

17. COVID-19’da antikoagülan tedavi

Prof. Dr. Emel Eryüksel, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, dreryuksel@gmail.com

Prof. Dr. Sait Karakurt, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, saitkarakurt@hotmail.com

COVID-19’da profilaktik antikoagülasyon gereksinimi hastalığın hangi patogenetik mekanizmasına yöneliktir?

●**Hiperkoagüle durum** – Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) koagülasyon artışı ile ilişkilidir. Otopsi çalışmalarında COVID-19 hastalarının akciğerlerinde şiddetli endotel hasarı, alveolar kapiller mikrotrombüsler, makroemboliler ve artmış yeni damar büyümesi görülmüştür. Bu anormallikler diğer viral enfeksiyonlardakinden çok daha şiddetlidir.

●**Tromboz riski** – Tromboz riski, hastalığın ağırlığı ile orantılı olarak artmaktadır. Pulmoner mikrovasküler tromboz, pulmoner emboli, inme, miyokard infarktüsü ve arteriyel trombotik olaylar için riskin arttığı düşünülmektedir.

●**Laboratuvar testleri** – COVID-19 için hastaneye başvuran tüm hastalarda trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer ölçümünü içeren testler yapılmalıdır. Testlerin tekrarı, hastanın klinik durumuna göre yapılır. Ayakta tedavi edilen hastalarda, pıhtılaşma testi yapılması gerekmez. **Bu testlerin temel amacı, hastalığın ciddiyetine karar vermek için kullanılabilecek prognostik bilgileri elde etmektir.**

●**Görüntüleme** – Görüntüleme çalışmaları, genel durumu uygun hastada, tromboz şüphesi varlığında trombozun gösterilmesi için yapılabilir.

●**Tedavi** – Tedavi yada profilaksi verilir verilmeyeceğine hastalığın ağırlık derecesine göre karar verilir. Ayaktan izlem önerilen hastalarda ek risk faktörü yoksa (obezite, immobilizasyon, aktif kanser, yeni geçirilmiş major cerrahi, major travma) profilaksi önerilmez. Serviste yatışı gereken hastalarda; profilaktik dozda antikoagülasyon önerilir. Yoğun bakımda izlem gereken hastada ise tedavi dozunda ya da ara doz antikoagülasyon önerilmektedir. Trombolitik tedavi kanıtli durumlar dışında (ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü, akut iskemik inme, hemodinamik şoka neden olan masif pulmoner emboli) önerilmemektedir.

Tüm hasta gruplarında antikoagülasyon öncesi kanama için risk skor değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Bu dökümanda COVID-19’da profilaktik antikoagülan tedavi yönetimine yönelik hangi kılavuzlar benimsenmiştir?

COVID-19’da hiperkoagülasyon prognozu olumsuz yönde etkilemekte gibi görünse de, standart endikasyonların ötesine geçen müdahaleleri destekleyecek yüksek kalitede çalışmalar bulunmamaktadır.

COVID-19 hastalarında koagülopati yönetimini ele alan yedi önemli dernek önerisi ve kılavuz mevcuttur: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ^[1], Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH-IG) ^[2], American Society of Hematology (ASH) ^[3, 4], American College of Chest Physicians (ACCP) ^[5], ISTH Bilimsel ve Standardizasyon Komitesi (SCC-ISTH) ^[6], Antikoagülasyon Forumu (ACF) ^[7] ve American College of Cardiology (ACC) ^[8]. Bu öneriler ve kılavuzlar, kritik COVID- 19 hastalarında antikoagülasyona odaklandıkları için özellikle gözden geçirilmek üzere seçilmiştir. ISTH ara kılavuzu, COVID-19 hastalarının hastaneye kabul sırasında risk sınıflandırması ve laboratuvar parametrelerine dayalı koagülopatinin yönetimi konusunda rehberlik sağlaması açısından bilgiler içerir. Alternatif olarak, ACF, ASH, CDC, ACCP, ACC ve SCC-ISTH, hastane içi ve taburculuk sonrası venöz tromboembolinin (VTE)'nin önlenmesi, tedavisi ve izlenmesi konusunda rehberlik sağlar. Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı, pandeminin başlangıcından itibaren aralıklı olarak COVID- 19 ilişkili koagülopati yönetimi ile ilgili önerileri içeren rehberler yayınlamıştır. Bu yazıda, SB nin 2 Kasım 2020 de yayınladığı önerilere yer verilmiştir ^[9].

