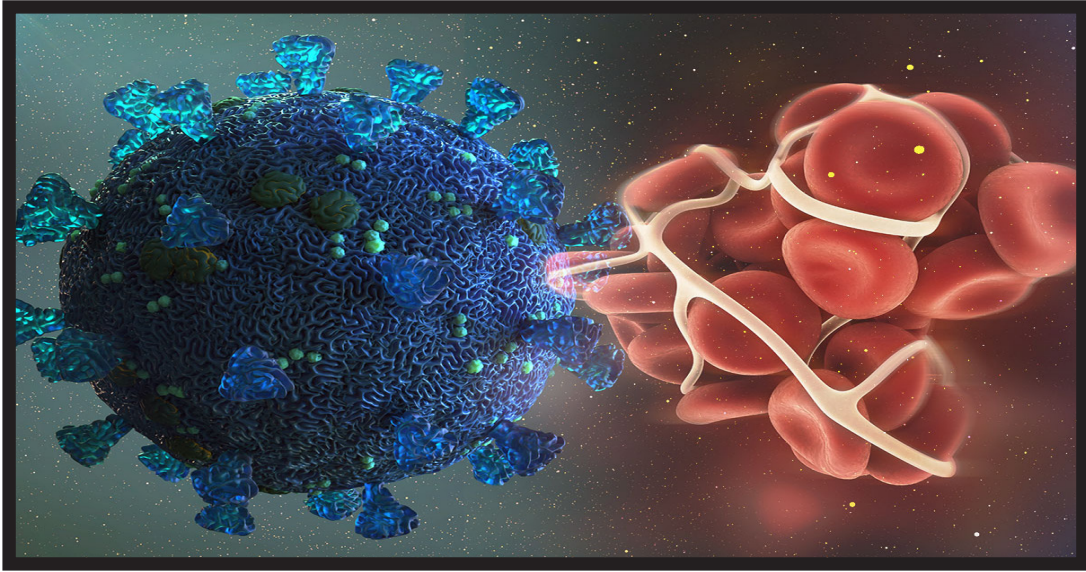




TÜRK TORAKS DERNEĞİ

COVID-19 ve TROMBOZ İLİŞKİSİ

Makale Özetleri



Klinik Sorunlar Çalışma Grubu

Haziran-2020

Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi

COVID-19 ve Tromboz İlişkisi Makale Özetleri

Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi,
COVID-19 pandemisi sırasında Türk Toraks Derneği Merkez Yönetim Kurulu'nun
koordinasyonunda
ilgili Çalışma Grupları ve Görev Grupları tarafından hazırlanan,
ayrıca konuyla ilgili üyelerinin katkı sunduğu,
dizgisinin dernek tarafından yapıldığı e-kitaplardan oluşmaktadır.

Türk Toraks Derneği, bu e-kitaplarla üyelerine ve meslektaşlarına
bilimsel yazında yer almış makalelerin özetlenerek bir arada sunulmasını,
konuyla ilgili sorulara yanıtlar verilmesini,
pandemi boyunca ele aldığı konuların ve etkinliklerin aktarılmasını, kayıtlanmasını amaçlamaktadır.

TTD MYK Toraks Kitapları Koordinatörü
Prof. Dr. Oya İtil
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Türk Toraks Derneği
Turan Güneş Bulvarı, No. 175/19
Oran, Ankara
T. 0312 490 40 50
F. 0312 490 41 42
toraks@toraks.org.tr
www.toraks.org.tr

Sunuş

Değerli okurlarımız,

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu olarak, COVID-19 pandemisi sırasında çalışma konularımızdan biri Venöz Tromboemboli konusunun öne çıkması, son dönemde mortalite ile ilişkisinin sıklıkla vurgulanması ve konuyla ilgili çok fazla soru, bununla ilişkili olarak da bilimsel makalelerde bu sorulara yanıt arama çabası olması üzerine sizlere seçilmiş makalelerin özetlerini ulaştırmayı amaçladık. Nisan Ayı içinde yayınlanan makaleleri ele aldık.

Yoğun çalışma temposunda, hele de çok miktarda makalenin konuyla ilgili bilgi eksiklikleri nedeniyle çok hızlı yayınlanması sonucu güncel bilimsel literatürü izlemekte zorluklar yaşanabilmektedir. Pandeminin en çok öne çıkardığı duygulardan biri olarak “dayanışma”, tam da bu noktada bizim çalışmalarımızın temelini oluşturdu.

Bu kitapçıkta derlediğimiz makale özetlerinin hem günlük pratiğinize hem de bilimsel çalışmalarınıza ışık tutacağını umuyoruz. Yine de dönemin bilimsel yayıncılık niteliği nedeniyle, sorgulayıcı bilimsel okur yazarlığa her zaman olduğundan daha fazla gereksinim duyulmakta olduğunu aklımızda bulundurmalıyız. Tarafsızlık, sınanabilirlik, tekrarlanabilirlik ve yanlışılanabilirlik ilkeleri bilimsel bakışın değerlendirme ölçütleri olarak değerlerini sürdürmektedir.

En yakın zamanda bilimsel yazına bizlerin katkılarını da sizlerle paylaşabilmek dileğimizle...

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu

Katkı Sunanlar

Klinik Sorunlar Çalışma Grubu Yürütme Kurulu:

Oğuz Uzun (Başkan)	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Züleyha Bingöl (Sekreter)	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Göksel Altınışik	Pamukkale Üniversitesi Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Gülfer Okumuş	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Zeynep Pınar Önen	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Eylem Sercan Özgür	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Şermin Börekçi	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD

Klinik Sorunlar Çalışma Grubu Üyeleri:

İlknur Başıyigit	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Serhat Erol	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD
Serap Argun Barış	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Aylin Pıhtılı	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Tibel Tuna	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Yusuf Taha Güllü	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
Süreyya Yılmaz	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD

1. Yoğun bakım ünitelerindeki kritik COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonların insidansı	6
2. Anormal koagülasyon parametreleri yeni koronavirüs pnömonisi olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir	8
3. Koagülopatisi olan şiddetli COVID-19 hastalığı olanlarda antikoagülan tedavi mortalitede azalma ile ilişkilidir	10
4. Antikoagülan tedavi altındaki COVID-19 hastalarında yüksek tromboembolik olay insidansı	11
5. İtalya Milan'da akademik bir hastanede yatan COVID-19 hastalarında arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyonlar	12
6. Yoğun bakımda COVID-19 ile yüzleşme: Vasküler disfonksiyon, tromboz ve kontrolsüz inflamasyon	13
7. Ağır yeni koronavirüs pnömonisi olan hastalarda venöz tromboembolizm prevalansı	16
8. COVID-19 hastalarında pulmoner emboli: Artmış prevalans farkındalığı	19
9. COVID-19 ile ilişkili ARDS hastalarında prokoagülan patern	20
10. Yoğun bakım ünitelerindeki COVID-19 hastalarında hiperkoagülopati	22
11. Tromboelastografi bulgularının ve hemostazın diğer parametrelerinin raporu	24
12. COVID-19 ve hemostaz: İtalyan Tromboz ve Hemostaz Derneğ'nin durum raporu (SİSET)	25
13. Pulmoner BT anjiyo ile saptanan COVID-19 pnömonisi ile ilişkili akut pulmoner emboli	27
14. COVID-19'un hematolojik bulguları ve komplikasyonları	33
15. COVID-19 olgularında BT anjiyografideki akut pulmoner embolinin D-dimer ilişkisi	34
16. Şiddetli proksimal akut pulmoner emboli ve COVID-19: Dikkat	36
17. Akut pulmoner emboli ve sağ kalp yetmezliği ile komplike olmuş COVID-19	38
18. COVID-19 pandemi döneminde süpheli venöz tromboemboli hastalarının pratik tanı ve tedavisi	42
19. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili venöz tromboemboliden korunma ve tedavi: rehberlerden önceki durum raporu	45
20. COVID-19'a eşlik eden koagülopatilerle ilgili ISTH rehberi	46
21. COVID-19'da tromboembolik komplikasyonların teşhisi, önlenmesi ve tedavisi: Hollanda Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü Raporu	49
22. Hastaneden yatan COVID-19 hastalarında tromboproflaksi ve laboratuvar takip önerileri	50
23. COVID-19'da hemostazın laboratuvar monitorizasyonu	52
24. Antiviral tedavi alan ciddi COVID-19 hastalarında plazma direkt oral antikoagülan seviyelerinde artış: Cremona deneyimi	53
25. COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm ve kanama risk değerlendirmesi	57
26. COVID-19 ve trombotik veya tromboembolik hastalık: Korunma, antitrombotik tedavi ve takip	71
27. COVID-19 ile enfekte olan ve pulmoner emboli düşünülen olgularda D-dimer	72
28. COVID-19 ve akut pulmoner emboli	74
29. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan olgularda venöz tromboemboli insidansı	78
30. COVID-19 hastalarında otopsi bulguları ve venöz tromboembolizm	79
31. Ölümle sonuçlanan COVID-19 ve pulmoner arteriyel tromboz: prospektif, tek merkezden klinikopatolojik olgu serisi	

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonların insidansı

Çeviren: Dr. Züleyha Bingöl

Giriş: COVID-19, aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) nedeniyle venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıklara yatkınlık yaratmaktadır. Ancak trombotik komplikasyonların tanısının koyulması oldukça zordur. Bu nedenle COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyon insidansı net değildir. Yoğun bakım hastaları trombotik komplikasyonlar açısından en yüksek risk altındadır. Bu nedenle yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonların insidansını bilmek çok önemlidir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarındaki venöz tromboemboli ve arteriyel trombotik komplikasyonların insidansı araştırılmış.

Metod: Hollanda'da iki üniversite hastanesi ve bir eğitim hastanesindeki yoğun bakım ünitelerindeki tüm COVID-19 hastalarında ortaya çıkan akut pulmoner emboli, derin ven trombozu, iskemik inme, miyokard infarktüsü veya sistemik arteriyel emboli için kompozit insidans değerlendirmiş. Tanısal testler sadece trombotik komplikasyonlardan klinik olarak şüphelenilmesi durumunda uygulanmış. Trombotik olayların kümülatif insidansının yanı sıra venöz ve arteriyel trombotik komplikasyonların ayrı ayrı insidansı da hesaplanmış. Hastalar yoğun bakım ünitesine yatış tarihinden çalışmanın sonlandırıldığı 5 Nisan'a kadar veya taburculuk veya ölüm tarihine kadar takip edilmişler (hangisi önce gelirse).

Sonuçlar: Kanıtlanmış COVID-19 pnömonisi olan 184 yoğun bakım hastası incelenmiş. Bunlardan 23'ü ölmüş (%13), 22'si taburcu edilmiş (%12) ve 139'u (%76) çalışmanın sonlandırıldığı 5 Nisan 2020'de hala yoğun bakım ünitesindeymiş. Hasta başına gözlem süresi ortalama 7 gündü. Tüm hastalara en az standart dozlarda tromboprofilaksi verilmiş, ancak rejimler hastaneler arasında farklılık göstermiş ve dozlar zaman içerisinde artmış. Trombotik olayların kümülatif insidansı %31, BT anjiyo ve / veya ultrasonografi ile VTE tanısı %27 ve arteriyel trombotik olaylar %3.7 bulunmuş. PE en sık görülen trombotik komplikasyon idi (n=25, %81). Yaş (aHR yılda 1.05, % 95 CI 1.004-1.01) ve protrombin süresinin >3 saniye veya aPTT süresi > 5 saniye (aHR 4.1, % 95 CI 1.9-9.1) spontan uzaması trombotik komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiş. Sistemik tromboz profilaksisine rağmen, yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarındaki %31 trombotik komplikasyon insidansı oldukça yüksektir. Çalışmadaki hiçbir hasta DIC tanısı almamış.

Yazarların sonuçlarla ilgili yorumları; öncelikle hastaların büyük kısmı çalışma sonlandırıldığında hala yoğun bakımda yatmakta idi, bu sonuçlar gözlem dönemindeki konservatif bir tahmini temsil ediyor. Ayrıca, entübe olmuş sıkı izolasyon uygulanan hastalarda tanısal yöntemlerin yapılması oldukça zordur ve VTE'nin tanımlanması çok mümkün olmamaktadır. Bu hastalara VTE taraması yapılmış olsaydı, insidans daha da yüksek olabilirdi. Randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen çalışmanın bulguları ışığında, yoğun bakım ünitesine yatırılan COVID-19 hastalarına kesinlikle farmakolojik tromboz profilaksisi uygulanması önerilmiş ve hatta daha yüksek dozlarda profilaksi verilmesi önerilmiş (enoksaparin 40mg BID).

Yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonların belirtileri konusunda uyanık olmak erken tetkik yapıp antikoagülan tedavi vermek önemlidir.

Makale: Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Apr.

Table 1

Characteristics of included patients.

Age (Mean, standard deviation)	64 (12)
Male sex (number, %)	139 (76)
Body weight (mean, standard deviation)	87 (16)
Active cancer (number, %)	5 (2.7)
Coagulopathy during admission ^a (n, %)	70 (38)
Therapeutic anticoagulation at admission (n, %)	17 (9.2)
Renal replacement therapy during admission (n, %)	23 (13%)

^a Defined as: spontaneous prolongation of the prothrombin time (PT) > 3 s or activated partial thromboplastin time (APTT) > 5 s.

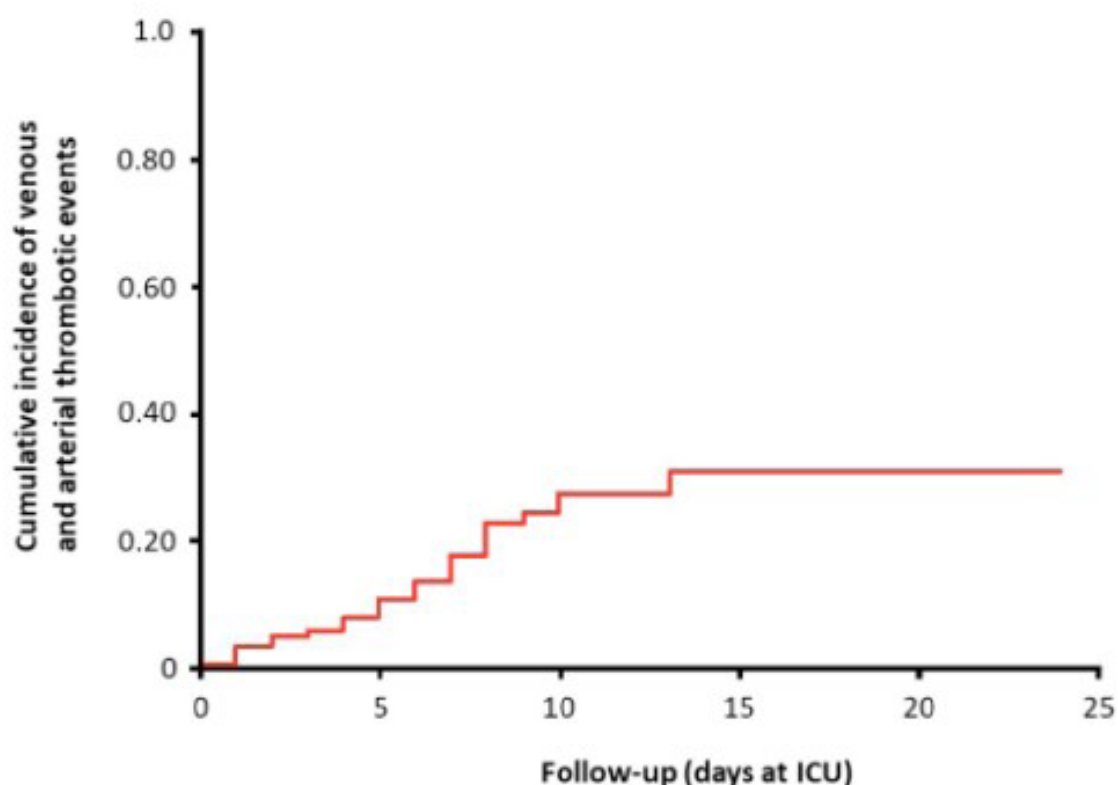
Thrombosis Research xxx (xxxx) xxx–xxx

Fig. 1. Cumulative incidence of venous and arterial thrombotic complications during the course of intensive care unit admission of patients with proven COVID-19 pneumonia.

Anormal koagülasyon parametreleri yeni koronovirüs pnömonisi olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir

Çeviren Dr. Oğuz Uzun

Bu çalışmada Wuhan bölgesinde Tongji hastanesinde yeni korona virüs pnömonisi (YKP) tanısı konan 183 ardışık hastada koagülasyon parametrelerinin yaşam süresi ile ilişkisi retrospektif olarak araştırılmıştır.

Hastaların 85'i kadın, 98'i erkek ve ortalama yaşları 54.1 (14-94) olarak raporlanmış. Hastaların 21'i (%11.5) tedavi sürecinde kaybedilmiştir. Ölen hastaların yaşayan hastalara göre D-dimer düzeyleri daha yüksek, fibrin yıkım ürünleri seviyesi daha fazla, PT ve PTT değerleri de anlamlı ($p<0.05$) olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Ölen hastaların %71.4'de yaşayan hastaların ise %0.6'sında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) kriterlerini taşıdığı tespit edilmiştir.

Ölümleri çoğunda DIC geliştiği vurgulanmıştır. Viral enfeksiyonlarda sepsis ve organ disfonksiyonu gelişebileceği söylenmektedir. DIC nedeni olarak da sepsis gelişmesi belirtilmiştir. Endotel hasarı, sitokin salınımı ve bunların sonucunda doku faktörü ve von Willebrand faktörün aktive olması ile DIC gelişimine yol açtığı vurgulanmıştır. YKP nedeni ile ölen hastaların geç evresinde fibrin ile ilişkili belirteçlerin (D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri) orta veya yüksek düzeyde artmış olması bu hastalarda yaygın bir koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve sekonder bir fibronolizis olayının geliştiğinin göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Sonuç: YKP' li hastalarda anormal koagülasyon parametreleri (D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri) kötü prognoz ile ilişkilidir.

Yorum: YKP fizyopatolojisinde koagülasyon sistemi, endotel hasarı ve embolik olayların tespiti başka yayınlarda da tespit edilmiş ve otopsi çalışmalarında da gösterilmiştir (Pulmonary and Cardiac Pathology in COVID-19: The First Autopsy Series from New Orleans. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>).

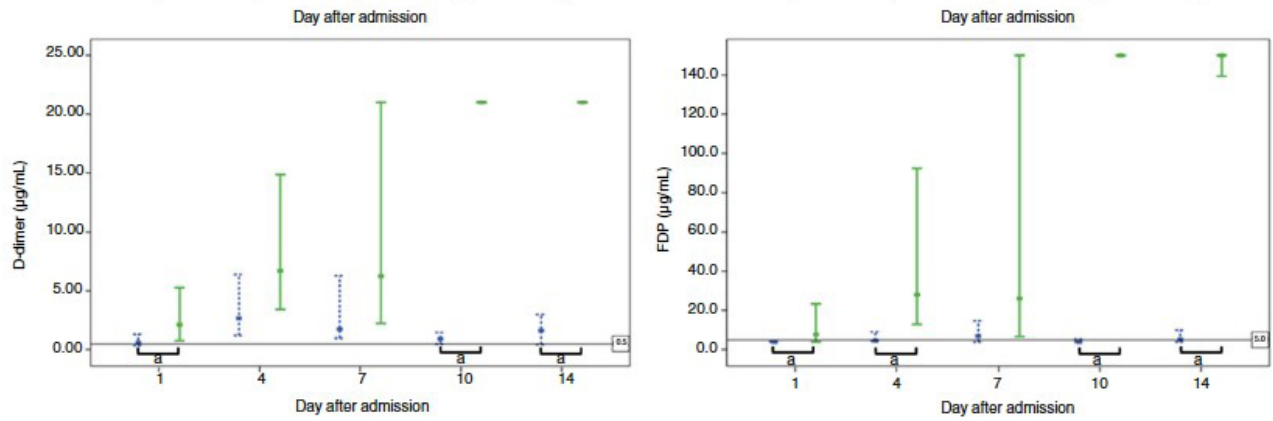
Bu yayın bu hasta grubunda prognozun daha kötü olduğunu göstermesi ile oldukça değerlidir. Bu nedenle YKP tanısı alan hastalarda D-Dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin bakılması uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bununla birlikte bu çalışmada hastaların kaçında gerçek trombotik olayın (akciğer veya başka bir organda) tespit edildiği, kaç hastaya heparin verilip kaçına verilmediği ve bu tedavinin prognoza bir etkisinin olup olmadığı konusu belirtilmemiştir.

Makale: NingTang, DengjuLi, XiongWang, Ziyong Sun. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;18:844–847.

TABLE 1 Coagulation parameters of NCP patients on admission

Parameters	Normal range	Total (n = 183)	Survivors (n = 162)	Non-survivors (n = 21)	P values
Age (years)		54.1 ± 16.2	52.4 ± 15.6	64.0 ± 20.7	<.001
Sex (male/female)		98/85	82/80	16/5	.035
With underlying diseases		75 (41.0%)	63 (38.9%)	12 (57.1%)	.156
On admission					
PT (sec)	11.5-14.5	13.7 (13.1-14.6)	13.6 (13.0-14.3)	15.5 (14.4-16.3)	<.001
APTT (sec)	29.0-42.0	41.6 (36.9-44.5)	41.2 (36.9-44.0)	44.8 (40.2-51.0)	.096
Fibrinogen (g/L)	2.0-4.0	4.55 (3.66-5.17)	4.51 (3.65-5.09)	5.16 (3.74-5.69)	.149
D-dimer (µg/mL)	<0.50	0.66 (0.38-1.50)	0.61 (0.35-1.29)	2.12 (0.77-5.27)	<.001
FDP (µg/mL)	<5.0	4.0 (4.0-4.9)	4.0 (4.0-4.3)	7.6 (4.0-23.4)	<.001
AT (%)	80-120	91 (83-97)	91 (84-97)	84 (78-90)	.096

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time; AT, antithrombin activity; FDP, fibrin degradation product; NCP, novel coronavirus pneumonia; PT, prothrombin time (PT).



D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin yatış sonrası seyri (mavi: yaşayan grup, yeşil: ölen hasta grubu)

Koagülopatisi olan şiddetli COVID-19 hastalığı olanlarda antikoagülan tedavi mortalitede azalma ile ilişkilidir

Çeviren Dr. Züleyha Bingöl

Tüm dünya için endişe verici olan şiddetli koronavirus hastalığı 2019'un (COVID-19) nispeten yüksek bir mortalitesi mevcuttur. Bazı uzman konsensuslar tarafından COVID-19'da yaygın damar içi pıhtılaşma ve venöz tromboembolizm riski öngörülerek heparin uygulaması önerilmiştir. Ancak heparin tedavisinin etkinliği ve geçerliliği sağlanmalıdır.

Bu çalışmada Tongji hastanesindeki ardışık şiddetli COVID-19 hastalarının pıhtılaşma sonuçları, kullandığı ilaçlar ve takip sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Şiddetli COVID-19; solunum dakika sayısı ≥ 30 /dk; istirahat $\text{SaO}_2 \leq 93$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg olarak belirlenmiştir. Heparin kullananlar ve kullanmayanlar arasında ve sepsise bağlı koagülopati (SIC) skoru veya D-dimer sonucuna göre belirlenen farklı koagülopati risk grupları 28 günlük mortalite açısından karşılaştırılmış. SIC skoru; trombosit sayısı, PT / INR değeri, SOFA skoru kullanılarak hesaplanmış ve metinde Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya ciddi COVID-19 olan 449 hasta dahil edilmiş, bunların 99'u 7 gün veya daha uzun süre heparin kullanmış (94'ü düşük molekül ağırlıklı heparin, DMAH40-60 mg enoksaparin/gün ve 5'i UFH 10000-15000U/gün). Çoklu değişken analizinde, 28 günlük ölüm oranı ile D-dimer, protrombin zamanı ve yaşın pozitif ve trombosit sayısının negatif ilişkili olduğu gösterilmiş. Heparin kullananlarla kullanmayanlar arasında 28 günlük mortalite açısından fark bulunmamış (%30.3'e vs %29.7, $p=0.910$). Ancak heparin kullanıcılarından SIC skoru 4 ve üzerinde olanlarda (%40.0 vs. %64.2, $p=0.029$) veya D-dimer > 6 kat yüksek olanlarda (%32.8 vs. %52.4, $p=0.017$) mortalite daha düşük bulunmuş.

Sonuç olarak; SIC skoru 4 ve üzerinde olan veya belirgin şekilde yükselmiş D-dimeri olan şiddetli COVID-19 hastalarında LMWH ile yapılan antikoagülan tedavinin daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Makale: 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 Mar 27

ISTH SIC skorlama sistemi

Parametre	Skor	Aralık
Trombosit sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	1	100-150
	2	<100
PT-INR	1	1,2-1,4
	2	>1,4
SOFA skor	1	1
	2	≥ 2
SIC için toplam skor	≥ 4	

SOFA: sequential organ failure assessment

Antikoagülan tedavi altındaki COVID-19 hastalarında yüksek tromboembolik olay insidansı

Çeviren Dr. Züleyha Bingöl

Coronavirus hastalığı (COVID-19) pandemisi yüksek yoğun bakım ünitesi yatış oranı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. COVID-19 hastalarında solunum yetmezliğinin yanı sıra, yüksek fibrinojen, D-dimer seviyeleri ve koagülopati yaygın görülmektedir. Konuyla ilgili yayınlanan çalışmalarda ve uzman görüşlerinde tüm COVID-19 hastalarına profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) verilmesi önerilmiştir. Ancak, bu konuda kanıtlar azdır ve şiddetli COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm (VTE) insidansını bildiren sadece 2 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde COVID-19 hastalarında %27 oranında VTE bildirmiştir, ancak VTE için sistematik değerlendirme yapılmamıştır. Sistematik değerlendirme yapılmış ancak tromboprofilaksi verilmemiş başka bir çalışmada, COVID-19 hastalarında VTE insidansı %25 bulunmuştur. Antikoagülan alan şiddetli COVID-19 hastalarında venöz tromboembolik olay insidansı bilinmemektedir.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde yatan şiddetli COVID-19 hastalarında komplet dubleks ultrason kullanılarak yapılan sistematik VTE değerlendirmesinin sonuçları bildirilmiştir. Fransadaki iki yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarında standart olarak uygulanmakta olan komplet dubleks ultrasonografi kullanılarak retrospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatışta erken dönemde yapılan komplet dubleks ultrasonografi ile uyluktan ayak bileğine kadar seçilmiş bölgelerden doppler dalgaformları ile görüntüler alınmıştır. Komplet dubleks ultrasonografi yatıştan sonra 1. gün ile 3. gün arasında uygulanmıştır. VTE saptanmayan olgulara 7. günde ikinci bir komplet dubleks ultrasonografisi yapılmıştır.

Antikoagülasyon dozu hastaların bireysel tromboz riskine dayanarak tedavi eden doktorun takdirine bırakılmıştır. Hastalar aldıkları antikoagülan tedavi şekline profilaktik antikoagülasyon veya terapötik antikoagülasyon olarak sınıflandırılmıştır. Persistan hipoksemisi olan veya ikincil klinik bozulması olan hastalarda pulmoner emboli sistematik olarak (BT anjiyo, ekokardiyografi vb) araştırılmıştır.

Sonuç olarak; 19 Mart - 11 Nisan 2020 tarihleri arasında şiddetli COVID-19'lu ardışık 26 hasta VTE için taranmıştır. Tüm olguların D-dimer düzeyi >1000ng/mL bulunmuştur. Hastaların 8'i (%31) profilaktik dozda antikoagülan alırken 18 hasta (%69) terapötik dozda antikoagülan ile tedavi edilmişlerdir. Tüm olgu grubunda saptanan VTE oranı %69 olarak oldukça yüksek bulunmuştur. VTE oranı profilaktik antikoagülan alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%100'e karşı %56, p=0.03). Şaşırtıcı bir şekilde terapötik dozda antikoagülan alan hastalarda da yüksek oranda tromboembolik olay bulunmuştur (%56 VTE, 6'sı PE).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre yoğun bakım ünitelerinde yatan şiddetli COVID-19 hastalarında hem VTE'nin erken sistematik taranması hem de terapötik dozda antikoagülan verilmesi önerilmektedir.

Makale: Jean-François Llitjos, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, Karim Merouani. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID19 patients. J Thromb Haemost. doi:10.1111/JTH.14869

İtalya Milan'da Akademik bir hastanede yatan COVID-19 hastalarında arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyonlar

Çeviren: Dr. Oğuz Uzun

COVID-19 koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta görülen yüksek mortaliteye tromboembolik olaylar ve in-situ trombozun da katkıda bulunabileceği öne sürülen konulardan birisidir.

Bu çalışmada Milan'da üniversite hastanesine laboratuvar tanısı almış COVID-19 nedeniyle yatan 388 hastada tromboembolik olaylar incelenmiştir. Ortalama yaşları 66 olan grubun %68 erkek ve hastaların %16 yoğun bakımda (YB) izlenmiştir. YB'a yatan hastaların tamamına, servislerde izlenen hastaların ise %75'ine tromboprolaksi uygulanmıştır.

Tüm hastaların 28'inde (%7,7), YB hastalarının 8'inde (%27,6) ve servis hastalarının da 20'sinde (%6,4) tromboembolik bir olay gelişmiştir. Hastaların yarısında tromboembolik olay yatışın ilk 24 saatinde gelişmiş. 44 hastaya VTE incelmesi yapılmış ve 16 hastada (%36) tanı teyit edilmiştir. İskemik inme ve akut koroner sendrom sıklığı sırasıyla %2,5 (9 hasta) ve %1,1 (4 hastada) hastada tespit edilmiştir. DIC kriterleri 8 hastada (%2,1) tespit edilmiştir. Hastaların 92'si (%26) ölmüştür.

Tromboembolik olaylar covid hastalarının önemli bir özelliği olarak görülmektedir. Daha yoğun bir tromboprolaksin seçilmiş hastalarda daha yararlı olup olmayacağı belirsizdir.

Sonuç olarak, COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda tromboembolik olaylar, özellikle de VTE, ilk 24 saat içinde yüksek sıklıkta görülmesi, bu grup hastalarda acil tanı stratejilerinin ve ayaktan hastalarda tromboprolaksi etkinlik ve güvenliğinin geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Makale: Corrado Lodigiani, Giacomo Iapichino, Luca Carenzo, et al on behalf of the Humanitas COVID-19 Task. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*.<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>

Table 2. Median D-dimer levels in survivors and non-survivors during hospitalization.

Group	Setting	Days 1-3	Days 4-6	Days 7-9
Survivors	Total	n=215 353 (236-585)	n=163 389 (246-685)	n=121 529 (303-1138)
	ICU	615 (456-1005)	605 (370-824)	3137 (1486-6571)
	General ward	329 (304-386)	378 (337-412)	472 (386-650)
Non-survivors	Total	n=70 869 (479-2103)	n=38 943 (611-2618)	n=22 1494 (633-6320)
	ICU	1022 (615-3681)	1301 (961-28397)	7746 (2914-12578)
	General ward	868 (600-1119)	847 (624-1643)	1093 (658-3397)

The analysis was restricted to closed cases. D-dimer levels are presented as median (Q1-Q3) and expressed in ng/mL. ICU, intensive care unit.

Yoğun bakımda COVID-19 ile yüzleşme: Vasküler disfonksiyon, tromboz ve kontrolsüz inflamasyon

Çeviren: Dr. Şermin Börekçi

COVID-19 için mevcut kılavuzlar, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kritik hastaların akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştirdiği varsayımını yansıtmaktadır. Bununla birlikte, ortaya çıkan veriler ve klinik raporlar şiddetli COVID-19'un; "Vasküler disfonksiyon, tromboz ve kontrolsüz/düzensiz inflamasyonun bir birleşimi"ni yansıttığı şeklinde alternatif bir görüş ortaya koymaktadır.

Ağır COVID-19, ARDS ve sitokin salınım sendromundan farklıdır

Dünya çapındaki meslektaşlarımızın yayınladıkları çalışmalar ve gözlemler COVID kaynaklı solunum fenotiplerinin bir çok noktada tipik ARDS'den farklı olduğunu göstermektedir. COVID-19'lu hastalarda hastalık döneminin başlarında derin hipoksemi gelişir. Bununla birlikte, bu erken dönemlerde solunum yetmezliği olağan değildir. Entübe COVID-19'lu hastalarda pulmoner kompliyans hafifçe azalmış gibi görünmektedir ve bu nedenle hastaların ventilasyonu nispeten kolaydır. Gattinoni ve arkadaşları, muhtelemelen vazodilatasyon ve hipoksik vazokonstriksiyona bağlı az havalanan akciğerin hiperperfüzyonunu tanımladılar. Düşük-orta seviyelerde PEEP ve yüzüstü pozisyonlamadan fayda kaydedilmiş olsa da, bu yazarlar hemodinamik etkilerden, daha fazla sonuç aldıklarını belirtmektedirler. İlerleyen süreçte bazı COVID-19 hastalarında, ARDS ile daha tutarlı bir fenotip gelişir.

COVID-19'da bildirilen inflamatuvar yanıt, tipik ARDS, sitokin salınım sendromları (SSS) veya "sitokin fırtınası" ile uyumlu değildir. Qin ve arkadaşları ağır COVID-19 hastalarında ortalama interlökin-6 düzeylerini 25 (SD: 10-55) pg/mL (normal aralık: 7pg/mL) olarak bildirdiler, daha küçük vaka sayılı çalışmalarda bu değer 7pg/mL ile 125pg /mL arasında idi. Bu bulgular tipik ARDS ve SSS'de görülen interlökin-6 artışları ile kontrast oluşturmaktadır.

Sinha ve arkadaşları ortalama interlökin-6 seviyelerini, "hipo-inflamatuvar" ARDS'de 282 (111-600) pg/mL, hiper-inflamatuvar ARDS'de 1,618 (517-3,205) pg/mL olarak rapor etmişlerdir, bu değerler Wuhan'da rapor edilenden 10 ila 60 kat daha yüksektir.

SSS hastaları arasında ortalama interlökin-6 seviyeleri sıklıkla 10.000 pg/mL gibi yüksek değerlerdedir. Diğer inflamatuvar sitokinler de (örn., interlökin-8, interlökin-1p) benzer paternler gösterir. Özetle, COVID-19 hafif düzeyde artmış sitokin inflamasyonu ile ilişkilidir, fizyolojik ve immünolojik olarak ARDS veya SSS'ye benzetilmesi zor gibi görünmektedir. Bu nedenle altta yatan başka bir hastalık mekanizması mevcut olabilir.

COVID-19'da vaskülopati ve kontrolsüz/düzensiz inflamasyon

Fizyolojik ve patolojik kanıtlar, vasküler hastalığın COVID-19 patogeneze katkıda bulunan bir faktör olduğunu göstermektedir. Pulmoner şant ise artmış vazodilatasyon ve endotel disfonksiyonunun bir sonucudur. Roma'da yatan hastaların başvuru anında çekilen bilgisayarlı tomografilerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %89'unda post-segmental vasküler genişleme saptanması bu görüşü desteklemektedir. Çalışmalarda ölü boşluk hacminin artmış olarak bulunması trombotik mikroanjiyopati veya pulmoner emboliye bağlı vasküler trombozu düşündürmektedir ki yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının % 40'ında vasküler tromboz rapor edilmiştir.

Erken ölen hastalarda yapılan otopsilerde, akciğer-vasküler konjesyonunun saptanması dikkate değer bir noktadır. Vasküler hastalık, aynı zamanda masif D-dimer yükselmelerini de açıklar, yakın zamanda COVID-19'da antifosfolipid antikorlar da saptanmıştır.

Multi sistemik organ tutulumu, düşük dereceli inflamasyon, lenfopeni, hiperkoagülopati, ve heterojen mikrovasküler disfonksiyon, vaskülitler gibi bir çok sistemik vaskülopatinin klasik tanımında yer alır (Bakınız Ek Tablo).

