



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)

ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR
TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ
YÖNETİMİ

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. Sağlık Bakanlığı
1 Haziran 2020, Ankara



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)

ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR
TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ
YÖNETİMİ

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
1 Haziran 2020

SON GÜNCELLEME İLE NELER DEĞİŞTİ?

- » COVID-19 seyrinde koagülopati yönetimi güncellendi

İÇİNDEKİLER

SON GÜNCELLEME İLE NELER DEĞİŞTİ?	2
1. TOSİLİZUMAB VE DİĞER ANTI-SİTOKİN/ANTI-İNFLAMATUAR TEDAVİLERLE İLGİLİ ÖNERİLER.....	5
1.1. Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması.....	5
1.2. MAS Tedavisinde Tosilizumab.....	6
1.3. Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması	7
1.4. Tosilizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Takip.....	7
1.5. MAS Tedavisinde Diğer Seçenekler.....	7
2. COVID-19 SEYRİNDE KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ	9

TABLolar

Tablo 1. COVID-19 seyrinde izlenmesi gerekli koagulopati belirteçleri.....	9
Tablo 2. Tromboz profilasisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin	10
Tablo 3. Daha önceden venöz tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagulan profilaksisi	10
Tablo 5. Daha önceden heparin ilişkili trombositopeni (HIT) ve HIT ilişkili tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagulan profilaksisi	10
Tablo 4. Daha önceden atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı nedeni ile oral antikoagulan kullanılmakta olan hastalarda profilaksi.....	10
Tablo 5. Oral antikoagulan kullanılmakta olan hastalarda profilaksi	11
Tablo 6. Aktif kanama veya trombositopeni olan hastalarda antikoagulan profilaksi.....	11
Tablo 7. Tromboz tedavisi amaçlı parenteral antikoagulasyon önerileri	12
Tablo 8. Dissemine Intravasküler Koagülasyon (DİK); ISTH Kriteri ≥ 5 puan DİK olduğunu gösterir	13

1. TOSİLİZUMAB VE DİĞER ANTI-SİTOKİN/ANTI-İNFLAMATUAR TEDAVİLERLE İLGİLİ ÖNERİLER

Tanım olarak 53 yıllık geçmişi olan ARDS ve çok daha eskiden beri bilinen sepsis seyrinde anti-sitokin tedavilerinin **yararlı olabileceğine dair kesin bir veri bulunmamakta ve bu ilaçlar rutin tedavide kullanılmamaktadır**. ARDS tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar ile sağkalımı arttırdığı gösterilen tek uygulama da akciğer koruyucu mekanik ventilasyondur. Sepsis genel olarak immünsüpresif bir durum olarak kabul edilmektedir ve seyrinde hasta kayıpları çoğunlukla nozokomial ve fırsatçı enfeksiyonlar nedeni ile olmaktadır. Anti-IL6R etkisi olan monoklonal tosilizumab antikoru gibi tedavilerin kendisinin de ARDS'ye neden olabileceğine dair veriler de mevcuttur.

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

COVID-19 enfeksiyonunun seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebildiği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir.

1.1. Makrofaj Aktivasyonu Sendromunun Tanınması

COVID-19 hastalığı seyrinde de MAS gelişebildiği bilinmektedir ama sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarının %10'unun kritik tabloda olabileceği ve kritik sürecin gelişmesinde ve kötüleşmesinde MAS sonucu gelişen sitokin fırtınasının katkısının olabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle anti-sitokin tedavilerden yararlanabilecek hasta grubunun doğru ve vaktinde tanımlanması, etkili ve güvenli bir tedavi planlanması açısından önem taşımaktadır. Bugüne kadar bildirilen vaka serileri ve gözlemler, COVID-19 hastalarında görülen MAS bulgularının kalıtsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına genel olarak benzerlik gösterse de, hastalığın seyrine bağlı olarak bütün MAS/HLH bulguların gelişmeyebileceği ve diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya da kriterlerin her zaman yardımcı olmayabileceği akıldta tutulmalıdır. Bu nedenle MAS tanısı koyarken, bir kez yapılan

ölçüme dayanan kesitsel değerlendirmelerden kaçınılmalı, klinik ve laboratuvar bulgularındaki saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimler değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder. **Bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşır.** Ayrıca, eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığına kültür ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması da gereklidir.

MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur ve tanı konduğunda saatler içerisinde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak çok daha güç ya da imkansız hale gelebilir. Sitokin fırtınası ile endotel hasarını önlemek için hiperpireksi hızla kontrol edilmelidir. MAS tanısının doğrulanması konusunda gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalı ve tanı konan hastalara en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır.

1.2. MAS Tedavisinde Tosilizumab

Az sayıda hasta açık çalışma verisine dayansa da, tosilizumabın COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Halen hem tosilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinra ilacının ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır.

Bugün için, ilaca erişim kolaylığı açısından MAS bulguları gelişen COVID-19 hastalarında tosilizumab tedavisi tecih edilebilmektedir. **Tosilizumab ilacı 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir.**

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

verilmelidir.

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

1.3. Tosilizumab Tedavisinin Uygulanması

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

1.4. Tosilizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Takip

Tosilizumab tedavisi sonrasında, ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden, akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi) kullanılmalıdır. Tedaviye yanıt olduğunda ferritin değerlerinde düşmenin hızlı olmayacağı bilinmelidir ve bir süre değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulguları (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) mutlaka yanı sıra hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları da dikkate alınmalıdır.

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

1.5. MAS Tedavisinde Diğer Seçenekler

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

200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir.

Kortikosteroidlerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılması, dirençli şok ve ARDS geliştiğinde ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir

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

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

Sonuç olarak, tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler sadece yukarıda tanımlanan MAS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen COVID-19 hastalarında, kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Tedavi zamanı ve dozlarını belirlemede gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalıdır. **Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalar için bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır ve bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.**

2. COVID-19 SEYRİNDE KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ

COVID-19 seyrinde çeşitli mekanizmalarla tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir.

Mümkün mekanizmalar şimdilik üç etki mekanizması ile toplanabilir.

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

Çin'de Wuhan'dan bildirilen deneyimlerde koagülopati gelişen hastalarda ölüm daha sık izlenmiştir.

Öneri 1:

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati en fazla 2 gün ara ile izlemi başlatılmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. COVID-19 seyrinde izlenmesi gerekli koagülopati belirteçleri

Laboratuvar istemi	Anlamlı sonuç
Trombosit	<100.000/ μ l
PT	3 saniye uzama
aPTT	5 saniye uzama
Fibrinojen	<150mg/dl
D-Dimer	X 4 - 6 kat artışı (eşik değeri net değildir)

COVID-19'lu hastalarda D-Dimer yüksekliği bir koagülopati belirtisi olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Öneri 2:

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

Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) profilaksisi önerilir. (Tablo 2, 3, 4, 5)

Tablo 2. Tromboz profilasisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin

D – Dimer < 1000ng/ml	BMI <40kg/m ²	BMI ≥ 40/kg/m ²
CrCl ≥: 30ml/dak	Enoksaparin 40mg/gün	Enoksaparin 40mg 2x1 sc
CrCl < 30ml/dak	Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1	%50 doz azaltılmış DMAH
D – Dimer ≥ 1000ng/ml		
CrCl ≥: 30ml/dak	Enoksaparin 0.5mg/kg, 2x1	
CrCl < 30ml/dak	Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3 x1	
Standart heparin kullanılan hastalarda aPTT değil anti-Xa ile izlem yapılması önerilir.		