Hangi hastaya profilaktik antikoagülan verilir?

Sadece hastaneye ve/veya yoğun bakıma yatışı gerekli olan hastaya profilaktik doz antikoagülasyon önerilir. Ayrıca, COVID-19 nedeniyle hastaneye yattıktan sonra taburcu olan hastalara da profilaksi önerilir.

Asemptomatik ve hafif enfeksiyonu olan ayaktan izlenen hastalarda profilaktik antikoagülasyon gerekli midir?

COVID-19'lu ayaktan takip edilen hastalarda, kanama testlerinin ölçümü yapıp yapılmaması gerekliliği ve tromboprofilaksiye yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim önerimiz; Ayaktan hastalarda tromboprofilaksi, COVID-19 tanısı alıp, özellikle geçirilmiş VTE, geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsü olan veya immobilizasyon ve aktif kanser gibi COVID-19 dışı trombotik risk faktörleri olan hastalarda uygun olabileceği yönündedir. Hastalığın başlangıcından itibaren diğer risk faktörleri ve kanama riski göz önünde bulundurularak hasta özelinde karar verilmelidir.

Profilaktik antikoagülasyon dozunu belirlemek için biyobelirteç düzeyinin kullanılması ve takibi gerekli midir?

Yukarıda belirtilen rehberlerin hiçbirisi, **antikoagülasyon dozuna rehberlik etmek için biyobelirteçlerin günlük izlenmesini önermemektedir**. ACF, antikoagülasyon yönetimine rehberlik etmek için D-dimer düzeylerinin klinik araştırmalar dışında kullanılmaması gerektiğini belirtir^[7]. Benzer şekilde SCC-ISTH, D-dimer seviyelerinin antikoagülasyon rejimlerini yönlendirmek için kullanılmaması gerektiğini belirtir

[6]. ACC, hastanın takip sürecinde D-dimer > 2 kat (normal değerin 2 katı) olan hastanın VTE için yüksek riskli olduğunu ve düşük kanama riski olan hastalarda uzun süreli profilaksinin (45 güne kadar) düşünülmesini önermektedir [8].

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinde ise [9]; COVID-19'lu hastalarda D-dimer'in bir koagülopati belirtisi olarak mortalite ile ilişkili olduğundan bahsedilmiş ancak CDC [1] rehberine atıfta bulunularak D dimer seviyesinin tedavi yönlendirilmesinde kullanılamayacağı belirtilmiştir. SB rehberinde, D-dimer seviyesi normalden >2 kat yüksek ise hastada tromboembolik olay riskinin artması nedeniyle ACC [8] rehberindeki öneriye benzer olarak antikoagulan profilaksinin 45 güne uzatılması önerilmektedir.

Bizim önerimiz, D-dimer düzeyinin antikoagülasyon dozunu belirlemek için kullanılmaması yönündedir.

Profilaktik ya da terapötik antikoagülasyon için tercih edilen ilaçlar hangileridir?

Çoğu dernek ve rehber, sağlık çalışanlarının virus temasını azaltabilmek için günde bir kez profilaktik antikoagulan kullanılmasını önermektedir.

CDC^[1], ACF^[7] ve SCC-ISTH^[6], kısa yarı ömürleri, ve oral antikoagülanlara kıyasla daha az ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparini (SH)'ni önermektedir.

SCC, DMAH'nin, SH'ne göre daha az oranda heparine bağlı trombositopeniye neden olduğu bilindiği için bunun bir avantaj olduğunu özellikle belirtmektedir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, farmakodinamik etkileri, böbrek ve karaciğer fonksiyon anormallikleri, daha uzun yarı ömürleri, maliyet etkileri nedeniyle rehberlerin hiçbiri doğrudan oral antikoagülanların rutin kullanımını önermemektedir.

