

Şiddetli COVID-19 Hastalarında DMAH (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) Doz Farklılıklarının Etkileri

Mine Altınkaya Çavuş ©
Hafize Sav ©

Effects of Differences in Doses of Low-Molecular Weight Heparin in Severe COVID-19 Patients

Etik Kurul Onayı: Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (03.09.2020/177).
Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.
Finansal Destek: Bu çalışma, herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.
Hasta Onamı: Retrospektif çalışmadır.

Ethics Committee Approval: Kayseri City Hospital Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (03.09.2020/177).
Conflict of Interest: The authors have nothing to disclose.
Funding: This study was not supported by any funding.
Informed Consent: It is a retrospective study.

Cite as: Altınkaya Çavuş M, Sav H. Şiddetli COVID-19 hastalarında DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) doz farklılıklarının etkileri. GKDA Derg. 2021;27(2):172-5.

Öz

Amaç: Şiddetli COVID-19 hastalarında göze çarpan en önemli klinik bulgu endotel hasarıdır. Bu nedenle şiddetli COVID-19 hastalarına antikoagülanların (heparin gibi) aktif olarak uygulanması önerilmektedir. Bu çalışmada amaç, tedavide kullanılan DMAH doz farklılıklarının, şiddetli COVID-19 hastaları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışma, 3. basamak yoğun bakım ünitesinde, retrospektif olarak yapıldı. PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) pozitif (+) hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların demografik verileri, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri, yoğun bakım yatışlarının son günündeki laboratuvar değerleri (D-dimer, CRP, kreatinin), mortalite ile invaziv mekanik ventilatör gereksinimleri kaydedildi. Grup 0: antikoagülan almayan, grup 1: günde 1 doz enoksaparin sodyum: 40 mg (4000 anti-Xa IU'ya eşdeğer), grup 2: günde 2 doz enoksaparin sodyum: 1 mg/kg alan hastalardan oluşuyordu.

Bulgular: Çalışmaya toplam 191 hasta dâhil edildi. Hastalardan %45'i kadın (n:86), %55'i erkekti. Ortalama yaş 67.6±13.8 olarak bulundu. Hasta sayıları; Grup 0: 12, Grup 1: 90, Grup 2: 89 idi. Grup 0'da 7 günlük mortalite %50, Grup 2'de %22,2, Grup 3'te %23,5 olarak saptandı (p değeri <0,05).

Sonuç: COVID-19'lu kritik hastada yapılan yakın akciğer diseksiyonu raporunda; pulmoner küçük damarları tıkanma ve mikrotromboz oluşumu gösterilmiştir. DMAH'in profilaktik dozları daha sık kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda, septik hastaların erken teşhis ve spesifik tedaviden yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür. Sonuç olarak, mobilizasyonu sınırlı olan ağır COVID-19 hastalarında DMAH'in tüm dozları morbidite ve mortaliteyi azaltır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin), yoğun bakım

ABSTRACT

Objective: The most prominent clinical finding in severe COVID-19 patients is endothelial damage. For these reasons, active administration of anticoagulants (such as heparin) is recommended to patients with severe COVID-19. The purpose of this study is to investigate the effects of different doses of low-molecular weight heparin (LMWH) on severe COVID-19 patients.

Methods: This study was performed retrospectively in intensive care unit of a tertiary referral hospital. PCR (polymerase chain reaction) positive (+) patients were included in the study. Patients' demographic data, length of stay in the hospital and intensive care unit, laboratory values (D-dimer, CRP, creatinine) on the last day of intensive care stay, mortality and invasive mechanical ventilator needs were recorded. Group 0: consisted of patients not receiving anticoagulants, and Group 1 received a single daily dose of 40 mg enoxaparin sodium (equivalent to 4000 anti-Xa IU), and Group 2 received 2 daily doses of 1 mg/kg enoxaparin sodium.

Results: A total of 191 patients were included in the study. 45% of the patients were female (n: 86), 55% were male. The mean age was found to be 67.6 ± 13.8. Patient numbers; group 0: 12, group 1: 90, group 2: 89. 7-day mortality was 50% in group 0, 22.2% in group 2, and 23.5% in group 3 (p value <0.05).

