gerekli koagülopati belirteçlerinde hastaneye yatış gerektiren sonuçlar

(Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği – Ara Rehberi (ISTH-IG))

Laboratuvar istemi	Anlamlı sonuç
Trombosit	<100.000/μl
PT	3 saniye uzama
aPTT	5 saniye uzama
Fibrinojen	<200mg/dl
D-Dimer	X 2 - 3 kat artışı (eşik değer net değildir)

D-Dimer yüksekliği: COVID-19'lu hastalarda bir koagülopati belirtisi olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tedavi yönlendirilemediğini belirtmiştir.

D-dimer normalden > 2 kat yüksek ise hastada tromboembolik olay riski yüksektir ve antikoagulan profilaksi 45 güne uzatılmalıdır.

Çok yüksek D-dimer seviyesi: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği Bilimsel

ve Standardizasyon Komitesi (Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SCC-ISTH), hastanede yatan hastalarda (normalin >6 kat (ULN)) ilave sınıflama gerekmele birlikte trombotik hadise geliştiği habercisi olarak ileri sürmüştür ve kötü seyir belirtici olduğunu bildirmiştir.

ÖNERİ 2: TROMBOZ PROFİLAKSİSİ VE TEDAVİSİ

Tüm hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni (<25-30.000/ μ l) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır.

Profilakside önerilen tedavi: DMAH (enoksaparin)

Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) standart heparine tercih edilerek önerilmektedir. Çünkü DMAH daha nadir trombositopeni yapar ve daha seyrek injeksiyon gerektirir (DMAH 1x1, standart heparin 3x1).

Profilakside oral antikoagulan rutin önerilmemektedir. Çünkü ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer işlev kusuru ile farmakodinamik etkilenmesi, uzun yarı ömür, maliyet, ve etkisinin geri döndürülmesi için gerekli etken maddelerin her hastanede bulunmaması gerekçe olarak gösterilmektedir.

ENOKSAPARİN 40MG: 4000 anti-Xa IU/O.4ML

HEPARİN 25000u/5ML

Ağır dereceli olmayan COVID-19

BMI <40kg/m²: Enoksaparin 40mg/gün sc

BMI > 40/kg/m² Enoksaparin 40mg 2x1 sc

CrCl < 30ml/dak. : Enoksaparin kullanılması önerilmez.

Standat heparin önerilir. 5000 U sc 2x1 veya 3 x1

Ağır dereceli COVID-19:

CrCl> 30 ml/dak enoxaparin 40 mg 2x1sc, veya standart heparin 7500 U/; 3x1 (öneri ACF'e ait)

İzlem yapılabiliyor ise **anti-Xa ile önerilir.**

D-Dimer yüksekliğinde (> 2 kat normal yükseklik) venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagulan profilaksi önerilmiştir.

ÖNERİ 3: TEDAVİ DOZUNDA ANTİKOAGULASYON

Tedavi dozunda antikoagulasyon sadece aşağıdaki durumlarda önerilmektedir.

1. Tromboembolik bir komplikasyon saptanması
2. Çok yüksek olasılıkla tromboembolik komplikasyon durumu var ancak görüntüleme yapılamadığından net ortaya konulamaması; örn. ani ciddi solunum sıkıntısı gelişen olgularda pulmoner emboli düşünülmesi
3. Standart antikoagulasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda standart dozda orta doza veya tedavi dozunda antikoagulasyon önerilmektedir. Örneğin DMAH dozunu %25 veya %30 artırılması önerilmektedir.

Tercih edilen ürün DMAH'dır.

Akut böbrek yetersizliği veya CrCl <15–30 mL/dak: standart heparin önerilir.

1. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar ile DMAH'in etkileşimi bulunmamaktadır;
2. Standart heparine göre daha seyrek enjeksiyon gerektirir, etkili antikoagulan etkisi için sürece gereksinim yoktur.
3. Oral antikoagulan tedavilerinde izlem olmaması avantaj sayılsa bile organ işlev kusuru varlığında sakıncalıdır.

Orta – düşük ve orta – yüksek risk tanımında pulmoner emboli başlangıçta antikoagulasyon ile tedavi edilmelidir. Fibrinolitik tedavi öncelikli seçilmemelidir.

Klinik çalışmalar yayınlanana kadar profilaksi amaçlı tedavi dozunda antikoagulasyon verilmemelidir.