ACF^[7] ve ACCP^[5], personel maruziyetini ve laboratuvar izlem gerekliliğini azaltmak için genellikle SH yerine DMAH'ni tercih eder. ACCP^[5] ayrıca fondaparinux'u SH'ne tercih eder ve yüksek kanama riski olan, böbrek yetmezliği olan veya acil prosedürlere ihtiyaç duyan hastalarda SH'nin tercih edilebileceğinden bahseder.

Benzer şekilde, ACF^[7], böbrek yetmezliği veya kreatinin klirensi <15-30 mL/dak olan hastalarda DMAH yerine SH'yi önermektedir. ASH ^[3,4], DMAH veya SH'nin, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ve daha kısa yarı ömürleri nedeniyle oral antikoagülanlara göre tercih edildiğinden bahseder. ACC ^[8], ilaç rejiminin komorbiditelere bağlı olarak değiştirilebileceğinden bahseder.

SH ile terapötik düzeyde PTT elde etmek için zaman ve kan tetkiki ile takip gereksinimi olması sağlık çalışanlarının virüs maruziyetlerini artırabilir bu nedenle olası bir girişimsel işleme ihtiyaç duymayan hastalarda DMAH tercih edilebilir.

T.C. Sağlık Bakanlığı^[9] rehberinde, tromboz profilaksisinde DMAH kullanımı standart heparine tercih edilerek önerilmektedir (DMAH 1x1, standart heparin 3x1). Profilakside oral antikoagulan rutin önerilmemektedir. Çünkü ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer işlev kusuru ile farmakodinamik etkilenmesi, uzun yarı ömür, maliyet, ve etkisinin geri döndürülmesi için gerekli etken maddelerin her hastanede bulunmaması gerekçe olarak gösterilmektedir.

Bizim önerimiz antikoagülasyon için kontrendikasyon olmayan olgularda DMAH ın ilk seçenek tedavi olarak kullanılması yönündedir.

DMAH'ın ayrıca glikokaliksi dökülmeden koruyarak endoteli iyileştirdiği, antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri olduğu gösterilmiştir. DMAH için özel bir tercih önerimiz yoktur. Rehberlerde DMAH olarak Enoksaparin'in önerilmesi, gözlemsel çalışmalarda enoksaparin alan hastalarda mortalitenin azalmış olması nedeniyledir. DMAH'lerin etkinliklerinin bu hasta grubunda karşılaştırıldığı bir çalışma şu an için yoktur.

Profilaktik antikoagülasyon dozu nasıl belirlenir?

Yukarıda adı geçen kılavuzların hiçbirisi **trombotik komplikasyonların önlenmesi için rutin terapötik dozda antikoagülasyon önermemektedir.**

Öte yandan **yoğun bakımda takip edilen hastalar için (günde iki kez enoksaparin 40 mg veya günde üç kez 7500 birim / doz heparin)** antikoagülasyon tavsiye edilirken, **hastanede yatan kritik olmayan diğer tüm hastalar için standart doz antikoagülan profilaksisi (Enoksaparin 1x40mg/gün sc) önerilmektedir** ^[7]. ISTH-IG^[2], ASH^[3,4] ve ACCP^[5] kritik hastalarda DMAH kullanılmasını önerir. SCC-ISTH, orta düzey DMAH dozunun (Enoksaparin 40mg 2x1 sc) yüksek riskli kritik hastalarda ve kritik hastalığı olmayan hastanede yatan hastalarda düşünülebileceğinden bahseder. SCC-ISTH ayrıca spesifik olarak antikoagülasyon rejimlerinin aşırı vücut ağırlığı (obez ise dozda %50 artış), şiddetli trombositopeni veya kötüleşen böbrek fonksiyonuna göre modifiye edilebileceğinden bahseder.