Tablo 3. Daha önceden venöz tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagulan profilaksisi

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

Tablo 5. Daha önceden heparin ilişkili trombositopeni (HIT) ve HIT ilişkili tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagulan profilaksisi

DMAH yerine fondaparinux >50 kg hastada önerilir.	
CrCl ≥: 50ml/dak	Fondaparinux 2.5 mg SC 1x1
CrCl <50 - >30ml/dak	Fondaparinux 1.25 mg SC 1x1
CrCl < 30ml/dak	Fondaparinux önerilmez

Tablo 4. Daha önceden atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı nedeni ile oral antikoagulan kullanılmakta olan hastalarda profilaksi

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

Tablo 5. Oral antikoagulan kullanılmakta olan hastalarda profilaksi

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

Antiviral ajanların kanamaya eğilimde rolü olabilir.

Ribavirin: Warfarin dozunu etkiler.

Lopinavir/ritonavir: CYP3A aracılı ilaçların (rivaroksaban ve apiksaban) birlikte kullanılması sırasında doz azaltılmalı veya birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca P2Y12 inhibitörleri üzerine CYP3A4 inhibisyonu aracılı etkiler. Böylelikle klopidogrel ve prasugrel'in aktif metabolit serum konsantrasyonunda azalmaya yol açarlar. Ticagrelorun ise düzeyi artar

Arteriyel tromboembolik olay koruması yönetimi:

Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm öyküsü nedeni ile oral antikoagulan veya K vitamin antagonisti kullanılan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine dönüşüm düşünülmelidir.

Tablo 6. Aktif kanama veya trombositopeni olan hastalarda antikoagulan profilaksi

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

Derin ven trombozu: USG ile doğrulanamamış ama klinik şüphe güçlü olgularda kontrendikasyon olmadığı sürece tam doz DMAH'e geçilmelidir.

Pulmoner emboli: Pulmoner emboli şüphesi güçlü ise mümkünse USG yapılması DVT veya EKO yapılması ile sağ kalp yetmezliği saptanması halinde tam doz antikoagulasyon önerilir. Her iki görüntülemenin çeşitli nedenlerle yapılamadığı durumlarda klinik kuvvetle emboli düşündürüyorsa yine tam doz antikoagulasyona geçilir.

Tablo 7. Tromboz tedavisi amaçlı parenteral antikoagülasyon önerileri

	Standart heparin	Enoxaparin	Fondaparinux
Standart doz	AKS: 60mg/kg bolus + 12U/kg/saat VTE/AF: 80mg/kg bolus + 18U/kg/saat	1mg/kg sc 2x1	<50kg:5mg sc 50 – 100 kg: 7.5mg
CrCl	Doz ayarı gerekmez	29 - 15ml/dk 1mg/kg 1x1	<30ml/dak Önerilmez
BMI >40kg/m² Veya >120kg		CrCl >30ml/dak 0.75mg/kg 2x1 CrCl <30ml/dak 0.75mg/kg 1x1 >150 kg önerilmez	>100kg: 10mg sc

Aspirin: COX-1 ve COX-2 (prostaglandin-PG- H sentaz-1 ve 2 olarak da adlandırılır) enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen hücrelerde daha fazla oranda bulur. COX izoenzimlerin inhibisyonu aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz aspirin COX-1'i inhibe ederken, COX-2'nin inhibisyonu için, yüksek doz gerekir. Sağlıklı kişide 100 mg aspirin, Tx A2 oluşumunu %80 oranında azaltır. Trombositlerin her gün %10'u yenilenir, aspirinin inhibe edici etkisi 5-6 gün sonra trombositlerin %50'sinden fazlasında ortadan kalkar. COVID olgularında düşük doz antiagregan amaçlı kullanılabilir. Ancak kanama riski yüksek hastalarda uzun süreli etkisi de göz önüne alınarak sakıncalı olabilir. O nedenle genellikle kullanımı önerilmemiştir.