Conclusion: In a recent lung dissection report in critically ill patient with COVID-19; occlusion of pulmonary small vessels and formation of microthrombosis have been demonstrated. Prophylactic doses of LMWH are used more frequently. Some studies have suggested that septic patients may benefit from early diagnosis and specific treatment. As a result; in severe COVID-19 patients with limited mobilization, all doses of LMWH reduce morbidity and mortality.

Keywords: COVID-19, LMWH (Low molecular weight heparin), intensive care

Received/Geliş: 19.12.2020
Accepted/Kabul: 22.02.2021
Published Online/Online yayın: 03.06.2021

Mine Altınkaya Çavuş
Kayseri Şehir Hastanesi,
Kayseri - Türkiye

✉ minealtinkaya@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-2584-0463

H. Sav 0000-0001-8435-396X
Kayseri Şehir Hastanesi,
Kayseri, Türkiye

GİRİŞ

Coronavirüs hastalığı 2019 (COVİD-19) şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CO-V-2), betacoronavirus üyesidir. COVİD-19 salgını ilk olarak Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da görüldü^[1]. COVİD-19 ile gelişen akciğer infeksiyonları mortalitesi oldukça yüksek olan ağır ARDS (akut respiratuar distres sendromu)'ye kadar ilerleyebilmektedir. Şiddetli COVİD-19 hastalarında göze çarpan en önemli klinik bulgu endotel hasarıdır ve hastalarında vaskülit görülebilir. Tedavi stratejileri kesin verilere dayanmamakta fakat kanıtlar her geçen gün artmaktadır^[2,3].

Uzun süreli immobilizasyon, şiddetli COVİD-19 hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) riskini de artırır. Bu nedenle şiddetli COVİD-19 hastalarına antikoagülanların (heparin gibi) aktif olarak uygulanması önerilmektedir^[4].

Bu çalışmada amaç, tedavide kullanılan DMAH doz farklılıklarının, şiddetli COVİD-19 hastaları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 3. baamak yoğun bakım ünitesinde, 16 Mart-30 Temmuz 2020 tarihleri arasında yatan hastaların verileri kullanılarak retrospektif olarak yapıldı. 18-85 yaş arası, PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) pozitif (+) hastalar çalışmaya dâhil edildi. PCR negatif hastalar, 18 yaşından küçük olanlar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma grupları, yoğun bakıma yatış PO₂/FiO₂ (horowitz katsayısı) oranı <100 olan ARDS hastalarından oluşuyordu. Hastalar, antikoagülan dozlarına göre 3 gruba ayrıldı (Grup 0, Grup 1, Grup 2).

Grup 0: antikoagülan almayan, Grup 1: günde 1 doz enoksaparin sodyum: 40 mg (4000 anti-Xa IU'ya eşdeğer), Grup 2: günde 2 doz enoksaparin sodyum: 1 mg/kg alan hastalardan oluşuyordu. Grup 0, Covid-19 pandemisinin başlarında tedavi stratejilerinin net olarak tanımlanamadığı dönemdeki hastalardan meydana gelmişti.

Hastaların demografik verileri, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri ve yoğun bakım yatışlarının son günündeki laboratuvar değerleri (D-dimer, C-reaktif protein (CRP), kreatinin), mortalite ile invaziv mekanik ventilatör gereksinimleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz için; SPSS versiyon 20 istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve frekanslar yüzde oranları ile değerlendirildi. Grupların dağılımı kolmogorov-smirnov testi ile belirlendi. Assym sig. 0,05'ten büyük değerler normal dağılım, küçük değerler normal olmayan dağılım olarak kabul edildi. Normal dağılım gösteren verilere parametrik testler (T test) uygulanırken, olgu sayısı 30'dan büyük olan ve normal dağılım sergilemeyen verilere non-parametrik testler uygulandı (Mann Whitney U). Tüm istatistiksel verilerin analizinde p değeri 0,05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 191 hasta dâhil edildi. Hastalardan %45'i kadın (n:86), %55'i (n:105) erkekti. Ortalama yaş 67.6±13.8 olarak bulundu. Hastanede kalış süresi 15.7±10.4 ve yoğun bakımda yatış süresi 9.2±7.6 idi. Hasta sayıları; Grup 0:12, Grup 1:90, Grup 2:89 idi.

Tablo 1. Bulgular.