T.C.Sağlık Bakanlığı^[9] rehberinde, ağır dereceli olmayan COVID-19 hastalarında, BMI <40kg/m² ise: Enoksaparin 40mg/gün sc; BMI > 40/kg/m² Enoksaparin 40mg 2x1 sc olarak önerilmektedir. CrCl < 30ml/dk olan hastalarda, enoksaparin kullanılması önerilmez. Standart heparin önerilir (5000 U sc 2x1 veya 3 x1). Ağır dereceli COVID-19 hastalarında: CrCl> 30 ml/dk ise enoksaparin 40mg 2x1 sc, veya standart heparin 7500 U/; 3x1 dozunda önerilir. Bizim önerimiz de SB önerileri ile benzer şekildedir. Hastalara antikoagülasyon başlanırken mutlaka kanama risk skorları hesaplanarak karar verilmelidir.

Kanama risk skoru nasıl hesaplanır?

Kanama riskini değerlendirmek için Wells ve arkadaşlarının geliştirdiği indeks kullanılabilir (Tablo17.1)
[10].

Tablo 17.1 Wells kanama skoru:
Yaş >65 olması, gastrointestinal kanama öyküsü, felç öyküsü, aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının varlığı 1 er puan olarak hesaplanır.
• Hematokrit < %30
• Kreatinin >1.5 mg/dL
• Diabetes mellitus
• Yakın zaman içinde akut miyokard infarktüsü
Düşük risk: 0 Puan Orta risk: 1-2 puan Yüksek risk: ≥ 3 puan olan hastalar için risk tahmininde kullanılır.

Terapötik antikoagülasyon ne zaman önerilir?

CDC^[1], ACCP^[5]ve ACF^[7], **tromboembolik bir olay veya yüksek bir tromboembolik olay şüphesi olduğu durumlar dışında terapötik dozda antikoagülasyonu önermemektedir.** ASH^[3,4,6] terapötik doz antikoagülasyonun, randomize çalışmalar mevcut olana kadar birincil koruma için düşünülmemesini önerirken, **terapötik antikoagülasyonun (yani, standart veya orta yoğunluktan terapötik yoğunluğa geçiş) doğrulanmış VTE'si olmayan ancak kötüleşen pulmoner tutulumu olan veya ARDS'si olan hastalarda düşünülebileceğini belirtmektedir** ^[6].

ASH ayrıca, profilaktik antikoagülasyonda tekrarlayan kateter trombozu ve ekstrakorporeal devreleri olan hastalarda, hastanın antikoagülasyon rejiminin yoğunluğunu artırmanın (örn enoksaparin 40mg 1x1 sc dan enoksaparin 40mg 2x1 sc doza, yada enoksaparin 40mg 2x1 sc alan hastada enoksaparin

60mg 2x1 sc) veya antikoagülanları değiştirmenin makul olduğunu belirtmektedir ^[4,6]. Benzer şekilde, ACCP, terapötik DMAH antikoagülasyonuna rağmen rekürren VTE'si olan hastalarda DMAH dozunun % 25-30 oranında artırılmasını önermektedir ^[5]. CDC özellikle kateter trombozu veya ekstrakorporeal filtreler olan hastaların, COVID-19 olmayan hastalarda kullanılan standart kurumsal protokollere göre tedavi edilmesi gerektiğini belirtmektedir ^[1].

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinde, tromboembolik bir komplikasyon saptanması ya da çok yüksek olasılıkla tromboembolik komplikasyon durumu var ancak görüntüleme yapılamadığından net ortaya konulamaması; örn. ani ciddi solunum sıkıntısı gelişen olgularda pulmoner emboli düşünülmesi ve standart antikoagülasyona rağmen yineleyen katater veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda standart dozdan orta doza geçilmesi veya tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmektedir ^[9].

Önerimiz; tromboembolik bir olayın gösterilmesi ya da yüksek klinik olasılık durumunda görüntülemenin yapılamadığı durumlarda hastaya terapötik dozda antikoagülasyon uygulanmasıdır. Ayrıca standart antikoagülasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda standart dozdan orta doza geçilmesi veya tedavi dozunda antikoagülasyonu önermekteyiz.