Ek Tablo: COVID-19 ile Sistemik Vaskülopatilerin Karşılaştırılması		
	Vaskülitlerde genel bulgular	Ağır COVID-19
Enfeksiyöz tetikleyiciler	Birçok virüs neden olabilir: EbsteinBarr Virüs, CMV, SARS-CoV-1	SARS-CoV-2
Akciğer	Vasküler inflamasyon	Organize pnömoni, orta derecede peri-vaskülerinflamasyon
Bildirilmiş organ	Kardiyovasküler, nöro, gastrointestinal, renal, iskelet kasları	Kardiyomiyopati, renal, gastrointestinal, anosmiya, deliryum
Trombotik olaylar	Arteriyo/venöz tutulum (hastalığa göre değişken)	Masif D-dimer yüksekliği ile korele ölümler. DVT, pulmoneremboli, katater trombozları
Sistemik İnflamasyonlar	Hafif yükselmiş inflamatuvar sitokinler.(IL-6 genellikle <100) Akut Faz Reaktanları: Yüksek CRP, ESR, Ferritin. Düşük albümin.	Hafif yükselmiş inflamatuvar sitokinler.(IL-6 genellikle <100) Akut Faz Reaktanları: Yüksek CRP, ESR, Ferritin. Düşük albümin, prokalsitonin.

Yayınlanan veriler, COVID-19 kaynaklı organ disfonksiyonuna, hiper-inflamatuvar hasar yerine, immünosupresyon, endotel aktivasyonu ve direkt viral aracılı doku hasarının neden olduğunu göstermektedir. Örneğin, son zamanlarda yapılan bir otopsi çalışmasında hiçbir vasküler yenilenme veya interstisyel inflamasyon saptanmazken, endotel aktivasyonu, nadir nekroz ve böbrek dokusunda bol virüs odakları saptandı. Eğer enfeksiyonun kendisi hasarı doğrudan başlatıyorsa, vasküler dokunun koronavirüs alımı için gerekli olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) yüksek oranda eksprese etmesine bağlı bu duruma oldukça duyarlı olması beklenir.

SARS-CoV-2, endotel hücreleri de dâhil olmak üzere insan hücrelerinin yüzeyinde bulunan ACE-2' ye bağlayarak hücrel enfeksiyonu başlatır (Şekil-1). Bu bağlanma, hem pro-inflamatuvar hem de anti-enflamatuvar molekülleri ve pro-apoptotik mediyatörleri içeren düzensiz bir sitokin parakrin sinyal-leşmesinin ortaya çıkmasına neden olur. Qin ve arkadaşlarının belirttiği gibi kemokin aracılığı ile lenfositlerin olaya dâhil edilmesi, ardından ACE-2 ekspresyonu da yapabilen lenfositlerin enfekte olması; lenfosit apoptozuna, doğal öldürücü B hücrelerinin baskılanmasına ve T hücrelerinin tükenmesine katkıda bulunuyor olabilir. Bu bulgular mortalite ile de ilişkili olan klinik lenfopeni ile uyumludur. Viral hasar, düzensiz sitokin salımı ve hasar ilişkili moleküler paternler (DAMP); endotel aktivasyonunu tetikleyen, vazodilatasyon ve pro-trombotik koşullara yol açan lokalize mikrovasküler inflamasyonunu indüklerler.

Anjiyotensin-II (AngII) esas olarak endotelial ACE-2 ile vazodilatör ve anti-enflamatuvar peptit anjiyotensine (1-7) metabolize edilir. Enfeksiyonun erken evrelerinde, viral giriş yoluyla ACE-2 tüketiminin lokal AngII konsantrasyonunu artırdığı tahmin edilmektedir. AngII'nin bilinen etkileri arasında vazokonstriksiyon, endotel aktivasyonu ve pro-enflamatuvar sitokin salınımı bulunur. AngII tarafından trombositler inaktivasyonu, pro-trombotik bir ortam oluşmasına katkı sunar. Ang-II ayrıca, lenfosit alımını ve baskılanmasını sağlayabilecek güçlü kemotaktik etkilere sahiptir. COVID-19'lu hastalarda başvuru anında AngII düzeylerinin normal seviyelerin iki katı olduğu bildirilmektedir. Ek olarak, pulmoner vasküler inflamasyon özellikle endotelin ACE-1 "dökülmesi" olarak bilinen bir fenomene yol açar, yüzeye bağlı ACE-1 interstisyuma salınır. Bu fenomen başlangıçta konsantrasyonlar fizyolojik seviyenin çok altına gelene kadar yavaş yavaş azalan lokal AngII'de keskin bir artışa yol açar. AngII, ACE-2 ekspresyonunu aşağı regüle eder, AngII eksikliği durumuna geçiş, otopside kaydedilen artan ACE-2 ekspresyonu ile tutarlıdır. Dikkat edilmesi gereken, AngII'nin bazal koşullar altında mikrovasküler geçirgenliği arttırdığı, ancak inflamasyon nedeniyle tip-1'den tip-2 reseptör ekspresyonuna kaymaya bağlı geçirgenliği azalttığının bildirilmiş olmasıdır.

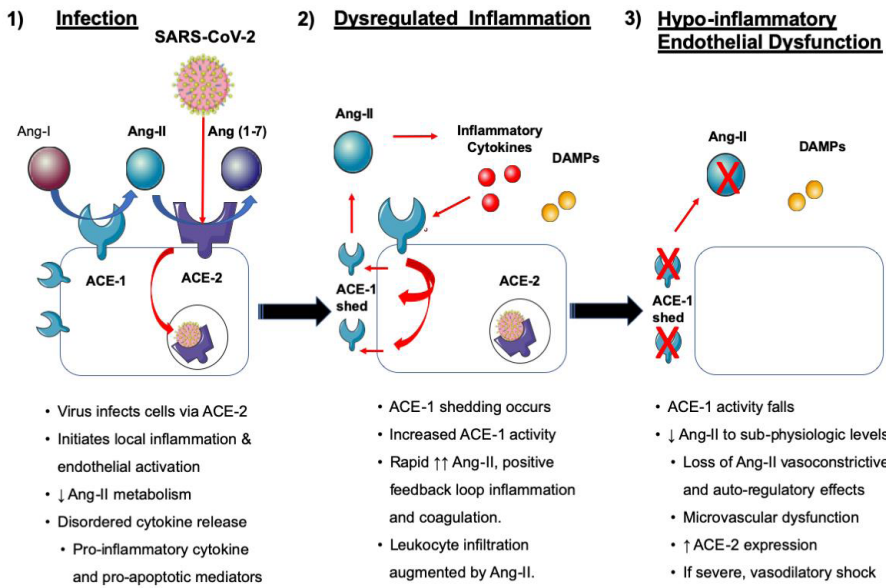
Tedavi ve araştırmalar için çıkarımlar

COVID-19'un vasküler ve hipo-inflamatuar bir hastalık olduğunu varsaymak, devam eden araştırmalar için önemli çıkarımlara sahiptir. Bununla birlikte, biyobelirteçler, görüntüleme ve histoloji yoluyla vasküler hasarı araştırmak için daha fazla kanıt gereklidir. COVID-19 gerçekten esas olarak vasküler bir bozukluksa, erken invaziv mekanik ventilasyon dikkatli bir şekilde başlatılmalıdır. Çalışmalarla farklı invaziv mekanik ventilasyon stratejilerinin etkileri karşılaştırılmalıdır.

COVID-19 hastalarının "sitokin fırtınası" geliştirdiğine dair bir kanıt olmadığını tekrarlıyoruz. Bu bulgu, sitokin blokaj tedavilerinin kullanımına, randomize çalışmaların yokluğunda şüphecilikle yaklaşılmaması gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, antikoagölasyon araştırma için anahtar bir öncelik olmalıdır. Benzer şekilde, AngII eksikliğinin varsayılan rolü düşünülüğünde, şoka ilerleyen COVID-19 hastalarında randomize bir çalışma yapılması gerekmektedir. Kritik hastalarda erken dönemde anti-inflamasyon ve anjiyotensin blokajının sağlanması potansiyel faydaları, hastalık progresyonunda sonraki süreçteki hasarlarda etki-değiştirici bir rol oynayabilir.

Sonuç: COVID-19 kaynaklı solunum yetmezliği, ARDS veya sitokin salınım sendromlarıyla tutarlı olmayan fizyolojik, klinik ve immünolojik fenotipleri içerir. Bunların yerine COVID-19, immüno-supresyon ve vasküler hastalıklarla uyumlu özellikler yansıtır.

Makale: Facing COVID-19 in ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. Daniel E. Leisman, Clifford S. Deutschman, Matthieu Legrand. Intensive Care Medicine (2020); doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.



Figür 1 - Açıklamalar

1) SARS-CoV-2 virüsü, ACE-2'ye bağlanarak endotelial bir hücreyi enfekte eder. Hücresel enfeksiyon, lokalize inflamasyonu, endotel aktivasyonunu, doku hasarını ve düzensiz sitokinsalınımı başlatır. Membran füzyonu; Ang-II metabolizmasının kesintiye uğratarak Ang-II'de artışa ve Ang (1-7) 'de azalmaya, inflamasyonda, endotel aktivasyonunda, lökosit ve trombosit alımında artışı neden olur.

2) Pulmoner endotel aktivasyonu, ACE-1'in hücre zarından hızla serbest bırakıldığı ACE-1 dökülme fenomenine yol açar. Bu, başlangıçta Ang-II'de ani bir hızlı artışa neden olur ki bu durum lokal inflamasyon, pıhtılaşma ve kılcal damarlardan sızıntı şeklinde kaçışa neden olur.

3) Geçici olarak artan ACE-1 düşer, bu da fizyolojik olmayan Ang-II konsantrasyonlarına yol açar. Bu fazdaki düşük Ang-II, vazodilatasyona, kötüleşen kılcal damarlardan sızıntı şeklinde kaçışa, bozulmuş endotel iletkenliğine ve oto-regülasyona yol açar. Düşük sistemik Ang-II, ACE-2'yi artırmak amaçlı çabalar ki bu da uzak dokularda bulunan SARS-CoV-2'nin duyarlılığını artırır.

Ağır Yeni Koronavirüs Pnömonisi olan Hastalarda Venöz Tromboembolizm Prevalansı

Çeviren: Dr. Eylem Sercan Özgür

Önemli Noktalar:

1. Ağır yeni koronavirüs pnömonisi (NCP) olan hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) prevalansı hala bilinmemektedir.
2. Ağır yeni koronavirüs pnömonili hastalarda konvansiyonel koagülasyon parametreleri ve alt ekstremiten venlerinin ultrason sonuçları retrospektif olarak analiz edildi.
3. Yoğun bakım ünitesinde yatan ağır yeni koronavirüs pnömonili hastalarda VTE insidansı %25'tir (20/81) ve bu kötü prognozla ilişkili olabilir.
4. D-dimer düzeyi, ağır koronavirüs pnömonili hastalarda VTE'yi ön görmede iyi bir indekstir.

Özet:

Giriş: Üç ay önce, şiddetli akut solunum sendromuna yol açabilen koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Çin'in Wuhan şehrinde patlak verdi ve dünyaya hızla yayıldı. Ağır yeni koronavirüs pnömoni (NCP) hastalarında kan koagülasyon fonksiyonlarında bozulma mevcuttur ancak bu hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) prevalansı hala net değildir.

Amaç: Ağır koronavirüs pnömoni hastalarında VTE insidansını belirlemek.

Metod: Bu çalışmaya Union Hospital (Wuhan, Çin) Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) takip edilen 81 ağır koronavirüs pnömonili hasta dahil edildi. Bu hastaların konvansiyonel koagülasyon parametreleri ve alt ekstremiten venöz ultrasonografisi retrospektif olarak toplandı ve analiz edildi.

Bulgular: Hastalarda VTE insidansı %25 (20/81) idi ve VTE olgularının 8'i öldü. VTE grubu ile VTE olmayan grup arasında yaş, lenfosit sayısı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve D-dimer düzeyleri farklı idi. VTE'yi öngörmek için D-dimer cut off değeri olarak 1.5 ug/mL alındığında, duyarlılık %85, özgüllük %88.5 ve negatif prediktif değer (NPV) %94.7 idi.

Sonuç: Ağır yeni koronavirüs pnömonili hastalarda VTE insidansı %25 (20/81) idi ve bu kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Ağır pnömonili hastalarda D-dimerin belirgin artışı, yüksek riskli VTE gruplarını tanımlamak için iyi bir indekstir.

Giriş: Ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), solunum yolu ile bulaşan yeni tip bir virüstür. Mart 2020'nin ortalarına gelindiğinde, Çin'de 80.000'den fazla insan hastalandı ve 3000'den fazla kişi öldü, küresel pandemiye tetikledi. Bir dizi çalışma, ağır yeni koronavirüs pnömonisi (NCP) olan hastalarda koagülasyon bozukluğunun olduğunu ve bunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastaların konvansiyonel koagülasyon parametreleri, YBÜ de yatmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Bununla birlikte, YBÜ de yatan ağır koronavirüs pnömonili hastalarda VTE prevalansı bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı bu hastalarda VTE insidansını araştırmak ve VTE hastaları ile VTE olmayan hastalar arasındaki farklılıkları araştırmaktır.

Metod: 30 Ocak-22 Mart 2020 tarihleri arasında Huazhong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tongji Tıp Koleji'nin Union Hastanesi, yoğun bakım ünitesinde yeni koronavirüs pnömonisi tanısı alan toplam 81 hasta dâhil edildi. Tüm hastalara Dünya Sağlık Örgütü kılavuzuna göre tanı konuldu. Pnömoni ağırlığı, Yeni Koronavirüs Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberinin beşinci revizyonuna göre değerlendirildi. Hastalara fizik muayene, laboratuvar testler, toraks bilgisayarlı tomografi, alt ekstremiten venöz doppler ultrason ve SARS-CoV-2 için gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) yapıldı. Tüm hastalara tanı konulduktan sonra antiviral ve destekleyici tedavi verildi ve koruyucu anti-koagülan tedavi uygulanmadı. Çalışma, Union Hospital Etik Komitesi (Wuhan, Çin) tarafından onaylandı. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), trombin zamanı (TT),

uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), fibrinojen (FIB) ve D-dimer'i içeren koagülasyon testleri Succeeder SF8200 otomatik pıhtılaşma analizörü (Çin) kullanılarak yapıldı. Klinik ve laboratuvar bilgileri toplandı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya sayı (yüzde) olarak verildi. İki grup arasındaki farkları analiz etmek için T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak tanımlandı. İstatistiksel analiz SPSS yazılım sürümü 21.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar ve Tartışma: Yaş ortalaması 59.9 yıl (32-91 yıl), 44'ü kadın (%54) toplam 81 ağır yeni koronavirüs pnömonili hasta çalışmaya dâhil edildi. 33 hastada (% 41) hipertansiyon, diyabet ve koroner kalp hastalığı gibi kronik medikal hastalıklar vardı. 35 (%43) hastada sigara öyküsü mevcuttu. 22 Mart itibarı ile 64 (%79) hasta taburcu edildi, 8 (%10) hasta öldü, geri kalan 9 (%11) hastanın hastane yatışı devam etti (Tablo 1). Ağır yeni koronavirüs pnömonili toplam 20 (% 25) hastada alt ekstremitte venöz trombozu gelişti, bunlardan 8'i öldü. VTE grubu daha yaşlı (68.4 ± 9.1 vs 57.1 ± 14.3 yıl, $P < 0.001$) idi, daha düşük lenfosit sayısı (0.8 ± 0.4 vs $1.3 \pm 0.6 \times 10^9/L$, $P < 0.001$), daha uzun APTT (39.9 ± 6.4 vs 35.6 ± 4.5 s, $P = 0.001$) ve daha yüksek D-dimer (5.2 ± 3.0 vs 0.8 ± 1.2 ug/mL, $P < 0.001$) seviyelerine sahipti. Ayrıca, VTE olan ve olmayan iki grubun D-dimeri normal aralıkta değildi (Tablo 2). Ağır yeni koronavirüs pnömonili hastalarda farklı D-dimer seviyelerinin, VTE'nin öngörülmesinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri (PPV) ve negatif prediktif değeri (NPV) Tablo 3'te verilmiştir. VTE'yi öngörmede D-dimerin cut off değeri olarak 1.5 ug/mL kullanıldığında, sensitivite, spesifite, PPV ve NPV sırasıyla %85, % 8.5, %70.8 ve %94.7 idi (Tablo 3). Bu çalışmada, pnömonili hastalarda lenfosit sayısında azalma sıklıkla izlendi, özellikle de VTE gelişen hastalarda. Diğer çalışmalar da SARS-CoV-2 enfeksiyonunun lenfositopeniye yol açtığını gözlemlemişlerdi. Lenfosit alt kümesinin analizinde T hücre sayısı alt referans sınırının neredeyse yarısına yakındır, T hücreleri SARS-CoV-2'ye daha duyarlıdır, ve ağır NCP hastalarının engellenme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, T hücresi ile ilişkili mRNA'nın anormal ekspresyonu VTE'ye yol açabilir. Bu altta yatan hastalıkları olan yaşlı hastalarda, immun disfonksiyon gelişmesi daha muhtemel ve zayıf immünite nedeniyle VTE riskinin daha yüksek olduğu anlamına geliyordu. Yeni koronavirüs pnömonili hastalarda ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu, SARS ve MERS'e benzer şekilde sepsise yol açabilir, IL-6, IL-8, TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olabilir [8, 10, 11]. İnflamatuvar sitokinler kan pıhtılaşmasının aktivasyonunu birçok yolla başlatabilir ve VTE oluşumunu artırabilir. Sepsis aynı zamanda yaygın damar içi pıhtılaşmanın (DIC) yaygın bir nedenidir ve ölen yeni koronavirüs pnömonili hastalarda DIC insidansı % 71.4'tür. Bu, anormal kan pıhtılaşması ve trombozun yeni koronavirüs pnömonili hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yüksek D-dimer seviyesi artmış koagülasyon aktivasyonu ve hiperfibrinolizis belirtisidir. Bu nedenle, D-dimer genellikle yüksek sensitivite ancak düşük spesifite ile aktif trombüsü saptamak için kullanılır. Ancak, cut-off değeri olarak 3.0 ug/mL kullanılırsa, sensitivite, spesifite ve NPV sırasıyla %76.9, %94.9 ve %92.5 idi.

Antikoagülan tedavi aldıktan sonra, D-dimer seviyesinin yavaş yavaş azalması D-dimerin sadece trombozu tahmin etmekle kalmayıp aynı zamanda antikoagülanların etkinliğinin de izlenebileceği anlamına gelir. Bu raporda bazı limitasyonlar mevcuttu. Birincisi, bu çalışma retrospektif, tek merkezli, küçük bir örneklem çalışmasıdır. Sonuçlar yanlı olabilir ve büyük bir örneklem çalışmasıyla doğrulanması gerekir. İkincisi, bazı hastalar hala hastanede tedavi edilmektedir ve klinik sonuçlar değişebilir. Buna rağmen, çalışmamız ağır yeni koronavirüs pnömonili hastalarda VTE insidansını ve VTE'yi öngörmede D-dimerin kullanılabilirliğini göstermiştir. Bu sonuçların VTE'nin önlenmesi, teşhisi ve tedavisine katkıda bulunacağını umuyoruz.

Makale: Songping Cui, Shuo Chen, Xiunan Li, Shi Liu , Feng Wang. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thrombosis and Haemostasis April 2020 doi:10.1111/jth.14830

Tablo 1 NCP hastalarının genel özellikleri (n = 81)

Özellikler	Sayı (%) veya Ortalama (SD)
Yaş (yıl)	59.9 (14.1)
	32-91
≤39	11 (%14)
40-49	11 (%14)
50-59	13 (%16)
60-69	28 (%35)
≥70	18 (%22)
Cinsiyet	
Erkek	37 (%46)
Kadın	44 (%54)
Kronik medikal hastalık	
Hipertansiyon	20 (%25)
Diyabet	8 (%10)
Koroner kalp hastalığı	10 (%12)
Sigara	35 (%43)
Klinik outcome	
Hastanede yatan	9 (%11)
Taburcu	69 (%85)
Ölüm	3 (%4)

SD: Standart deviasyon

Tablo 2 Venöz tromboemboli olan (VTE) ve olmayan (non-VTE) gruplar arasındaki özellikler (n=81)

	Normal range	VTE (n=20)	Non-VTE (n=61)	P-value
Yaş (yıl)	-	68.4±9.1	57.1±14.3	<0.001
Lökosit ($\times 10^9$ /L)	3.5-9.5	7.8±3.1	6.6±2.6	0.120
Lenfosit ($\times 10^9$ /L)	1.1-3.2	0.8±0.4	1.3±0.6	<0.001
Trombosit ($\times 10^9$ /L)	125.0-350.0	246.6±110.6	248.8±111.7	0.938
Hemoglobin (g/L)	115.0-150.0	123.2±16.5	125.3±16.7	0.633
APTT (s)	27.0-45.0	39.9±6.4	35.6±4.5	0.001
Protrombin zamanı (sn)	11.0-16.0	15.4±1.0	15.6±1.0	0.465
D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	0.0-0.5	5.2±3.0	0.8±1.2	<0.001

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Tablo 3 NCP hastalarında VTE'yi ön görmede farklı D-dimer cut-off değerlerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri (PPV) ve negatif prediktif değeri (NPV)

Cut-off ($\mu\text{g/mL}$)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
1.0	85.0	77.0	54.8	94.0
1.5	85.0	88.5	70.8	94.7
2.0	80.0	90.2	72.7	93.2
2.5	70.0	93.4	77.8	90.5
3.0	70.0	96.7	87.5	90.8
3.5	65.0	96.7	86.7	89.4

COVID-19 hastalarında pulmoner emboli: Artmış prevelans farkındalığı

Çeviren: Dr.Aylin Pıhtılı

Biz burada kliniğimizde pulmoner emboli saptanan COVID-19 olgu serimizi sunduk. Lille Üniversitesi Hastanesi Fransa'nın kuzeyindeki üçüncü basamak sağlık merkezi olup Fransa için popülasyonun yoğun olduğu ikinci bölgededir. Yüksek kilolu insanların yaşadığı 'metabolik' bölge olarak düşünülür. Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) 27 Şubat 2020-31 Mart 2020 tarihleri arasında kanıtlanmış Covid-19 pnömonisi ile yatırılan 107 hasta 9 Nisan'da analiz edilmiş, beklenmedik yüksek pulmoner emboli oranı %20.6 (n=22) saptanmıştır. Hastaların YBÜ' de median kalış süresi 6 gün (1-18 gün) idi. Bu kalış süresinin yüksek pulmoner emboli sıklığı ile ilişkili olup olmadığını saptamak için 2019'da benzer zaman diliminde (27 Şubat 2019-31 Mart 2019) YBÜ'de yatan 196 hastanın dosyalarını tarayıp analiz yaptık. Benzer YBÜ'ye kabul şiddet skoruna rağmen, Covid-19 hasta serisinde pulmoner emboli sıklığını kontrol grubunun iki katından daha fazla olarak saptadık (sırasıyla %20.6 karşılık %6.1). Bu oran, 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında YBÜ'de yatan 40 influenza hastasında saptanan pulmoner emboli sıklığının (%7.5) da iki katından fazla idi. Farklı zaman dilimlerinde saptanan pulmoner emboli olgularının özellikleri tabloda anlatılmıştır.

Gruplar karşılaştırılırken yoğun bakımda kalış süreleri dikkate alınarak istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Yoğun bakım giriş esnasında D-Dimer düzeyi, plazma faktör VIII aktivitesi ve faktör Willebrand düzeyi, daha yüksek pulmoner emboli riski ile ilişkili bulunmuştur.

Pulmoner emboli tanısı konulduğunda, 20/22 hasta güncel klavuzlara uygun şekilde profilaktik anti-trombotik tedavi (UFH ya da DMAH) almaktaydı. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Angiografi (BTPA) çekilmesine, pulmoner emboli şüphesi ve/veya hastanın hemodinamik veya solunumsal durumunda akut kötüleşme durumunda karar verilmektedir. YBÜ'deki COVID-19 hastalarında BTPA çekim sayısı, 2019 aynı zaman diliminde çekilen BTPA sayısına göre daha fazladır. Olası bias nedeniyle COVID-19 hastalarını, 2019 yılında YBÜ'de solunum yetmezliği ile yatan influenza hastaları ile karşılaştırdık. İnfluenza hastalarında çekilen BTPA oranı COVID-19 hastalarında çekilen BTPA 'ya göre daha fazla olmasına karşın pulmoner emboli sıklığı daha düşüktü. Bu karşılaştırma, COVID-19 hastalarında artmış pulmoner emboli riski bulgumuzu güçlendirdi. COVID-19 ile ilişkili derin ven trombozu sıklığının diğer gruplara göre düşük saptanması, bu olgularda emboliden daha çok pulmoner trombozun olduğunu düşündürülebilir.

COVID-19'da pulmoner emboli sıklığı henüz farklı olgu serilerinde yayınlanmadı. Hastalarımız güncel klavuzlara göre tromboprofilaksi aldı. Bununla birlikte olgularımızdaki yüksek obezite prevelansının, yüksek pulmoner emboli sıklığına katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu popülasyonda spesifik çalışmaların bulunmaması nedeniyle, öneriler aşırı kilolu hastalara profilaksi rejiminin adaptasyonundan veya anti-faktör Xa konsantrasyonunun izlenmesinden bahsetmemektedir. Ayrıca, heparin COVID-19 enfeksiyonunda yararlı etkilere sahip olabilir, ancak efektif doz ve monitorizasyonu özellikle çok yüksek riskli hastalarda (yüksek VKİ veya D-dimer) tartışmalıdır. Ayrıca H1N1-grip pandemisi sırasında bazı merkezler ağır ARDS hastalarında artmış tromboz riskini bildirmişler ve yüksek doz heparin kullanımını önermişlerdi.

Sonuç olarak, YBÜ'deki COVID-19 hastalarında pulmoner emboli sıklığı konusunda daha geniş dataya acil ihtiyaç vardır. Bu riskin doğru tanımlanıp yönetilememesi COVID-19 hastalarının prognozunu kötüleştirebilir.

Makale: Julien Poissy, Julien Goutay, Morgan Caplan, Erika Parmentier, Thibault Duburcq, Fanny Lassalle, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. April 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>

Table. Number of CT Pulmonary Angiography performed for suspicion of PE, Number and main characteristics of Pulmonary Embolism (PE) Events in Intensive Care Unit from COVID-19 pandemic period by comparison to the same period in 2019 and to influenza patients in 2019

	Study period		
	2019, February 27 th to March 31 th (all ICU patients*, n=196)	2019, 1st January to 31 th December (Influenza ICU patients (PCR+), n=40)	2020, February 27 th to March 31 th (COVID-19 ICU patients, (PCR+), n=107)
Number of chest CT scans, n (%)	50 (25.5)	20 (50.0)	36 (33.6)
Number of CTPA, n (%)	30 (15.3)	17 (42.5)	34 (31.8)
Number of CTPA performed for a PE diagnosis, n (%)	20 (10.2)	8 (20.0)	34 (31.8)
Number of PE cases (%)	12 (6.1)	3 (7.5)	22 (20.6)**
Bilateral, n (%)	8 (66.6)	0 ***	8 (40.0) §
Proximal, n (%)	2 (16.6)	0 ***	2 (10.0) §
Segmental, n (%)	6 (50.0)	0 ***	11 (55.0) §
ARDS, n (%)	14 (7.1)	15 (37.5)	67 (62.6)
Intubation, n (%)	84 (42.9)	17 (42.5)	67 (62.6)
Doppler ultrasound, n (%)	12 (6.1)	2 (5.0)	8 (7.5)
DVT, n (%)	9 (4.6)	1 (2.5)	5 (4.7)
Patients with Pulmonary Embolism			
Age, years, median (range)	66 (30 to 72)	71 (57 to 72)	57 (29 to 80)
Men, n (%)	8 (66.7)	2 (66.7)	13 (59.1)
Body mass index, median (range)	29 (18 to 42)	26 (16 to 52) §§	30 (22 to 53)
SOFA at admission, median (range)	8 (1 to 16)	2 (1 to 9)	4 (0 to 14)
SAPS II at admission, median (range)	53 (23 to 69)	41 (34 to 65)	40 (18 to 78)
ARDS, n (%)	5 (41.7)	2 (66.7)	17 (77.3)
Intubation, n (%)	8 (66.7)	3 (100.0)	17 (77.3)
DVT associated to PE, n (%)	7 (58.3)	1 (33.4)	3 (13.6)

* Reasons for hospitalization in this group were : acute respiratory failure (34%), sepsis/septic shock (19%), strokes and other neurological disorders (10%), non septic shock (6%), cardiac arrest (6%), intoxications (6%), metabolism disorders (4%), post-operative conditions (5%), microangiopathies (1.5%), acute kidney injury (1.5%) and others (7%: pancreatitis, self-hanging injury, severe trauma, gas embolism). ** corresponding to an absolute increase of 14.4% (95%CI, 6.1 to 22.8%) against control group of ICU patients admitted from February 27th to March 31th 2019 and 13.1% (95%CI, 1.9 to 24.3%) against and control group of Influenza ICU patients admitted January 1st to December 31st 2019.*** The 3 PE identified in Influenza patients were unilateral and subsegmental § 2 missing values. §§1 missing value Abbreviations: BMI=body mass index; CT=computed tomography; CTPA= CT pulmonary angiography; ICU=intensive care unit; PCR= Polymerase Chain Reaction; PE=pulmonary embolism; SAPSII= Simplified Acute Physiology Score, The SAPS II score provides an estimate of the risk of death without having to specify a primary diagnosis. It includes physiological variables, type of admission and underlying disease variables. Point score between 0 and 163 predicts mortality between 0% and 100%.; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, is a mortality prediction score that is based on the degree of dysfunction of six organ systems. The score is calculated on admission and every 24 hours, ranging from 0 (normal) to 4 (high degree of dysfunction/failure) for each organ failure. ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome

COVID-19 ile ilişkili ARDS hastalarında prokoagülan patern

Çeviren: Dr. İlknur Başyiğit

Giriş ve amaç: COVID-19 pnömoni hastalarında, yüksek mortalite oranları ile ilişkili anormal koagülasyon yanıtı çeşitli yayınlarda gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ECMO uygulanan COVID-19 hastalarının %20'sinde pulmoner emboli bulunduğu rapor edilmiştir. Prospektif ve gözlemsel bir çalışma olan bu çalışmada amaç, Covid 19 ARDS hastalarında standart ve viskoelastik koagülasyon testleri ile koagülan aktivite seviyesini tespit etmek ve yoğun trombofilaksi sonrası bu testlerde değişiklik olup olmadığını göstermektir.

Metod: COVID-19 pnömonisi ve ARDS tanısı ile entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği verilen 16 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara aPTT, INR, trombosit sayısı, fibrinojen, D-dimer, antitrombin aktivitesi (AT) ve viskoelastik koagülasyon testi olarak pıhtı koagülasyon zamanı (CT), tromboplastin aktivasyonu sonrası pıhtı katılığı (CS), pıhtı katılığına trombosit katkısı (PCS) ve pıhtı katılığına fibrinojen katkısı (FCS) çalışılmış, 10 hastada 7 gün boyunca günlük olarak testler kontrol edilmiş. Standart tedavi 4000 IU bid DMAH (nadroparin) olup ilk testlerden sonra tedavi DMAH 6000 IU bid (BMI > 35 ise 8000 IU bid), AT düzeylerini >%70 olarak düzeltecek şekilde AT konsantrisi ve trombosit sayısı > 400.000/µl ise klopidoğrel 300 mg yükleme + 75 mg/gün devam tedavisi şeklinde uygulanmıştır.

Sonuçlar: Hastaların %94'ü erkek, 5 hasta obez. Ortalama aPTT değerleri uzamış, bir hasta dışında trombosit sayıları normal bulunmuştur. Dört hastada AT seviyeleri düşük, tüm hastalarda d-dimer, IL-6 ve fibrinojen seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bütün hastalarda fibrinojen seviyesi > 400 mg/dl. IL-6 ve fibrinojen seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Viskoelastik testlerin (CT, PCS, FCS) ortalama değerleri normalden yüksek bulunmuştur. Dokuz hastada 14 gün sonra viskoelastik koagülasyon testleri tekrar edildiğinde başlangıca göre anlamlı düşme olduğu izlenmiştir. Tedavi sonrası standart koagülasyon testlerinden INR ve trombosit sayılarında değişiklik olmamış fakat fibrinojen ve d-dimer seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır. AT seviyeleri anlamlı artmıştır (2 hastada AT konsantrisi uygulanmıştır).

Tartışma: Bu çalışmanın en önemli bulgusu COVID-19 ARDS hastalarında bir prokoagülan aktivite olduğunun ve tromboz profilaksisinin yoğun uygulanması ile normalleştiğinin gösterilmiş olmasıdır. Çalışmada artmış IL-6 seviyelerinin bulunması ve IL-6 ile fibrinojen arasında anlamlı ilişkinin gösterilmesi, prokoagülan paternin inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. IL-6'nın doku faktörünü arttırdığı, bunun da trombin oluşumunda artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Koagülan aktivitenin artış mekanizması bu yolak olabilir. Covid 19 hastalarında saptanan prokoagülan durum, trombosit sayısının düştüğü, koagülasyon faktörlerinde tüketim nedeniyle aPTT ve PT değerlerinin uzadığı ve hemorajiye meyilin görüldüğü sepsisten farklıdır. Daha önce influenza pnömonilerinde gösterildiği gibi COVID-19 pnömonisinde de pulmoner emboli gelişimi için artmış bir risk söz konusudur ve korunmuş kompliyansa rağmen belirgin hipoksemi izlenmesini nedeni pulmoner damarlarda koagülumların varlığı olabilir. Bu çalışmada antikoagülan tedavi sonrası hiçbir hastada tromboemboli izlenmemiş, 6 hasta YBÜ den çıkmış, 3 hasta hala entübe, 7 hasta ise multi-organ yetmezliği nedeni ile kaybedilmiş. Sonuç olarak, bu hastalarda izlenen prokoagülan durum nedeniyle yoğun tromboprofilaksi uygulanması gerektiği düşünülmekte olup, uygun sayıda hasta içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Makale: Marco Ranucci, Andrea Ballotta, Umberto Di Dedda, et al. The procoagulant pattern of patients with covid-19 acute respiratory distress syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020-04-17 , DOI: 10.1111/jth.14854

Yoğun bakım ünitelerindeki COVID-19 hastalarında hiperkoagülopati. Tromboelastografi bulgularının ve hemostazın diğer parametrelerinin raporu

Çeviren: Dr. Yusuf Taha Güllü

COVID-19'a sekonder gelişen ağır inflamatuvar yanıt; hemostazda ciddi bir düzensizliğe sebep olan DIC (dissemine intravasküler koagülasyon) denilen duruma ve azalmış trombosit sayısı, D-dimer gibi artmış fibrin yıkım ürünleri ve azalmış fibrinojen düzeyi ile karakterize tüketim koagülopatisine sebep olur.

Bu çalışmada COVID-19 tanılı akut solunum yetmezliği bulguları olan ve yoğun bakımda entübe olarak takip edilen hastalardan rastgele 24 tanesi seçilerek çalışmaya alındı ve bu hastaların tam kan örnekleri alındı. Bu hastalardan 6 tanesinin ilk örneklerinin alınmasından 2 gün sonra tekrar kan örnekleri alındı ve toplamda 30 adet tam kan örneği TEG (Tromboelastografi) cihazında çalışılarak pıhtının viskoelastik ve mekanik özellikleri değerlendirilmiştir. PT, aPTT, D-dimer, fibrinojen, antitrombin, protein C aktivitesi, protein S, Faktör 8 ve vonWillebrand faktör gibi diğer hemostaz parametreleri plazmada bakılmıştır.