Anti-inflamatuvar ve antiagregan olarak dipiridamol (DIP): Çin'de yapılan bir çalışmada COVID'lı DIP verilen birkaç hastada (150mg/gün) DIP tedavisinin hiperkoagulopatiyi önlediği çıkarımı yapılmıştır. DIP'in antiagregan ve antinflamatuvar etkisinin yanı sıra fosfodiesteraz etkisi ile viral replikasyonu da önleyerek antiviral etkisi de in vitro çalışma desteği ile ileri sürülmüştür.

Sitokin salınımı ve endotel hasarı ilişkili TTP benzeri trombotik mikroanjyopatide C5a inhibitörü eculizumabın etkililiği henüz klinik çalışma aşamasındadır (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713>)

COVID-19'lu hastalarda kanama

Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) (Tablo 12) sağ kalan hastalarda oldukça nadir iken (%0.4) hayatını kaybetmiş hastalarda %21 sıklığında bildirilmiştir.

Serum fibrinojen düzeyinde azalma sıklıkla 7.günden itibaren gözlenmektedir.

Öneri: DIC gelişmiş hastalarda kan ürünü verilmesi endikasyonu: majör kanama gelişmesidir. Pıhtılaşma faktörü replasmanı elzem olmadıkça yapılmamalıdır.

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

Majör kanamalı hastada kan ürünü replasmanı

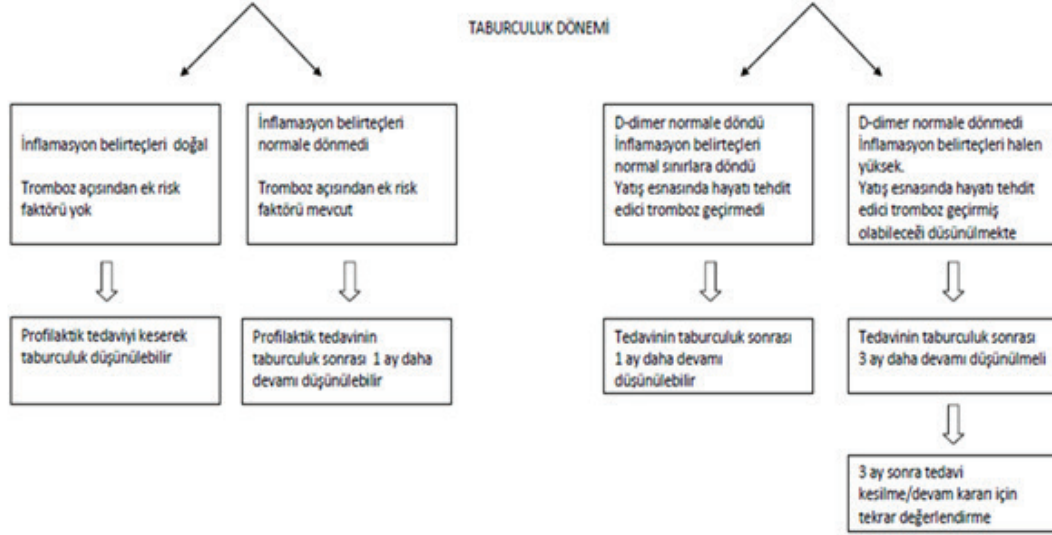
1. **Trombosit transfüzyonu:** Trombositopeni <50.000/ μ l olması halinde 1 aferez ünitesi veya 4'lü 1 - 2 havuz ünitesi kullanılır.
2. **Taze donmuş plazma:** Kanama ve PT (3sn) ve/veya aPTT uzaması (5 sn) durumunda taze donmuş plazma 10 – 15ml/kg yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şekilde verilir.
3.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

Antithrombin veya rekombinant trombomodulin verilmesi henüz kanıta dayalı değildir.

Tablo 8. Dissemine Intravasküler Koagülasyon (DİK); ISTH Kriteri \geq 5 puan DİK olduğunu gösterir.

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

DÜŞÜK RİSKLİ HASTA





saglik.gov.tr

    /SaglikBakanligi