Terapötik antikoagülasyon süresi

ACF^[7], trombüs için antikoagülasyona başlanan ancak doğrulama için görüntüleme yapılamayan hastalar için **en az 3 aylık bir antikoagülasyon tedavisi** önermektedir. ACF^[7] ayrıca ilk 3 aylık sürenin ötesinde antikoagülasyonun uzunluğunu belirlemek için standart antikoagülasyon kılavuzlarının kullanılmasını önermektedir. ACF^[7], en az 3 aylık tedavinin istisnasının, yakın zamanda kanaması olan veya yüksek kanama riski olan hastalarda olduğunu belirtmektedir. Ek olarak ACF, tahmin edilen teşhisten sonraki birkaç gün içinde doğrulayıcı görüntüleme yapılamazsa, gecikmiş görüntülemenin trombüs varlığını gösteremeyebileceğini belirtmektedir. Bu nedenle, minimum 3 aylık ampirik tedaviyi önermektedirler. Benzer şekilde, ACCP^[5] ve SCC-ISTH^[6], doğrulanmış PE veya proksimal DVT'si olan hastalarda minimum 3 aylık antikoagülasyon önermektedir. ISTH-IG^[2], ASH^[3,4], ACC^[8] ve CDC^[1], terapötik antikoagülasyonun süresi ile ilgili herhangi bir öneriden bahsetmez.

Bizim önerimiz; terapötik antikoagülasyon nedeni, yüksek şüpheli ya da gösterilmiş tromboembolik olay ise en az 3 ay süre ile hastanın terapötik dozda antikoagüle edilmesidir. Sürenin uzatılıp uzatılmayacağına ek risk varlığı ve kanama risk skorlarına göre karar verilir.

Hasta, yoğun bakım yatışı sırasında hastalık ciddiyeti ya da kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu nedeni ile terapötik dozda antikoagülasyon almış ise taburculuk sonrası profilaktik dozda antikoagülasyona 45 gün devam edilmesini önermekteyiz. Süre ek risk faktörleri varlığı (obezite, immobilizasyon, yakında geçirilmiş cerrahi, aktif kanser, travma) durumunda, kanama risk skorları hesaplanarak yarar zarar oranı gözetilerek uzatılabilir.

Antikoagülasyon ne zaman durdurulmalıdır?

Kılavuzların çoğu (ISTH-IG, ACF, CDC ve ASH), aktif olarak kanayan veya ciddi şekilde trombositopenik olan hastalarda antikoagülasyonun durdurulmasını önerir. Trombosit sayısı 25.000/mm³'nin ve fibrinojen 0.5 g/L altına düştüğünde profilaktik antikoagülasyona, trombosit sayısı 30000-50000/mm³'nin ve fibrinojen 1 g/L altına düştüğünde terapötik antikoagülasyona ara verilmesi önerilmektedir (Tablo.17.2.). T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinin^[9] önerileri de yukarıdaki öneriler ile aynı doğrultudadır. ISTH-IG^[2], ACF^[7] ve ASH^[3,4], anormal PT veya PTT'nin tromboprofilaksi için bir kontrendikasyon olmadığını belirtmektedir.

Taburculuktan sonra antikoagülasyon gerekliliği var mıdır? Kimlere? Hangi dozda? Ne kadar süre?

