



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ COVID – 19 TANILI
HASTALARIN KOAGÜLOPATİ İNSİDANSI

Dr. Gökçen TERZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ COVID – 19 TANILI
HASTALARIN KOAGÜLOPATİ İNSİDANSI

Dr. Gökçen TERZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Çetin KAYMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgisi, deneyimi ve bilgisi ile mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan, samimiyeti, nezaketi ve desteği ile yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hülya BAŞAR'a

Uzmanlık tezimi hazırlarken bilgisi ve deneyimleriyle yol gösteren, yoğun bakım eğitimimde büyük emeği olan, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Çetin KAYMAK'a,

Güleryüzü, tecrübesi ve hoşgörüsü ile her daim yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Bülent BALTACI'ya,

Asistanlığım süresince engin bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, her zaman ve her şartta destek olan ve yol gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN'a,

Asistanlığım boyunca bana destek olan, tecrübelerini, bilgi ve sevgilerini paylaşan, kliniğimizin değerli uzmanlarına,

Gece gündüz birlikte huzurla çalıştığım, asistanlık sürecinin zorluklarını güzelleştiren, tebessümle hatırlayacağım anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, iyi ki yollarımız kesişmiş dediğim can dostlarım ve çalışma arkadaşlarım Dr. Mert NAKİP, Dr. Ayşe EKEN ve Dr. Yusuf Harun İREN e

Varlıklarıyla bana güç veren, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme,

Sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim eşim Dr. Kıvanç Terzi'ye ve hayatımızı güzelleştiren oğlum Tunç Terzi'ye

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Gökçen Terzi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. Klinik ve Prognoz	3
2.1.2. Tanı	6
2.1.3. Laboratuvar test sonuçları	7
2.1.4. Radyolojik bulgular.....	7
2.1.5. Tedavi.....	8
2.1.6. Kritik COVID-19 Hastasının Yönetimi	10
2.2. COVID-19 HASTALARINDA KOAGÜLOPATİ	12
2.2.1. COVID-19 İlişkili Koagülopati Sıklığı.....	13
2.2.2. Koagülasyon İle İlgili Biyomarker Değişikliği.....	13
2.2.3. Koagülopatiyle İlişkili Klinik Belirtiler	14
2.2.4. Koagülasyon Aktivasyonunun Mekanizması.....	15
2.2.5. Koagülopatinin Değerlendirilmesi	18
2.2.6. Tedavi.....	18
2.3. DİK SKORU	20
2.4. SEPSİS INDUCED COAGULOPATHY SCORE (SIC SKORU)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. İstatistiksel Analiz	24

4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
EKLER	62
EK 1: ÖZGEÇMİŞ.....	62
EK 2: ETİK KURUL KARARI.....	63



ÖZET

Giriş ve Amaç: COVID-19 hastalığı, hastalarda bilinen ölüm nedenleri arasında yer alan koagülopatiye yol açabilmektedir. Bu çalışmada yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında koagülopati gelişme insidansını belirlemek, koagülopati açısından risk faktörlerini belirlemek ve koagülopati sürecinin mortaliteye etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama Merkezi'nde yoğun bakımda takip ve tedavi edilen 320 COVID-19 hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Koagülopati oluşumunu belirlemek için Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) grubu Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) skoru kullanıldı. hastaların 1,7 ve 14.gündeki DİK ve SIC skorları hesaplandı. Koagülopati insidansı hesaplandı ve mortalite ile ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 320 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması $68,02 \pm 16,29$ idi ve %50'si erkek, %50'si kadın idi. Hastaların yoğun bakımdaki DİK skoru 1. gün ortanca 4(1-8), 7.gün 4(1-9) ve 14. gün 4(1-9) idi. Hastaların %35,9'unda koagülopati görüldü. Koagülopati görülme sıklığı 65 yaş ve üstünde %41,1 ve 65 yaş altında %28,6 idi. Hastaların takibinde 181'inde (%56,6) mortalite gerçekleşti. Koagülopati görülenlerde mortalite oranı %79,8, koagülopati görülmeyen hastalarda ise %42,4 idi ($p < 0,001$). Yoğun bakıma kabulde D-dimer artışı olmayanlarda mortalite oranı %40,6, ılımlı artış olanlarda %59,9, yüksek düzeyde artış olanlarda %64,4 idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p = 0,016$).