Çalışma sonucunda TEG parametreleri değerlendirildiğinde hiperkoagülabilité ile uyumlu olarak referans değerlere göre azalmış R(dakika cinsinden pıhtılaşma süresi) ve K değerleri ile artmış K açısı (pıhtı oluşma hızı) ve MA (mm cinsinden pıhtı kalınlığı) bulunmuştur. Hemostaz parametreleri incelendiğinde trombosit sayımı normal veya artmış, PT ve aPTT normale yakın değerlerde saptanmıştır. Fibrinojen değeri artmış, d-dimer değeri dramatik olarak yüksek bulunmuştur. Faktör 8 ve VWF değerleri artmış; antitrombin azalmış ve protein C artmış olarak bulunmuştur. (Tablo 1)

Sonuç olarak; Covid-19 hastalarında yapılan bu kohortta bulgular hastalarda akut DIC tablosundan daha çok şiddetli inflamatuvar süreç ve hiperkoagülabilité durumu olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular hastaların bazılarında ortaya çıkan venöz tromboemboli durumlarını açıklamaktadır. Bu nedenle bu hastalara antitrombotik tedavi verilmesi gerekmektedir. Tromboprolifaksida hangi ilacın verilmesi gerektiği ve bunun süresinin ne kadar olacağı ile ilgili klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Makale: Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14850

Tablo 1- Hastaların TEG, hemostaz ve diğer biyokimyasal parametreleri

	Reference Range	Observations		No (%) <Lower limit or >Upper limit		No (%) < or > Mean Normal	
	Mean (Lower- Upper limits)	No*	Mean (min-max)	<Lower limit	>Upper limit	<Mean	>Mean
Age		24	56 (23 - 71)				
PT ratio	1.02 (0.84-1.20)	30	1.16 (0.99 - 1.50)	0 (0)	8 (27)	1 (3)	29 (97)
APTT ratio	1.00 (0.86-1.20)	30	0.98 (0.78 - 1.24)	5 (17)	2 (7)	19 (63)	11 (37)
D Dimer (ng/mL, FEU)	<500	30	4877 (1197 - 16954)	0 (0)	30 (100)		
Fibrinogen (mg/dL)	258 (165.0-350)	30	680 (234 - 1344)	0 (0)	28 (93)	1 (3)	29 (97)
Antithrombin (U/dL)	102 (82-122)	11	74 (45 - 120)	6 (55)	0 (0)	10 (91)	1 (9)
Protein C (U/dL)	113 (6-165)	11	122 (75 - 177)	0 (0)	2 (18)	4 (36)	7 (64)
Protein S free antigen (U/dL)		11	69 (33 - 109)				
Factor VIII (U/dL)	99 (51-147)	11	297 (223 - 470)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)
VWF antigen (U/dl)	103 (40-165)	11	529 (210 - 863)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)
VWF RiCof (U/dL)	96 (41-151)	11	387 (195 - 550)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)
TEG – R (min)	10.5 (4.0-8.0)	30	6.3 (3.0 - 11.9)	4 (13)	6 (20)	28 (93)	2 (7)
TEG – K (min)	2.1 (0.0-4.0)	30	1.5 (0.8 - 2.9)	0 (0)	0 (0)	27 (90)	3 (10)
TEG - Angle K (degree)	61.7 (47.0-74.0)	30	69.4 (51.1 - 78.5)	0 (0)	12 (40)	7 (23)	23 (77)
TEG – MA (mm)	70.8 (54.0-72.0)	30	79.1 (58.0 - 92.0)	0 (0)	25 (83)	4 (13)	26 (87)
TEG - LY30	0 (0-8)	29	7.8 (0 - 54.3)	0 (0)	7 (23)	29 (100)	0 (0)
Platelets (x10 ⁹ /L)	265 (130-400)	30	348 (59 - 577)	1 (3) *	0 (0)§	7 (23)	23 (77)
C-reactive	<0.5	30	16.1 (3.9 - 34.2)	0 (0)	30 (100)		

COVID-19 ve Hemostaz: İtalyan Tromboz ve Hemostaz Derneğın durum raporu (SİSET)

Çeviren: Dr.Tibel Tuna

Süregelen COVID-19 pandemisi önceden öngörölemeyen sayıda yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle sağlık sistemini zorlamakta. Bu yazı İtalyada 9 ayrı şehrin üniversite hastanelerinden alınan bilgilerle derlenmiştir.

Bilimsel komite iyi dizayn edilmiş klinik çalışmalardan elde edilen daha güçlü kanıtlar bekliyorsa da 'The Italian Society on Thrombosis and Haemostasis' COVID-19 hastalarının hemostaz dengesizliğinin yönetimi için uzman görüşleri temelinde bazı önerilerde bulundular. Bunlar:

- 1.Hastaların genel tedavisinde laboratuvar testleri arasında kesinlikle hemostaz foksiyonu ve trombosit miktarı bakılmalı. Mümkünse DVT için ultrasonografi yapılmalı
- 2.Hastalığın doğal gidişini anlayabilmek için hastaneye yatırılan tüm hastaların klinik ve laboratuvar bilgilerini toplamak için standardize prosedürler kuvvetle önerilir
- 3.Hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında venöz tromboz profilaksisinde olduğu gibi LMWH, UFH veya fondaparinuxs kuvvetle önerilir; antikoagölasyon kontrendike ise ekstremitte kompresyonu yapılır.
- 4.Hastanede kalınan süre boyunca tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Daha önceden geçirilmiş veya kalıcı VTE risk faktörleri varsa (örn: immobilité, BMI>30kg/m², daha önce VTE hikayesi, aktif kanser) taburcu olduktan sonra 7-14 gün veya yatıştan önceki dönemde de antikoagölasyona devam edilmelidir.
- 5.VTE için multiple risk faktörleri olan hastalarda (BMI>30kg/m², geçirilmiş VTE, aktif kanser..) intermediate doz LMWH (enoksaparin 4000IU 2x1 subkütan) düşünölmelidir.
- 6.LMWH veya UFH'nin teröpatik dozlarda kullanımı makul bir yaklaşım olsa da kesinVTE'si olmayan veya vitamin K antagonisti kullanan hastalar dışında kanıtlarla desteklenmemiştir ve tüm COVID-19 hastalarında standart tedavi olarak önerilmez.
- 7.Profilaktik dozda antikoagöl kullananlarda yüksek doz LMWH veya UFH kullanımının etkinlik / güvenilirliğini karşılaştıracak randomize klinik çalışmalara acil ihtiyaç vardır. Onların klinik yararlılığını arttırmak için bu çalışmaların basit ve açık protokoller olması önerilir.
- 8.Teröpatik doz LMWH'ne ihtiyaç duyan hastalarda veya direct oral antikoagöl (DOAC) kullananlarda renal fonksiyonlar izlenmeli, anti-FXa veya plazma DOAC seviyeleri test edilmelidir. Hem vitamin K antagonistleri hem de DOAC'lar hastalara verilecek olan eşzamanlı tedaviyle belirgin etkileşim gösterir. Bireyselleştirilmiş hasta bazlı yaklaşım önerilir. Altta yatan hiperkoagölabilite durumunu da dikkate alarak antitrombotik stratejilerinin risk / fayda oranını dengelemek amaçlanır.
- 9.Ayrıca COVID-19 hastalarının tedavisine katılan tüm uzmanların arasında sıkı kooperasyon önerilmektedir.

Makale: Marco Marietta, Walter Ageno, Andrea Artoni et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis. Blood Transfus 2020. doi 10.2450/2020.0083-20B

Pulmoner BT anjiyo ile saptanan COVID-19 pnömonisi ile ilişkili akut pulmoner emboli

Çeviren: Dr.Tibel Tuna

Özet

Giriş: Ciddi klinik özellikleri olan COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda pulmoner BT anjiyoda akut pulmoner emboli oranı %23 olarak belirlendi. Çalışmanın amacı pulmoner BT anjiyo ile COVID-19 ile pulmoner emboli birlikteliğini değerlendirmek.

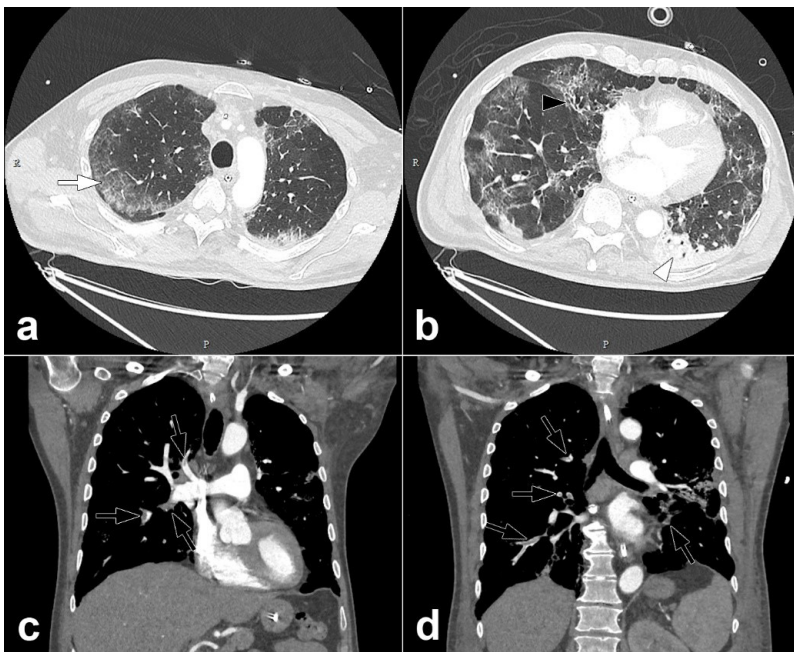
Metod: 15 Mart - 14 Nisan arasında Fransa'da tek merkezde PCR ile COVID-19 tanısı konmuş veya kuvvetle muhtemel hastalığı bulunan ve kontrastlı BT çekilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastalarda uygulanan BT protokolü 256 kesitli multi-dedektör BT anjiyo idi. İki göğüs radyoloğu tarafından kör olarak COVID-19 paterni ve pulmoner emboli varlığı bağımsız olarak değerlendirildi.

Bulgular: COVID-19 tanısı alan 2003 hastanın 280' i hastaneye yatırıldı, bunların da 129'una BT çekildi. BT'lerin 29'u kontrastsız olduğundan alınmadı. Kalan 100 hasta incelendi. Bu 100 hastanın 23'ünde akut pulmoner emboli saptandı. Bu hastalar pulmoner emboli saptanmayanlara göre daha fazla yoğun bakımda kaldılar (%74-%29), daha fazla mekanik ventilasyona ihtiyaç duydular (%65-%19) ve semptom başlangıcından emboli tanısı konana kadar geçen süre daha uzun olarak bulundu. Multivariate analizlerde mekanik ventilatör ihtiyacı akut pulmoner emboli ile ilişkili saptandı.

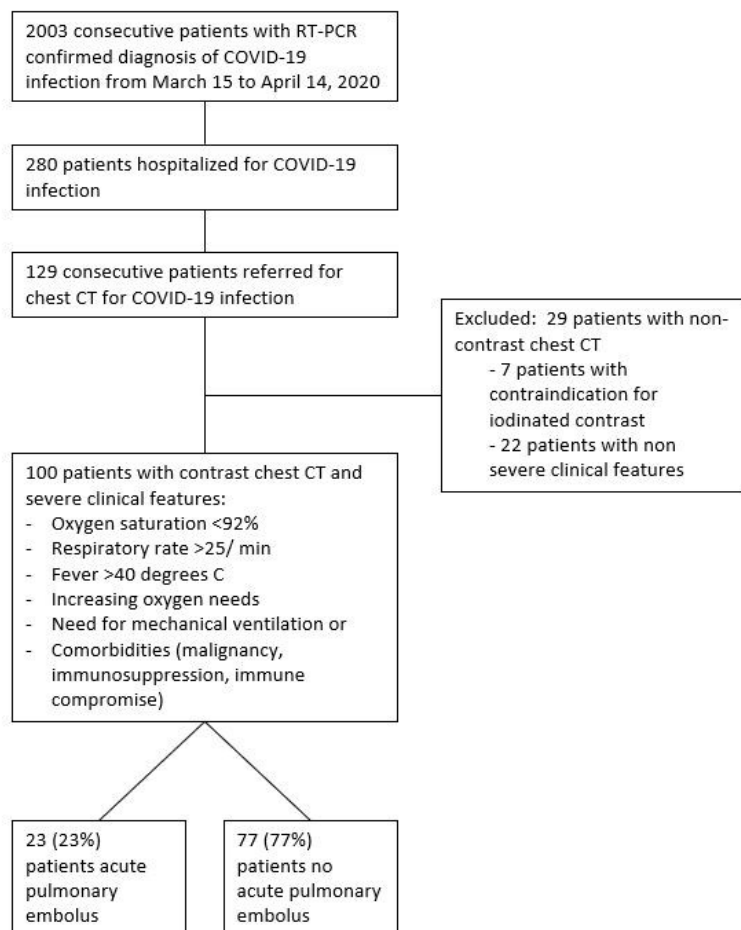
Tartışma: Çalışmamız COVID-19' lu hastalarda yüksek prevalansta akut pulmoner emboli olduğunu gösterdi (%23). Tanı semptom başlangıcından ortalama 12 gün sonra konuldu. Pulmoner embolili hastalar daha fazla yoğun bakım ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duydular. Mevcut rehberler kontrastsız BT öneriyorlar. Ancak bu hastalarda koagülopati sık olduğundan ve bu prognozu etkilediğinden biz rutin olarak ciddi kliniği olanlarda kontrastlı BT çekerek hem parankimi hem de diğer komplikasyonları saptamak istedik. İlginç olarak lezyonların yayılımı pulmoner emboli ile ilişkili değildi, erkek cinsiyette daha sıklıkla. Çalışmanın kısıtlılıkları hasta sayısı azlığı ve D-dimerin sadece 22 hastaya bakılmasıydı.

Bizim sonuçlarımıza göre, ciddi kliniği olan COVID-19 hastalarında akut pulmoner emboli sık olabileceğinden bu hastalara kontrastlı BT çekilmesi düşünülmelidir.

Makale: Franck Grillet, Julien Behr, Paul Calame, et al. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology. 2020 Apr 23 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>



68 y, erkek BT, semptomların çıkışından 10 gün sonra çekilerek yoğun bakıma alındı. A ve b' de periferik buzlu cam opasiteler (ok), konsolidasyon alanları (ok ucu), interlobular retikülasyonlar, bronşiektazi. Akciğer hacminin %25-50'si etkilenmiş. Koronal BT'de (c ve d) bilateral lobar, segmental pulmoner emboli (siyah oklar).



COVID-19'un hematolojik bulguları ve komplikasyonları

Çeviren: Dr. Süreyya Yılmaz

ÖZET:

COVID-19, hematopoietik sistem ve hemostaz üzerinde önemli etkisi olan sistemik bir enfeksiyondur. Lenfopeni, prognostik değeri olan başlıca laboratuvar bulgusu olabilir. Ağır vakaların belirlenmesinde nötrofil/lenfosit ve pik trombosit/lenfosit oranı prognostik değere sahip olabilir. Hastalık seyri sırasında, sıkıntılı prognozu olan ve hızlı müdahale edilebilecek vakaları tanımlamak için; LDH, CRP ve IL-6 gibi enflamatuar belirteçler ve lenfosit sayımı kullanılabilir. Yüksek serum prokalsitonin ve ferritin gibi biyobelirteçler de kötü prognostik faktörler olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında hiperkoagulabilite yaygındır. Bu hastalarda yüksek D-Dimer seviyeleri sıklıkla rapor edilirken, özellikle kademeli artış hastalık kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuş. PT ve aPTT uzaması ve artan fibrin yıkım ürünleri gibi koagülasyon anormallikleri ile seyreden şiddetli trombositopeni, Dissemine İntravasküler Koagülasyona (DIC) öncülük edebilir. Hastaneye yatırılan veya ayaktan tedavi edilen COVID-19 hastaları VTE için yüksek risk altındadır ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile erken ve uzun süreli tromboprofilaksi şiddetle tavsiye edilir. Son olarak, pandemi sırasında kan bağıışı sağlama ihtiyacı da vurgulanmaktadır.

GİRİŞ: COVID-19 hastalığına neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Çin'in Wuhan eyaletinde bir epidemiden, hızla tüm dünyada bir milyondan fazla kişiye bulaşan bir pandemiye dönüştü.

SARS-CoV-2, SARS-CoV'ye ~%80 benzerdir ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak insan hücrelerini istila eder. COVID-19 öncelikle solunum yolu enfeksiyonu olarak rapor edilmesine rağmen, ortaya çıkan veriler, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, nörolojik, hematopoietik ve immün sisteminde dâhil olduğu multisistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. COVID-19'un mortalite oranları SARS ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS)'den daha düşük olmakla birlikte, mevsimsel gripten daha öldürücüdür. Yaşlılar ve komorbiditesi olan kişilerde COVID-19'dan ölüm riski artar. Ancak altta yatan hastalığı olmayan gençlerde de fulminan miyokardit ve DIC gibi mortal komplikasyonlar görülebilir. Bu çalışmada, COVID-19'un çok sayıda hematolojik bulguları ve komplikasyonları özetlenerek hastalığın erken önlenmesi ve tedavisi için rehber olması amaçlanmıştır.

Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Bulgular: Prognoz ile Korelasyonu

İnkübasyon döneminde (1 ila 14 gün) ve hastalığın erken safhasında, non-spesifik semptomlar ile beraber periferik kan lökosit ve lenfosit sayıları normal veya hafifçe azalır. Viremiyi takiben SARS-CoV-2 öncelikle ACE2 seviyesi yüksek olan akciğerler, kalp ve gastrointestinal sistem gibi dokuları etkiler. Semptomların başlamasından yaklaşık 7 ila 14 gün sonra, enflamatuar mediatörlerin ve sitokinlerin belirgin artışı ile "sitokin fırtınası" görülebilir. Bu noktada, lenfopeni belirginleşir. COVID-19 ile ilişkili lenfopeniye çeşitli faktörler katkıda bulunabilir. Lenfositlerin yüzeylerinde ACE2 reseptörünü eksprese ettikleri gösterilmiştir; bu nedenle SARS-CoV-2 bu hücreleri doğrudan enfekte edebilir ve sonuçta lizise yol açabilir. Ayrıca, sitokin fırtınası, lenfosit apoptozisini arttıracak interlökinler (çoğunlukla IL-6, IL-2, IL-7, granülosit koloni uyarıcı faktör, interferon-γ indüklenebilir protein 10, MCP-1, MIP1-a) ve TNF-alfa seviyelerinde belirgin artış ile karakterizedir. Ciddi sitokin aktivasyonu dalak dâhil olmak üzere lenfoid organların atrofisine neden olabilir ve lenfosit döngüsünü daha da bozabilir. COVID-19, komplikasyonları açısından artan risk altında olan kanser hastalarında sıklıkla görülen laktik asidoz lenfosit proliferasyonunu inhibe edebilir.

Tablo 1, COVID-19'daki lenfopeni ile ilgili ana çalışmaların sonuçlarını sunmaktadır.

Guan ve ark. Çin'deki salgının ilk iki ayında 1.099 COVID-19 vakasının büyük çoğunluğunda lenfositopeni (%83.2) ve %36.2'sinde trombositopeni ve 33.7 % lökopeni olduğunu gösterdiler. Bu hematolojik anormallikler şiddetli ve şiddetli olmayan vakalar arasında daha belirgindi (lenfositopeni için %96.4'e

karşı %80.4, trombositopeni için %57.7'e karşı %31.6 ve lökopeni için %28.1'e karşı %61.1). Wu ve ark. özellikle Wuhan, Çin'deki COVID-19 pnömonisi olan 201 hastada ARDS ve ölüm için olası risk faktörlerini retrospektif olarak analiz etmişler. Artmış ARDS riski, iki değişkenli Cox regresyon analizinde artmış nötrofiller ($p<0.001$), azalmış lenfositler ($p<0.001$) ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuş. Ayrıca yüksek nötrofil değerleri ($p=0.03$), artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur.

Ayrıca, Singapur'da COVID-19 olan ilk 18 hastanın yaklaşık % 40'ında lenfopeni belgelenmiştir. Daha sonraki raporlarda 69 hastada bu lenfositopeni oranını doğrularken, %20'sinde de hafif trombositopeni tespit edilmiş. Lenfopenisi olan hastaların % 69'u, lenfoplazmasitoid altkütmesi içeren reaktif bir lenfosit popülasyonu tespit edildi. İlginç bir şekilde, 2003 yılında SARS enfeksiyonu olan hastaların periferik kanında bu durum yoktu. Flow sitometride, CD4+ /CD8+ lenfosit oranında herhangi bir inversiyon gözlenmedi. Bununla birlikte, fonksiyonel çalışmalar SARS-CoV-2'nin CD4 + Th ve regülatör T hücrelerinin işlevini bozabileceğini ve sitotoksik CD8+ T hücrelerinin hızlı tükenmesini takiben eden başlangıçtaki hiperaktivasyonu teşvik edebileceğini göstermiştir.

Singapur'da Fan ve ark. YBÜ desteğine ihtiyaç duyan hastaların başlangıçta lenfosit düzeylerinin anlamlı derecede düşük ($p<0.001$) olduğunu buldu. Wuhan, Çin'den 52 kritik hastayı içeren başka bir retrospektif çalışmada, hastaların % 85'inde lenfopeni bildirilmiştir.

Lenfopeni, ABD Washington'da, COVID-19'lu kritik hastalarda da belirgindi. Hastanede yatırılmış olan hastalar arasında, ölenlerde lenfopenide kötüleşme sağ kalanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş ($p <0.05$). Şiddetli hastalığı ve ölümcül sonuçları olan hastaların, hem başvuruda ($p<0.001$) hem de hastanede yatış sırasında ($p<0.001$) azalmış lenfosit / beyaz kan hücresi oranına sahip oldukları bildirilmiştir. Tan ve ark. iki zaman noktasında lenfosit sayılarına dayanan bir model önermişlerdir; semptomların başlangıcından 10-12. günlerde %20'den az ve 17-19. günlerde %5'ten az lenfositleri olan hastalar en kötü prognoza sahiptir.

Son çalışmalar, COVID-19'lu yatan hastalarda miyokardiyal hasarın artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çin, Wuhan'da 416 ardışık hastayı içeren prospektif bir çalışmada 82 hastada (%19.7) miyokard hasarı rapor edildi. Miyokard hasarı olanlarda diğerlerine kıyasla daha yüksek lökosit ($p<0.001$), düşük lenfosit ($p<0.001$) ve düşük trombosit ($p<0.001$) değerleri tespit edildi. Wuhan'daki başka bir hastanede COVID-19 olan 187 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, troponin-T düzeyi yüksek olan hastalarda lökositoz ($p<0.001$), artmış nötrofil ($p<0.001$) ve azalmış lenfositlerin ($p = 0.01$) olduğunu gösterilmiştir.

Bir meta-analizde, çalışmalar arasında heterojenlik çok yüksek olmakla beraber, trombositopeninin COVID-19 hastalığının şiddeti ile önemli derecede ilişkili olduğu, özellikle ölenlerde trombosit sayısında daha büyük bir düşüş olduğu belirtilmiştir.

Tablo 2, COVID-19 hastalığında trombosit sayısını inceleyen ana çalışmaların sonuçlarını göstermektedir.

Qu ve ark. Pik trombosit sayısı ile yatan 30 COVID-19'lu hastanın daha kötü klinik sonuçları olduğunu göstermiştir. Multivariyet analizde pik trombosit esnasında trombosit-lenfosit oranı, uzun süre hastaneye yatış için bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmış. Yüksek trombosit/lenfosit oranının, artmış trombosit aktivasyonuna bağlı bir sitokin fırtınasını gösterebileceği ileri sürülmüştür.

Prognozda biyobelirteçler prokalsitonin, ferritin ve C-reaktif proteinin rolü

Tablo 3, COVID-19 hastalığında CRP, prokalsitonin ve ferritin ile ilgili çalışmaların sonuçlarını özetlemektedir.

Guan ve ark. Çin'deki çeşitli illerin sonuçlarını sunan çalışmada ilginç biyokimyasal bulgular tanımlanmıştır; Hastaların %60.7'sinde C-reaktif protein (CRP) yükselmiş, klinik seyri zorlaştıran ve ikincil bir

bakteriyel enfeksiyonu düşündüren yüksek prokalsitonin (%5.5) ve %41’inde yüksek laktatdehidrojenaz (LDH) bulunmuştur. Ciddi vakalar, ciddi olmayanlar ile kıyaslandığında; CRP için %81.4’e karşılık %56.4, prokalsitonin için %13.7’ye karşı %3.7 ve LDH için %58.1’ye karşı %37.2.

Çin Wuhan’dan 191 COVID-19 hastası verilerine göre ve ölenler ile sağ kalanlar kıyaslandığında yüksek LDH ($p<0.0001$), yüksek prokalsitonin ($p<0.0001$), artmış serum ferritin düzeyleri ($p=0.0008$) ve yüksek IL-6 ($p<0.0001$) olduğu tespit edilmiş. Wang ve ark. yaptığı çalışmada ise hastaların %40’ı yüksek LDH ile başvurmuş. Artan LDH, yayınlanan çalışmalar arasında ARDS, yoğun bakım desteği ve ölüm riski ile de ilişkilendirilmiştir.

COVID-19 hastalarında yüksek CRP, ARDS, yüksek troponin-T seviyeleri ve miyokardiyal hasar ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Dört çalışmanın meta analizi, artan prokalsitonin değerlerinin yaklaşık 5 kat daha yüksek ciddi enfeksiyon riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (OR=4.76; %95 CI: 2.74-8.29, I²=%34).

Wu ve ark. yüksek serum ferritin ARDS gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterdi (HR=3.53, %95 CI: 1.52-8.16, $p=0.003$); ancak sağkalım ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (H=5.28, %95 CI: 0.72-38.48, $p=0.10$). Zhou ve ark. univariyet analizlerinde yüksek serum ferritin düzeyleri ve ölüm arasındaki ilişkiyi desteklemiş, ancak multivariyet analizlerinde ilişkiyi tespit edememişler.

Chen ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %52’sinde (51/99) başvuru sırasında IL-6 düzeyleri yüksek tespit edilmiş. Artmış IL-6 seviyeleri artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir ve ölenlerde hastaneye yatış sırasında kademeli bir artış bildirilmiştir.

Koagülasyon Komplikasyonları

Özellikle ciddi COVID-19 hastalarında, pıhtılaşma bozuklukları sık görülür. Çin’deki salgının ilk iki ayında yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada, laboratuvarında doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan 560 hastanın 260’ında (%46.4) D-dimer (≥ 0.5 mg/L) artış tespit edilmiş. Ciddi vakalarda bu artış ciddi olmayanlara oranlara daha fazlaydı (%59.6’ya karşı %43.2). Çin’in Wuhan şehrinde 99 COVID-19 vakasının %36’sında yüksek D-dimer (>1.5 μ g/L) tespit edildi.

Çin’de 41 hastayı içeren bir başka retrospektif çalışma, D-dimer ve protrombin zamanı (PT) düzeylerinin YBÜ desteğine ihtiyaç duyan hastalarda (YBÜ için medyan D-dimer 2.4 mg/L’ye karşılık, YBÜ olmayanlar için 0.5 mg/L, $p=0.0042$; YBÜ için medyan PT 12.2 sn, 10.7 sn, $p=.012$). Wang ve ark.’nın çalışmasında YBÜ’ne ihtiyaç duyan hastalarda daha az ciddi vakalara kıyasla anlamlı derecede yüksek D-dimer ($p<0.001$) tespit edilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonu bağlamında kalp hasarı ile başvuran hastalar pıhtılaşma bozukluklarına daha yatkındır ($p=0.02$). Yüksek troponin-T düzeyleri olan hastalar sıklıkla yüksek PT ($p=0.005$), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ($p=0.003$) ve D-dimer ($p<0.001$) ile başvuru yapabilirler. COVID-19 pnömonisi olan 201 hastada artmış PT artmış ARDS riski ($p<0.001$) ile ilişkilirken, artmış D-dimer düzeyleri artmış ARDS ($p<0.001$) ve ölüm ($p=0.002$) ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuş. Sağ kalanlar ile ölenler arasındaki medyan D-dimer düzeylerindeki fark, ARDS ve ARDS olmayan gruplar arasındaki farktan daha büyük tespit edilmiş. Bu durumda DIC ile ilişkili komplikasyonların, ARDS’den bağımsız olarak hastaların ölümüne yol açmış olabileceği düşünülebilir.

Çin’den çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında, artan D-dimer seviyeleri (>1 μ g/mL), multivariyet analizde hastane içi ölümle anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur ($p=0.003$). İlginç bir şekilde, D-dimer düzeyleri ölenlerde hayatta kalanlara göre zaman içinde artış gösterdi ($p<0.05$). Tang ve ark. COVID-19’lu 183 hastayı içeren başka bir retrospektif çalışmada, ölenlerin sağ kalanlara göre anlamlı derecede yüksek D-dimer ($p<0.05$), fibrin yıkım ürünleri (FDP) ($p<0.05$) ve uzamış PT ($p<0.05$) ve APTT ($p<0.05$) değerlerinin olduğunu tespit etmiştir.

İlginç bir şekilde, ölenlerin %71.4'ü ve hayatta kalanların %0.6'sı hastalık seyri sırasında DIC için klinik kriterleri karşıladığı tespit edilmiştir. Başvurudan DIC gelişimine kadar geçen median süre 4 gündü (aralık:1-12 gün). Prospektif bir çalışmada COVID-19 hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında D-dimer, FDP ve fibrinojen düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş (her üç karşılaştırma için $p<0.001$). Şiddetli hastalığı olanlarda, daha hafif olanlara göre yüksek D-dimer ve FDP değerleri olduğu gösterilmiş (her iki karşılaştırma için $p<0.05$).

Yukarıdakilerin tümü, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda D-dimer yükselmesi ve DIC'in yaygın olabileceğini göstermektedir; bu durum metodolojik sınırlamalara rağmen, dört çalışmanın meta-analizinde belirgin olara gözlenmiştir (Tablo 4).

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından onaylanan ve DIC için puanlama sistemi, erken DIC tanımlaması için izlenmelidir. COVID-19 ve DIC hastalarını yönetmek için önerilen bir tedavi algoritması Figürde gösterilmiştir.

Hastaneye yatırılmış COVID-19 hastalarında VTE riski artmıştır. Akut hastalık nedeniyle yatan hastalarda semptomatik VTE oranı % 10'a kadar yükselir. İmmobilizasyon, dehidrasyon, akut inflamatuvar durum, diğer kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, obezite) veya kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, iskemik inme veya periferik arter hastalığı öyküsü), önceki VTE öyküsü ve klasik genetik trombofili (heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu) gibi potansiyel olarak VTE riskini artıran durumlar yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında yaygın olarak görülen komorbiditelerdir. ACE2 reseptörüne virüs bağlanması nedeniyle endotelial hücre aktivasyonu / hasarı olasılığı VTE riskini daha da artırabilir. Çok miktarda enflamatuvar mediyatörlerin salınması ve ağır veya kritik hastalara hormon ve immünoglobulin uygulanması, kan viskozitesinin artmasına neden olabilir. Ayrıca, mekanik ventilasyon, santral venöz kateterizasyon ve cerrahi işlemler vasküler endotelial hasara neden olabilir. Yukarıdaki tüm faktörlerin kombinasyonu DVT oluşumuna ve hatta trombüs göçü nedeniyle ölümcül PE olasılığına yol açabilir. Bu nedenle, bu tür VTE riskleri söz konusu olduğunda, yatırılan COVID-19 hastalarında farmakolojik tromboprofilaksi mevcut klinik uygulama kılavuzlarına göre uygulanması zorunludur.

Dahili tıp birimlerinde IMPROVE -VTE gibi Risk Değerlendirme Modellerinin (RAM) kullanımı faydalı olabilir. VTE'nin diğer klinik belirleyicileri ile birlikte D-Dimer seviyelerini içeren modifiye IMPROVE-VTE RAM, tromboprofilaksi için uygun yüksek riskli VTE hastaların tanımlanması için yardımcı olabilir. Ayrıca, hafif COVID-19 enfeksiyonu olan asemptomatik veya ayaktan takip edilen hastalarda VTE riskine dikkat etmek gerekmektedir. Oksijenasyonda ani bozulma, solunum sıkıntısı veya hipotansiyon gibi bulguları olan COVID-19 hastalarında PE'nin erken teşhisi, klinik sonuçların iyileştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. D-dimer değerlendirmesinin yanı sıra venöz doppler eko ultrason veya yatak başı ekokardiyografi gibi önerilen görüntüleme teknikleri ile DVT ve / veya PE'nin araştırılması için yararlı olabilir. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (CTPA) yapılan küçük bir araştırma da PE şüpheli hasta değerlendirilmiş ve PE'si doğrulanmış olanların ($n=10$), D-dimer düzeylerinin PE'si olmayanlara kıyasla 7000 ng/ml'den yüksek olduğu görülmüştür.

Eş zamanlı kullanılan antiviral (özellikle ritonavir gibi anti-HIV proteaz inhibitörleri) ve antibakteriyel (azitromisin gibi) tedavi ile olası ilaç etkileşimleri nedeniyle direkt oral antikoagülanlara (DOAC) kıyasla düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) veya unfraksiyone heparin (UFH) tercih edilmelidir. CYP3A4 ve/veya P-gp yollarına etki eden bu tür tedaviler, DOAC kullanımı durumunda kanama riskini artırabilir veya antitrombotik etkiyi azaltabilir.

Wuhan'daki 449 şiddetli COVID-19 hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, belirgin şekilde yüksek D-dimerleri olan hastalar veya sepsise bağlı DIC kriterlerini karşılayan hastalar arasında LMWH uygulamasının 28 günlük genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş, İki hasta grubu için kullananlar ve kullanmayanlar arasında sırasıyla $p=0.017$ ve $p=0.029$ imiş. Ayrıca klinisyenler, heparin tedavisi al-

tındaki tüm COVID-19 hastalarını rutin olarak heparine bağlı trombositopeni (HIT) sendromu için değerlendirmelidirler bunun 4T skoru kullanılabilir (trombositopeni, trombosit sayısının düşme zamanlaması, tromboz veya diğer sekanslar, trombositopeninin diğer nedenleri). Bu hasta grubundaki HIT insidansı henüz belirlenmemiştir.

Özetle, COVID hastalarının yönetiminde dört önemli husus vardır: 1) ISTH skoru (trombosit sayısı, PT, fibrinojen, D-dimer, antitrombin ve protein C aktivite izleme) uygulanarak DIC'nin erken tanısı ve takibi) prognozu belirleyebilir ve daha uygun kritik bakım desteğini yönlendirebilir); 2) hastaneye ya da ayaktan ne olursa olsun yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi; 3) tromboprofilaksi rejiminin ve LMWH'nin optimizasyonu ilk basamak seçim ilacıdır ve 4) LMWH'nin anti-enflamatuar özellikleri, COVID 19 hastalarında ilave bir fayda olabilir ve antitrombin ve rekombinant trombomodulin gibi diğer antitrombotik tedavileri entegre etme ihtiyacı olabilir bu karmaşık 'immünotromboz' sürecinde de yardımcı olabilir.

Özetle, COVID hastalarının yönetiminde dört önemli husus vardır:

- 1) Prognozu belirleyen ve daha uygun yoğun bakım desteğine yönlendirebilen ISTH skorunu (trombosit sayısı, PT, fibrinojen, D-dimer, antitrombin ve protein C aktivite izleme) uygulayarak DIC'nin erken teşhisi ve takibi;
- 2) Hastaneye yatan ya da ayaktan ne olursa olsun yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi;
- 3) Tromboprofilaksi rejiminin optimizasyonu ve LMWH ilk tercih edilendir
- 4) LMWH'nin anti-enflamatuar özellikleri, COVID 19 hastalarında ilave bir fayda sağlayabilir. Ayrıca bu karmaşık "immünotromboz" prosese de yardımcı olabilecek antitrombin ve rekombinant trombomodulin gibi diğer antitrombotik tedavileri entegre etme gereksinimi olabilir.