CDC^[1] ve ACF^[7], hastaneden taburcu edilen hastalar için profilaktik antikoagülasyonun rutin kullanımını önermez. Bununla birlikte, ASH^[7] ve SCC-ISTH^[6], VTE için yüksek risk (obezite, aktif kanser, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi ya da travma, immobilizasyon) ve düşük kanama riski (kanama risk skoru düşük hastalar) olan hastalarda taburculuk sonrası profilaktik antikoagülasyon rejimlerinin (rivaroksaban ve betriksaban) düşünülebileceğini belirtmektedir. Benzer şekilde, ACCP^[5], trombo emboli riski yüksek kanama riski düşük hastalarda, antikoagülasyonun düşünülebileceğinden bahseder. ACF^[7] tarafından önerilen antikoagülasyon süresi, rivaroksaban için 31-39 gün, betrixaban için 35-42 gün ve **enoksaparin için 6-14 gün** olan klinik çalışmalarda kullanılan zamanlamaya dayanmaktadır. SCC-ISTH^[6], minimum 14 gün ve 30 güne kadar bir süre önermektedir. ACC^[8], VTE için yüksek riskli (yani D-dimer > 2 kat, azalmış hareketlilik, aktif kanser) ve düşük kanama riski olan hastalarda 45 güne kadar DMAH veya direkt oral antikoagülanlar ile uzatılmış profilaksi düşünmenin makul olduğunu belirtmektedir. Alternatif olarak ASH^[3,4], aspirinin ortopedik cerrahiden sonra düşük riskli hastalarda VTE profilaksisine yönelik çalışmalara dayanarak düşünülebileceğinden bahsetmektedir. SCC-ISTH^[6] haricinde diğer kılavuz ve önerilerin hiçbirinde aspirinden bahsedilmemiştir.

SB rehberinde ise, venöz tromboemboli riski yüksek ve kanama riski düşük hastalarda hastaneden çıkışta antikoagülasyon profilaksisi (rivaroksaban, betriksaban ve enoksaparin) önerilmektedir. Yüksek riskli hastalar için (D-dimer >X 2, hareketsiz, aktif kanseri var) süre 45 gün, düşük riskli hastalar için ise rivaroksaban 31-39 gün, betriksaban 35-42 gün ve enoksaparin 14-30 gün olarak önerilmektedir.

Bizim önerimiz; taburculuk sonrası profilaksi süresinin 15 gün olarak planlanması, sonrasında poliklinik kontrolü ile sürenin ikinci kısmına karar verilmesidir. Hastanın taburculuk sırasında D-dimer düzeyi normalin 2 katından yüksek, immobil, aktif kanser, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi ya da travma ya da obezite gibi bir risk faktörü var ya da d-dimer kontrolünde başka nedenle açıklanamayan yükseliş var ise kanama risk skorları da göz önünde tutularak sürenin risk faktörleri ortadan kalkana dek uzatılmasıdır.

PCR pozitif ama henüz akciğer semptomları olmayan veya bilgisayarlı toraks tomografisi normal, D-dimer normal olan, hastaneye yatırılmayan yaşlı hastalarda DMAH e ihtiyaç var mıdır?

PCR pozitif, D-dimer negatif olan asemptomatik ileri yaş grubunda koruyucu heparin verilmesine gerek yoktur. Takip sırasında semptomatik olursa düşünülebilir. Bu yaş grubunun antikoagülasyona ikincil kanama riski en yüksek olan yaş dilimi olduğu bilinmektedir.

NIH rehberine göre hastaneye yatırılmayan hastalarda antikoagülasyon başlanması önerilmemektedir (AIII kanıt düzeyi; güçlü öneri, uzman görüşü) ^[11]. ISTH rehberi de sadece hastaneye yatırılan hastalara antikoagülasyon önermektedir^[2].

Tablo.17.2. Antikoagülasyonun durdurulması gereken laboratuvar değerleri.

Antikoagülasyon Sonlandırma	Proflaktik Doz Sonlandırma	Terapötik Doz Sonlandırma
Trombosit Sayısı	< 25× 109/L	<30–50× 109/L
Fibrinojen düzeyi	<0.5g/L	<1.0g/L

Kaynaklar

1.National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Accessed 25 May 2020).

2. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5): 1023–6.
3. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. June 23, 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (Accessed 25 June 2020).
4. American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. June 23, 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (Accessed 25 June 2020).
5. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1143–63.
6. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859–65.
7. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72–81.
8. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–73.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. Güncellenme Tarihi 07 Kasım 2020.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98.
11. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed 2020 October).