Tartışma: Koagülopati COVID-19 nedeniyle yoğun bakım tedavisi alan hastalarda sık görülen bir bozukluk olup mortalitenin önemli bir sebebi olarak görülmektedir. Koagülasyon parametreleri içerisinde en sık görüleni D-dimer yüksekliğidir ve D-dimer yüksekliği bu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koagülopati, DİK, mortalite

ABSTRACT

Introduction and Aim: COVID-19 disease can cause coagulopathy, which is among the known causes of death in patients. In this study, it was aimed to determine the incidence of coagulopathy development, to determine the risk factors for coagulopathy and to investigate the effect of the coagulopathy process on mortality in COVID-19 patients followed up in the intensive care unit.

Materials and Methods: The data of 320 COVID-19 patients who were treated in the intensive care unit at the Health Sciences University Ankara Health Practice Center were retrospectively analyzed. The International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) group Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) score was used to determine the occurrence of coagulopathy. DIC and SIC scores of the patients at 1, 7 and 14 days were calculated. The incidence of coagulation was calculated and its relationship with mortality was analyzed.

Results: 320 patients were included in the study. The mean age of the patients was 68.02 ± 16.29 years and 50% were male and 50% were female. The median DIC score of the patients in the intensive care unit was 4(1-8) on day 1, 4(1-9) on day 7, and 4(1-9) on day 14. Coagulopathy was seen in 35.9% of the patients. The incidence of coagulopathy was 41.1% aged 65 and over and 28.6% under 65 years of age. In the follow-up of the patients, mortality occurred in 181 (56.6%). The mortality rate was 79.8% in patients with coagulopathy and 42.4% in patients without coagulopathy ($p < 0.001$). Mortality rate was 40.6% in patients without D-dimer increase, 59.9% in patients with moderate increase, 64.4% in patients with high increase in admission to intensive care unit, and the difference was significant ($p = 0.016$).

Discussion: Coagulopathy is a common disorder in patients receiving intensive care treatment due to COVID-19 and is seen as an important cause of mortality. The most common coagulation parameter is D-dimer elevation and D-dimer elevation is a parameter associated with high mortality in these patients.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, DIC, mortality