DIPRIDAMOL in vitro SARS-CoV-2 replikasyonunu azaltmasını gösteren çalışmalar olduğundan antiviral yük azaltma ve antiagregan antiinflamatuvar etki amaçlı 2x75mg tablet formu hastalığın erken döneminde /inflamasyon döneminde kullanılabilir. Klinik çalışmalarda ilk 14 gün kullanılmıştır, hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

ASPIRİN: COVID-19 hastalarında 100mg verilmesinin hastalığın akciğer hasarı yapıcı etkisini azalttığını ileri süren kontrol grubu olmayan çalışmalar mevcut ancak bunların doğrulanması gerekmektedir.

ÖNERİ 4: TROMBOLİTİK TEDAVİ

Aşağıdaki kanıtlı durumlar dışında önerilmemektedir.

Fibrinolitik tedavinin uygun görüldüğü durumlar;

1. EKG'de ST elevasyonu ile miyokard infarktüsü
2. Akut iskemik inme
3. Hemodinami bozulmasına (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya obstruktif şok kliniği) yol açan massif pulmoner emboli

Ama literatürde klinik çalışma dışında fibrinolitik tedavi kullanılmasını destekleyecek veya karşı olabilecek yeterli veri bulunmamaktadır. Gebe kadınlarda sadece akut yaşamı tehdit eden hemodinami bozulmasına yol açan pulmoner embolide trombolitik tedavi uygun görülmektedir.

DAHA ÖNCEDEN VENÖZ TROMBOZ ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA ANTİKOAGULAN VERİLME DOZU

Venöz tromboz zamanı	
>90 gün	Heparin korumasında değişiklik yapılmaz
≤90 gün	Heparin koruması tedavi dozunda yapılır

DAHA ÖNCEDEN HEPARİN İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ (HIT) VE HIT İLİŞKİLİ TROMBOZ ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA ANTİKOAGULAN PROFİLAKSİSİ

DMAH yerine fondaparinux önerilir.	
FONDAPARİNÜX: seçici Faktör Xa inhibitörü 2.5 mg/0.5 ml 7.5 mg/0.6 m	
CrCl ≥: 50ml/dak	Fondaparinux 2.5 mg SC 1x1
CrCl <50 - >30ml/dak	Fondaparinux 1.25 mg SC 1x1
CrCl < 30ml/dak	Fondaparinux önerilmez

DAHA ÖNCEDEN ATRİYAL FİBRİLASYON, PROSTETİK KALP KAPAĞI NEDENİ İLE ORAL ANTİKOAGULAN KULLANILMAKTA OLAN HASTALARDA PROFİLAKSİ

COVID-19 risk durumu	İlaç etkileşimi yok	İlaç etkileşimi var
Düşük risk durumu	Oral antikoagulan değiştirilmez	DMAH'e geçilir
Yüksek risk durumu	DMAH'e geçilir	

ORAL ANTİKOAGULAN KULLANILMAKTA OLAN HASTALARDA PROFİLAKSİ

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Standart doz	2.5mg po 2x1	10mg po 1x1	110mg po 2x1
CrCl	Doz ayarı gerekmez	<30ml/dk veya böb. işlevleri stabil değilse önerilmez	<30ml/dk veya böb. işlevleri stabil değilse önerilmez
İlaç etkileşimi	Çok fazla	Çok fazla	Çok fazla

ÖNERİ 5: ANTİKOAGULASYONUN SONLANDIRILMASI

Farklı derneklerde farklı öneriler mevcuttur.

Eşik rakam öneren derneklere göre antikoagulasyonun durdurulması;

1. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (International Society on Thrombosis and Haemostasis -ISTH): Profilaktik antikoagulasyon trombosit $< 25 \times 10^9/L$ durdurulmalıdır.
2. Amerikan Hematoloji Derneği (American Society of Hematology -ASH): Profilaktik antikoagulasyon trombosit $< 25 \times 10^9/L$ veya fibrinogen $< 0.5 g/L$ durdurulmalıdır.

Tedavi amaçlı antikoagulasyon trombosit $< 30-50 \times 10^9/L$ veya fibrinogen $< 1.0 g/L$ durdurulmalıdır.

ÖNERİ 6: MEKANİK TROMBOPROFİLAKSİNİN YERİ

Farmakolojik profilaksinin kontrendike olduğu durumlarda önerilmektedir.

Ancak ağır hastalarda sıklıkla karşı olacak bir durum yok ise mekanik tromboprofilaksi (aralıklı pnömonik basınçlı cihazlar) ve farmakolojik profilaksinin birlikte yapılması önerilmektedir.