	Grup 0 (n:12)	Grup 1 (n:90)	Grup 2 (n:89)	Total (n:191)	P değeri
Cinsiyet K/E	7/5	39/51	40/49	86/105	0.61
Yaş	63.9±16.8	69.9±13.3	65.8±13.6	67.6±13.8	0.082
Hastane yatış	11.3±3.4	16±12.2	15.9±8.9	15.7±10.4	0.018*
Yoğun bakım yatış	5±2.7	9.5±9.1	9.6±6.2	9.2±7.6	0.01*
CRP	121.4±128	96.9±112.9	104.1±124.1	101.8±118.7	0.774
D-dimer	3187±3350.2	3929.6±4266.8	4076.6±4913.8	3946.3±4494.8	0.844
Kreatinin	3.4±6.8	1.6±1.5	1.6±1.6	1.7±2.3	0.033*
Mortalite	6	43	48	97	0.71
İMV	6	44	49	99	0.79

* p değeri <0.05 (Grup 0 ile Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırılması), İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, CRP: C-reaktif protein, K: Kadın, E: Erkek.

Tablo 2. 7 ve 30 günlük mortalite oranları.

	Grup 0 (n:12)	Grup 1 (n:90)	Grup 2 (n:89)
7 günlük mortalite	%50 (n:6)	%22.2 (n:20)	%23.5 (n:21)
30 günlük mortalite	%50 (n:6)	%47.7 (n:43)	%52.8 (n:47)

Tablo 3. İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) ihtiyacı ve mortalite oranları.

	Grup 0 (n:12)	Grup 1 (n:90)	Grup 2 (n:89)	P değeri
İMV	%50 (n:6)	%48.8 (n:44)	%55 (n:49)	0.79
Mortalite	%100 (n:6)	%97.7 (n:43)	%97.9 (n:48)	0.71

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, CRP, d-dimer, 30 günlük mortalite ve invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi açısından anlamlı bir farklılaşma gözlenmedi. Grup 1 ve 2 arasında bakılan tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı bir farklılaşma gözlenmedi. Grup 0 ile karşılaştırıldıklarında; hastanede yatış, yoğun bakımda yatış, kreatinin değerleri ve 7 günlük mortalitede anlamlı farklılaşmalar bulundu (p değeri <0,05). Grup 0' da diğer 2 gruba göre hastanede kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi daha kısa, 7 günlük mortalite ve kreatinin değerleri daha düşük bulundu (Tablo 1, 2). Grup 0'da 7 günlük mortalite %50, Grup 2'de %22.2, Grup 3'te %23.5 olarak saptandı (Tablo 2). Grup 0'da entübasyon oranı %50, Grup 1'de %48.8, Grup 2'de %55 olarak bulundu. Entübe olan hastaların %97.9'u 30 gün içinde exitus oldu (Tablo 3).

TARTIŞMA

Enfeksiyon; aşırı trombin üretimi ve fibrinolitikte azalma ile belirginleşen hiperkoagülopatiyeye neden olabilir, tıpkı COVID-19 hastalarında olduğu gibi [5]. Ek olarak, şiddetli COVID-19'da bulunan hipoksi kan viskozitesini artırarak da trombozu uyarır [6].

COVID-19'lu kritik hastada yapılan yakın tarihli bir akciğer diseksiyonu raporunda, pulmoner küçük damarları tıkanma ve mikrotromboz oluşumu gösterilmiştir [7].

DMAH antiinflamatuvar etkinliği de olan, DIC (yaygın damar içi pıhtılaşma) ve VTE (venöz tromboemboli)'de

en sık kullanılan antikoagülandır [8]. DMAH'in profilaktik dozları daha sık kullanılmaktadır. Kanıtlar, VTE'nin yaygınlığının ve genetik risk faktörlerinin etnik popülasyonlar arasında önemli ölçüde değiştiğini ve Asya popülasyonlarında (yılda 100.000 kişi başına 21-29 olgu) VTE sıklığının düşük olduğunu gösterdiğinden [9] daha yüksek DMAH dozu Asyalı olmayan şiddetli COVID-19 hastalarında düşünülebilir. Sepsis ile ilişkili DIC için antikoagülan tedavinin etkinliği hâlâ tartışmalıdır [10]. Sepsis yönetimine ilişkin Japon kılavuzu bile sepsisle ilişkili DIC'de standart tedavi olarak heparin veya heparin analoglarının kullanımına karşıdır [11]. Bazı çalışmalarda, septik hastaların erken teşhis ve spesifik tedaviden yarar sağlayabileceğini öne sürmüştür [12]. Bu çalışmada kullanılan profilaktik ve yüksek dozların uzun dönem mortalite, yoğun bakım yatış süresi ve hastanede kalış sürelerini iyileştirmediği gösterildi.