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin Aminotransferaz
APTT	Kısmi Tromboplastin Zamanı
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ark.	Arkadaşları
AST	Aspartat Aminotransferaz
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBAP	Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
COVID	Koronavirüs Hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
CRP	C Reaktif Protein
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülopati
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LDH	Laktat Dehidrojenaz
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
NİV	Non-İnvaziv Ventilasyon
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PE	Pulmoner Emboli
PEEP	Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı
PT	Protrombin Zamanı
RNA	Ribo Nükleik Asit
SARS-COV	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Virüsü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 'nın skor sistemi (DİK Skoru)	21
Tablo 2: Sepsis Induced Coagulopathy Score (SIC Skoru)	22
Tablo 3: Demografik veriler.....	26
Tablo 4: Hastaların yoğun bakıma kabulündeki laboratuvar bulguları.....	27
Tablo 5: DİK ve SIC skorları arasındaki korelasyon düzeyi	30
Tablo 6: Yoğun bakım yatışındaki laboratuvar sonuçlarının koagülopati olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılması	31
Tablo 7: Demografik verilere göre koagülopati görülme oranlarının karşılaştırılması	32
Tablo 8: Koagülopati görülme durumuna göre mortalite oranları	33
Tablo 9: Koagülopati görülme durumuna göre mortalitenin gerçekleştiği yoğun bakım yatış günü	34
Tablo 10: Yoğun bakıma kabuldeki D-dimer, Pt, trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyindeki değişime göre mortalite oranları.....	35
Tablo 11: Yoğun bakıma kabulünün 1,7 ve 14.günlerde SOFA ve APCHE-II skorlarının dağılımı	36
Tablo 12: DİK ve SIC Skorlarının 1,7 ve 14.gün değerlerinin mortaliteye göre dağılımı	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 1,7 ve 14 günlerde Dissemine Intravascular Coagulopathy Score (DİK Skoru).....	28
Şekil 2: 1,7 ve 14 günlerde koagülopati insidansı.....	29
Şekil 3: 1, 7 ve 14. Günlerde Sepsis Induced Coagulopathy Score (SIC Skoru).....	29
Şekil 4: APACHE-II skorunun mortaliteyi ön görmedeki prediktif değerine yönelik ROC eğrisi.....	36
Şekil 5: SOFA skorunun mortaliteyi ön görmedeki prediktif değerine yönelik ROC eğrisi.....	37
Şekil 6: SIC skorunun mortaliteyi ön görmedeki prediktif değerine yönelik ROC eğrisi.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu virüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ile aynı aileden yeni bir RNA koronavirüsü olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV)-2, Ocak 2020'nin başlarında tüm dünyada bir pnömoni salgını nedeni olarak tanımlanmıştır. Virüs ilk kez Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan şehrinde görülmüş ve buradan hızla Çin'e yayılmıştır. Çin'de binlerce kişiye bulaşıp ölümüne neden olan virüs hızla Avrupa ülkelerine ve ABD'ye de ulaşmıştır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü, hastalığa koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adını vermiş ve ardından yaygın bulaşıcılık ve yüksek bulaşma oranı nedeniyle hastalığın bir pandemi olduğunu ilan etmiştir.

COVID-19'da klinik bulgular, bireyler arasında asemptomatik enfeksiyon tablosundan şiddetli solunum yetmezliğine kadar değişiklik gösterir (3). RT-PCR boğaz sürüntüsünde sonucun pozitif olduğu kişilerin yaklaşık %50-75'inin asemptomatik kaldığını, diğerlerinde ise hafif grip geliştiğini gösterilmiştir. Hastaların çok daha azı (tüm semptomatik hastalar içinde yaklaşık %10'luk kısım) solunum sıkıntısı, şiddetli interstisyel pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve multiorgan disfonksiyonu gösterir. Semptomları ve daha şiddetli klinik paternleri olan bireylerin büyük çoğunluğunda hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler bozukluklar gibi bir veya daha fazla birlikte mevcut tıbbi durum vardır ve yaşlılar ile zayıf hastalar arasında yüksek ölüm oranları görülmektedir (4,5). Hastalığın yaygın görülen klinik bulguları yüksek ateş, öksürük, yorgunluk, hafif nefes darlığı, boğaz ve baş ağrısı ve konjonktivit (6). Enfeksiyonun seyri, vakaların yaklaşık %80-90'ında hafif veya asemptomatiktir. Dispne, hipoksemi ve akciğer parankiminin geniş (>%50) radyolojik tutulumu ile vakaların sadece %10'unda ciddi hale gelir. Vakaların yaklaşık %5'inde solunum yetmezliği, pnömoni, şok, multi organ yetmezliği gelişirken, en ciddi vakalarda neredeyse her zaman ciddi ARDS ve çoklu organ yetmezliği sonucunda ölüm görülür (7,8). Bu klinik tabloda ölüm oranı %2 ile %5 arasında değişmektedir (7).