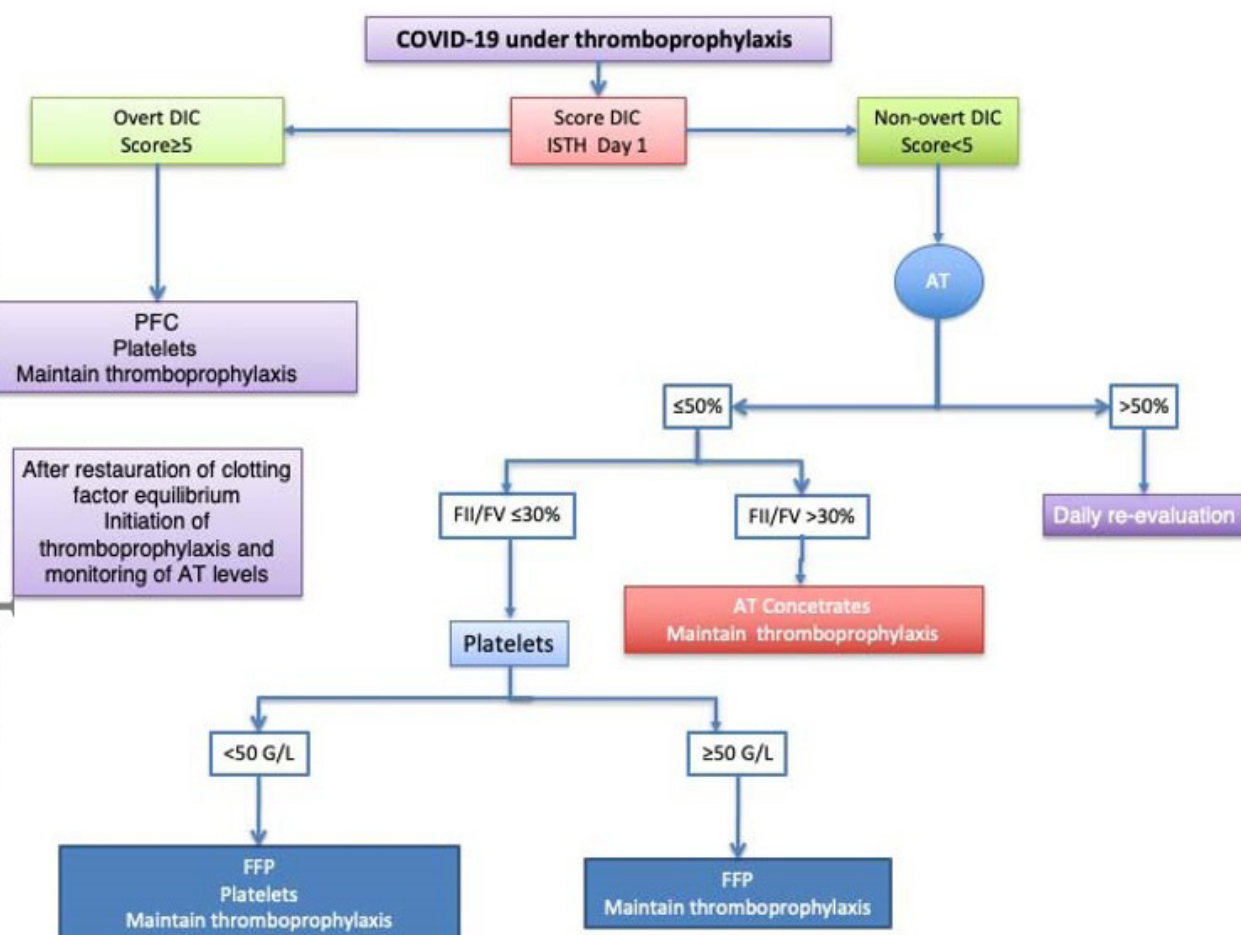
Kan ve hematopoietik kök hücre bağıışı

Dünya çapında, sosyal izolasyon önlemleri ile birlikte SARS-CoV-2 tarafından enfekte olmanın güvensizliği ve kaygısı, kan bağışlarını büyük ölçüde önler. Benzer şekilde, pandemik kriz de hematopoietik kök hücre bağışlanmasını engelleyebilir. Bununla birlikte, kök hücre donörlerine olan ihtiyaç sabit kalacaktır ve kritik hasta COVID-19 hastalarını desteklemek için muhtemelen kan donörüne duyulan ihtiyaç artacaktır. Bu nedenle, yetkililer altyapıyı yeniden formüle etmeli ve viral bulaşmayı önlemek için gerekli tüm güvenlik önlemlerini uygulamalıdır. Ulusal kan tedarikinin, kan bağışçılarının ihtiyacının ve bağış sürecinin güvenliğinin önemine ilişkin etkili kamuoyu bilinçlendirme kampanyaları sürekli olarak yaygınlaştırılmalıdır. Ayrıca, gençleri kan bağışının paha biçilemez rolü vehematopoietik kök hücre bağışının hayat kurtarıcı değeri hakkında bilgilendirmeli ve eğitmelidir. Hepimiz kolektif sorumluluğumuzun farkında olmalı ve toplumumuzun refahına katkıda bulunmalıyız.

Son sözler

Sonuç olarak, COVID-19 hastalığı hematopoietik sistemden belirgin değişiklikler ve sıklıkla hiperkoagülasyon ile ilişkilidir. Tromboprofilaksi ve DIC de dâhil olmak üzere ölümcül olabilecek komplikasyonların erken belirlenmesi hasta sonuçlarını iyileştirecektir. Bu yaklaşım genel olarak ve önemli komorbiditeleri olmayan enfekte hastalar arasında ölüm oranını azaltacaktır. Antitrombotik tedavilerle (örn. LMWH, antitrombin veya trombomodulin) optimal koagülasyon rejimlerinin COVID-19 hastalarında faydalı olup olmayacağını tanımlamak için acil çalışmalar planlanmalıdır.

Makale: Evangelos Terpos, Ioannis Ntanas-Stathopoulos, Ismail Elalamy, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. AJH. 2020 Apr 17. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>



FFP: Fresh frozen plasma; AT: antithrombin

COVID-19 olgularında BT anjiyografideki akut pulmoner embolinin D-dimer ilişkisi

Çeviren: Serhat Erol

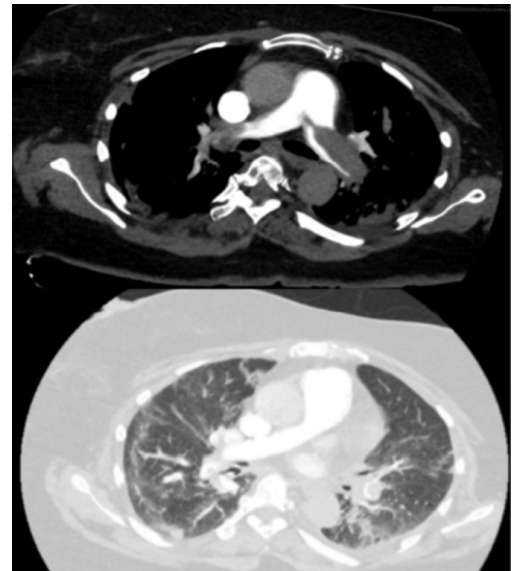
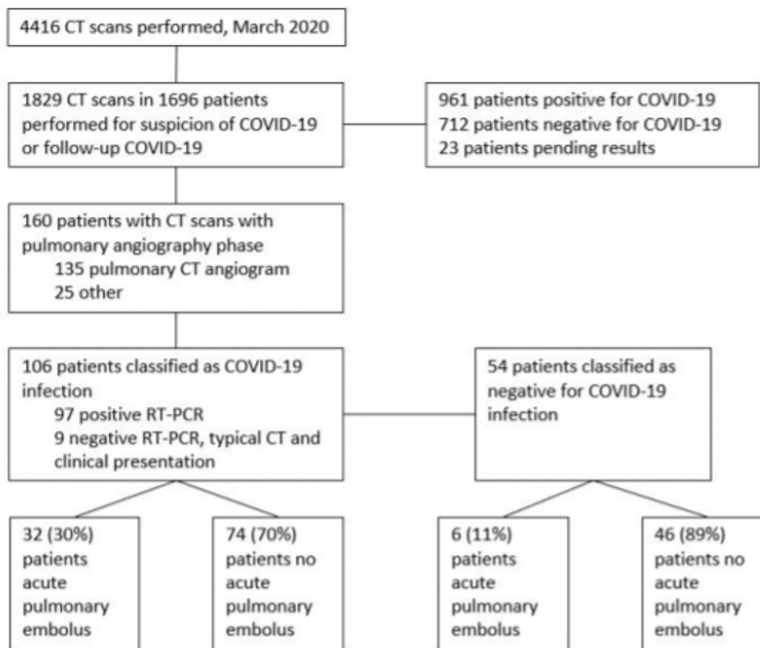
Bu çalışmada COVID-19 tanısı alan ve görüntüleme yöntemi olarak pulmoner BT anjiyografi (PBTA) yapılan olgulardaki pulmoner emboli (PE) saptanma oranı araştırılmıştır.

Toplam 106 olguya PBTA çekilmiş. Bunlardan 32'sinde (%30) [95%CI 22-40%] PE saptanmıştır PE saptanadan COVID-19 olgularının D-dimer değerleri PE saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırası ile median, IQR 6110±4905 ; 1920±3674 µg/L, p<.001) .

D-dimer seviyesinin 2660 µg/L'den yüksek olması PE için %100 sensitivite (95%CI 88-100) ve %67 spesifisite (95% CI 52-79) göstermiştir.

Çalışma COVID-19 olgularında tromboz özellikle pulmoner emboli riskini göstermesi açısından önemlidir. D-dimer yüksekliğini sadece covid pnömonisine bağlamamak gerektiğini göstermektedir. Ancak neden bazı hastalarda BT anjio çekildiği bazılarına çekilmediği belli değildir. Kriterleri yazsalar-
dı daha iyi olabilirdi.

Makale: Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels Radiology. 2020 Apr 23;201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561.



Şiddetli proksimal akut pulmoner emboli ve COVID-19: Dikkat

Çeviren: Dr. Aylin Pıhtılı

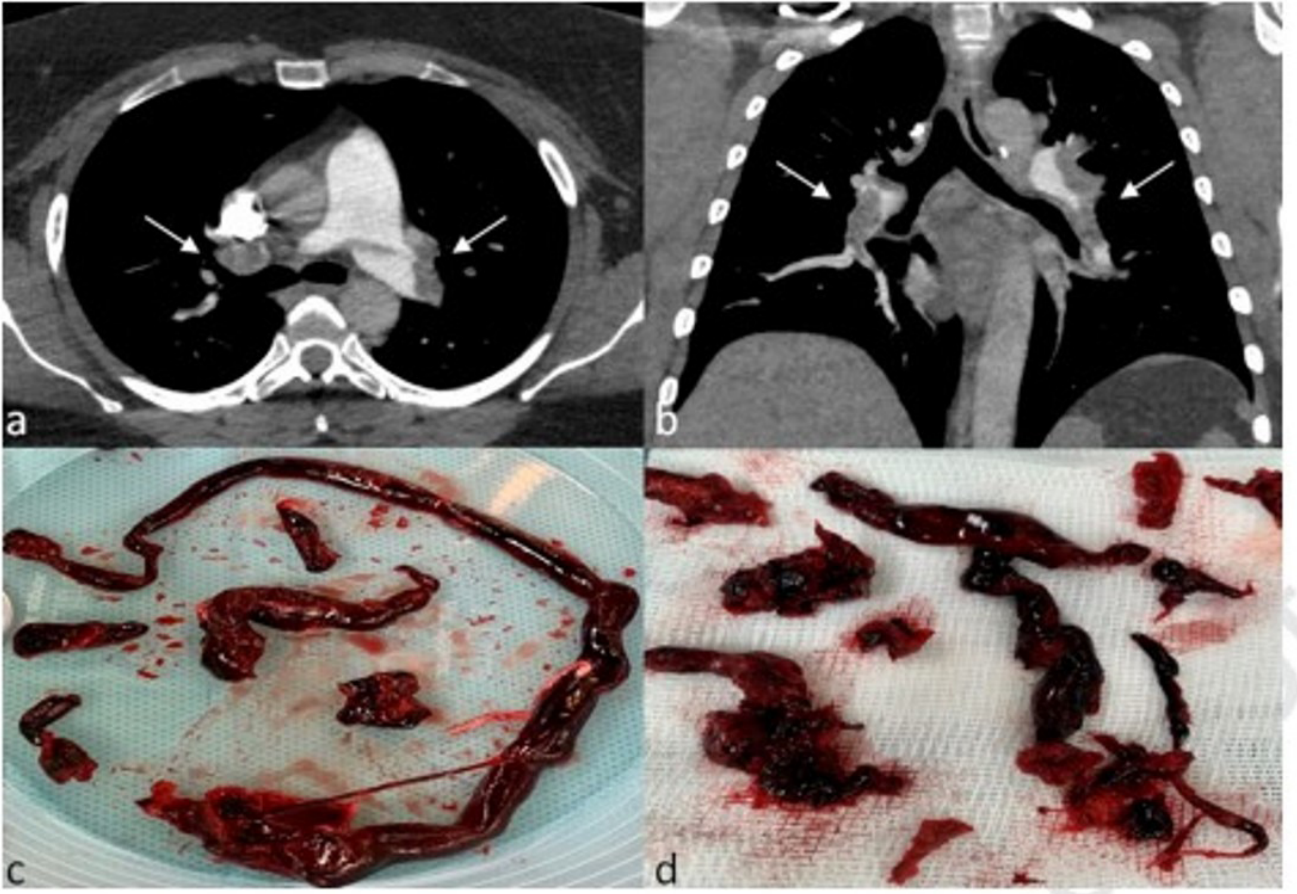
Giriş: Akut pulmoner emboli COVID-19 hastaları için tipik olmayan bir tablodur. Burada şiddetli akut pulmoner emboli tablosu ile başvuran, enfeksiyon ile ilişkili semptomları olmayan genç bir kadın hasta sunulmuştur.

Olgu: Kırk beş yaşında kadın hasta (VKİ: 40.4 kg/m²) nefes darlığı ve boğaz ağrısı şikayeti ile Kuzey Fransa'da bir acil servise başvurdu. Ateş, öksürük ve myalji tarif etmiyordu. Başvurudan bir hafta önce İbuprofen kendiliğinden kullanım öyküsü vardı. Düzenli antihipertansif tedavi (Ramipril 5mg/gün) kullanıyordu. Oral kontraseptif kullanmıyordu. Hastaneye başvurduğu gün şiddetli göğüs ağrısı, senkop ve taşipnesi gelişti. Arter kan gazı analizinde PaO₂: 54mmHg, PCO₂: 21mmHg idi, CRP düzeyi 20mg/L, NT-proBNP: 11021pg/mL saptandı. Yatakbaşı ekokardiyografi (EKO); EF %65, hipokinetik sağ ventrikül (TAPSE:13mm), ciddi pulmoner hipertansiyon (95mmHg) izlendi. Hastada patent foramen ovale ve buraya tutunmuş sağ atriumdan başlayıp sol atriuma uzanan büyük bir trombus saptandı. Bilgisayarlı Tomografi (BT)' de bilateral proksimal masif pumonel emboli görüldü (Resim 1). Artmış sistemik emboli riskinden dolayı, trombolitik tedavi düşünülmeydi. Hasta hastaneye başvurduğu gün hızlıca ameliyathaneye alındı, mediyan sternotomi ile cerrahi embolektomi yapıldı. Postoperatif yoğun bakımda izlenen hasta ilk hafta stabildi. Ancak sıvı desteği ve vazopressöre rağmen sağ kalp yetmezliği ve vazoplejik sendrom gelişti. İnvaziv mekanik ventilasyondan ayrılması ve weaning mümkün olmadı. Doppler USG 'de sol alt ekstremitte vena kava inferiora fluktuasyon göstermeyen derin ventrombozu saptandı. Postoperatif 8.gün mekanik ventilasyon altında şiddetli hipoksemi gelişti. Prone pozisyonda onaltı saat izlendi. Dokuzuncu gün ateş (42°C) ve septik şok gelişti. Akciğer grafisinde bilateral yaygın interstisyel infiltrasyon görüldü (Resim 2). EKO stabildi, sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarında daha fazla kötüleşme yoktu. Bu dönemde COVID-19 için PCR testi yapıldı ve hasta ECMO'ya bağlandı. PCR testi pozitif olarak sonuçlandı. Klinik durumu hızlı progresyon gösteren olgu yatışının 10. günü multiorgan yetmezliği ile ex oldu.

Radyologlar tarafından yapılan hastanın başlangıç BT'sinin post hoc analizinde COVID-19 ile uyumlu hafif bilateral parankimal interstisyel buzlu cam opasitelerinin varlığı saptandı (Resim 3).

Sonuç: COVID-19 trombojenik etkiye sahiptir. Hastada viral enfeksiyon bulguları olmasa da klinik ve hemodinamik olarak akut pulmoner emboli ile uyumlu tablo olsa bile pulmoner emboli COVID-19 ile ilişkili olabilir. Bu nedenle belirgin risk faktörü olmayan ve pulmoner emboli saptanan olgularda COVID-19 akla getirilmelidir.

Makale: Olivier Fabre, Olivier Rebet, Ionut Carjaliu, et al. Severe Acute Proximal Pulmonary Embolism and COVID-19: A Word of Caution. Ann Thorac Surg. 2020 Apr 17 doi: 10.1016/j.athorac-sur.2020.04.005



Resim1: Bilateral pulmoner emboli



Resim 2: Bilateral yaygın interstisyel infiltrasyon

Akut pulmoner emboli ve sağ kalp yetmezliği ile komplike olmuş COVID-19

Çeviren: Dr. Tibel Tuna

Özet

COVID-19 tespit edilen bir hastada ani nefes darlığı ve hipoksi gelişti. Masif pulmoner emboli ve sağ kalp yetmezliği tanısı alarak başarı ile tedavi edildi. Bu olgu pulmoner embolinin indüklediği akut kalp yetmezliği gelişen ilk rapordur.

Olgu: 59 yaşında kadın hasta acil servise halsizlik ve düşme ile geldi, öksürük ve sarı balgamı var ve annesinde COVID-19 tanısı mevcut. Muayenede ateş taşikardi, hipoksemi var (2lt/dk oksijen altında saturasyon %97), Fizik muayenede alt loblarda ral mevcut. Hastanın hipertansiyon ve Tip2 diyabet tanıları da mevcut.

Ayrırcı tanı: Toplum kökenli pnomoni, atipik pnomoni ve COVID-19

Tetkikler: Lökopeni, LDH, CRP ve D-dimerde artış (1280ng/ml) EKG normal, hızlı influenza testi -, BT' de bilateral interstisyel dansiteler enfeksiyon veya enflamasyonu destekliyor (pulmoner emboli düşündürecek bulgu yok (Şekil 1A)

Hastaya antibiyotikler, profilaktik doz enoksaparin, iv hidrasyon uygulandı. COVID-19 için PCR + geldi. Antibiyotikler kesilip kendi evinde karantinaya gönderilmesi planlandı. Taburculuktan hemen önce odasında yürürken ani ciddi dispne gelişti, 6L/dk oksijen ile O2 saturasyonu %83.

Çekilen yeni BT'de bilateral santral ve proksimal segmental arterlerde trombüs izlendi. (Şekil 1B) EKO'da sağ ventrikül dilatasyonu, ciddi triküspid yetmezlik izlendi (Şekil 2A, B).

Tedavi: Tedavi dozunda enoksaparine geçildi, hasta hidroksiklorokin kullanmayı reddetti. Hemodinami stabilleşince 6 ay kullanmak üzere oral antikoagülana geçildi (apiksaban).

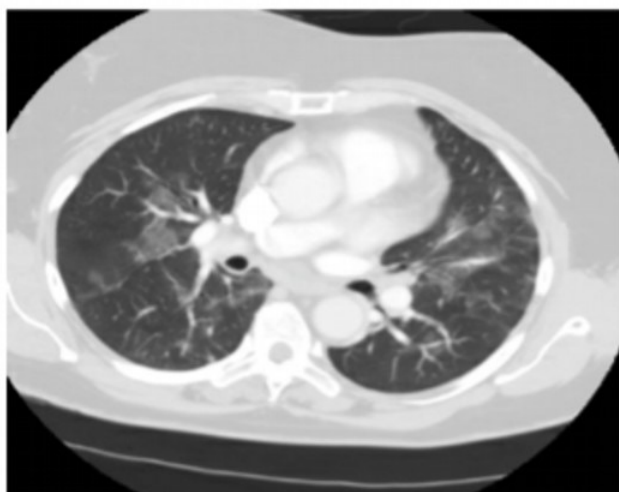
Tartışma: 2014 deki SARS epidemisinde DVT oranı %20, pulmoner emboli %20 idi. Şu anda bu konuda COVID-19 ile ilgili net bir veri yok. Hastaların %50'sinde D-dimer seviyelerinde artış olup kötü prognoz ve artmış tromboz riski ile birliktedir. Çok değişkenli analizlerde D-dimerin 1microg/mL üzerinde olması hastane ölümlerinin artışı ile birliktedir. Aynı şekilde tromboz riskinde artış hastalık ağırlığı multiorgan etkilenmesini arttırır. COVID-19'un indüklediği trombozun mekanizmaları, hastalık ilişkili hiperkoagulan durum, sitokin ilişkili diffüz mikrovasküler hasar ve bazı vakalarda reaktif trombozudur.

Takip: Hasta 1 hafta içinde asemptomatik oldu. Apiksaban ile 1 aylık hematoloji kontrollerine gitmek üzere taburcu edildi.

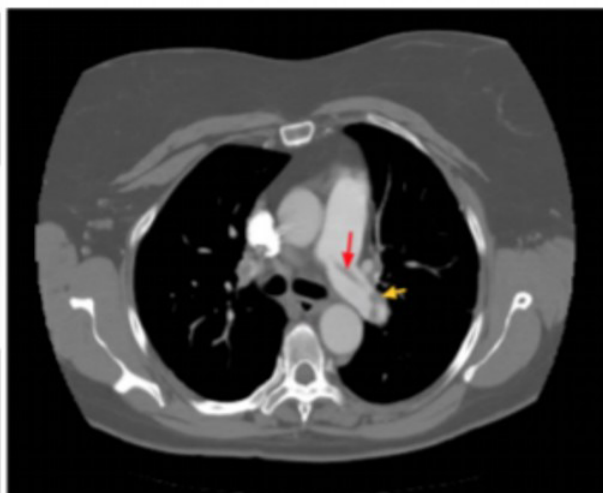
Sonuç: COVID-19' lu hastalar tedavi veya izolasyona alındıklarında venöz tromboemboli için profilaktik antikoagülasyon açısından değerlendirilmeleri zorunludur. Belirgin radyolojik bulgularla açıklanamayan respiratuar durumda ani bozulma ve eşliğinde D-dimer düzeyinde yükseklik varsa pulmoner emboliden şüphelenilmelidir. Yüksek riskli COVID-19 hastalarında teröpatik dozların belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Makale: WaqasUllah, MD, RehanSaeed, MD, UsmanSarwar, et al. COVID-19 complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. JACC Case Reports. 2020 Apr 17. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.008>

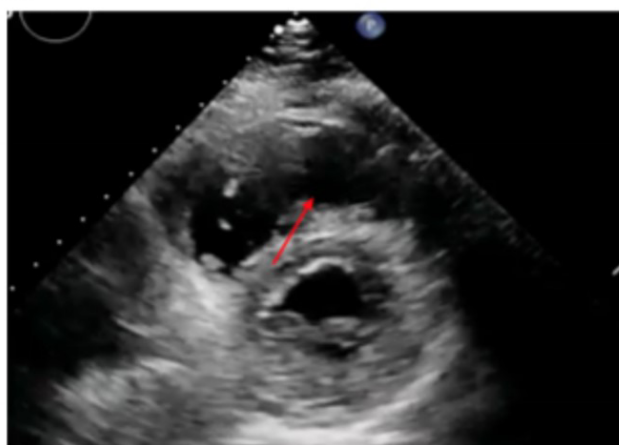
A.



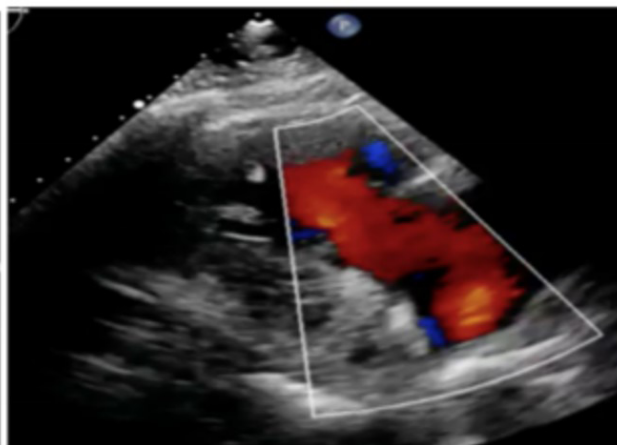
B.



A.



B.



COVID-19 pandemi döneminde şüpheli venöz tromboemboli hastalarının pratik tanı ve tedavisi

Çeviri: Oğuz Uzun

Yazarlar (Michigan Üniversitesi) COVID-19 pandemi döneminde VTE bu hasta grubunda fazla görülmesine rağmen eşlik eden böbrek yetmezliği, bölge hastanelerindeki teknik eksiklikler, kardiyopulmoner instabilitenin hastanın tranferinde zorluklar yaratması ve cihazların kontamine olmasından korkulması gibi nedenler yüzünden doppler USG ve BT anjiyografi tetkiklerinin yapılmasındaki zorluklardan bahsediyorlar. Ayrıca sağlık çalışanlarının korunması konusunu da buna eklemek gerekmektedir. Pandemi döneminde artan hasta yükü, hastaya zarar verme konusu ve bir taraftan da çalışan personelin kişisel koruyucu ekipman temininde yaşanan zorluklar mevcut tanı ve tedavi algoritmalarının uyarlanması zorunluluğu doğurmuştur.

Metodlar: Vasküler tromboz uzmanları, vasküler cerrahlar, vasküler tıp uzmanları ve vasküler teknisyenlerden oluşan bir komite oluşturuldu. Oluşturulan algoritmaları değerlendirmek ve oylamak için göğüs hastalıkları uzmanları, yoğun bakımcılar ve hematologlar ile birçok görüşme yapıldı. Kendi hastane algoritmaları ile birlikte ACCP ve “National Institution for Health and Care Excellence” raporları değerlendirilmeye alındı.

Sonuçlar: En iyi kanıt, bulanan kaynaklar ve hasta ve personel açısından etik zorunluluklar göz önüne alınarak 9 konuda konsensusa erişildi;

1. Bütün kesin ve şüpheli COVID-19 hastaları tromboproflaksi ile tedavi edilmeliler.
2. Yüksek D-Dimer seviyesi şiddetli COVID enfeksiyonunda beklenmelidir ve görüntüleme kararında belirleyici olmamalıdır. Düşük klinik risk ile negatif d-dimer yine de VTE güvenli bir şekilde ekarte eder.
3. Mevcut klavuzlarda görüntüleme tetkikleri PE için 4 saati geçecek veya DVT için 24 saatten uzun sürecek ise ampirik tedavi başlanmasını önermektedir. Sağlık sisteminin üzerindeki yük nedeniyle görüntüleme tetkiklerinin 1 ay kadar gecikebileceği göz önüne alındığında risk-yarar oranını göz önüne alınarak bu dönemde hastalar güvenli bir şekilde ampirik olarak tedavi edilebilirler.
4. Aşağıdaki 3 madde sağlandığında hastalara dopler USG yapılmalıdır;
 - a. Kanama riski yüksek ise,
 - b. Sonuç tedaviyi değiştirecek ise,
 - c. PE klinik şüphesi yüksek ve BT anjiyoya ulaşmak mümkün değil veya Wells skorlama sistemine göre DVT şüphesi yüksek ise
5. Yüksek kanama riski taşımayan konfirme edilmiş veya şüpheli VTE hastaların çoğunluğu tedavi dozunda antikoagülasyon almalıdır.
6. ARDS’li hastalarda, düşük doz non-nomogram heparin infüzyonu majör kanama riskini azaltırken trombotik olaylardan da korur.
7. Düşük antikoagülasyon kullanılan hastaların YB durumu ortadan kalktığında ful doz antikoagülasyona geçilmelidir.
8. Hastanede yatış durumları biten ancak tetkikleri imkânlar nedeniyle yapılamayan hastaların tetkikleri ayaktan takip edilmeli ve uzun süreli antikoagülasyon açısından sonuçlara göre önerilerde bulunulmalıdır.
9. Üst ekstremité dopler USG sadece unilateral kol bulguları olan ve madde 4’deki kiriteleri taşıyan hastalara yapılmalıdır, rutin olarak uygulanmamalıdır.

Komite risk skoruna bakılmaksızın COVID-19 nedeniyle yatan tüm hastalara tromboproflaksi önermektedir (Tablo 2).

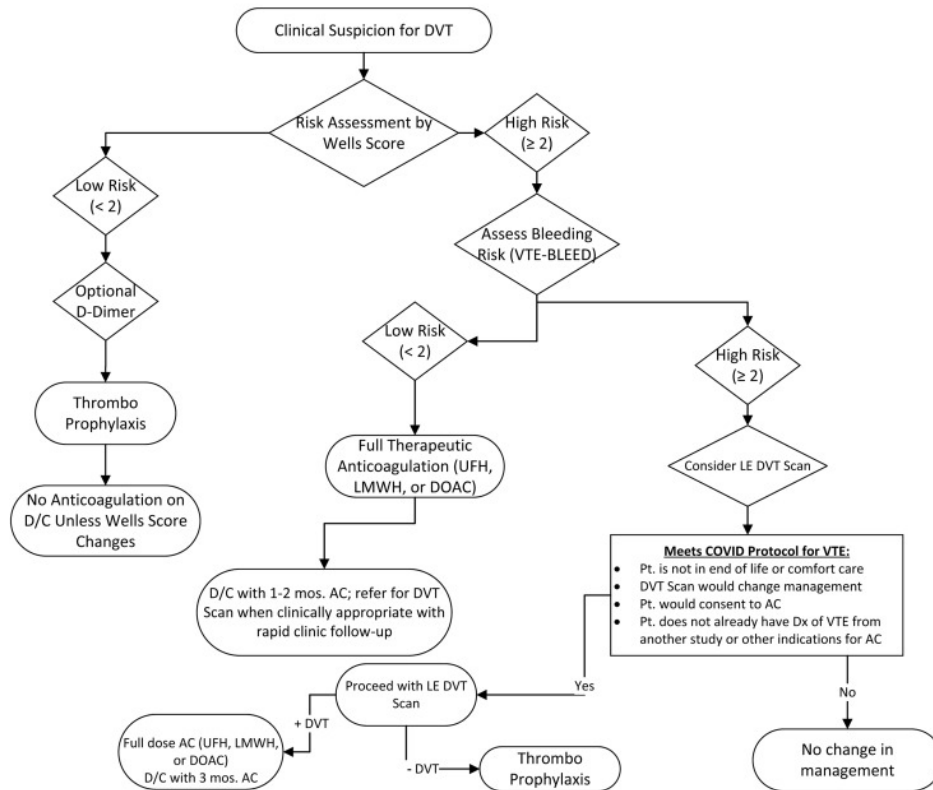
Mesajlar; COVID-19 pandemi dönemi ve diğer yokluk dönemlerinde VTE’nin ampirik tedavisi konfirme edici görüntüleme yöntemleri kullanılmadan karar-zarar oranı düşünülerek yapılması zorunluluğu vardır.

Tabloların özeti; kanıtlara dayalı olarak, DVT ve PE için düşük klinik olasılıkları olan hastalara tromboprofilaksi uygulanmalıdır; yüksek klinik olasılığı olan hastalar ise görüntüleme tetkikleri yapılana kadar ampirik olarak tedavi edilmelidir. Yazarlar sadece sonuçların tedaviyi değiştirebileceği tromboz ve kanama için yüksek risk taşıyan sınırlı sayıdaki hastaya görüntüleme tetkiklerinin yapılmasını savunmaktadır.

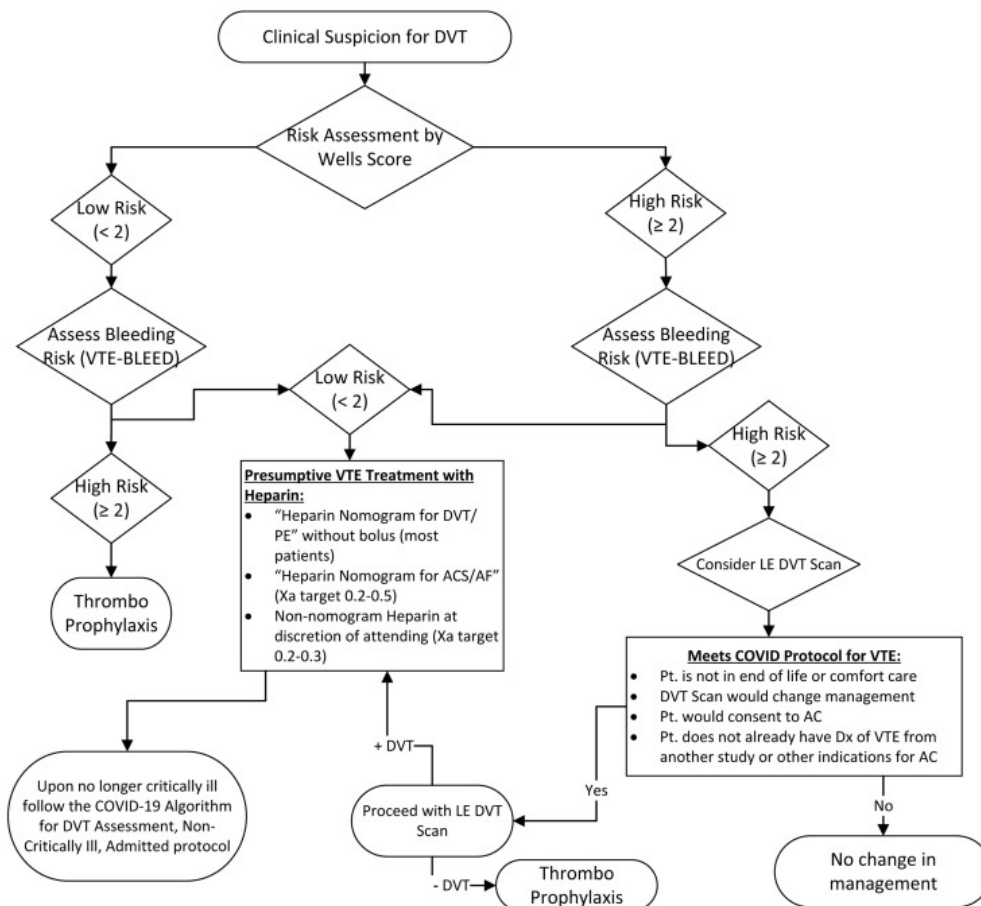
Makale: A.T. Obi, G.D. Barnes, T.W. Wakefield, S. Brown RVT, J.L. Eliason, E. Arndt, P.K. Henke, Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic, Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.04.009>.