Pıhtılaşma aktivasyonunun dolaylı bir belirtici olarak, belirgin şekilde yükselen d-dimerin, daha şiddetli hasta grubunda (449'dan 161'i, %35.9) heparin tedavisinden yarar gördüğünü göstermiştir [13]. Ağır hastalardan oluşan çalışmamızda, DMAH doz farklılıkları ve hiç kullanılmaması d-dimer değerlerinde bir farklılık oluşturmadı. Fakat kreatinin değerleri DMAH kullanılmayan grupta anlamlı yüksekse bulundu. Bu nedenle DMAH'in ağır ARDS hastalarında renoprotektif etkileri olabileceğini söyleyebiliriz. Erken dönem mortaliteyi yaklaşık 2 kat azalttığı da bulunmuştur.

Fogarty ve ark. [14] Covid-19 hastalarının ağırlıklarına göre dozlarda enoksaparin tromboprofilaksi uyguladıkları çalışmada, DMAH'in profilaktik dozlarında DIC gelişiminin olamadığını belirtmişlerdir.

Belen-Apak ve ark. [15] DMAH kullanımının, virüsün hücreler ve alt solunum yollarına tutulmasını önlediğini belirttikleri çalışmada, minidoz heparin veya DMAH dozlarının (özellikle dalteparin veya tinzaparin) profilaktik kullanımını, konakçının viral yükünü azalttığı için önerdiler.

Covid-19 enfeksiyonu, vasküler endotel alanında ve pıhtılaşma sisteminde neden olduğu patolojilerle ağır olgularda ölümcül olabilir. Gebelikte hiperkoagülasyon eğilimi vardır ve tromboembolik olaylar daha yaygındır. Orta derecede riskli olduğu düşünülen

hastalarda infeksiyon kritik hâle gelmeden DMAH tedavisine başlamak yararlı olabileceği belirtilmiştir [16,17].

Çalışmanın sınırlılıkları, retrospektif ve sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılmış olmasıdır.

Sonuç olarak, mobilizasyonu sınırlı olan ağır COVID-19 hastalarında DMAH'in tüm dozları erken dönem mortaliteyi azaltır ve renoprotektif etkileri vardır.

KAYNAKLAR

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
2. X.H. Yao, T.Y. Li, Z.C. He et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies, *Chinese Journal of Pathology*. 2020;49(5):411-7.
3. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
4. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for COVID-19. Comprehensive treatment and management of coronavirus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai (in Chinese). *Chin J Infect Dis*. 2020;38. https://doi.org/10.1142/9789811222078_0027
5. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>
6. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019;181:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
7. Luo W, Yu H, Gou J et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Preprints. 2020, 2020020407.
8. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437-44. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>
9. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med*. 2004;116(7):435-42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.020>
10. Liu XL, Wang XZ, Liu XX et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: a prospective clinical study. *Exp Ther Med*. 2014;7(3):604-8. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1466>
11. Nishida O, Ogura H, Egi M et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Acute Med Surg*. 2018;5(1):3-89. <https://doi.org/10.1002/ams2.322>
12. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):518-30. <https://doi.org/10.1111/jth.13230>
13. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
14. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020;189:1044-9. <https://doi.org/10.1111/bjh.16749>
15. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Medical Hypotheses* 2020;142:109743. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
16. Demirhan R., İmenoğlu B, Yılmaz E. The effects of hospital organization on treatment during COVID-19 pandemic. *South Clin Ist Euras* 2020;31:89-95. <https://doi.org/10.14744/scie.2020.32154>
17. Koyuncu K, Sakin Ö, Aktaş H et al. Thromboprophylaxis in Covid-19 Positive Pregnant Women. *South Clin Ist Euras*. 2020;31(3):281-6. <https://doi.org/10.14744/scie.2020.86548>