Pnömotik basınç uygulaması	Hareket edemeyen her hastada aralıklı pnömotik basınç uygulaması faydalı olacaktır. Trombosit sayısı $< 25-30.000/\mu l$ olan hastalarda mekanik tromboprofilaksi önerilir.
-----------------------------------	--

ÖNERİ 7: ANTİKOAGULASYON SÜRESİ

Hastaneden çıkışta antikoagulasyon profilaksi: Venöz tromboemboli riski yüksek ve kanama riski düşük hastalarda hastaneden çıkışta antikoagulasyon profilaksi

(rivaroxaban, betrixaban ve enoxaparin) önerilmektedir.

Hastaneden çıkışta antikoagulasyon profilaksi süresi:

Tromboembolizm riski	Düşük	Yüksek (D-dimer >X 2, hareketsiz, aktif kanseri var)
Rivaroxaban	31-39 gün	45 gün
Betrixaban	35-42 gün	45 gün
Enoxaparin	14 - 30 gün	45 gün
Aspirin* (*bazı gruplarda önerilmemektedir)	30 gün	

ÖNERİ 8: ANTİKOAGULASYON ETKİLİLİK İZLEMİ

DMAH kullanılan hastalar: Rutin bir izlem önerilmemektedir. Ancak ağır böbrek yetersizliği olan hasta grubunda öneren kılavuz vardır. Anti-Xa düzeyine göre doz ayarı önerilmemektedir.

Standart heparin kullanılan hastalar: Başlangıç aPTT uzun hastalarda özellikle olmak üzere anti-Xa düzey izlemi (hedef 0.3-0.7 IU/mL) önerilmektedir.

ÖNERİ 9: KANAMA KONTROLÜ

Majör kanamalı hastada kan ürünü replasmanı

1. **Trombosit transfüzyonu:** Trombositopeni >50.000/μl tutulmalıdır. 1 aferez ünitesi veya 4'lü 1 - 2 havuz ünitesi kullanılır.
2. **Taze donmuş plazma:** Kanama ve PT (3sn) ve/veya aPTT uzaması (5 sn) durumunda taze donmuş plazma 15 - 25ml/kg yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şekilde verilir.
3. **Hipofibrinojenemi (< 150mg/dl):** 4 ünite taze donmuş plazma veya 1Ü/10kg kriyopresipitat, veya 3-4gram fibrinojen verilebilir.

Antithrombin veya rekombinant trombomodulin verilmesi henüz kanıta dayalı değildir.

ÖNERİ 10: YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMASI (DIC)

Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) (Tablo 2) sağ kalan hastalarda oldukça nadir iken (%0.4) hayatını kaybetmiş hastalarda %21 sıklığında bildirilmiştir.

Serum fibrinojen düzeyinde azalma sıklıkla 7. günden itibaren gözlenmektedir.

DIC gelişmiş hastalarda kan ürünü verilme endikasyonu: majör kanama gelişmesidir. Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça yapılmamalıdır.

Majör kanama kan basıncının < 90mm Hg ve/veya kalp tepe atımının > 110 /dakika olması olarak tanımlanır.

Tablo 2. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması için ISTH Kriteri ; > 5 puan aşık DIC olduğunu gösterir.

Trombosit x 10 ⁹ /L	≥100	Puan 0
	50 - <100.	Puan +1
	< 50	Puan +2
D- dimer /fibrin yıkım ürünleri artışı	Yok	Puan 0
	Orta derece artış	Puan +2
	Şiddetli artış	Puan +3
PT uzamış	< 3 saniye	Puan 0
	3 - < 6 saniye	Puan +1
	≥ 6 saniye	Puan +2
Fibrinojeng/L	> 1	Puan 0
	< 1	Puan +1

KAYNAKLAR

1. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0407/>: Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)
2. Mourad JJ, Levy BI. Nature Reviews Cardiology 2020. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19
3. Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. Thrombosis Journal 2018; 16 (20) 1-14
4. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-

gdl-951.pdf

5. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao & Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARSCoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections* 2020, 9(1): 727-732
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 epublished
7. 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 epublished
8. <https://covidprotocols.org/protocols/09-hematology#thrombotic-disease>
9. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020 February
10. Zhou F, Yu T, Du R 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), 1054-1062
11. Liu X, Li Z, Liu S et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction.
12. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027557v1>
13. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JACC* 2020
14. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>
15. <https://www.werfen.com/benelux/en/isth-interim-guidance-recognition-and-management-coagulopathy-covid>
16. <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>
17. <https://academy.isth.org/isth/2020/covid-19/290506/jecko.thachil.isth.interim.guidance.on.recognition.and.management.of.html?f=menu%3D8%2Abrowseby>