Table II. Anticoagulation strategies	
Thromboprophylaxis	• Low molecular weight heparin 40mg qday (or 30mg bid) • Subcutaneous heparin 5000 units tid
Full dose anticoagulation	• “Heparin Nomogram for DVT/PE” • Low molecular weight heparin 1.5mg/kg qday (or 1mg/kg bid) • Direct oral anticoagulant (standard dosing)
Low dose anticoagulation protocol	• Many patients can receive “Heparin Nomogram for DVT/PE” without bolus • “Heparin Nomogram for ACS/AF” (Xa target 0.2-0.5) • Non-nomogram Heparin at discretion of attending (Xa target 0.2-0.3)

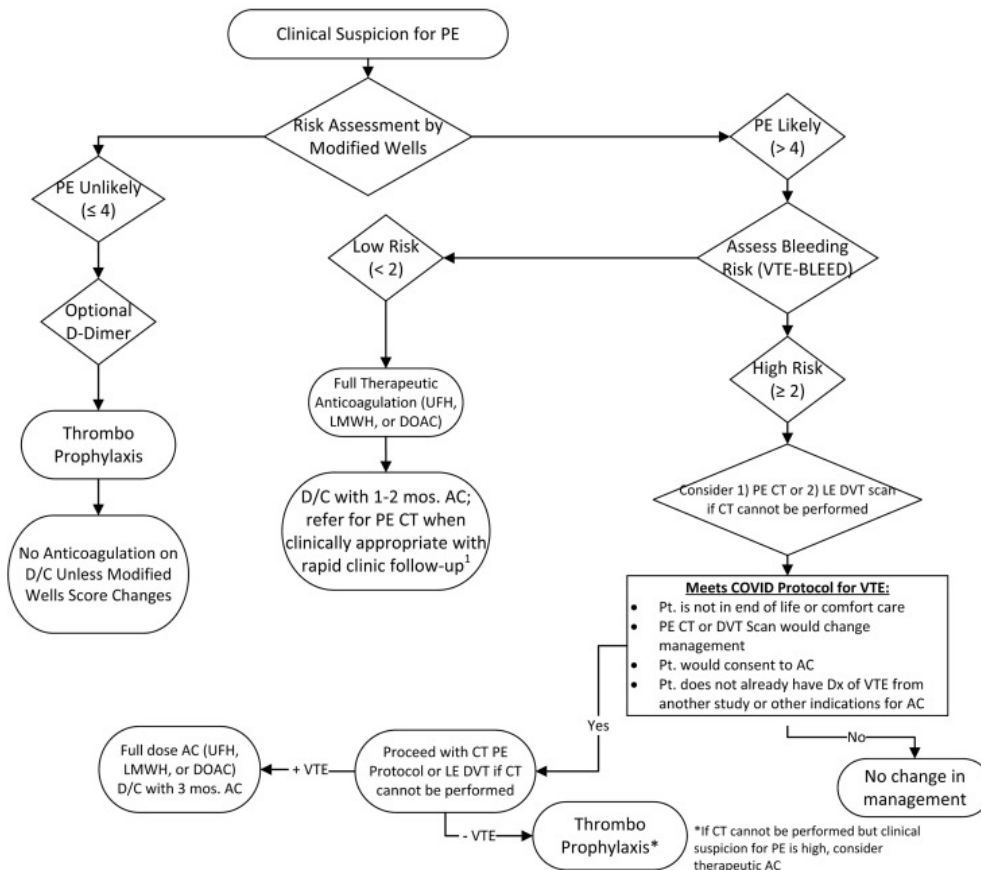
Non-Critically Ill, Admitted Patients



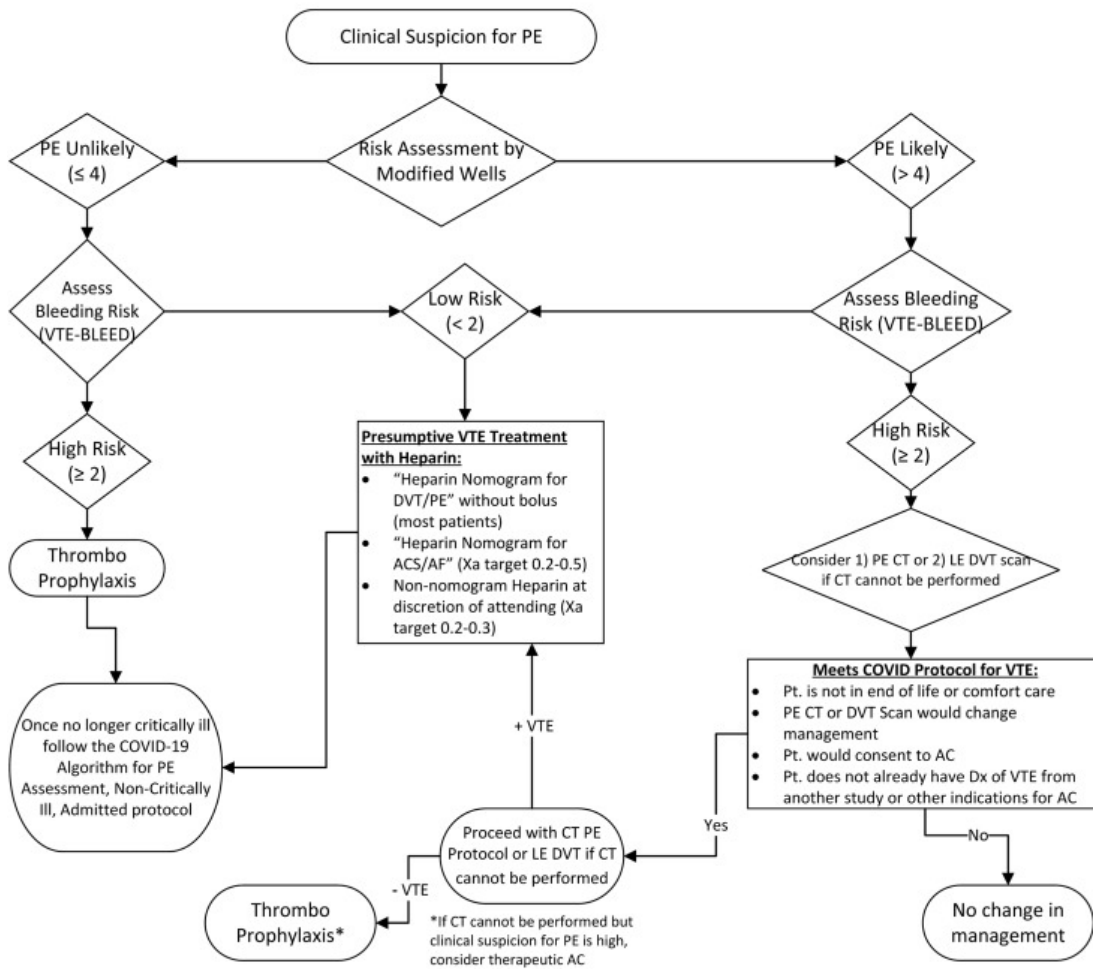
Critically Ill Patients



Non-Critically Ill, Admitted Patients



Critically Ill Patients



COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili venöz tromboemboliden korunma ve tedavi: rehberlerden önceki durum raporu

Çeviri: Züleyha Bingöl

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) sadece birkaç ayda küresel bir pandemiye neden oldu ve milyonlarca kişi enfekte oldu. COVID-19 hastalarının yaklaşık %20'sinde ciddi pıhtılaşma anormallikleri görüldü. Şiddetli enfeksiyon veya sepsisin neden olduğu akut inflamasyon koagülasyonu ve fibrinolizi farklı yollarla etkileyebilir; dolaşımdaki protein C ve antitrombinin azaltılması ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) seviyelerinin artırılması olabilir. Sonuçta pıhtılaşma kaskadı aktive olup ve fibrinolitik aktivite inhibe olup tromboza neden olur. Bazı COVID-19 hastalarında hastalık sürecinde ani hastalık kötüleşmesi, D-Dimer seviyelerinde önemli yükselmeler ve hatta ani ölüm gelişir. Bu nedenle, potansiyel DVT, PE oluşumuna dikkat edilmelidir. Bu anormallikler özellikle şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarının hemen hepsinde bildirilmiştir. Venöz tromboembolizm (VTE) COVID-19 vakalarındaki açıklanamayan ölümlerin potansiyel nedenidir. Ancak trombotik olayların yönetimi, antitrombotik tedavilerdeki karışıklık ve pıhtılaşma bozukluklarındaki karmaşıklık nedeniyle zorlayıcıdır. Sahadaki pratik deneyimleri ve kapsamlı literatür taraması sonucunda, Çin ve Avrupadan uzman doktorlar COVID-19 ile ilişkili VTE'nin yönetimi ve profilaksi hakkında kanıta ve görüşe dayalı bir fikir birliği geliştirmiştir. Bu rapor COVID-19 hastalarında tromboproflaktik önlemlere karar verirken hastalığın şiddeti ve kanama riskine dayalı hangi tür antikoagülan seçilmesi konusunda öneriler sunmaktadır. Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan tanı ve tedavi algoritmasının beşinci baskısına göre COVID-19 enfeksiyonunun klinik sınıflandırılması aşağıdaki gibi yapılmıştır.

- (1) Hafif: hafif klinik semptomlar, görüntülemelerde pnömoni belirtisi yok
- (2) Orta: ateş ve solunum semptomları, vb, görüntülemelerde pnömoni belirtileri
- (3) Şiddetli: aşağıdaki durumlardan herhangi biri varlığında: solunum sıkıntısı ile birlikte dakika solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$, istirahatte $\text{SPO}_2 \leq \%93$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mm Hg}$ ($1\text{mm Hg} = 0.133\text{ kPa}$).
- (4) Kritik hasta: aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip hastalar: mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetersizliği, şok, yoğun bakım yatışı gerektiren diğer organ yetersizlikleri.

Temel Tavsiyeler

COVID-19 hastaları için VTE risk değerlendirmesi ve kanama riski değerlendirmesi

- Tüm ağır ve kritik COVID-19 hastalığı olan hastalarda VTE riski yüksektir, bu nedenle kontrendikasyon yoksa VTE için profilaksi şiddetle önerilir.
- Hafif veya orta şiddette COVID-19 hastaları için medikal hastalarda PADUA veya IMPROVE risk değerlendirme modelleri kullanarak, cerrahi hastalar için ise CAPRINI risk değerlendirme modelini kullanarak VTE riskini belirlemek ve orta – yüksek VTE riski olanlara kontrendikasyon yok ise VTE için profilaksi önerilir.
- Karantinadaki hafif veya orta dereceli COVID-19 poliklinik hastaları için, risk değerlendirme modelleri ile VTE riskinin belirlenmesi ve klinik profilleri ve tıbbi geçmişinin detaylı analizi ile profilaksi kararı verilmesi önerilir
- COVID-19 hastalarında tromboprofilaksi stratejisini belirlemek için VTE ve / veya kanama için tekrarlanan risk değerlendirmeleri uygulanmalıdır. Bu değerlendirmeler; altta yatan hastalıkları, laboratuvar ve kullandığı ilaçları sorgulamayı içermelidir.

Ağır veya kritik COVID-19 hastaları için VTE'nin önlenmesi

- Yüksek risk altındaki ağır veya kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında kanama için yüksek risk varlığında veya aktif kanama nedeniyle farmakolojik trombofilaksi, geçici olarak kontrendike ise VTE önlemek aralıklı pnömatik kompresyon kullanılması önerilir.
- Kanama açısından düşük veya orta riskli olup antitrombotik kontrendikasyonu olmayan COVID-19 hastalarında farmakolojik koruma için ilk basamak olarak düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) önerilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirens oranı: $<30\text{ mL/dak}$), fraksiyone olmayan heparin (UFH) kullanılması önerilir.

- HIT şüphesi olan trombositopeni varlığında, heparin olmayan antikoagülanların kullanılması tavsiye edilir (danaparoid, argatroban, bivalirudin, fondaparinux veya rivaroksaban).

Hafif ve orta şiddette COVID-19 hastaları için VTE'nin önlenmesi

- Özellikle ateş ve / veya gastrointestinal semptomları (ishal ve anoreksiya) olan tedavi için izole edilen hafif ve orta şiddette COVID-19 hastaları gecikmeden hidrate edilmelidir.
- Akut tıbbi hastalıkları olan hafif ve orta şiddette COVID-19 hastaları VTE için orta ve yüksek riske sahip ise (PADUA veya IMPROVE risk değerlendirme modeline göre) kontrendikasyon yok ise DMAH profilaksisi ilk basamak tedavi olarak önerilir.
- Cerrahi gerektiren veya travma gelişmiş hafif ve orta COVID-19 hastaları VTE için yüksek veya orta derecede riske sahip ise (CAPRINI risk değerlendirme modeline göre), kontrendikasyon yok ise DMAH ile farmakolojik profilaksi yapılması önerilir.
- Hafif ve orta COVID-19 hastalarında taburculuk sırasında kalıcı VTE riski varsa, ayaktan uzun süreli VTE profilaksisi düşünülmelidir. Bu durumda ilaç-ilaç etkileşimleri ve /veya komorbiditeler göz önünde bulundurularak DMAH DOAK'lara tercih edilmelidir.
- Hafif ve orta şiddette COVID-19 hastalarında hareketsizlikten, dehidrasyondan kaçınmalı ve yeterli sıvı tüketmelidir.

COVID-19 hastalarında VTE tanısı ve tedavisi

- COVID-19 hastalarında klinik durumdaki değişiklikler düzenli olarak izlenmelidir. VTE düşündürülen semptom varlığında DVT veya pulmoner emboli (PE) gelişimi açısından uyanık olunmalıdır.
- DVT veya PE şüphesi durumunda dikkatli muayene ve objektif görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalıdır (venöz doppler ultrason, ekokardiyografi ve BT anjiyo)
- VTE şüphesi olan COVID-19 hastalarında tetkiklerde zorluk olduğunda kontrendikasyon yok ise tedavi dozunda DMAH başlanması önerilmektedir
- Kritik ağır COVID-19 vakalarında, eğer hipotansiyon veya hemodinamik bozulma gibi masif veya yüksek riskli PE bulguları var ise yatak başı ekokardiyografi bulguları ile kurtarma trombolitik tedavi önerilir.
- Kritik şiddetli COVID-19 vakalarında, dolaşım kollapsı veya kardiyak arrest varlığında, ekstrakorporeal membran oksijenasyon ile cerrahi embolektomi veya kateter ilişkili tedavi kombinasyonu düşünülebilir.

Coronavirus 2019 Hastalarında Kanama Risk Değerlendirmesi

Kanamaya bağlı risk faktörleri aşağıdakileri içerir:

1. Hasta ile ilişkili faktörler:
 - (a) Yaş ≥ 85 yıl
 - (b) Önceki kanama epizodu
 - (c) Pıhtılaşma faktörleri bozuklukları
 - (d) Trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$
 - (e) Yapıcı hemorajik bozukluk (Willebrand hastalığı, trombosit fonksiyon bozukluğu vb.)
2. Altta yatan hastalıklar:
 - (a) Kontrolsüz peptik ülser, aktif kanama
 - (b) Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg ve/veya diyastolik basınç > 110 mmHg)
 - (c) Şiddetli kanamaya neden olabilecek akut kafa içi patolojiler; akut inme (3 ay içinde), ciddi serebral veya akut omurilik yaralanması veya akut spinal kord yaralanması
 - (d) Diyabet
 - (e) Malign tümör
 - (f) Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği vb.
3. Eşzamanlı kullanılan ilaçlar: antikoagülan ilaçlar, antiplatelet ilaçlar veya trombolitik ilaçlar
4. İnvasiv prosedür: Cerrahi uygulamadan 4 saat önce ve 12 saat sonrası, lomber ponksiyon ve epidural anestezi

Makale: Zhenguo Zhai^{1,2,3,} Chenghong Li^{4,} Yaolong Chen^{5,} Grigorios Gerotziakas⁶ Zhenlu Zhang⁷ Jun Wan^{1,2,3} Peng Liu⁸ İsmail Elalamy^{6,9,} Chen Wang^{1,2,3,10}. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. Thromb Haemost. 2020 Apr 21.doi: 10.1055/s-0040-1710019.

PADUA RİSK DEĞERLENDİRME MODELİ

(skor ≥ 4 yüksek riskli, skor < 4 düşük riskli)

Parametreler	Skor
Aktif kanser	3
Önceki VTE (süperfisyal ven trombozu hariç)	3
Mobilitede azalma	3
Bilinen trombofilik durum	3
Son 1 ayda travma veya cerrahi geçirmek	2
İleri yaş (≥ 70 yaş)	1
Kalp ve /veya solunum yetersizliği	1
Akut MI veya iskemik inme	1
Akut infeksiyon ve /veya romatolojik hastalık	1
Obezite ($VKİ \geq 30$)	1
Hormonal tedavi	1

COVID-19'a eşlik eden koagülopatilerle ilgili ISTH rehberi

Çeviren: Dr.Serhat Erol

D-dimer seviyesinde 3-4 kat artış olması yüksek mortalite göstergesidir. Bu nedenle bu hastalarda, başka ağır semptom olmasa dahi yatış düşünülmelidir.

Sebepler ne olursa olsun, çalışmalarda, D-dimer yüksek, protrombin zamanı (PZ) uzamış ve trombositopeni olan olgularda yoğun bakım yatışı ve mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüş. Rehberde bu hastalarda aktif kanama, trombosit <20000 olması gibi kontrendike durum yoksa profilaksi dozunda DMAH verilmesi önerilmektedir.

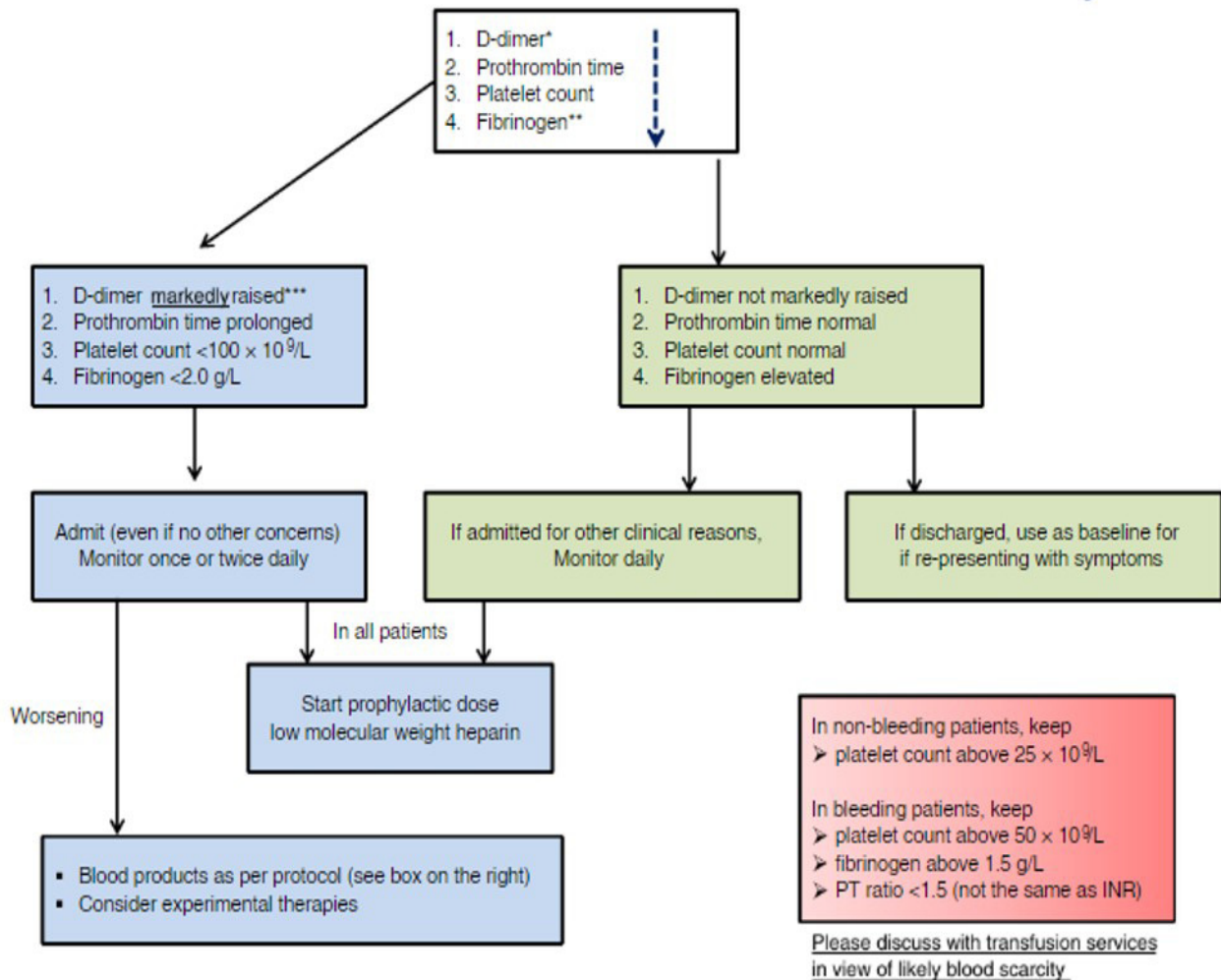
Rehberin sonundaki algoritmaya göz atmanızı öneririz.

Buna göre her hastaya D-dimer, PTZ, Trombosit ve fibrinojen bakılmalı.

D-dimer 3-4 kat artmış, Trombosit <100000/L, PTZ uzamış, Fibrinojen <2 g/dL ise hastada başka bulgu olmasa bile yatış verilmeli. Profilaktik dozdan DMAH başlanmalı ve değerler günde 1 veya 2 kez kontrol edilmelidir.

Eğer kontrolde değerler daha da bozulduysa; kanama olmayan olgularda trombosit>20000/L, fibrinojen>2g/dL olacak şekilde kan ürünleri verilmeli. Kanama olan olgularda ise trombosit 50000/L, fibrinojen >2 g/L ve PTZ<1,5 olacak şekilde kan ürünleri verilmelidir.

Makale: Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando, Anna Falanga, Marco Cattane, Marcel Levi, Cary Clark, Toshiaki Iba. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Trombosis and haemostasis. April 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>



COVID-19'da tromboembolik komplikasyonların teşhisi, önlenmesi ve tedavisi: Hollanda Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü raporu

Çeviren: Dr. Serap Argun

Giriş: COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda mortalite ile d-dimer değerleri ve protrombotik sendrom arasında potansiyel bir bağlantı bildirilmiştir. Bu rapor, COVID-19 hastalarında tromboembolik hastalıkların önlenmesi, tanı ve tedavinde önerileri özetlemektedir.

COVID-19'da pıhtılaşma ve tromboz ile ilgili güncel literatürler

Venöztromboembolizm (VTE)

COVID-19'lu hastalarda VTE prevalansı veya insidansı (DVT ve/veya pulmoner emboli) ile ilgili yayın yoktur. Bununla birlikte, COVID-19'lu hastalarda tromboembolik hastalık, inme ve miyokardit ile ilgili olgu sunumları vardır.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)

Çinde (Tongji hastanesi) yürütülen tek merkezli retrospektifkohort çalışmasında COVID-19 tanılı 183 hastada DIC değerlendirilmiştir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği DIC tanımına göre, hayatını kaybeden 21 kişiden 15'i (%71) takip sırasında herhangi bir zamanda DIC tanısı alırken (≥ 5 puan), hayatta kalan 162 kişiden sadece biri (% 0.6) DIC olarak sınıflandırılmıştır ($P < 0.001$). DIC gelişimine kadar geçen medyan süre 4 gündür (2-12 gün).

Tromboz

Son gözlemler, COVID-19'daki solunum yetmezliğinin sadece ARDS gelişiminden kaynaklanmadığını bunun yanında mikrovasküler trombotik süreçlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir. Venöztrombozu düşündüren D-dimer düzeyleri, hastalık progresyonu ve toraks BT özellikleri arasında güçlü bir ilişki vardır.

D-dimer

D-dimer trombotik hastalık için çok yüksek bir duyarlılığa sahiptir, ancak özgüllüğü zayıftır. COVID-19'lu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar, artmış d-dimer düzeyleri ile ciddi hastalık / kötü prognoz arasında çok güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (Tablo 1).

Patoloji bulguları

Diffüzalveoler hasar (DAD), COVID-19 hastalarında sık görülen otopsi bulgusudur. SARS1 (N = 44) ve SARS2 (COVID-19) (N = 4) hastalarında pulmoner histopatolojiyi karşılaştıran çalışmada, her ikisinde de DAD, pulmoner mikrovasküler tromboz ve mediastinal lenf nodları ve dalakta nekrozu izlenirken; sadece COVID-19 hastalarında çoklu organlarda küçük damar trombozu saptanmıştır.

Koagülasyon ve COVID 19

Pıhtılaşma sistemi; HIV, Dang virüsü ve Ebola virüsü gibi çeşitli farklı virüsler tarafından etkinleştirilebilir. 2003 yılında, COVID-19'dan daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan SARS-CoV salgını sırasında, hem küçük hem de orta büyüklükteki pulmoner damarlarda vaskülerendotelyal hasar, DIC, DVT ve PE ile bildirilmiştir. Otopsi olgusu, SARS-CoV enfeksiyonu kanıtlanmış bir hastada birden fazla organda trombozu tanımlamıştır. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasındaki benzerlik göz önüne alındığında, COVID-19'lu hastalarda da benzer trombotik komplikasyonlar olması muhtemeldir. Pıhtılaşma kaskadının doğrudan virüs tarafından etkinleştirilip etkinleştirilmediği veya bunun lokal veya sistemik inflamasyonun sonucu olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır.

Yoğun bakım ünitelerine yatan COVID-19 hastalarında proenflamatuvar sitokinlerin (interlökin-2, interlökin-7, granülosit koloni uyarıcı faktör, IP10, MCP1, MIP1A ve tümör nekroz faktörü- α) arttığı (sitokin fırtınası) gözlenmiştir. Birçok pro-enflamatuvar sitokin pıhtılaşma sistemini tetiklerken, Zhou

ve arkadaşları IL-6'daki artışın D-dimerdeki yükselmelerle tutarsız olduğunu göstermiştir; IL-6 seviyelerinin hastalık başlangıcından sadece 13 gün sonra arttığı, D-dimer seviyelerinin o zamana kadar 10 kat arttığı görülmüştür. Bu gözlem, COVID-19 hastalarında gözlenen çok yüksek D-dimer seviyelerinin sadece sistemik inflamasyona ikincil olmadığını, aynı zamanda muhtemelen virüs tarafından tetiklenen hücrel aktivasyonun neden olduğu gerçek trombotik hastalığı yansıttığını göstermektedir.

Hangi tanısal ve önleyici faaliyetler başlatılmalıdır?

Antitrombotik tedavinin rolü

Çinde yürütülen tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasında şiddetli COVID-19'a sahip 449 ardışık hasta çalışmaya alınmış, sepsis kaynaklı koagülopati (SIC)/DIC kanıtı olan hastalarda profilaktik dozlarda heparinlerin artmış sağkalım (% 20) ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Şiddetli COVID-19, solunum hızı ≥ 30 / dak, SaO₂ $\leq$ % 93 dururken veya PaO₂ / FiO₂ ≤ 300 mmHg olarak tanımlanmıştır. Çalışma dışı bırakma kriterleri arasında kanama diyatezi, hastanede kalış süresinin 7 günden az olması ve pıhtılaşma parametreleri ve ilaçları hakkında bilgi eksikliği olması yer almıştır. 449 hastanın 99'u (% 22) 7 gün veya daha uzun süre heparin kullanmıştır (94 hastada LMWH, genellikle 40-60 mg / gün enoksaparin ve 5 hastada UFH). Heparin, SIC skoru ≥ 4 olan 97 hasta arasında daha düşük 28 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (% 40'a vs% 64; OR, 0.37 [% 95 CI, 0.15 0.90]; P = 0.029).

Toraks BT

Hollanda Radyoloji Derneği ve USA konsensusu ile COVID-19 hastalarında toraks BT için standart raporlama önerisi oluşturulmuştur (CO-RADS). COVID19 pnömonisinin tipik BT paterni, multilober-buzlu cam dansiteleri, periferik&posterior tutulum, bilateral dağılım ve subsegmental damarlar genişlemesi ile karakterize edilmiştir. Damar genişlemesi, trombo-enflamatuvar süreçlerle uyumlu buzlu cam alanlarının yakınında tanımlanmıştır. Doğrulanmış COVID19 pnömonisi olan hastaların % 89'unda akciğerdeki opasite alanlarında subgmental vasküler genişleme (3 mm'den fazla çap) gözlenmiştir. Subsegmental vasküler genişlemede in situ tromboz bir olasılık olsa da, bu bulgular hiperemi ve artan kan akışından da kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

1008 hastayı içeren yakın tarihli bir retrospektif çalışmada 25 hastaya BT pulmoner anjiyografi yapılmış ve 10 hastada (% 40) akut PE gösterilmiştir. Tüm hastalar antikoagülan ile tedavi edilmiş, 3'ü takip CT pulmoner anjiyografide kısmi veya tam rezolüsyon gösterirken, 2 hastanın öldüğü bildirilmiştir.

Pulmonertrombo-enflamatuvar süreçler, sistemik tromboz ve PE, intravenöz kontrast verilmediğinde toraks BT incelemelerinde halen kötü değerlendirilmektedir. COVID-19'lu hastaların önemli bir yüzdesinde görülen trombotik ve protrombotik olayların erken tanı, tedavi ve önlenmesi için dikkat gerekmektedir.

ÖZET ÖNERİLER: HOLLANDA SAĞLIK HİZMETLERİ İÇİN ÖNERİLEN TANI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

1. Risk skorlarına bakılmaksızın (ör. Padua skoru) hastaneye başvuran (şüpheli) COVID-19 olan tüm hastalara profilaktik doz düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanmalıdır.
2. Hastaneye yatış endikasyonu olan COVID-19 şüpheli tüm hastalara (kontrastsız) toraks BT düşünülmelidir.
3. COVID-19'dan şüphelenilen ve PE için yüksek klinik şüphesi olan hastalarda (örn. hemoptizi, açıklanamayan taşikardi veya DVT belirtileri/semptomları), D-dimer seviyesi yüksekse toraks BT pulmoner anjiyografi önerilmelidir. D-dimer için eşik değer $\geq 500\mu\text{g} / \text{L}$, yaşa göre ayarlanmış eşığı veya YEARS kriteri olmadığında $\geq 1000 \mu\text{g} / \text{L}$ 'yi alınmalıdır. PE doğrulanırsa, terapötik antikoagülasyon uygulanmalıdır.
- 4 COVID 19 hastaneye yatırılan hastalarda, hastaneye yatış sırasında ve hastanede yatış süresince seri rutin D-dimer testi bakılması önerilmektedir (ek görüntüleme yöntemleri gerekebilir) (Tablo)
 - a)Başvuru sırasında D-dimer $<1,000\text{mg} / \text{L}$ olan ve takip sırasında anlamlı bir artış olmayan hastalarda profilaktik antikoagülasyon devam ettirilmelidir.

b)Başvuruda D-dimer<1,000 µg/L olan ancak hastanede kalış sırasında önemli bir artış (2.000-4.000 µg /L'nin üzerinde) olan hastalarda, DVT veya PE görüntüleme düşünülmelidir. (Özellikle klinik olarak hiperkoagülobilite düşündüren belirtiler olduğunda, toraks BT'sinde venöz tıkanıklık / tromboz izlendiğinde, ekstrakorporeal devrelerin pıhtılaşmasında veya hastalar klinik olarak kötüleştiğinde (örn. refrakter hipoksemi veya açıklanamayan yeni başlangıçlı taşikardi veya hipotansiyon). Görüntüleme mümkün olmadığında, kanama riski kabul edilebilir olduğunda görüntüleme olmadan terapötik doz düşük moleküler ağırlıklı heparin düşünülebilir.

c)D-dimer değerleri 1.000 ila 2.000 ug / L arasında olan hastalar için, profilaktik antikoagülasyon kurumu dışında kesin bir rehberlik yoktur. Bu hastalar venöz tromboembolizmden muzdarip olabilir. D-dimerin klinik bulgularla birlikte yakından izlenmesi, D-dimer seviyesine göre karar verilmelidir.

d)Başvuru sırasında D-dimer'i kuvvetle artmış olan hastalarda (örn. 2.000-4.000 µg /L) dikkatli olunmalıdır. Daha fazla artışı tespit etmek için D-dimer testi 24-48 saat içinde tekrarlanmalıdır, bu durumda DVT veya PE görüntüleme yukarıda açıklandığı gibi düşünülmelidir.

Makale: Matthijs Oudkerk, Harry R. Büller, Dirkjan Kuijpers, et al. Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. Radiology 2020 Apr 23. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>

Eylem	Başvuru D-dimer <1,000 mg/L	Başvuru D-dimer 1,000-2,000 mg/L	Başvuru D-dimer >2,000 mg/L
D-dimer seviyesi için yakın izlem	+	++	++
Pulmoner emboli veya DVT için görüntüleme yöntemi	Klinik bulgu ve semptomlara göre D-dimer progresif artarsa (>2,000-4,000 mg/L) görüntüleme için daha düşük eşik	Klinik bulgu ve semptomlara göre D-dimer progresif artarsa (>2,000-4,000 mg/L) görüntüleme için daha düşük eşik	Klinik bulgu ve semptomlara göre Görüntüleme için düşük eşik
Antikoagülasyon	Rutin tromboz profilaksisi	Rutin tromboz profilaksisi Eğer görüntüleme mümkün değilse ve D-dimer seviyeleri progresif artıyorsa (>2,000-4,000 mg/L) tedavi dozunda antikoagülan kullanılmalı	Rutin tromboz profilaksisi Eğer görüntüleme mümkün değilse ve D-dimer seviyeleri progresif artıyorsa tedavi dozunda antikoagülan kullanılmalı

Hastaneden yatan COVID-19 hastalarında trombotik profilaksi ve laboratuvar takip önerileri

Çeviren: Dr. Yusuf Taha Güllü

Yapılan retrospektif kohort çalışmaları; COVID-19 tanısı ile yatan hastalarda pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu ortaya çıkan artmış venöz ve arteriyel trombozların (küçük çaplı damarlar dahil) klinik seyri olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Özellikle hastaneye başvuru esnasında yüksek D-dimer düzeyleri olan COVID-19 hastaları ile yapılan gözlemsel bir çalışmada, 28 günlük mortalitenin heparin alanlarda almayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Güncel literatür ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, Amerikan Hematoloji Derneği önerilerine göre COVID-19 hastalarında farmakolojik trombotik profilaksi için aşağıdaki öneriler oluşturulmuştur.

1. Tüm yatan COVID-19 hastalarına, kontrendike olmadıkça, risk sınıflandırma skoruna göre farmakolojik trombotik profilaksi verilmelidir.
2. Kreatinin klerensi > 30 ml / dk olan hastalarda, reçete bilgilerine göre düşük moleküle ağırlıklı heparin (DMAH) uygulanmalıdır. Aşırı kilolu hastalarda (> 100 kg) doz artışı düşünülmelidir.
3. Kreatinin klerensi < 30 ml / dk olan hastalarda, un-fraksiyone heparin (UHF) deri altından iki veya üç kez veya reçeteleme bilgilerine göre intravenözde uygulanabilir. Aşırı kilolu hastalarda (> 100 kg) doz artışı düşünülmelidir.
4. Protrombin zamanı, D-dimer, fibrinojen, trombosit sayısı, laktatdehidrogenaz (LDH), kreatin ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin günlük veya haftada 2-3 kez olacak şekilde izlenmelidir.
5. Yoğun bakımda yatan D-dimer değeri çok yüksek olan, şiddetli inflamasyon veya karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu veya solunum yetmezliği bulguları olan hastalarda DMAH veya UHF'nin orta ya da terapötik dozlarda verilmesi düşünülmelidir.
6. Trombosit sayısında dalgalanma veya heparin direnci belirtileri olan hastalarda heparine bağlı trombositopeni (HIT) düşünülmelidir.
7. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (ECMO) tedavisi gören hastalarda anti-Xa aktivitesini terapötik aralığa getiren dozlarda UHF uygulanmalıdır.
8. Bu hastalarda oral antikoagülanların kullanımı hakkında veri yoktur.

Makale: Casini Alessandro, Alberio Lorenzo, Angelillo-Scherrer Anne, et al. Suggestions for thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. Swiss Med Wkly. 2020 Apr 11. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20247>

COVID-19'da hemostazın laboratuvar monitorizasyonu

Çeviren: Dr. Süreyya Yılmaz

Yazarlara, ISTH rehberinde bahsedilen COVID-19'daki koagulopati için hemostatik değişkenlerin laboratuvar izlemesine ilişkin çok yararlı ve yapıcı eleştirileri için teşekkür ediyoruz. COVID-19 hastalarının yönetiminde hem başvuruda hem de hastanede iken basit ve kolay ulaşılabilir laboratuvar testlerinin kullanılmasının gerekli olduğuna inanıyoruz. Bu rehberin yazılmasından ve uzmanlardan gelen mektuptan bu yana, COVID-19'lu hastalarda hem arteriyel hem de venöz tromboembolizm (TE) insidansının çok yüksek olduğuna dair birkaç çalışma bulunmaktadır. Tromboz ve Hemostaz Dergisi'nde yayınlanan bir raporda, venöz TE insidansının % 25 olduğu ve bazılarının bu komplikasyondan dolayı öldüğü belirtilmiştir. Bu hastalarda D - dimer dahil laboratuvar belirteçleri anlamlıydı. Yazarlar venöz TE'yi öngörmek için D-dimer cut-off değerini 1.5 µg / mL olarak kullandılar ve % 85.0 duyarlılık, % 88.5 özgüllük ve % 94.7 negatif prediktif değeri olduğunu gösterdiler. Ayrıca, evrensel olarak kabul edilmese de, antikoagülanların etkinliğini izlemek için D-dimerlerin kullanılabileceğini önerdiler. Ayrıca yakın tarihli bir olgu sunumunda, antikoagülasyon dozunun arttırılması ile D-dimer değerlerinde azalmanın (D-dimerleri 6.26 mg / L'den 1.94 mg / L'ye) ve klinik iyileşmenin olduğu belirtildi. Diğer hemostatik testlerle ilgili olarak, Klok ve ark. yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve kanıtlanmış COVID-19 pnömonisi olan 184 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; spontan olarak protrombin süresinin >3 sn veya APTT> 5 sn uzaması, trombotik komplikasyonların bağımsız prediktörleri olarak tanımlanmış. Fibrinojen hiperkoagülabilitenin bir başka belirtecidir. COVID-19 hastalarında son derece yüksek fibrinojen seviyeleri kaydedilmiştir. Ancak plazma fibrinojeni ölçmenin birçok laboratuvar rutin olmadığını ve biyomedikal bilim adamlarının iş yükünde artış yapabileceğinden "gerekli" olmayabileceği belirtilmiştir. Öte yandan, bilgisayarlı tomografiye erişimin ve özellikle insan gücünün sınırlı olduğu durumlarda koagülasyon durumunun laboratuvar testleri ile izlenmesi yararlıdır.

D-dimer ve protrombin zamanının ölçülmesine ek olarak, trombosit sayısı ölçümleri de bu senaryoda klinik olarak anlamlı olabilir. COVID-19 literatürü klinik özellik olarak trombositopeni ile dolu değil ancak trombositoz bildirilmiştir. Ranucci ve ark. yüksek trombosit sayıları olan kritik COVID-19 hastalarına antitrombosit ajan eklemeyi denediler ve profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) dozunu artırdılar ve bu uygulamanın bazı klinik faydaları olduğunu kaydettiler. Trombosit aktivasyonu hiperkoagülabilitateye katkıda bulunma olasılığı yüksek ancak ne ölçüde ve hangi sinyal yollarının dahil olduğu kesinlikle ilginç araştırma alanlarıdır.

Tabii ki, heparinler kullanarak antikoagülan tedavi riskini kabul ediyoruz. LMWH veya diğer heparin tiplerinin başlamasından bu yana trombosit sayısı %30-50 oranında düşerse, komplikasyon olarak heparine bağlı trombositopeni (HIT) olasılığı düşünülmelidir. Bu olumsuz ilaç etkisi, 'antikoagülasyon başarısızlığının' bir nedeni olabilir ve ayrıca bu hastaların bazılarında belirtilen uzuv iskemisinin gelişmesinin nedeni olabilir. Trombosit sayısı normal aralıkta ve heparin tedavisine başladıktan 4-14 gün sonra %50'den fazla azalsa HIT'yi düşüneriz.

Ayrıca yazarlara, son belgede kabul edilen farklı transfüzyon eşiklerini işaret ettikleri için teşekkür ederiz. Ayrıca bu konuda transfüzyon uzmanlarından tavsiye almanın önemini vurgulamaktayız. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında transfüzyon ihtiyacı yüksek değildir, çünkü klinik deneyimizde kanama oldukça nadirdir ve hemostatik denge tromboza doğru kaymıştır. Ayrıca, yazarlardan biri tarafından yıllardır önemi vurgulanan iatrojenik anemi konusunu da onaylıyoruz. Bunu için klinik iyileştikten sonra daha az sıklıkta kan testlerinin yapılması bir çözüm olabilir.

Yazarlar, COVID-19'da görülen koagülopatinin büyük ölçüde veya hatta sadece COVID-19 sepsisinin neden olduğu hepatopatiyi temsil etme olasılığını düşünmüşlerdir. Bununla birlikte, bir retrospektif çalışmada, COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon indekslerindeki anormalliklerin yaygın olmasına rağmen, bu bozukluğun COVID-19'un belirgin bir özelliği olmadığını tarif etmişlerdir. Başka bir

derlemede karaciğer hasarının sıklıkla serum aminotransferazların geçici yükselmesi olarak ortaya çıktığını ve akut karaciğer yetmezliğinin nadiren bildirildiğini özetlenmiştir. Tang ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre, karaciğer rezervinin bir öngörücüsü olan antitrombin düzeyi, COVID hastalarının çoğunda normal aralıkta kalmıştır. COVID-19'daki pıhtılaşma belirteçlerindeki değişikliklerin mevcut kanıtlara dayanarak karaciğer yetmezliğine atfedilemeyeceği görülmektedir.

İyi bir klinik değerlendirmeye ek olarak, laboratuvar belirteçler, bu hastalarda altta yatan bir trombotik problem şüphesini arttırabilir. TE tanısı genellikle çeşitli nedenlerden dolayı göz ardı edilir - pnömoni veya Akut solunum sıkıntısı sendromuna atfedilen solunum semptomları, trombozun tanımlanmasında güvenilir olmayan göğüs radyografisi, bilgisayarlı tomografi taraması yapılamaması ve profilaktik antikoagülasyonun tüm vakalarda trombozu önleyeceği inancı. Laboratuvar testleri bu vakalarda ve ayrıca HIT gibi komplikasyonların erken tanınmasında ve hatta hasta durumunda iyileşmenin fark edilmesinde yardımcı olabilir.

Makale: Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando, et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. Thromb Haemost. 2020 Apr 23. <https://doi.org/10.1111/jth.14866>

Antiviral tedavi alan ciddi COVID-19 hastalarında plazma direkt oral antikoagülan seviyelerinde artış: Cremona deneyimi

Çeviren: Dr. İlknur Başyigit

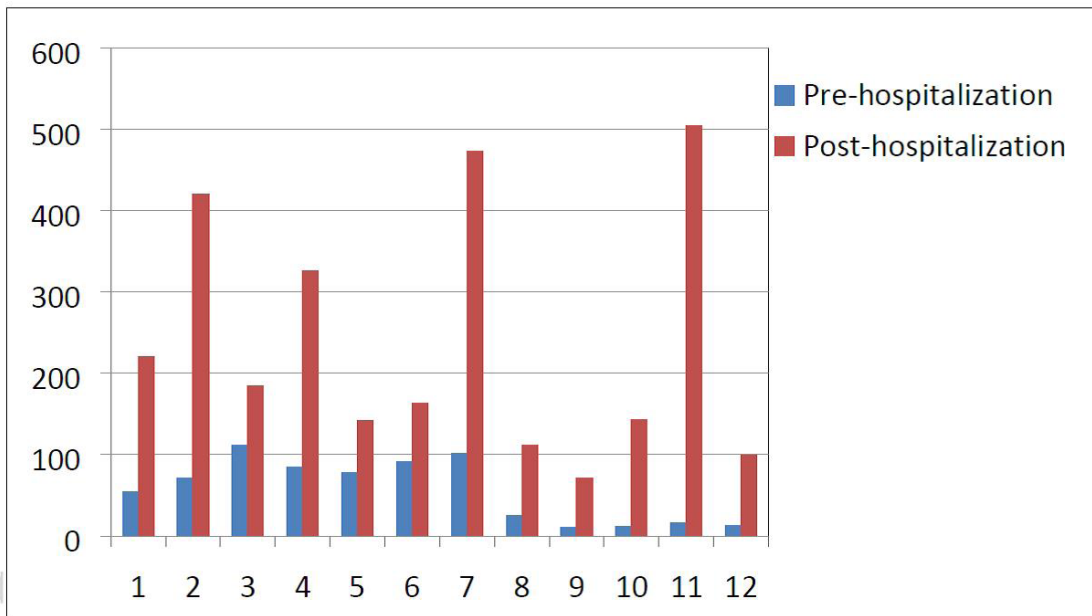
Giriş ve amaç: Direkt oral antikoagülan (DOAK) kullanan COVID-19 solunum sendromu (SARS-CoV2) tanıli hastalarda antiviral ilaçların kullanımı plazma DOAK seviyelerinde artışa yol açabilir. Bu çalışmada çeşitli nedenler ile DOAK kullanan hastaların antiviral tedavi sonrası plazma DOAK seviyeleri daha önce ölçülmüş olan değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Metod: DOAK kullanımı olan ve lopinavir, ritonavir veya darunavir tedavisine aday olarak değerlendirilen hastaların plazma DOAK düzeyleri antiviral tedavi başladıktan 2-4 gün sonra alınmış ve tedavi öncesi değerler ile karşılaştırılmıştır. Plazma düzeyi için kan, apiksaban ve dabigatran için ilaç son dozundan 12 saat sonra, rivaroksaban ve edoksaban için 24 saat sonra alınmıştır.

Sonuçlar: Hastaneye yatırılan 1039 hastanın 32 tanesi DOAK kullanıyorken 20 hastanın tedavisi antiviral öncesi kesilmiştir. Sekiz tanesi erkek, ortalama yaş 80 ve eşlik eden hidrksiklorokin ve azitromisin veya levofloksasin kullanımı olan 12 hasta (5 apiksaban, 3 rivaroksaban, 3 edoksaban ve 1 dabigatran) çalışmaya alınmıştır. Ortalama DOAK plazma düzeyleri antiviral tedavi öncesine göre 6.14 kat artmış bulunmuştur.

Tartışma: Antiviraller p-glikoprotein ve/veya sitokrom P450 yolağı ile önemli derecede etkileştiğı için DOAK plazma aktivitelerini değıştirebilir ve kanama riskinde artışa neden olabilirler. Bu hastalarda tedavinin nasıl yönetileceğı hala net değıldir, bazı klinisyenler DOAK tedavisini keserken bazıları antiviral tedavi ile birlikte kullanıma devam etmişlerdir. Alternatif olarak bu hastalarda plazma düzeyi takibi ile doz ayarlaması yapılabilir. Fakat ciddi SARS-CoV2 enfeksiyonu sırasında ilaç düzeyleri çalışarak doz ayarlamak pratik bir yöntem olmayacağından, bu hastalarda antiviral tedavi devam ettiğı sürece DOAK tedavisinin kesilerek alternatif parenteral tedavilere geçilmesi önerilmektedir.

Makale: Sophie Testa, Paolo Prandoni, Oriana Paoletti, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. J Thromb Haemost. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14871



Şekil 1: Plazma DOAK seviyeleri (ng/ml)

COVID-19 hastalarında venöztromboembolizm ve kanama risk değerlendirilmesi

Çeviren: Dr. Serap Argun

Giriş: COVID-19'un klinik spektrumu hafiften ağır klinik tabloya uzanan geniş bir dağılım göstermektedir. Önceki çalışmalarda yaşlı popülasyonda ve komorbiditesi olanlarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerin yanı sıra immobil olma ve solunum yetmezliği de venöz tromboembolizm (VTE) için risk faktörleridir. COVID-19 derin ventrombozu (DVT) veya ölümcül pulmoner tromboembolizm (PTE) ile komplike olduğunda, tedavisi zorlaşacak ve klinik tablo ağırlaşacaktır. Bu çalışmada, Shanghai Halk Sağlığı Klinik Merkezi'nde yatarak takip edilen, kritik olan ve kritik olmayan COVID 19 tanılı hastalar VTE riski ve kanama riski açısından değerlendirilmiştir.

Yöntemler: Bu tek merkezli, gözlemsel çalışmada, 21 Ocak - 21 Şubat 2020 arasında COVID-19 tanısı konan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan veya en az %60 FiO2 ihtiyacı ile yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hastalar kritik hasta olarak tanımlandı.

Veri toplama ve terimlerin tanımı

Padua skoru ≥ 4 olanlar VTE için yüksek riskli kabul edildi. Kanama riski tahmin skoru ≥ 7 olanlar kanama riski yüksek kabul edildi.

Padua skoru >4 puan olan hastalara rutin tromboprofilaksi sağlandı. Skoru 7'den fazla olanlar için aralıklı pnömatik kompresyon (IPC) veya düşük yoğunluklu tromboprofilaksi önerilmiştir. Kritik tüm hastalara ve VTE riski yüksek ve D-dimer düzeyi yüksek olanlara alt ekstremitte kompresyon ultrasonu (CUS) uygulandı. Mümkünse, bu hastalara bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyogram (CTPA) çekildi. VTE ve kanama komplikasyonları ve bunların tedavisi kaydedildi.

Bulgular

Demografik ve Klinik Özellikler

COVID-19 tanılı 81'i (%58.7) erkek olmak üzere, yaş ortalaması $52,43 \pm 16,68$ yıl olan toplam 138 hasta çalışmaya alındı. Hastaların % 40.6'sı bir veya daha fazla ek hastalığa sahipti ve hipertansiyon (%28.3) ve diyabet (%11.6) en sık komorbiditelerdi. Hastaların 15'inde (% 10.9) klinik tablo ağırdı. Kritik hastalığı olanlar (n:15), olmayanlar göre (n:123) anlamlı olarak daha yaşlıydı ($p<0.01$) ve daha fazla komorbiditeye sahipti [(Atriyal fibrilasyon %20.0 vs %2.4), hipertansiyon (%53.3 vs %25.2), inme (%26.67 vs %0)]. Ayrıca, kritik hastalar, taban çizgisi üzerinde anormal derecede yüksek D-dimer seviyelerine sahipti, bu da kritik olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.01$). Kritik ve kritik olmayan hastalar arasında cinsiyet, kilo ve diğer komplikasyonlara açısından anlamlı fark yoktu (Tablo-1).

COVID-19'da VTE Risk Tahmini

COVID-19 hastalarında medyan Padua skoru 1 puandı. Olguların 115'inde (%83,3) Padua skoru <4 (düşük VTE riski) ve 23'ünde (%16,7) Padua skoru ≥ 4 (VTE riski yüksek) idi. VTE için yüksek risk varlığı, kritik hastalığı olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti (%100 vs %6.5, $P < 0.01$) (Tablo-1). COVID-19 ile ilişkili en yaygın Padua risk parametreleri akut enfeksiyon (%100), kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği (%39,9), hareketliliğin azalması (%15,2) ve yaşlılıktı (%12.3). Kritik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, kritik hastalarda immobilizasyon, yaşlılık, obezite ve solunum yetmezliği gibi risk faktörleri daha yüksek bulundu (Tablo-2). VTE riski yüksek olan tüm hastalara yeterli profilaksi verilmişti.

COVID-19'da VTE profilaksisi için kanama riski tahmini skoru

Hastaların 129'unda (%93.5) düşük kanama riski izlenirken (skor <7) ve 9'unda (%6.5) yüksek kanama riski vardı (skor ≥ 7). Yüksek kanama riski varlığı, kritik hastalığı olan hastalarda, kritik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$) (Tablo 3). COVID-19 ile ilişkili en yaygın kanama riski parametreleri yaş (40- 84 yaş) (%68,8), yoğun bakımda kalış (% 10,9) ve santral venözkater (%10,1) idi.

Hem VTE hem de kanama riski yüksek olan hastalar için, düşük doz heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) uygulandı. Yüksek kanama riski olan 6 (%4.3) hastanın 3'ünde hafif hema-türi, 1'inde hafif gastrointestinal kanama, 1'inde orta burun kanaması ve 1'inde ciddi hemotoraks vardı.

COVID-19'da trombotik komplikasyonlar

Tüm COVID 19 hastalarının 4'ünde (% 2.9) trombotik olay izlendi. Üçü kritik hasta idi (Tablo-4).

Sonuç: COVID-19'lu hastaların %16.67'sinin Padua tahmin skoruna göre VTE için yüksek risk altında olduğu ve % 6.52'sinin yüksek kanama riski taşıdığı tespit edilmiştir. Kritik olmayan hastalarda VTE riski (% 6.5) ve VTE insidansı (%0.8) düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, kritik hastalarda VTE riski (%100) ve kanama riski (%60) yüksektir. Ayrıca, evrensel rehber önerileri ile tromboprofilaksi kullanılmasına rağmen, kritik hastalarda yüksek VTE insidansı (%20.0) ve kanama insidansı (%26.7) tespit edilmiştir. COVID-19 hastalarının tedavisinde, özellikle kritik hastalarda, tromboprofilaksi sırasında yüksek kanama riskine dikkat edilmeli ve tedavi bireysel değerlendirmeye dayanmalıdır.

Makale: Jin-fu Xu, Lan Wang, Lan Zhao, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 10.21203/rs.3.rs-18340/v1

PADUA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM RİSK SKORU	
Riskler	Puan
Aktif kanser	3
VTE öyküsü (yüzeyel ven trombozu hariç)	3
İmmobilizasyon	3
Bilinen trombofilik hastalık	3
1 ay içinde travma ve/veya operasyon	2
İleri yaş (>70)	1
Kalp ve /veya solunum yetersizliği	1
Akut miyokard infarktüsü/iskemik inme	1
Akut enfeksiyon ve/veya romatizmal hastalık	1
Obezite (VKİ >30 kg/m ²)	1
Hormon replasman tedavisi	1

KANAMA RİSKİ TAHMİN SKORU	
Riskler	Puan
Aktif gastroduodenal ülser	4,5
Son 3 ay içinde kanama	4
Başvuru trombosit sayısı <50 × 10 ⁹ / L	4
Karaciğer yetmezliği	2,5
YBÜ'de kalma	2,5
Santral venöz kateter	2
Romatizmal hastalık	2
Aktif malignite	2
40-80 yaş	1,5
yaş ≥ 85	3,5
Böbrek hastalığı: Glomerüler filtrasyon hızı GFR 30–59 ml / dak GFR <30 ml / dak	1 2,5

Table 1
Demographics and baseline characteristics of patients with COVID-19

	All patients (n = 138)	Critically ill (n = 15)	Non- Critically ill (n = 123)	P value
Characteristics				
Age, years	52.43 ± 16.68	60.07 ± 14.25	50.52 ± 15.97	< 0.01
Men, n (%)	81(58.70)	12(80.00)	69(56.10)	0.06
Weight, kg	68.75 ± 13.71	74.33 ± 15.51	68.07 ± 13.40	0.08
D-dimer*, µg/ml	0.43(0.3,0.89)	0.74(0.44,1.35)	0.39(0.29,0.83)	< 0.01
Comorbidity, n (%)				
Malignancy	4 (2.90)	1(6.67)	3(2.44)	0.37
Obesity	1 (0.72)	1(6.67)	0(0)	0.11
Liver disease	2 (1.44)	0(0)	2(1.62)	0.79
DM	16(11.59)	4(26.67)	12(9.76)	0.08
Kidney disease	3(2.17)	1(6.67)	2(1.62)	0.29
AF	6(4.34)	3(20.00)	3(2.44)	0.02
CHD	7(5.07)	2(13.33)	5(4.07)	0.17
Hypertension	39(28.26)	8(53.33)	31(25.20)	0.03
Stroke	4(2.90)	4(26.67)	0(0)	< 0.001
Padua Score				< 0.001
< 4, n (%)	115 (83.33)	0 (0)	115 (93.50)	
≥4, n (%)	23 (16.67)	15(100.00)	7 (6.50)	
Improve Score				< 0.001
< 7, n (%)	129 (93.48)	6 (40.00)	123 (100.00)	
≥7, n (%)	9 (6.52)	9 (60.00)	0 (0)	
Confirmed VTE, n (%)	4 (2.9)	3 (26.67)	1 (0)	< 0.001
Prophylaxis, n (%)	41(30.10)	15(100.00)	26(21.50)	< 0.001
AF: Atrial fibrillation; CHD: Coronary Heart Disease				
* The levels of D-dimer were obtained on admission.				

Tablo-1: COVID-19 hastalarının demografik karakteristikleri

Table 2
Padua prediction score component in patients with COVID-19

	All patients (n = 138)	Critically ill (n = 15)	Non-Critically ill (n = 123)	P value
Active cancer	1(0.7)	1(6.7)	0(0)	0.11
Previous VTE	1(0.7)	15(100)	1(0.8)	0.89
Reduced mobility	21(15.2)	15(100)	6(6)	< 0.001
Known thrombophilic condition	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N
Recent trauma or/and surgery	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N
Age ≥ 70 years	17(12.3)	7(46.7)	10(8.3)	< 0.001
Heart and/or respiratory failure	55(39.9)	11(73.3)	44(36.4)	0.006
Acute myocardial infarction or stroke	1 (0.7)	1(6.7)	0(0)	0.11
Acute infection and/or rheumatologic disorder	138 (100.0)	15(100)	123(100)	N
Obesity	2(1.4)	2(13.3)	0(0)	0.01
Hormonal treatment	0(0)	0(0)	0(0)	N
Categorical variables are summarized with numbers and percentages.				
VTE: venous thromboembolism; N: Not applicable.				

Tablo-2: Kritik hastalığı olan ve olmayan COVID-19 hastalarında Padua risk skorlarının karşılaştırılması

Table 3
Improve prediction score component in patients with COVID-19

	All patients (n = 138)	Critically ill (n = 15)	Non-Critically ill (n = 123)	P value
Active gastroduodenal ulcer	0 (0)	0(0)	0(0)	N
Bleeding within past 3 month	6 (4.3)	5(33.3)	1(0.8)	< 0.01
Admission platelets < 50 × 10 ⁹ cells/L	2 (1.4)	2(13.3)	0(0)	0.01
Hepatic failure	5 (3.6)	3(20.0)	2(1.6)	0.01
ICU/CCU stay	15 (10.9)	15(100.0)	0(0)	< 0.01
Central venous Catheter	14 (10.1)	13(86.7)	1(0.8)	< 0.01
Rheumatic disease	0 (0)	0(0)	0(0)	N
Active malignancy	1 (0.7)	1(6.7)	0(0)	0.11
Age				
40-80	95(68.8)	14(93.3)	81(65.9)	0.02
≥85	0 (0)	0(0)	0(0)	N
Renal disease				
GFR 30-59 ml/min	4 (2.9)	2(13.3)	2(1.6)	0.06
GFR <30 ml/min	2 (1.4)	2(13.3)	0(0)	0.01
Categorical variables are summarized with numbers and percentages.				
GFR: Glomerular filtration rate; N: Not applicable.				

Tablo-3: Kritik hastalığı olan ve olmayan COVID-19 hastalarında kanama risk tahmini skoru

Table 4
Thrombotic complications in our patients with COVID-19.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	70	25	64	64
Sex	Male	Male	Male	Male
Comorbidity	DM, HTN	Obesity	HTN	HTN
D-dimer*, µg/ml	1.39	0.39	0.54	1.00
Ventilation	Y	Y	Y	N
CRRT	Y	N	N	N
ECMO	N	Y	Y	N
Central venous catheterization	Y	Y	Y	N
Padua score	6	6	5	5
Improve score	5	7.5	5	1.5
VTE complication	DVT	DVT	DVT	DVT
VTE diagnosis day	3	18	8	10
Prophylaxis	LMWH	Heparin	LMWH Heparin	LMWH
Bleeding event	None	Hemothorax	None	None
Outcome	Survived	Deceased	Survived	Survived
CRRT: Continuous renal replacement therapies; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VTE: venous thromboembolism				
* The levels of D-dimer were obtained on admission.				

Tablo-4: COVID-19'lu hastalardaki trombotik komplikasyonlar

Çeviren: Eylem Sercan Özgür

Özet:

Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu viral solunumsal bir hastalıktır. Artmış inflamasyon, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve staza bağlı olarak arteriyel ve venöz dolaşımında trombotik hastalığa yatkın hale getirebilir. Ek olarak, trombotik hastalık için antitrombotik tedavi alan birçok hastada, antitrombotik tedavinin seçimi, dozu ve laboratuvar izlenmesi için etkileri olabilecek COVID-19 gelişebilir. Ayrıca, COVID-19'a odaklanılan bir süreçte, COVID-19 olmayan trombotik hastalar için teknoloji ve imkanların nasıl optimize edileceğini düşünmek önemlidir. Burada, venöz veya arteriyel trombozis gelişen COVID-19 hastalarının patogenezi, epidemiyolojisi, yönetimi ve sonuçlarını, önceden trombotik hastalığı olan COVID-19 gelişmiş hastaları veya COVID-19 pandemisi sırasında trombotik hastalığın yönetimini veya profilaksisi gözden geçirildi.

Giriş

2019'un koronavirüs hastalığı (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edilen ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV2) neden olduğu viral bir hastalıktır (1-3). COVID-19'un bir takım önemli kardiyovasküler etkileri vardır (4-6). Kardiyovasküler komorbidite, COVID-19'dan kaynaklanan advers olaylar için daha yüksek riske neden olmakla birlikte kardiyovasküler komorbiditesi olmayan bireylerde kardiyovasküler komplikasyonlar için risk altındadır(5). İlk olarak, COVID-19'un doğrudan etkileri veya ağır hastalık ve hipoksi gibi enfeksiyonun dolaylı etkileri, hastaları trombotik olaylara yatkın hale getirebilir. Ön raporlar, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) dâhil hemostatik anormalliklerin COVID-19'dan etkilenen hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir (7,8). Ek olarak, ağır inflamatuvar yanıt, kritik hastalık ve altta yatan geleneksel risk faktörleri önceki virülan zoonotik koronavirüs salgınlarına benzer şekilde trombotik olaylara yatkınlık gösterebilir (Tablo 1) (9,10). İkinci olarak, COVID-19'u tedavi etmek için kullanılan deneysel ilaçlar, antitrombosit ilaçlar ve antikoagülanlar ile etkileşime girerek advers reaksiyona neden olabilirler. Üçüncü olarak, pandemi, kaynakların kullanımı veya sosyal mesafe önerileri nedeniyle, trombotik olay gelişen non-COVID 19 hastaların bakımını olumsuz etkileyebilir. Örneğin, antitrombotik ajanların COVID-19 riskinde artışa neden olduğu yanlış algısı, bazı hastalarda antikoagülasyonun istenmeyen kesintilerine yol açabilir. Bu yazıda, pandemi sürecinde COVID-19 hastalarında trombotik hastalıklar ile ilişkili patogenezi, epidemiyoloji, tedavi ve mevcut verilerin yanında pandemi sırasında non COVID-19 hastalarında gelişen trombotik olayların yönetimi de özetlenmektedir.

Burada akut koroner sendromlar (AKS) için antitrombotik tedavi ve venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi ve yönetimi üzerine odaklanılsa da, önerilerin çoğu antitrombotik tedavi gerektiren diğer durumlarla ilgilidir. Uygulanabilir klinik kılavuz olmanın yanında ayrıca gelecekteki araştırmalar için dikkat gerektiren alanları da içermektedir.

Patogenez ve bulaş

SARS-CoV2, akciğer alveoler hücreleri, kardiyak miyositler, vasküler endotelyum ve diğer hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen anjiyotensin converting enzim 2 (ACE2) ye bağlanarak insan hücrelerine giren tek zincirli bir RNA koronavirüsdür (1, 12, 13). SARS-CoV2 öncelikle viral partiküllerin inhalasyonu ile solunum sistemine girerek bulaş olur (1). Ayrıca virüs, yüzey tipine bağlı olarak yüzeylerde 24-72 saat hayatta kalabilir (14). Diğer viral enfeksiyonlara benzer şekilde COVID-19'un başlangıç semptomları ateş, yorgunluk, baş ağrısı, öksürük, nefes darlığı, ishal, baş ağrısı ve miyaljiyi içerir (15-17). Ağır akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) gibi diğer virülan zoonotik koronavirüs enfeksiyonları gibi COVID-19 da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, akut solunum zorluğu sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve şok gibi ağır hastalıklara neden olma potansiyeline sahiptir (18). Her ne kadar yaşlılık ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeler ağır hastalık için yüksek risk oluştursa da, genç ve sağlıklı kişilerde komplikasyonlar için risk altındadır

(19). COVID-19’lu hastalarda bulunan yaygın laboratuvar anormallikleri arasında lenfopeni (15) ve laktat dehidrojenazda ve C-10 reaktif protein, D-dimer, ferritin, interlökin-6 (IL-6) (20) gibi inflamatuvar belirteçlerde artış bulunur. IL-6 düzeyleri hastalık şiddeti ile korele olabilir ve bir prokoagülan profil ile ilişkili olabilir(21).

COVID-19 ve hemostaz parametreleri

COVID-19 de en sık görülen hemostatik anormallikler arasında hafif trombositopeni (22) ve artmış D-dimer bulunmaktadır ve bu parametreler artmış mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım ünitesi [YBÜ] kabulü veya ölüm riski ile ilişkilidir(23). Diğer testlerle ilgili veriler daha az kesindir ve çoğu zaman çelişkilidir (24,25). Hastalığın şiddeti değişken olarak uzamış protrombin zamanı (PT), INR (1,20,26), trombin zamanı (TT) (27) ve değişken olarak azalmış aPTT ile ilişkilidir (1,16,19,28). Son zamanlarda Tang ve ark. (7) 21’i (%11.5) ölen 183 COVID-19 hastasını değerlendirmiştir. Ölen hastalar ile hayatta kalanlar arasındaki kayda değer farklılıklar artmış D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri seviyeleri (sırasıyla ~ 3.5 ve ~ 1.9 kat artış) ve uzamış PT zamanıdır (% 14, P < 0.001). Ayrıca, DIC için Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) kriterlerini(29), ölen COVID-19 hastalarının %71’i karşılar iken, sağ kalan COVID-19 hastaları arasında bu oran sadece %0.6 idi. Genel olarak değerlendirildiğinde, bu hemostatik değişiklikler, nedeni belirsiz olmasına rağmen, trombotik olaylara predispozisyon yaratabilen bazı koagülopati formlarına işaret edebilir.

Bununla birlikte, bu hemostatik değişikliklerin SARS-CoV-2’nin spesifik bir etkisi olup olmadığı veya diğer viral hastalıklarda izlendiği gibi sitokin fırtınasının tetiklediği bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) sonucu olup olmadığı henüz bilinmemektedir. (30-33). Henüz araştırılmamış bir diğer husus, COVID-19 enfeksiyonu ile görülen hemostatik değişikliklerin karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmasıdır (34). Yakın zamanda yapılan olgu sunumunda artmış antifosfolipid antikor seviyeleri olan, bir olguda bilateral alt ekstremitte iskemisinin de eşlik ettiği ağır COVID-19 ve serebral enfarktüsü olan 3 olgu bildirilmiş. Antifosfolipid antikorların COVID-19 ile ilişkili trombozun patofizyolojisinde önemli bir rol oynayıp oynamadığı üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (35).

COVID-19, miyokardiyal hasar belirteçleri ve trombotik hastalık

Yüksek troponin düzeyleri, COVID-19 ile ilgili çalışmalarda kötü prognoz ve sonuçlarla ilişkilidir(36). Bununla birlikte COVID-19’da artmış troponin düzeyleri için ayırıcı tanıda nonspesifik miyokardiyal hasarlanma, böbrek fonksiyon bozukluğu, miyokardit, pulmoner emboli (PE), Tip I ve II miyokard enfarktüsü (MI) gibi geniş bir yelpazede değerlendirme yapkamk gerekir (37-39). Benzer şekilde, natriüretik peptitlerin yükselmesi de nonspesifiktir (38) ve pulmoner emboli gibi trombotik olaylarda uygun klinik ile birlikte yüksekliğini anlamlı olarak değerlendirmek gerekir.

COVID-19 araştırma tedavileri ve trombotik hastalıkların önemi

COVID-19’un yönetiminde, özellikle ağır hastalar için birçok araştırma ilacı test edilmektedir. Bu ilaçların bazılarının antitrombosit veya antikoagülan ajanlarla klinik olarak önemli etkileşimleri vardır (Tablo 4 ve 5).

Ayrıca, bu araştırma ajanlarının birkaçı, COVID-19 olmayan popülasyon ile yapılan önceki çalışmalarda trombotik olaylar veya trombositopeni için artmış risk ile ilişkilendirilmiş. Örneğin, bevacizumab (VEGF’e bağlanan monoklonal antikor), kardiyovasküler olaylar (MI, serebrovasküler olaylar ve VTE) için artan risk ile ilişkili bulunmuş (40, 41). Diğer yandan, COVID-19 için denenmekte olan bir immünomodülatör ajan olan fingolimod, reperfüzyon hasarını azaltabilir ve akut iskemik inme geçiren hastalarda sonuçları iyileştirebilir (42). COVID-19 tedavisi için FDA’dan yakın zamanda onay alan hid-roksiklorokin, potansiyel olarak antitrombotik özellik gösterebilir (özellikle anti-fosfolipid antikorlara karşı) (43).

COVID-19 araştırma tedavileri ve antitrombosit ajanlar

COVID-19 tedavisi için araştırılan ilaçlar, oral antiplatelet ilaçlarla etkileşim gösterebilirler. Tablo 3, yaygın olarak uygulanan oral antiplatelet ilaçlarla COVID-19 tedavisi için araştırılan etken maddelerin

ilaç etkileşimlerini göstermektedir. Lopinavir / ritonavir bir proteaz inhibitörüdür ve CYP3A4 metabolizmasını inhibe eder.

Klopidogrel'in aktif metaboliti çoğunlukla CYP2C19 tarafından oluşturulmasına rağmen, CYP3A4'ün inhibisyonu klopidogrel'in efektif dozunda azalmaya yol açabilir. Aksine, CYP3A4'ün inhibisyonu, tikagrelorun etkilerini artabilir. Bu nedenle, bu ajanların lopinavir/ritonavir ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Sınırlı klinik veri mevcut olmasına rağmen, P2Y12 trombosit fonksiyon testi kullanımı bu ortamda klopidogrel veya tikagrelor kullanımında kılavuz olarak kullanılabilir. Alternatif olarak kontrendikasyon yoksa, bu etkileşimlere eğilimli olmayan prasugrel kullanılabilir (44-47). Remdesivir (RNA polimeraza bağlı RNA'nın bir nükleotid-analog inhibitörü), CYP3A4 indükleyicisi olarak bildirilmekle birlikte oral antiplatelet ajanlar için doz ayarlaması önerilmemektedir. Ek not olarak, COVID-19 araştırma tedavileri ile kangrelor ve glikoprotein IIb / IIIa inhibitörleri gibi parenteral antiplatelet ajanlar arasında dikkat edilmesi gereken önemli bir ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

COVID-19 araştırma tedavileri ve antikoagülanlar

Tablo 4, COVID-19 için araştırma ilaçları ile yaygın olarak uygulanan oral antikoagülanlar arasındaki etkileşimleri özetlemektedir. Lopinavir/ritonavir, bir takım antikoagülanların seçimini ve dozajını etkileme potansiyeline sahiptir. Örneğin, K vitamini antagonistleri, apiksaban ve betrixaban doz ayarlaması gerektirirken, edoksaban ve rivaroksaban lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulanmamalıdır. Bir IL-6 inhibitörü olan tocilizumab, CYP3A4'ün ekspresyonunu artırır; bununla birlikte, şu anda eşzamanlı kullanımı antikoagülan kullanımında doz ayarlaması önerilmemektedir. COVID-19 tedavisi için araştırılan tedavi ilaçları ile parenteral antikoagülanlar arasında önemli bir ilaç-ilaç etkileşimi yoktur.

COVID-19 ve VTE

Risk belirleme ve hastanede profilaksi

Pnömoni gibi enfeksiyonlar da dâhil olmak üzere akut medikal hastalık nedeni ile hastaneye yatan hastalarda VTE riski artmaktadır (48,49). Profilaktik antikoagülasyon VTE riskini azaltır (50-52) ve VTE profilaksisinin uygun kullanımı klinik uygulama kılavuzlarında yer almaktadır (49,53,54). Bu ortamda VTE risk değerlendirmesi için çoklu risk sınıflandırma modelleri mevcuttur (örn. Caprini, IMPROVE ve Padua modelleri) (55-60).

Özel risk değerlendirme modelinin seçimi sağlık sistemine göre değişebilir. Bununla birlikte, diğer medikal nedenlerle hastaneye yatan hastalara benzer şekilde, COVID-19'lu hastanede yatan hastalar içinde VTE risk sınıflandırması yapılmalıdır. Çin'den yakın zamanda yapılan bir araştırma, Padua modelini kullanarak, COVID-19'lu yatan hastaların %40'ının yüksek VTE riski altında olduğunu bildirmiştir(61). Solunum yetmezliği, eşlik eden komorbiditesi olan (aktif kanser, kalp yetmezliği vb), yatağa bağımlı veya yoğun bakım gerektiren COVID-19 hastalarına kontrendikasyon yoksa farmakolojik VTE profilaksisi verilmelidir (62). İlaç seçimi ve dozajı, mevcut kılavuz önerilerine dayanmalıdır (53,54,63). Dünya Sağlık Örgütü, profilakside günlük düşük moleküler ağırlıklı heparinleri (DMAH) veya günde iki kez subkutan unfraaksiyone heparini (UFH) önermektedir (64). İmmobil hastalarda farmakolojik profilaksi kontrendike ise mekanik VTE profilaksisi (aralıklı pnömatik kompresyon) düşünülmelidir (64,65). Farmakolojik VTE profilaksisinin dozlarının eksik verilmesi yaygındır ve muhtemelen daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (66). Bu nedenle, hastaların planlanan tüm farmakolojik VTE profilaksisi dozlarını almasını sağlamak için her türlü çaba gösterilmelidir. Bu bağlamda, kişisel koruyucu ekipman (KKD) kullanımını ve sağlık çalışanlarının maruziyetini azaltmak için, günde bir kez DMAH uygulanması UFH'ye göre avantajlı olabilir.

COVID-19'lu gebe hastalarda VTE riskini mutlaka akılda tutmak gereklidir. VTE riski gebelik ve doğum sonrası dönemde artar (67,68). Sınırlı veri olmasına rağmen, COVID-19 enfeksiyonu olan hastaneye başvuran gebelerin VTE riski artacaktır. VTE riskini değerlendirmek ve özellikle başka VTE risk faktörleri varsa farmakolojik tromboprofilaksiyi düşünmek gerekir.

Uzatılmış (taburcu sonrası) VTE profilaksisi

Akut medikal hastalık nedeni ile taburcu olduktan sonra, LMWH (70) veya oral antikoagülanlar (71-74) ile eve profilaksi verilmesi, tedaviye bağlı komplikasyonlar pahasına da olsa VTE riskini azaltabilir

(75,76). COVID-19'a özgü herhangi bir veri mevcut olmamakla birlikte, trombotik ve hemorajik risk için bireyselleştirilmiş risk sınıflandırması kullanmak mantıklıdır. Düşük kanama riski ve yüksek VTE riski olan hastalar (örn. azalmış hareket, aktif kanser gibi komorbidite, D-dimerde normal üst sınırın 2 katından fazla artış) için 45 güne kadar uzatılmış profilaksi verilebilir (74,77,78).

Karantinaya alınan önemli komorbiditeleri olan hafif COVID-19 hastaları veya karantina nedeniyle daha az aktif olan COVID-19 olmayan hastalar için tromboprofilaksinin rolü belirsizdir. Bu hastalara evde aktif olmaları tavsiye edilmelidir. Yüksek kaliteli verilerin yokluğu nedeni ile daha önce VTE geçirmiş ve sınırlı mobilitesi olan veya aktif kanseri olan hastalara farmakolojik profilaksi düşünülmelidir.

COVID-19'lu hastalarda VTE tanısı

Yüksek D-dimer seviyeleri COVID-19 hastalarında yaygın bir bulgudur (23) ve emboliyi düşündürecek klinik belirti ve diğer bulguların yokluğunda rutin olarak akut VTE araştırmasına gerek yoktur. Ancak, tipik DVT semptomu, altta yatan solunumsal patoloji ile uyumsuz hipoksemi veya akut açıklanamayan sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında VTE için klinik kuşku yüksek olmalıdır.

DVT veya PE için gerekli tanısız görüntüleme yöntemleri sırasında diğer hastalara veya sağlık çalışanlarına bulaş riski ve hastanın instabil olması gibi durumlar nedeni ile, COVID-19 hastalarında tanısız zorluklar yaşanabilmektedir. Ağır hastalıkta veya prone pozisyon gerektiren ARDS de PE tetkikleri alt ekstremitte ultrasonu da dahil olmak üzere kolay uygulanabilir değildir. Sağ ventrikül fonksiyonunun bozulması, PE tanısı ve tedavisinde kritik bir bulgu olabilir. Bununla birlikte, prone pozisyon gerektiren ARDS hastalarının prognozunda, VTE'nin araştırılması ve tanısı büyük bir değişiklik yaratmayabileceği unutulmamalıdır. Ekokardiyografiyi, sağ ventrikül bulgularını, dolaşımı ve pıhtıyı değerlendirmek için kullanmak potansiyel bir seçenek olabilir.

VTE tanısı olmadan ampirik terapötik antikoagülasyonun rolü

Yukarıda tartışılan hemostatik düzensizlikler ve viral hastalıklar ile ilgili önceki araştırmalar göz önüne alındığında(80), bazı klinisyenler mikrovasküler trombozu önlemenin yarar sağlayabileceğini hipotezi ile, COVID-19'lu hastaların rutin tedavisinde intermediate doz veya tedavi dozunda parenteral antikoagülan kullanmaktadırlar (81). Ancak mevcut veriler çok sınırlıdır, bir retrospektif çalışmanın subgrup analizini (N=97) baz almışlardır (82). Çin'den tek merkezli bir çalışmada D-dimer>1.500ng/mL düzeyleri VTE olaylarının tespitinde sensitivitesi %85.0, spesifitesi %88.5 bulunmuş. Ancak, bu çalışma küçük örneklemle sınırlıydı ve valide değildi. Günümüzde, klinisyenler intermediate, profilaktif veya tedavi dozunda antikoagülanları kullanmaktadır; ağır COVID-19 da optimum doz bilinmemekte ve bu konu ile ilgili prospektif araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yazar listesindeki üyelerin çoğunluğu profilaktik antikoagülasyonu kabul ederken, azınlık bir kısmı intermediate veya terapötik dozu kabul etmektedirler.

Venöz tromboemboli

COVID-19 hastalarında VTE ile ilgili birkaç yayın bulunmaktadır. Çin'den yapılan retrospektif bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan, VTE için profilaksi almayan 81 ağır COVID-19 hastasının 20 (% 25) sinde VTE olayı geliştiğini bildirmişler (85). Wuhan'dan yapılan bir çalışmada PE şüphesi ile bilgisayarlı tomografi anjiyografi yapılan 25 COVID-19 hastasından 10 (%40) unda PE tespit edilmiş, ancak niye şüphelenildiğine veya VTE profilaksisi alıp almadıklarına dair ek bilgi verilmemiş. Hollanda'da 3 merkezin katıldığı 184 ağır COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada, yazarlar hastaların %31'de (%95 CI 20-41) geliştiğini bildirmişlerdir. Üç merkezin 2 sinde düşük dozda olmasına rağmen bütün hastalara VTE profilaksisi verilmiş (81). Bu konuda gelecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Ağır COVID-19'da tanı konulamamış VTE hastaları olup olmadığı bilinmemekle birlikte bu olasılık bulunmaktadır. COVID-19'da ARDS gelişen hastalarda, ARDS'ye bağlı hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yetmezliği gelişebileceği unutulmamalıdır.

VTE de medikal tedavi

Terapötik antikoagülasyon, VTE tedavisinin temelini oluşturur (49,86,87). Tedavi seçimi yapılırken böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu veya trombositopeni gibi komorbiditelerin dikkate alınması

gerekir ve seçilen tedavi muhtemelen hastane yatış süresini de belirleyecektir. Birçok hastanede COVID-19 tedavileri ile bilinen ilaç-ilaç etkileşimlerinin olmaması ve geçici olarak kesilebilmesi nedeni ile yatan COVID-19 lu hastalarda parenteral antikoagülasyon (UFH v.b.) öncelikle tercih edilir. Ancak terapötik aPTT'ye ulaşmak için gereken zaman ve sık kan alımının sağlık çalışanı maruziyetini arttırması UFH kullanımı ile ilgili endişelerdir. Bu nedenle, DMAH öncelikli olarak tercih edilebilir. Yeni kuşak oral antikoagülanların avantajı, monitorizasyon gerektirmemesi, taburculuk planlanması ve ayaktan hasta yönetimini kolaylaştırması iken özellikle organ disfonksiyonu varlığında klinik bozulma ve antidotların bazı merkezlerde bulunmaması potansiyel riskleri arasındadır. Taburcu olacak hastalarda yeni kuşak oral antikoagülanlar veya DMAH ler sık kontrol gerektirmedikleri için warfarine tercih edilirler.

COVID-19 ve VTE için girişimsel tedaviler

Girişimsel ileri VTE tedavilerinin rutin kullanımında düşük mortalite olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır (91,92). Bu nedenle, kateter ile uygulanan tedavilerin kullanımı mevcut salgın sırasında kritik durumlarla sınırlı olmalıdır. İnferior vena kava filtrelerinin sık kullanımından kaçınılmalı, olgular dikkatli seçilmelidir (93). Optimal antikoagülasyon tedaviye rağmen tekrarlayan PE veya antikoagülasyon tedavi için mutlak kontrendikasyonu olan ciddi VTE olgularında inferior vena kava filtresi düşünülebilir (11). İnferior vena kava filtresi yerleştirildikten sonra bile, antikoagülan tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalı, kademeli olarak etkili doza çıkılmalı ve kanama açısından yakın gözlemde bulunulmalıdır. Akut PE için reperfüzyon stratejileri ile ilgili olarak, güncel kılavuz önerileri takip edilmelidir. Hemodinamik olarak stabil orta riskli hastalar (ESC sınıflandırmasına göre orta düşük risk veya orta-yüksek riskli PE, veya önceki sınıflamaya göre submasif PE) (49,87,91,94) başlangıçta yakın monitorizasyon altında antikoagülan tedavi ile yönetilmelidir. Hasta kliniğinde kötüleşme durumunda sistemik fibrinolitik tedaviler ön planda düşünülmelidir. Hemodinamisi instabil olan hastalar (ESC sınıflandırmasına göre yüksek riskli PE, önceki sınıflandırmaya göre massif PE) (49,87,91,94) için sistemik fibrinolitik tedavi endikedir, uygulanmasının kontrendike olduğu durumlarda kateter ile uygulama düşünülebilir. Enfeksiyon kontrol önlemleri benzer ise, COVID-19 pozitif veya olası COVID-19 hastalarında yatak başı ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun (ECMO) kullanımı, bir kateterizasyon laboratuvarı veya bir ameliyathane gerektiren destek stratejilerine tercih edilmelidir (95). Şekil 2'de VTE riskine ve COVID-19 ağırlığına göre potansiyel bir tedavi algoritması verilmiştir. Semptomatik akut derin ven trombozu (DVT) olan hastalara mümkün olduğunca evde antikoagülan tedavi verilmelidir. Refrakter semptomları olanlarda veya phlegmasia gelişmesi durumunda akut endovasküler teknikler (lokal fibrinoliz veya embolektomi) düşünülebilir (96).

COVID-19 ve akut koroner sendrom

COVID-19 ve AKS

Artmış kardiyak troponin seviyesi, elektrokardiyografik veya ekokardiyografik bulgular hastalığın ağırlığı ile bağlantılı COVID-19'daki miyokardiyal hasarlanmanın göstergesidir (7). Ayrıca, yüksek troponin seviyeleri ağır COVID-19 ile ilişkilidir (5,97). Ancak, tüm bu değişiklikler trombotik akut koroner sendromdan (AKS) da kaynaklanabilmektedir. COVID-19 hastalarında, plak rüptürüne bağlı gelişen akut koroner sendrom (tip 1 MI) meydana gelebilir, ancak şu ana kadar yayınlanmış vaka bulunmamaktadır. Benzer olgular, daha önce influenza veya diğer viral hastalıklarda SIRS ve lokalize vasküler/plak inflamasyonuna bağlanarak bildirilmiştir (10,98,99).

COVID-19 ve AKS için antitrombotik tedavi

Plak rüptürü nedeniyle AKS (yani Tip I MI) klinik tablosu ortaya çıktığında (39), ikili antitrombosit tedavi ve tam doz antikoagülan tedavi kontrendikasyon yoksa uygulanmalıdır (100-103). Artmış kanama riski olan hastalarda, hemorajik komplikasyonların nadir olmadığı göz önüne alındığında klopidoğrel gibi daha az potent antiplatelet ajanlar tercih edilmelidir. Antiplatelet, antikoagülan ve COVID-19 araştırma tedavi ilaçları arasındaki ilaç-ilaç etkileşimlerine özellikle dikkat edilmelidir. Genel olarak, parenteral antitrombotik ilaçların, COVID-19 araştırma tedavileri ile bilinen önemli bir etkileşimleri yoktur (Tablo 4, 5).

COVID-19 ve akut koroner sendrom için girişimsel tedaviler

Kişisel koruyucu ekipmanları, hastane ve yoğun bakım yataklarını da içerecek şekilde hastane kaynaklarının efektif kullanımını sağlamak ve hastalar ve sağlık personelinin maruziyetini en aza indirmek amacı ile ACC ve SCAI'nın önerisi hastalara optimal medikal tedavi vermek ve acil olmayan kardiyak girişimleri ertelemek yönündedir (84,104).

İşlem öncesinde, non-spesifik miyokardial injury, miyokardit ve gerçek plak rüptürü ayrımının yapılması önemlidir(104). Katater uygulamasından önce duvar hareket anormallikleri açısından transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilip, işlem için eşik bir değer tanımlanmalıdır. Primer perkütan koroner müdahalenin (PCI) mortalite ve reinfarctı azalttığı bilinen STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) durumunda bile, hastadan sağlık çalışanına COVID-19 bulaşma riski veya tam tersi asemptomatik taşıyıcı olma ihtimali mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu bilgiler ışığında, Çin'deki merkezlerde STEMI'li seçilmiş hastalarda fibrinolitik tedavinin dikkate alınmasını gerektiren AKS protokolleri geliştirildi (105). Zamanla perkütan koroner girişimlerin daha az uygulanabildiği merkezlerin böyle bir stratejiyi benimsemesi daha olasıdır. Bununla birlikte, COVID-19 klinik tablosunun AKS'yi taklit edebileceği göz önüne alındığında (ör. miyokardit), fibrinolitik tedavi dikkatli kullanılmalıdır.

SARS-CoV-2 kritik hastalıklar ve antitrombotik ajanların yönetimi

Venöz tromboemboli riski, kritik hastalarda artmıştır ve bu risk artışı SARS-CoV-2'li kritik hastalarda daha da fazla olmaktadır. Hemostatik düzensizlikler, hareketsizlik, sistemik inflamatuvar durum, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateterler, yoğun bakımda artmış VTE riskine katkıda bulunur (106-108). Beslenme yetersizlikleri ve karaciğer fonksiyon bozuklukları da pıhtılaşma faktörleri üzerinden etkide bulunabilirler (109). Kritik hastalarda ilaçların emilimi, metabolizması ve renal (veya hepatik) eliminasyonu ile ilgili organ fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak farmakokinetikte değişiklikler meydana gelebilir ve antikoagülan doz ayarlaması gerektirebilir (110).

Tanı almış trombotik hastalığı olan çoğu hastada parenteral antikoagülasyon önerilir. UFH beklenen girişimsel işlem ihtimali olan veya böbrek fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda kullanılabilir. Acil bir işlem beklenmiyorsa DMAH'lerin uygun bir alternatif olduğu düşünülmektedir (111). ECMO kullanılan hastalarda, özellikle düşük akış ayarlarında antikoagülan tedavi sıklıkla gereklidir. SARS-CoV-2 olan hastalarda komplikasyon oranları bilinmemektedir, ancak trombozis ve kanama oranları (sırasıyla % 53 ve % 16), SARS-CoV-2 olmayan solunum yetmezlikli popülasyona göre daha yüksektir (112). SARS-CoV-2 ve ECMO uygulanan hastalar için bulunan sınırlı veri kötü sonuçlar işaret etmekte, bir seride 6 hastanın beşi, diğerinde 3 hastanın 3 ü kaybedilmiştir (113, 114). Günümüzde ECMO gerektiren COVID-19 hastaları için antikoagülan tedavi önermek için yeterli veri yoktur (115).

Dikkat edilecek diğer noktalar

Daha önce de belirtildiği gibi, ağır COVID-19, DIC gelişimi için predispozisyon yaratabilir (7). Destekleyici bakım, hipoksi ve koenfeksiyonların tedavisi uygundur (29). Diğer kritik hastalar için önerilenlerden farklı transfüzyon eşik değerlerini önermek için yeterli veri yoktur. Eğer invaziv girişim planlanmışsa, profilaktik olarak trombosit transfüzyonu, taze dondurulmuş plazma, fibrinojen ve protrombin kompleks konsantresi düşünülebilir (29). Gözle görülür belirgin kanaması olmayan hastalarda koagülopatinin düzeltilmesi şu an için önerilmemektedir.

DIC ve antitrombotik tedavide dikkat edilmesi gerekenler

Tanı ve yönetimi

DIC, COVID19 dahil olmak üzere kritik hastalığı olan birçok hastada yaygındır (7, 117, 118). COVID-19'un direk koagülasyon aktivasyonuna neden olmak için ek özelliğinin olup olmadığı bilinmemektedir. DIC tanısı en iyi ISTH DIC skoru kullanılarak konulmaktadır (29). COVID-19 hastalarında trombosit sayısı, PT, D-dimer ve fibrinojenin düzenli olarak izlenmesi kötüleyle giden koagülopatinin teşhisinde önemlidir. DIC yönetiminde en önemli adım altta yatan durum(lar)ı tanımlamak ve tedavi etmektir. Bakteriyel süperenfeksiyonlar agresif bir şekilde tedavi edilmelidir.

VTE'yi önlemeye ek olarak, LMWH profilaksisi trombin oluşumunu azaltabilir ve DIC'in gidişatını modifiye edebilir. İlk sonuçlar, her ne kadar sınırlı sayıda olsa da DMAH profilaksisinden olumlu yanıt

alındığını göstermiştir (82,118). Uzun etkili antiplatelet ilaçlar, genellikle DIC'li hastaların çoğunda kesilmelidir (yeni ACS veya stent implantasyonu gibi durumlar hariç). Orta veya şiddetli COVID-19 olan hastalar için Dual antiplatelet tedavi endikasyonu olan (son 3 ay içinde PCI veya yakın zamanda MI) orta veya şiddetli COVID-19 hastalarında şüpheli veya kanıtlanmış belirgin bir kanama olmayan DIC geliştiğinde, antiplatelet tedavi kesim kararının hastaya göre bireyselleştirilmiş şekilde verilmesi gerekmektedir. Genellikle, trombosit sayısı ≥ 50.000 ise dual antiplatelet tedaviye devam edilmesi; $25.000 \leq$ trombosit sayısı < 50.000 ise tek antiplatelet tedaviye azaltılması ve trombosit < 25.000 ise kesilmesi önerilmektedir. Ancak, bu kılavuzdaki değerler kişinin stent ilişkili kanama veya trombozis rölatif riskine karşı modifiye edilebilir. DIC'den iyileşme, dissemine trombüsü parçalayan endojen fibrinolize bağlıdır.

Kanama yönetimi

Klinik olarak belirgin kanama, COVID-19 hastalarında nadirdir. Ancak, DIC gelişen COVID-19 da kanama meydana geldiğinde, septik koagülopatiye nazaran kan ürün desteği düşünülebilir (119). Özetle, kan ürünleri transfüzyonu:

- trombosit konsantreleri; aktif kanamalı DIC hastalarında trombosit sayısı $> 50 \times 10^9 /L$ tutmak için veya yüksek kanama riski olan veya invaziv prosedürler gerektiren hastalarda trombosit sayısını $> 20 \times 10^9 /L$,
- taze donmuş plazma (TDP) (15-25 mL / kg), aktif kanaması olan uzamış PT ve/veya aPTT (> 1.5 kat normalin) veya azalmış fibrinojen (< 1.5 g / L),
- fibrinojen konsantresi veya kriyopresipitat; persiste ağır hipofibrinojenemi (< 1.5 g / L) olan
- protrombin kompleks konsantresi (PCC); taze donmuş plazma transfüzyonu mümkün değilse verilmelidir.

Mevcut verilerde, traneksamik asit COVID-19 ile ilişkili DIC'de rutin olarak kullanılmamalıdır.

Non-COVID-19 Tromboembolik hastalığı olan hastaların yönetimi

Daha önce tanı almış veya yeni tanı konmuş trombotik hastalığı olan COVID-19 olmayan hastalar için temel hedef, hastalar, sağlık çalışanları ve sağlık sistemi arasındaki fiziksel teması en aza indirirken yeterli antitrombotik korumayı sağlamaktır. Akut VTE için ayaktan tedavi veya mümkün olan en kısa zamanda erken taburculuk (120-122); akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda düşük riskli ise ilaç stabilizasyonundan sonra erken taburculuk, yüksek riskli ise perkutan koroner girişim (PCI) düşünülmelidir (100-102). Teletıp tercih edilen takip yöntemi olmalı ve hasta ziyaretleri sadece teletıp ile ele alınamayan veya potansiyel olarak hastaneye yatmayı gerektirebilecek senaryolar için planlanmalıdır. Genellikle, bilinen trombotik hastalığı olan COVID-19 olmayan hastalarda farmakoterapi, pandemi- den önceki döneme benzer şekilde yürütülmelidir. Her ne kadar “kan sulandırıcı” alan hastalarda ağır COVID-19 riskinde artış olduğuna işaret edilse de (123), antiplatelet ajanların veya antikoagülanların COVID-19 klinik ağırlığını arttırdığına dair bir kanıt yoktur. Semptomlarını kendi kendini izlemesi ve gereksiz acil servis ziyaretlerini önlemek için hastalara yeterli eğitim verilmelidir.

Vitamin K antagonisti alan hastalar için, INR izleminin sık yapılması, lojistik zorluklar yaratabilir ve gereksiz yere SARS-CoV-2'ye maruz kalma riskini artırabilir. Bu nedenle, önceki INR'ler stabil ise INR test aralıklarının uzatılması da dahil olmak üzere potansiyel alternatif seçenekler göz önünde bulundurulmalıdır (124). Ev tabanlı INR kontrolleri veya klinik olarak uygun olduğunda YOAK veya DMAH'lere geçilmesi alternatif seçenekler arasındadır (Şekil 3). COVID-19 salgını sırasında antitrombotik tedavi için konsensus tavsiyesinin özeti Tablo 6 da verilmiştir.

COVID-19'un sağlık çalışanları ve sağlık sistemleri üzerindeki etkisi

Sağlık Çalışanları için Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar.

COVID-19'lu hastaların rutin bakımlarında sağlık çalışanları için temas ve damlacıktan korunmak için kişisel koruyucu ekipman (KKE) önerilir. Aerosol üretici bir prosedür uygulanıyorsa (entübasyon, ekstübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon gibi), N95 maske ile birlikte KKE önerilir. Teletıp uygulamalarının kullanılması, fiziksel maruziyeti minimize eden bir stratejidir (5.104).

Trombotik hastalığı olan hastaların bakımına özgü aşağıdaki hususlar yararlı olabilir. Acil olmayan

tüm randevular için telefon ve teletıp yaklaşımları dikkate alınmalıdır. Kişisel muayene gerekli ise ziyaretçi kısıtlamaları ve randevuların düzenlenmesi önemli hususlardır (125). Akut koroner sendrom için girişimsel işlem, yüksek riskli PE veya kritik ekstremite iskemisi gibi acil müdahale gerektiren COVID-19 hastaları için, gereken en az sayıda personel ile işlem yapılmalıdır. Bilinen enfeksiyonu olmayan hastalar için, sağlık çalışanları hastaları COVID-19 maruziyetleri veya enfektivite açısından taramalı, prosedür sırasında uygun KKE'ı kullanmalı ve daha önce belirtildiği gibi işlem sonrası dezenfeksiyon tekniklerini uygulamalıdır (126). COVID-19 durumu bilinmeyen acil kardiyak kateterizasyon gerektiren hastalarda, N95 maske, KKE ve/veya PAPR (Powered Air Purifying Respirator) başlıkları önerilmektedir (127,128).

Sağlık sistemleri ile ilgili hususlar.

Trombotik hastaların bakımı ile ilgili sağlık sistemlerinin aktif kullanımı, hem COVID-19 enfekte hem de enfekte olmamış hastalarda iyi sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir. Mümkünse, evde veya arabada INR ölçümlerini etkinleştirmek için kaynaklar ayrılmalıdır. Ayrıca, şüpheli ST elevasyonlu MI veya massif PE'nin yönetimi için algoritmaların izlenmesi ve gerekli takibin yapılması için sistem tabanlı değerlendirmeler yapılmalıdır. COVID-19 ile enfekte hastalar için girişimsel işlem ihtiyacı olursa, KKE kullanımı ve oda dezenfeksiyonu ile ilgili özel protokoller uygulanmalıdır.

Meslek derneklerinin rolü

Meslek dernekleri, diğer ortakları ile birlikte, COVID-19'un (5,84,104) çeşitli yönleri için bilgi üretme ve yayma konusunda önemli bir role sahiptirler. Meslek dernekleri 2020 yıllık kongrelerini sosyal mesafeyi korumak ve hastalığın daha fazla yayılmasını önlemek amacıyla sorumlu ve akıllıca bir kararla iptal etmişlerdir. Son ACC bilimsel oturumlarında olduğu gibi (ücretsiz olarak) toplantıların sanal olarak devam etmesini sağlamak, bilgi yayılmasını ve topluluk hissini daha da teşvik ederek zorlu zamanlarda bir uyumu veya normallliği sağlar. ACC, Amerikan Kalp Derneği (AHA), Amerikan Hematoloji Derneği, ESC, ISTH ve diğerleri de dâhil olmak üzere birçok meslek derneği, COVID ile ilgili kaynakları özel web sitelerinde derlemektedir. Meslek dernekleri, klinik veya laboratuvar soruları ele almak için çok merkezli çok uluslu orijinal araştırma çalışmalarını destekleyerek işbirlikçi bilgi üretimini daha da geliştirebilir (Şekil 4).

Trombotik hastalıkların bakımı ile ilgili halk sağlığı konuları

DSÖ ve devlet kurumları, bulaş oranlarını düşürmek ve sağlık sistemleri üzerindeki yükü hafifletmek için toplumsal düzeyde (sosyal mesafe ve izolasyon dahil) halk sağlığı müdahalelerinin kritik önemini kabul etmiştir (129). En çok etkilenen bölgelerde, hükümetler çalışması zorunlu olmayan tüm vatandaşlar için ev karantinası uygulamışlardır (130-132). Bu müdahalelerin trombotik hastalık ile ilgili olması nedeniyle dikkate alınması gereken birkaç önemli husus vardır.

İlk olarak, evde kalma çağrısı yapıldıkça, günlük aktiviteler azalmış ve sedanter yaşam tarzları ile hastalar VTE için artmış risk altında olabilirler (133-137). Klinisyenler bunun farkında olmalıdır (özellikle yaşlı erişkinlerde ve yüksek riskli hastalarda) ve bu riski azaltmak için ev faaliyetlerinin önemi hakkında eğitim sağlamalıdır (138). İkincisi, günlük rutinler bozuldukça, diyet değişiklikleri (özellikle Batı diyetinde ana K vitamini kaynağı olan yeşil sebzelerin günlük alımında) vitamin K antagonisti kullanan hastaları etkileyebilir. Karantina önlemleri daha ciddi hale geldikçe, diyet ve K vitamini alımındaki değişiklikler INR değerlerini etkileyebilir. Bu risklerin farkında olmalı ve hastalara mümkün olan en iyi şekilde stabil diyet sürdürmeleri tavsiye edilmelidir. Üçüncüsü, COVID-19 salgını ekonomiyi kötü etkilemiştir (139), Birleşmiş Milletler, COVID-19'un 2020'de dünya ekonomisine 2 trilyon dolardan fazlaya mal olacağını tahmin etmektedir. Bu kayıplar hastaların trombotik hastalıklara yönelik tedavisi- ni olumsuz etkileyebilir. Sosyoekonomik dezavantaj, yüksek VTE oranları ve yan etkilerle bağlantılıdır (140,141).

Gelecek ve sonuçlar

COVID-19 ve trombotik hastalığın nasıl etkileştiğini öğrenmek için daha fazla ve daha yüksek kalitede veri gereklidir. İdeal olarak prospektif, çok merkezli, çok uluslu çalışmalardan elde edilen veriler, önce-

den var olan veya yeni meydana gelen tromboembolisi olan COVID-19 hastalarının hastalık prezantasyonu ve sonuçlarında ki benzerlik ve ayrımların aydınlatılmasına yardımcı olabilir ve bu sonuçları optimize etmek için yönetim stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Şu anda, büyük bir uluslararası kayıt (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica [RIETE]) (142) çalışması, venöz tromboemboli hastalarında COVID-19 için veri kaydetmekte ve COVID-19 ve diğer kardiyovasküler sonuçları incelemek için prospektif kayıt çalışması başlatıldı (CORONA-VTE, BWH Tromboz Araştırma Grubu; PI: G. Piazza). Çok merkezli çok uluslu bir akut koroner sendrom kayıt çalışması başladı. Ayrıca özel dikkat gösterilmelidir. Önceden var olan tromboembolik hastalığı olan ve ulaşımı sınırlandıran ve sağlık sisteminin kaynaklarını kısıtlayan COVID-19 salgını yüzünden bakıma sınırlı erişimi olan hastalara da özel dikkat gösterilmelidir.

Bu alanda gelecekteki araştırmalar söz konusu olduğunda, finansman ajansları, meslek dernekleri ve aktif hastası olan kuruluşların tümü önemli bir rol oynayacaktır. Ulusal Sağlık Enstitüleri (daha önceden hızlı bir şekilde yanıt vermiş olan) dâhil olmak üzere fon ajansları (143) bu salgına özellikle dikkat etmeye devam etmelidir. Trombotik hastalık ile ilgili olanlar da dâhil olmak üzere araştırma önceliklerini hızlı bir şekilde ele almak için koordinasyon ve işbirliği gereklidir (Tablo 5). Hasta Merkezli Sonuçlar Araştırma Enstitüsü (Patient-Centered Outcomes Research Institute-PCORI) ve Kuzey Amerika Trombozis Forumu (NATF) gibi kuruluşlar hastaların seslerinin ve kaygılarının araştırma sorularının ön saflarında olmasını sağlayabilir. AHA, ESC, ISTH, IUA ve diğerleri de dâhil olmak üzere meslek dernekleri, bu konuda bilgi üretimini, yayılmasını ve savunuculuğunu desteklemelidir.

Mevcut makale COVID-19 salgını sırasında trombotik hastalık ve antitrombotik tedavi ile ilgili bir özet ve rehberlik sağlamıştır. Bu rehber, klinik kararın yerine geçen değil, tamamlayıcı nitelikte olmalıdır. Uygun hasta merkezli kararlar için hastalar ve uygulayıcılar arasındaki konuşma nüansları dikkate alınmalıdır.

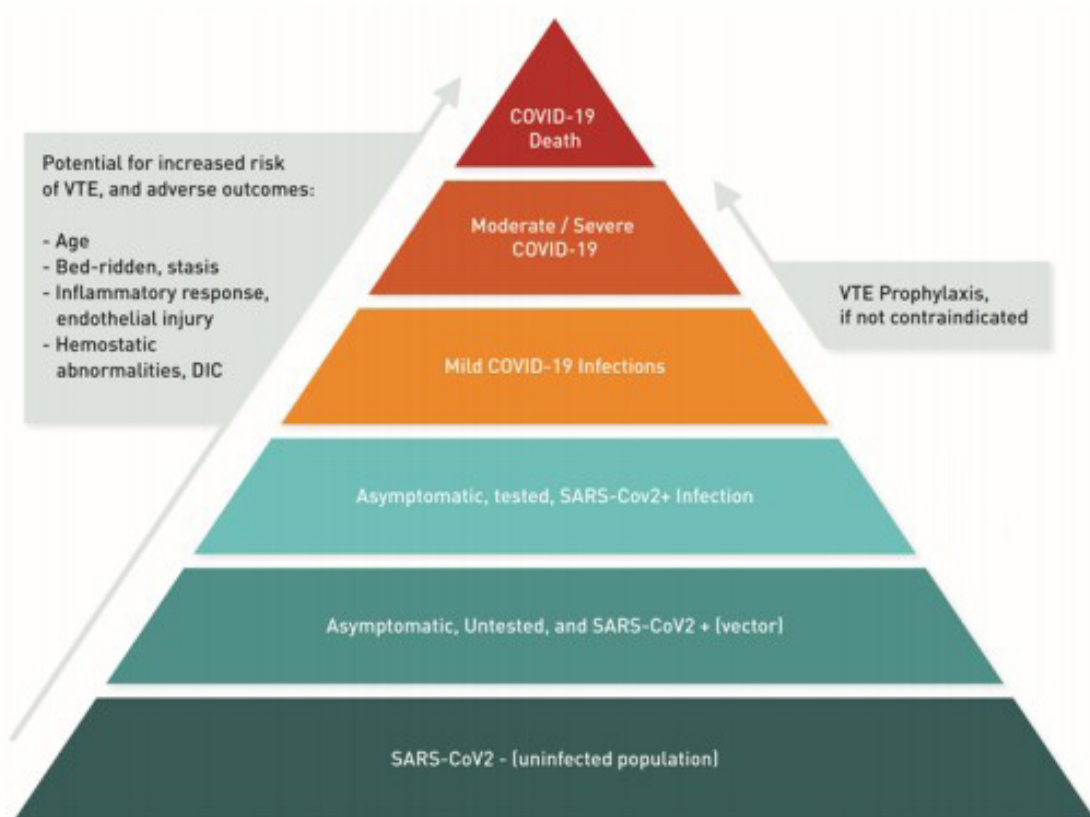
Sonuç olarak, trombotik hastalık COVID-19 hastalarında önceden var olabilir veya komplikasyon olarak meydana gelebilir. Bu yüksek riskli hastalarda trombotik ve hemorajik olayları azaltmak için antitrombotik ajanların profilaksi ve tedavide kullanımındaki önemli noktalar akılda tutulmalıdır.

Fon sağlayan kuruluşlar, meslek dernekleri, hastalar, klinisyenler ve araştırmacılar, sayısız kritik bilgi boşluğunu etkili ve verimli bir şekilde ele almak için birlikte çalışmalıdır.

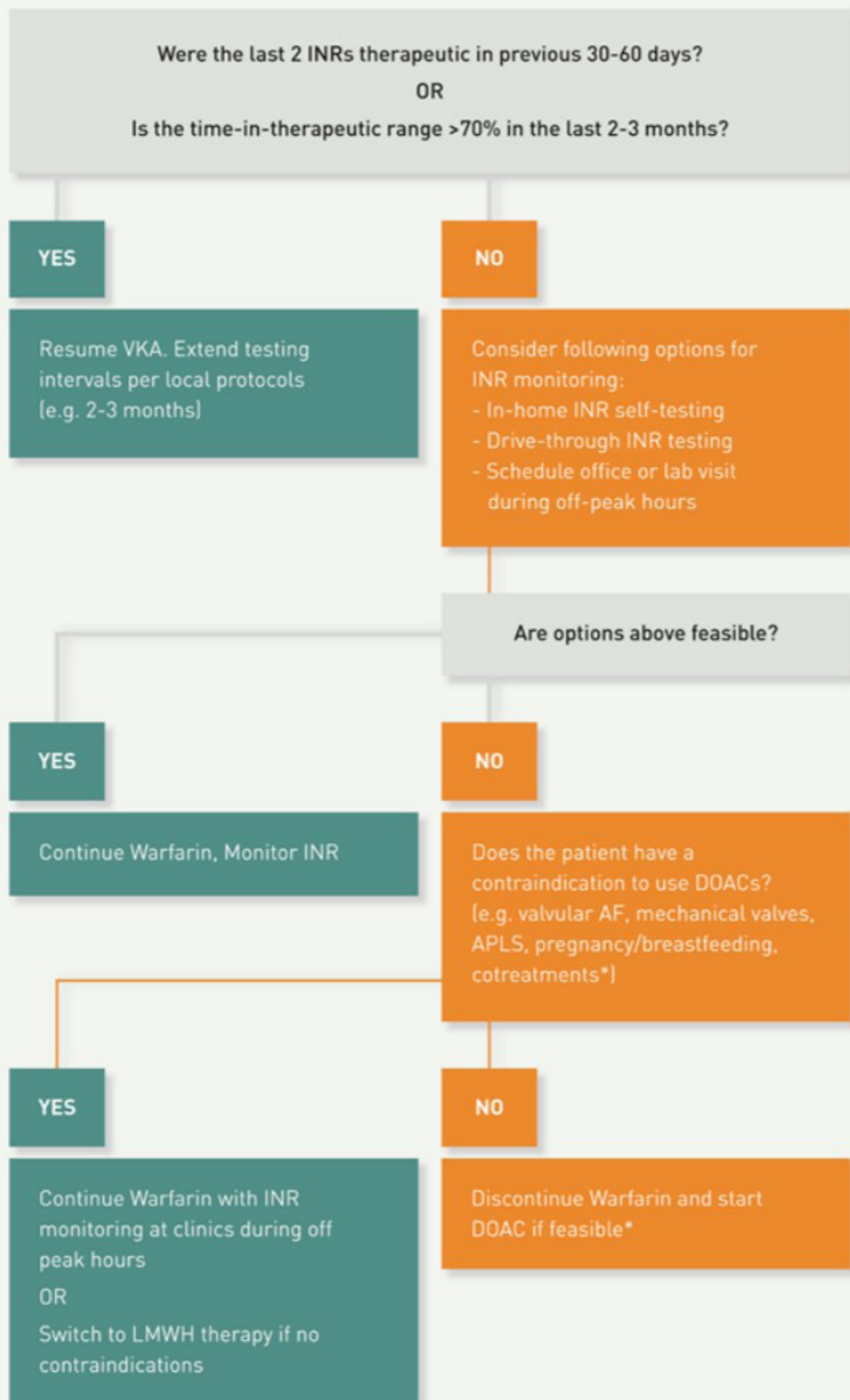
Püf noktaları

- Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) arteriyel ve venöz trombozise predispozisyon yaratabilir.
- İlk seriler ağır COVID-19 hastalarında venöz tromboembolik hastalığın sık görüldüğünü göstermektedir. Optimal önleyici strateji ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- COVID-19 araştırma tedavileri ile antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlar arasındaki ilaç-ilac etkileşimleri dikkate alınmalıdır.
- Mevcut teknoloji, pandemi sırasında trombotik hastalığı olup COVID-19 olmayan hastaların bakımında en uygun şekilde kullanılmalıdır.

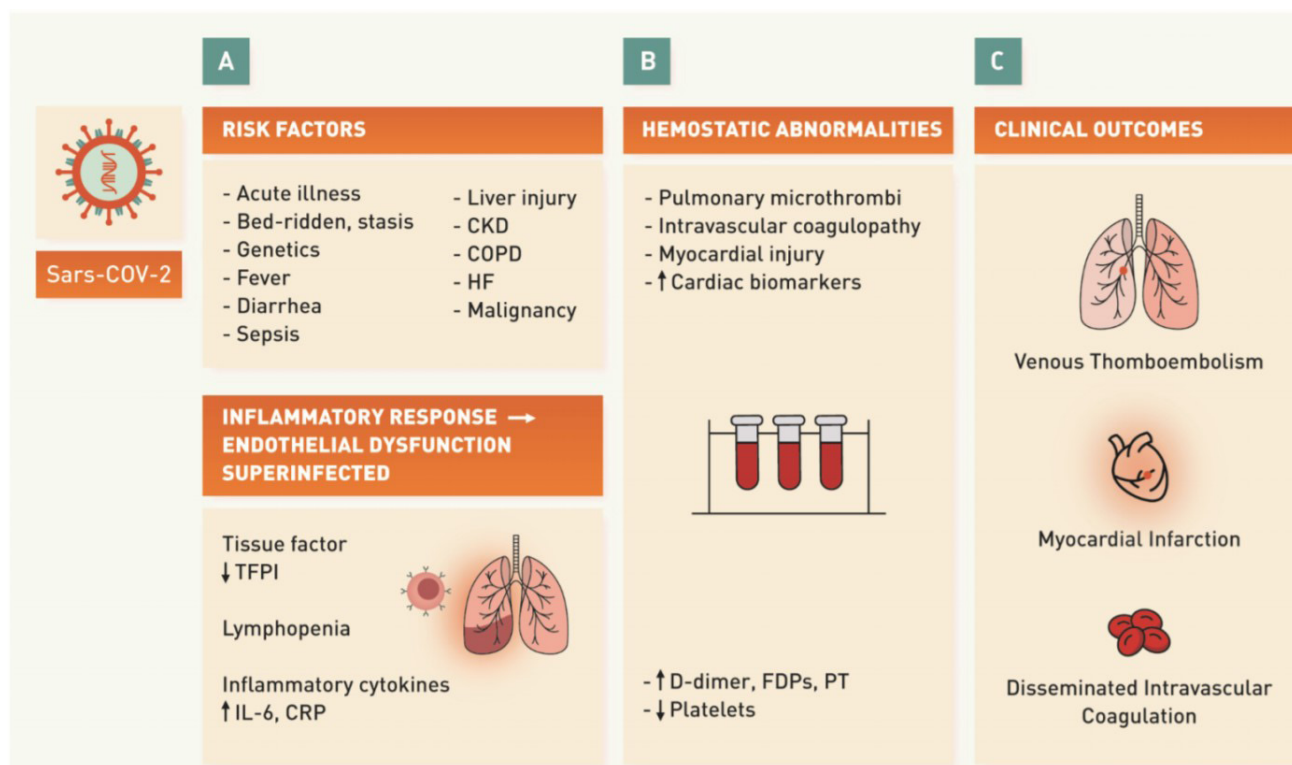
Makale: Behnood Bikdeli, Mahesh V. Madhavan, David Jimenez, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. Journal of the American College of Cardiology. April 2020 doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031



	LOW-RISK COVID-19	HIGH-RISK COVID-19 [†]
HIGH-RISK ACS OR VTE*	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Urgent/emergent angiography and intervention • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring For VTE: • Anticoagulant therapy • If recurrent symptoms or deterioration, consider systemic thrombolysis or potentially catheter-directed therapy as an alternative • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Consider emergent TTE • Urgent/emergent angiography and intervention vs. systemic fibrinolysis • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring in select patients For VTE: • Anticoagulant therapy • Consider systemic fibrinolysis • Catheter-directed or surgical therapies in case not suitable for systemic fibrinolysis • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring
LOW/INTERMEDIATE RISK ACS OR VTE	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Angiography and intervention only if recurrent/persistent symptoms or decompensation For VTE: • Anticoagulant therapy • Catheter-directed or surgical therapies only if recurrent/persistent symptoms or decompensation	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Other therapies reserved for select cases such as those with significant recurrent/persistent symptoms or decompensation For VTE: • Anticoagulant therapy • Other therapies reserved for select cases such as those with significant recurrent/persistent symptoms or decompensation







COVID-19 ile enfekte olan ve pulmoner emboli düşünülen olgularda D-dimer

Çeviren: Züleyha Bingöl

Giriş - Amaç: COVID-19 salgınının başlangıcından bu yana, bazı yazarlar enfeksiyonun, kardiyovasküler hastalığı doğrudan etkileyebileceğini, önceden var olan kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan hastalarda ciddi hastalık ve ölüme neden olabileceğini veya COVID-19 enfeksiyonunun akut miyokardiyal hasar, aritmiler ve venöz tromboembolizm (VTE) kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu öne sürdüler.

Bu çalışmanın amacı da COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda pulmoner emboli (PE) için risk faktörlerini analiz etmek

Yöntem: Bu retrospektif, gözlemsel çalışma İspanya'da bir referans hastanede yapıldı. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ve şüpheli PE olan hastalar bu çalışmaya dâhil edildi. Şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan ve iki haftalık süreçte semptomlarda kötüleşme ve D-dimer artışı nedeniyle PE'den şüphelenilen hastalar dâhil edildi. PE tanısını doğrulamak için gerekli tanısal prosedürleri uygulandı.

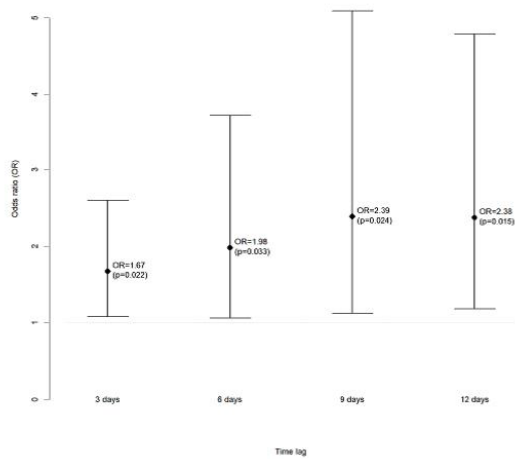
Sonuçlar: Yirmi bir hasta analize dahil edildi. Hastaların % 48'i kadındı, yaş ortalaması 59.9 (SD 10.9) idi. Başvuru günü ile PE şüphesi olan gün arasında 9.7gün vardı ve başvuru ve PE şüphesi olduğu zamanki ortalama dimer-D düzeyleri sırasıyla 1.6 mg / mL ve 5.1 mg / mL idi. (laboratuvarın normal D-dimer değerleri <0.5 mg/mL)

Yaş, cinsiyet veya hastane yatış süresi PE risk artışı ile ilişkili görülmemiş. Doğrulanmış PE'li hastalar daha yüksek D-dimer seviyeleri gösterdi ($p=0.023$). Entübasyon yapılan hastalarda PE riski daha yüksekti ($p=0.008$).

D-dimer düzeyi yüksek olan ve entübasyon gerektiren hastalar daha yüksek PE gelişme riski taşıyorlardı. Yüksek D-dimer seviyeleri, yüksek PE olasılığı ile ilişkilendirildi; 3, 6, 9 ve 12 gündeki D-dimer seviyeleri için OR 1.7, 2.0, 2.4 ve 2.4.

Sonuç olarak, yüksek D-dimer seviyesine sahip entübe COVID-19 hastalarda PE gelişme riski artar. COVID-19'da şüpheli PE'de antikoagülan tedavi ve tanı değerlendirmesi için protokoller oluşturmak için D-dimer eşik değerlerini belirlemek için daha büyük örnek büyüklüğüne sahip çalışmalar gereklidir.

Ignasi Garcia-Olivé, Helena Sintes, Joaquim Radua, et al. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respir Med* 11 May 2020 doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106023>



Figür 1. D-dimer seviyeleri ile 3, 6, 9 ve 12. günlerde PE olasılığının ilişkisi

COVID-19 ve akut pulmoner emboli

Çeviren: Züleyha Bingöl

Giriş: COVID-19 hastalarında önemli trombotik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır ve morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu, iskemik inme ve miyokard enfarktüsü bu hastalarda sıklığı artan komplikasyonlardır. Son yayınlar COVID-19 enfeksiyonunda aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve yaygın intravasküler pıhtılaşmanın protrombotik duruma katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın amacı; pulmoner emboli gelişen COVID-19 hastalarının klinik özelliklerini, inflamatuvar belirteçlerini, D-dimer değerlerini ve sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Materyal – metodlar: Bu retrospektif analiz için veri tabanından 16 Mart – 18 Nisan tarihleri arasında pulmoner BT anjiyografisi olan hastalardan nazofaringeal sürüntüde pozitif RT-PCR sonucu olan COVID-19 hastaları belirlendi ve çalışma popülasyonu bu gruptan oluşturuldu.

Tüm pulmoner BT anjiyografiler deneyimli radyologlar tarafından PE için değerlendirilmiş. Solunum hareket artefaktı veya yetersiz kontrast çalışması olan BT çalışmaları dışlandı. Hasta demografikleri, laboratuvar verileri ve klinik bulguları kaydedildi. Akciğer BT'sinden sonraki iki gün içinde elde edilen laboratuvar değerleri veri analizinde kullanıldı. Eğer hastanın başvurusundan 2 gün ve daha sonraki çekilen pulmoner BT'sinde PE olduğu tespit edildi ise; giriş değerleri ve emboli saptanan BT'den hemen önceki laboratuvar değerleri mutlak değişimi değerlendirmek için kaydedildi. Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) skorları klinik değişkenlere göre hesaplandı.

Bulgular: Bir aylık bir süre boyunca, COVID-19 RT-PCR testi pozitif olup pulmoner BT anjiyografi çekilmiş 328 hasta alındı. Bunlardan 72/328 (%22)'sinde PE saptanmış. Demografik sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. VKİ'si 30 kg / m²'den fazla olan hastalar PE grubunda PE olmayan gruba göre daha sık görüldü (%58'e karşılık %44, p=.05). PE olan olgular, PE olmayan olgulara kıyasla daha az statin tedavisi görmekteydi (%27'ye karşı %46, p=0.005). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, etnik köken veya konjestif kalp yetmezliği veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kardiyopulmoner hastalık öyküsü açısından önemli farklar yoktu. BT anjiyografisinden önce elde edilen laboratuvar değerleri ve başvuru anı ile BT anjiyografisinden sonra iki gün içinde bakılan laboratuvar değerlerindeki mutlak değişiklik Tablo 1'de gösterilmiştir. Pulmoner BT anjiyografiden sonraki iki gün içinde elde edilen ortalama D-dimer PE pozitif grubunda PE negatif grubuna göre daha yüksekti (9.34ug/ml'ye karşı 2.54ug/ml, p=0.001). Akciğer BT anjiyografisinin iki gün içinde elde edilen ortalama C-reaktif protein (CRP), PE pozitif grubunda PE negatif grubuna göre daha yüksek (10.0mg/dl vs. 7.4mg/dl, p=0.01). Entübasyon yapılmayan hastalarda pulmoner BT anjiyografiden önceki dört saat içinde oksijen ihtiyacı, PE pozitif grubunda PE negatif grubunda (4.3'e karşılık 2.7, p=0.007).

Pulmoner emboli grubunda PE'nin yeri çoğunlukla proksimaldeydi. Dağılımı; %51 (37/72) segmental PE, %31 (22/72) lobar PE, %13 (9/72) santral PE ve %5.5 (4/72) subsegmental PE şeklindeydi. BT'de sağ kalp yüklenme kanıtı hastaların %11'inde (8/72) mevcuttu. Ortalama basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddeti indeks skoru 1.2±0.70 idi. PE gelişen 72 hastanın %51'i acil serviste tanı aldı. Venöz trombofilaksi uygulanan olguların %23'ünde (28/122) PE gelişti. Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda entübasyon oranı PE grubunda %65 idi, PE olmayan grupta %67 (p=0.89). Ortalama entübasyon süresi PE olanlarda 10.2±6.6 gün, PE olmayanlarda 10.1±7.9 gün (p=0.73). PE olan ve olmayan olgular arasında yoğun bakım ünitesine alınma veya ölüm açısından istatistiksel fark saptanmadı. PE'yi ve istatistiksel olarak anlamlı olan olasılık oranlarını tahmin etmek için çok değişkenli bir model geliştirildi. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmektedir. Başvuru öncesinde statin tedavisi alan hastalarda PE geliştirmek için olasılık oranı 0.4 (CI 0.23, 0.75; p=0.005). VKİ >30kg/2 olanlarda PE geliştirmek için olasılık oranı 2.7 (% 95 CI 1.3-5.5; p=0.006). D-dimer >6µg/ml olmasının PE geliştirmek için risk olasılık oranı 4.8 (CI 3.2, 7.2; p=0.001) idi. Çok değişkenli modelin eğri altında kalan alanı (AUC) 0.8 (0.81, 0.91) idi.

D-dimer 3.11µ/ml için duyarlılık ve özgüllük, sırasıyla %78 ve %81 idi ve eğri altında kalan alan (AUC) 0.85.

Sonuç olarak; çalışmamızda PE pozitif ve PE negatif gruplar arasında CRP ve D-dimer açısından anlamlı fark bulundu. Bu da COVID-19 pozitif hastaların daha yüksek seviyelerde inflamasyon ve D-dimer değerleri nedeniyle pulmoner emboli gelişmesine daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, entübe edilmeyen ancak yoğun bakımda izlenen PE hastalarının, PE olmayanlara göre pulmoner BT anjiyografi çekilirken oksijen ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiştir. PE gelişen ve geliştirmeyen hastalar arasında yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon gereksinimi veya entübasyon süresi açısından fark saptanmadı. Ayrıca, yoğun bakım gerektirmeyen hastaların %72'sinde PE tanısı konuldu. Bu sonuç PE gelişiminin yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ile ilişkisini ortaya koyan güncel yayınlanmış bir çalışmanın sonuçlarıyla çok tezat oluşturmaktadır. Sonuçlarımıza göre, yoğun bakım gereksinimi olmayan hastalarda da pulmoner emboli gelişebileceğini göstermektedir. Çalışmamızın sınırlılıkları; retrospektif olması ve tek merkezli olmasıdır. Bu ve benzeri çalışmaların sonuçları göstermektedir ki PE gelişme riskli yüksek olan COVID-19 hastalarında demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri belirlenmeli ve riskli grubun ortaya konulup daha erken BT anjiyografi çekilmesi sağlanmalıdır.

Neo Poyiadi, Peter Cormier, Parth Y. Patel, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. Radiology 14 May 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201955>

Table 1: Demographic, outcome and laboratory variables

	No PE (N = 256)	PE (N=72)	P-value
Age in years (SD)	62 (16)	59 (15)	0.20
Male (%)	45	49	0.54
BMI > 30 kg/m ² (%)	44	58	0.05
African American (%)	58	56	0.60
Cancer History (%)	14	13	0.73
Surgery within 4 weeks (%)	1	3	0.20
PE/DVT History (%)	7	11	0.32
Smoking (%)	40	28	0.07
Diabetes (%)	38	40	0.76
Hypertension (%)	61	57	0.58
Statin Therapy (%)	46	27	0.005
COPD (%)	13	7	0.17
CHF (%)	9	4	0.19
Oxygen Requirements average L/min (SD)	2.7 (3.5)	4.3 (5.4)	0.007
Length of Stay in days (SD)	9.0 (8.0)	9.4 (7.5)	0.73
ICU Admission (%)	25	25	0.59
Required Intubation (%), (n)	67 (42/63)	65 (13/20)	0.89
Death (%)	10	6	0.23
D-dimer mg/ml (SD) N=245	2.54 (3.67)	9.33 (7.00)	0.001
Ferritin ng/ml (SD) N=224	781 (925)	676 (600)	0.38
LDH IU/L (SD) N=223	344 (121)	391 (189)	0.06
CRP mg/dl (SD) N=225	7.4 (6.8)	10.0 (9.0)	0.01
Δ D-dimer mg/ml (SD) N=80	1.33 (4.22)	5.61 (7.49)	0.001
Δ Ferritin ng/ml (SD) N=79	-108 (949)	-178 (496)	0.69
Δ LDH IU/L (SD) N=79	-50 (252)	-22 (173)	0.57
Δ CRP mg/dl (SD) N=78	-5.1 (9.6)	-13.1 (40.7)	0.23

Table 2: Multivariate model demonstrating adjusted odds ratios of statistically significant variables with confidence intervals (CI).

	Odds Ratio (95% CI)	P-value
BMI > 30 kg/m ²	2.7 (1.3, 5.5)	0.006
D-dimer (increase by 6 mg/ml)	4.8 (3.2, 7.2)	0.001
Statin Therapy	0.4 (0.2, 0.8)	0.005
History of PE	3.5 (1.2, 10.5)	0.02
Hypertension	0.5 (0.2, 1.0)	0.04

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan olgularda venöz tromboemboli insidansı

Çeviren: Züleyha Bingöl

Giriş: Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) sistemik pıhtılaşma aktivasyonuna ve trombotik komplikasyonlara yol açabilir. SARS-CoV-2'nin pandemik yayılmasından bu yana, santral venöz katater ilişkili tromboz, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve venovenöz hemofiltrasyon ekstrakorporeal devrelerinin trombozu, dahil olmak üzere yüksek bir trombotik komplikasyon insidansını ortaya koyan birkaç rapor var. Bu komplikasyonların çoğu yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran hastalarda ve çoğunluğu rutin tromboz profilaksisi alırken ortaya çıkmaktadır. COVID-19 hastalarında DVT ve PE tanısı, özellikle zor olabilir. PE semptomları COVID-19 semptomları ile örtüşmektedir ve hafif semptomlar zaten nefes darlığı çeken bir hastada göz ardı edilebilir. Benzer şekilde, DVT'nin klinik belirti ve semptomlarını yoğun bakım olgularında tespit etmek zor olabilir. Yoğun bakım hastalarında, klinisyenler öncelikle solunum durumuna odaklanır ve DVT belirtileri için alt ekstremitelerin sistematik olarak değerlendirilmez. Bu nedenle bu çalışmada; hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında objektif olarak doğrulanmış venöz tromboembolizm (VTE) insidansını araştırdık.

Metod: Amsterdam Üniversitesi Tıp Merkezlerine 12 Nisan 2020'ye kadar başvuran PCR pozitif olan veya PCR negatif olup BT bulguları COVID-19 ile uyumlu ardışık hastalar alındı. Hastalar YBÜ'de yatanlar ve serviste yatanlar olarak ayrıldı. Tüm YBÜ hastaları yatışları süresince mekanik ventilatörle izlendi. Tromboz profilaksisi tüm COVID-19 hastalarında standart bakımın bir parçasıydı. Servis hastaları, günde bir kez nadroparin 2.850 IU veya vücut ağırlığı ≥ 100 kg olan hastalar için 5.700 IU ile tromboz profilaksisi aldı. Üç Nisan'dan itibaren YBÜ hastalarına çift doz nadroparin verildi (vücut ağırlığı <100 kg olan hastalar için günde iki kez nadroparin 2.850 IU, ≥ 100 kg. olanlar için 5.700 IU). Başvuru anında veya sonraki 72 saat içinde içinde bakılan D-dimer seviyeleri kaydedildi.

Bulgular: 2 Mart ile 12 Nisan 2020 arasında COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 198 (148'i, %75 acil servisten yatış) hasta dahil edildi. Yetmiş beş hasta (%38) yoğun bakım ünitesinde izlendi. COVID-19 tanısı 173 hastada (%87) pozitif RT-PCR ile ve 25 hastada (%13) klinik özellikler COVID-19 ile uyumlu iken tipik BT bulgularının varlığında (CO-RADS 4 veya 5) alternatif bir tanı yok ise konuldu. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların 130 (%66)'i erkekti ve ortalama yaş 61 (SD, 14) idi. Medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 27kg/m² idi (IQR, 24-31). Servisteki hastalarla karşılaştırıldığında YBÜ hastaları daha fazla erkekti (%77 vs %59; p=0.011) ve başvuru anında daha yüksek D-dimer düzeyleri vardı (medyan 2.0mg/L ve 1.1mg/L; p=0.006). Semptom başlangıcı ile hastanemize başvuru arasında geçen süre 7 gün (IQR, 5-10) ve başka bir hastaneden nakledilenler için 11 gün (IQR, 6-14) idi. Tromboz profilaksisi 167 hastaya (%84) başlandı. Olguların 19'u (%9.6) öncesinde varolan tanılarını nedeniyle (örneğin atriyal fibrilasyon) tedavi amaçlı antikoagülasyon almaktaydı.

Veri toplama sonunda (30 Nisan 2020) 136 hasta (%69) taburcu edildi, 8 (%4.0) başka bir hastaneye nakledildi, 38'i öldü (%19) ve 16'sı (%8) hala hastanede yatmaktaydı. Hastanede yatan olgular en az 17 gün yatırıldı. Başvurudan taburculuğa veya ölüme kadar geçen medyan süre 5 gün (IQR, 3-9) ve 9 gün (IQR, 5-14) idi. Taburcu edilenlerden 13 hasta (% 6.6) taburcu olduktan sonra 4 günlük bir medyandan sonra (IQR, 2-16) tekrar hastaneye yatırıldı.

Ortalama 7 günlük takip sırasında (IQR, 3-13; aralık, 1-43), 39 hastaya (%20; % 95 CI, 15-26) VTE ve 2 hastaya (%1.0; % 95 CI, 0.28-3.6) geniş semptomatik tromboflebit tanısı ile terapötik antikoagülasyon başlatıldı. VTE tipi 13 hastada DVT'li veya DVT'siz PE idi (%6.6), 14'te proksimal DVT (%7.1), 11'de distal DVT (%5.6) ve 1'de üst ekstremitte DVT (%0.5) idi. VTE, 25 hastada (% 13) semptomatikti ve 14'ünde (%7.1) tesadüfen veya tarama sırasında saptanmıştır. Hastane yatışı sırasında alt ekstremitte DVT taraması 55 hastada (%28) (YBÜ, n=38; servis, n=17), PE için BT pulmoner anjiyografi ise sadece endikasyon varlığında (örn. kötüleşen hipoksemi) yapıldı. VTE tanısı, başvurudan sonra median 7 günde (IQR, 4-10) ve semptomatik VTE tanısı median 7 günde (IQR, 5-9) konuldu. Risk modelinde, 7, 14 ve 21. günde VTE'nin kümülatif insidansı sırasıyla %16 (%95 CI, 10- 22), %33 (%95 CI, 23-43) ve %42 (%95 CI, 30-54). Sadece semptomatik VTE göz önüne alındığında, kümülatif insidans sırasıyla 7,

14 ve 21 günde; %10 (%95 CI, 5.8-16), %21 (%95 CI, 14-30) ve %25 (%95 CI, 16-36). Zamanla değişen bir değişken olarak analiz edildiğinde, VTE ölümle anlamlı olarak ilişkiliydi (HR, 2.7; % 95 CI, 1.3-5.8) aynı şekilde zamanla değişen değişken yaş, cinsiyet ve YBÜ için ayarlandığında da ilişki vardı (aHR, 2.4; % 95 CI, 1.02-5.5).

Tüm VTE'ler, tromboz profilaksisi alan hastalarda teşhis edildi. Yoğun bakım hastalarında VTE riski standart nadroparin profilaksisi dozunun iki katına çıktığı dönemde (%58) ilk takip dönemine (%41) göre daha düşük değildi.

YBÜ hastalarında medyan takip süresi 15 gün (IQR, 9-20) ve servis hastalarında 4 gün (IQR, 2-7) idi. YBÜ hastalarının VTE oranı servis hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (%47; % 95 CI, 36-58 vs. %3.3; %95 CI, 1.3-8.1). YBÜ hastalarında kümülatif VTE insidansı sırasıyla 7, 14 ve 21. Günde; %26 (%95 CI, 17-37), %47 (% 95 CI, 34-58), ve %59 (%95 CI, 42-72) idi. Semptomatik VTE 21 (%28) YBÜ hastasında ve 4 (%3.3) servis hastasında saptandı (SHR, 3.9; 95 CI, 1.3-12). YBÜ hastalarında 7, 14 ve 21. günde kümülatif semptomatik VTE insidansı sırasıyla %15 (%95 CI, 8.0-24), %28 (%95 CI, 18-39) ve %34 (%95 CI, 21-46) idi. Servis hastalarında herhangi bir VTE ve semptomatik VTE birlikte bakıldığında 7, 14 ve 21 günlük kümülatif insidans sırasıyla %5.8 (% 95 CI, 1.4-15), %9.2 (% 95 CI, 2.6-21), ve %9.2 (2.6-21) idi.

YBÜ kalışının yanı sıra, tek değişkenli regresyon analizlerinde VTE ile ilişkili diğer risk faktörleri daha yüksek beyaz kan hücresi sayısı (SHR, her birim artış için 1.9; % 95 CI, 1.1-3.2), daha yüksek nötrofil-lenfosit oranı (SHR, her birim artış için 2.0; % 95 CI, 1.3-3.1) ve daha yüksek D-dimer seviyesi (SHR, her birim artış için 1.6; %95 CI, 1.2-2.1) (Tablo 3). Başka hastaneden transfer edilen hastalar dışlandığında ve eksik verileri olanlar dışlandığında, yaş, cinsiyet ve YBÜ yatışına göre ayarlandığında da bu ilişkiler değişmeden kalmıştır (Tablo 3). Özellikle, diğer endikasyonlar nedeniyle terapötik dozda antikoagülan kullanmakta olan 19 hastanın hiçbirinde (%0) VTE gelişmedi. VTE gelişimi açısından diğer kalan hastalara göre anlamlı fark vardı (%22; SHR, tahmin edilemez; Fisher'in kesin testi p=0.03).

Sonuç olarak; Ortalama 7 günlük takipte 39 hastaya (%20) 25'inde (%13) rutin tromboz profilaksisine rağmen semptomatik VTE tanısı konuldu. Kümülatif VTE insidansı 7, 14 ve 21. günde %16, %33 ve %42. Semptomatik VTE için bunlar %10, %21 ve % 25 idi. VTE'nin ölümle ilişkili olduğu görülmüştür (aHR, 2.4; %95 CI, 1.02-5.5). Yoğun bakımda VTE insidansı daha yüksekti; 7, 14 v3 21. günler için sırasıyla %26, %47 ve %59 idi. Genel serviste 7, 14 ve 21. günlerde sırasıyla VTE insidansı %5.8, %9.2 ve %9.2 idi.

COVID-19'da VTE için gözlenen risk özellikle YBÜ hastalarında yüksektir, bu da bu olgularda VTE için klinik şüphenin yüksek düzeyde olmasını ve DVT veya PE tanısı yaklaşım için daha alert olmayı gerektirir. Gelecekteki araştırmalar optimal teşhis ve VTE'yi önlemek için profilaktik stratejilere ve potansiyel olarak sağkalımı geliştirme stratejilerine odaklanmalıdır.

Saskia Middeldorp, Michiel Coppens, Thijs F. van Haaps, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thrombosis and Haemostasis 05 May 2020. doi:10.1111/JTH.14888

Table 1. Baseline characteristics

	All patients N=198	Patients admitted to ICU N=75	Patients admitted to regular ward N=123	P- value
Mean age, yr (SD)	61 (14)	62 (10)	60 (16)	0.28
Male sex, n (%)	130 (66)	58 (77)	72 (59)	0.011
Body weight ≥ 100 kg, n (%)	22/157 (14)	12/73 (16)	10/84 (12)	0.56
Median body mass index, kg/m ² (IQR)	27 (24-31)	27 (24-29)	28 (25-31)	0.17
History of venous thromboembolism, n (%)	11 (5.6)	2 (2.7)	9 (7.3)	0.27
Active cancer, n (%)	7 (3.5)	3 (4.0)	4 (3.3)	1.0
Anticoagulant therapy at admission	19 (9.6)	7 (9.3)	12 (9.8)	1.0
Antiplatelet therapy at baseline	29 (15)	8 (11)	21 (17)	0.30
Platelet count				
Mean, $\times 10^9/L$ (SD)	239 (93)	251 (89)	231 (95)	0.15
$<150 \times 10^9/L$, n (%)	27/196 (14)	7 (9.5)	20/122 (16)	0.23
D-dimer				
Median, mg/L (IQR)	1.1 (0.7-2.3)	2.0 (0.8-8.1)	1.1 (0.7-1.6)	0.006
>0.5 mg/L, n (%)	110/131 (84)	40/48 (83)	70/83 (84)	1.0
>1.0 mg/L, n (%)	75/131 (57)	31/48 (65)	44/83 (53)	0.27

Table 2 Clinical outcomes

	All patients (N=198) n (%)	ICU patients (N=75) n (%)	Patients in wards (N=123) n (%)
Venous thromboembolism	39 (20)	35 (47)	4 (3.3)
Pulmonary embolism	13 (6.6)	11 (15)	2 (1.6)
Central or lobar	1 (0.5)	1 (1.3)	0
Segmental	10 (5.1)	9 (12)	1 (0.8)
Subsegmental	2 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.8)
Deep-vein thrombosis	26 (13)	24 (32)	2 (1.6)
Proximal leg DVT	14 (7.1)	14 (19)	0
Distal leg DVT	11 (5.6)	9 (12)	2 (1.6)
Upper-extremity DVT	1 (0.5)	1 (1.3)	0
Symptomatic VTE	25 (13)	21 (28)	4 (3.3)
Pulmonary embolism	13 (6.6)	11 (15)	2 (1.6)
Proximal DVT	8 (4.0)	8 (11)	0
Distal DVT	4 (2.0)	2 (2.7)	2 (1.6)

Table 3. Risk factors for venous thromboembolism

	VTE (N=39)	No VTE (N=159)	Univariable SHR (95% CI)***	Multivariable SHR (95% CI)****
Mean age, years (SD)	62 (10)	60 (15)	0.98 (0.8-1.2)*	1.05 (0.82- 1.4)*
Male sex	27 (69)	103 (65)	0.7 (0.4-1.5)	0.53 (0.27-1.0)
Intensive care unit	35 (89)	40 (25)	7.9 (2.8-23)	8.9 (3.2-25)
Median body weight, kg/m ² (IQR)	82 (74-93)	84 (75-95)	0.6 (0.2-2.3)**	0.9 (0.2-3.9)**
History of venous thromboembolism	3 (7.9)	8 (5.2)	1.1 (0.3-3.0)	1.6 (0.4-7.2)
Anticoagulant use at admission	0 (0)	19 (12)		
Mean hemoglobin, mmol/L (SD)	8.0 (1.4)	7.9 (1.2)	1.04 (0.8- 1.4)**	1.1 (0.8-1.5)**
Median white blood cell count, x 10 ⁹ /L (IQR)	7.6 (5.9-11)	6.9 (5.4-9.3)	1.9 (1.1-3.2)	1.9 (0.9-4.1)**

COVID-19 hastalarında otopsi bulguları ve venöz tromboembolizm

Çeviren: Serhat Erol

Almanya'da yapılan bu prospektif çalışmada, COVID-19 PCR pozitif olan 12 hastanın otopsi verileri paylaşılmış. Hastalardan ikisi evde, diğerleri hastanede ölmüş. Olguların hepsinde otopsi sonucuna göre ölüm nedeni akciğer parankim ve/veya pulmoner vasküler sistem olarak raporlanmıştır. Bunlardan dört olguda ölüm nedeni masif pulmoner emboli (PE) olarak raporlanmıştır. Bu dört olguda aynı zamanda derin ven trombozu (DVT) saptanmıştır. Kalanlardan üçünde ise DVT saptanmış ancak PE yokmuş. Masif PE saptanan 4 hastadan birisine evde kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmıştır. Diğerleri hastanede yatmaktaymış. Dört hastadan ikisinin klinik ölüm nedeni PE olarak raporlanmıştır. Kalan olgulardan evde müdahale edilen olguya ani ölüm, dördüncü olguya ise pnömoni+solunum yetmezliği tanıları konulmuştur. Bu çalışma sonucuna göre PE ve/veya DVT COVID-19 olgularında sıkça görülmektedir ve ölümlerinden bir kısmından direkt PE sorumludur. Bu nedenle COVID-19 tanısı ile takip edilen olgularda hemodinamik bozulma olursa, PE akla düşünülmelidir.

Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Ann Intern Med. 2020. doi:10.7326/M20-2003

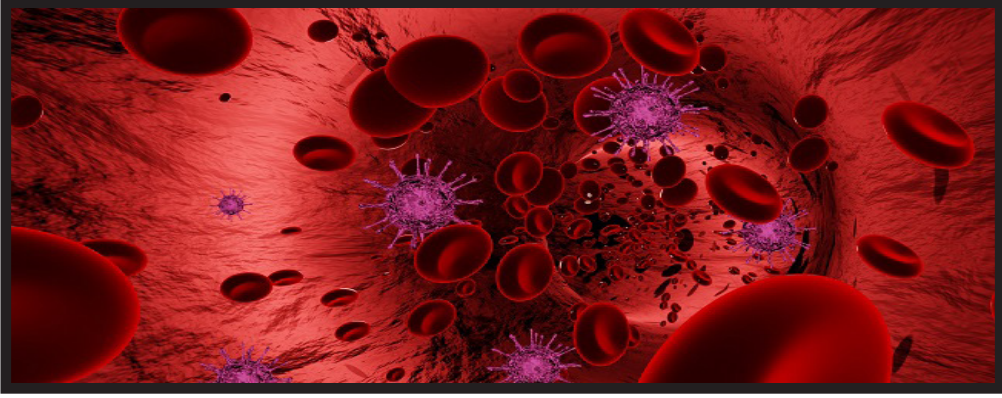
Ölümle sonuçlanan COVID-19 ve pulmoner arteriyel tromboz: prospektif, tek merkezden klinikopatolojik olgu serisi

Çeviren: Serhat Erol

Avusturya'da yapılan bu çalışmada, COVID-19 tedavisi alırken ölen 48 hasta içerisinde random olarak seçilen 10 olgu ve takip eden doktorun isteği ile yapılan 1 olgu olmak üzere otopsi yapılan toplam 11 olgunun otopsi sonuçları paylaşılmış. Bu olguların hepsinin başvuru hipoksemisi varmış ve COVID-19 PCR pozitifmiş. Hastalardan birisinde önceden PE öyküsü varmış. Tüm hastalar antikoagulan ve/veya antiagregan tedavi almış. Antikoagulan tedavi profilaksi dozundaymış. Otopside, hastaların hepsinde pulmoner arterlerde tromboz saptanmış. Tromboz, farklı boyutlardaki pulmoner arterleri etkilemiş ve çoğunda makroskopik olarak görülebiliyormuş. Olgulardan dokuzunda, eşlik eden pulmoner infarkt saptanmış.

Bu çalışma sonuçlarına göre, sadece tromboembolizm değil aynı zamanda hemen her boyutta pulmoner arteri etkileyen tromboz riski de COVID-19'da artmakta. Özellikle Segmental ve subsegmental tromboz profilaksiye rağmen gelişebilir ve ölümlerden sorumlu olabilir.

Lax, SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. Ann Intern Med. 14 May 2020. doi:10.7326/M20-2566



COVID-19 ve TROMBOZ İLİŐKİŐİ

Makale zetleri

Klinik Sorunlar alıőma Grubu