Mevcut kanıtlar, COVID-19'da bir pıhtılaşma bozukluğunun sıklıkla görüldüğünü ve ciddi vakalarda insidansın çok daha yüksek olduğunu göstermektedir (9). COVID-19 koagülopatisi ile ilgili bilgileri benzer nedenlerden olan Ebola virüsü (filovirüs), Lassa

virüsü (arenavirüs) ve Dang humması virüsü (flavivirüs) gibi sıklıkla koagülopatiye neden olan RNA virüsleri enfeksiyonlardan elde edilen bilgilerle yorumlamak mümkündür (10). Bu virüs enfeksiyonlarında, kontrolsüz virüs replikasyonu ve inflamatuvar yanıtların vasküler hasarı ve koagülopatiyi teşvik ettiği düşünülmektedir (11). COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsü SARS-CoV-1'e çok benzer ve benzer trombotik komplikasyonları indüklemeye potansiyeline sahip olabilir (12). Bu bağlamda uzmanlar, ciddi vakalarda pıhtılaşma baskın tip koagülopati ile ARDS gelişebileceğini düşünmektedir (13). Ölen COVID-19 hastalarının %71.4'ünün yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) kriterlerini karşıladığı, hayatta kalanların ise sadece %0,6'sında bu kriterlerin karşılandığı bildirilmiştir (14). Pulmoner dolaşım ve bronkoalveolar boşlukta pıhtılaşma ve fibrinoliz düzensizliğinin COVID-19'da ARDS patogenezinde önemli faktörler olması muhtemeldir. Yoğun bakımlarda tedavi edilen COVID-19 hastalarında %25-43 oranında venöz tromboemboli derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE); %14-20 oranında PE saptanmıştır (15,16).

Bu çalışmada yoğun bakımda takip edilen ciddi COVID-19 hastalarında koagülopati gelişme insidansını belirlemek, koagülopati açısından risk faktörlerini belirlemek ve koagülopati sürecinin mortaliteye etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

Şiddetli akut solunum sendromu virüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ile aynı aileden yeni bir RNA koronavirüsü olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV)-2, Ocak 2020'nin başlarında bir pnömoni salgınının nedeni olarak tanımlandı. Virüs ilk kez Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Vuhan şehrinde görüldü ve buradan hızla Çin'e yayıldı. Çin'de binlerce kişiye bulaşıp ölümüne neden olan virüs Avrupa ülkelerine ve ABD'ye de ulaştı (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından mevcut hastalığa koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiş ve sonrasında hızlı bulaşıcılık ve yüksek bulaş oranları nedeniyle hastalık bir pandemi olarak ilan edilmiştir. Yeni tanımlanan bu insan koronavirüsleri tipik olarak solunum ve enterik enfeksiyonlara neden olmaktadır (17). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, diğer koronavirüslere benzer şekilde temel olarak ateş, öksürük gibi grip benzeri semptomlara neden olmaktadır (18). Şiddetli akciğer hasarı her yaşta tanımlanmış olmasına rağmen, yaşlılar veya birden fazla hastalığa sahip olan bazı yüksek riskli bireylerde, virüsün ciddi interstisyel pnömoniye, ARDS ve ardından çoklu organ yetmezliğine neden olma olasılığı daha yüksektir. Tipik olarak, etkilenen bireyler değişken ölçüde dispne ve radyolojik belirtiler göstermektedirler (19).

2.1.1. Klinik ve Prognoz

COVID-19 hastalığında semptomlar, asemptomatik enfeksiyon tablosundan şiddetli solunum yetmezliğine kadar değişiklik gösterir (3). RT-PCR boğaz sürüntüsünün pozitif olduğu bireylerin yaklaşık %50-75'inin asemptomatik kaldığını, diğerlerinde ise hafif grip geliştiğini gösterilmiştir. Hastaların çok daha az bir kısmı (tüm semptomatik hastaların yaklaşık %10'u) dispne, şiddetli interstisyel pnömoni, ARDS ve multiorgan disfonksiyonu gösterir. Semptomları ve daha şiddetli klinik paternleri olan bireylerin büyük çoğunluğunda hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler bozukluklar gibi bir veya daha fazla birlikte mevcut tıbbi durum vardır ve yaşlılar ile zayıf hastalar arasında yüksek ölüm oranları görülmektedir (4) (5). Hastalığın sık görülen klinik bulguları yüksek ateş, öksürük, yorgunluk, hafif dispne, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve konjonktivitir (6). Bu sebeple COVID-19 hastalığını diğer solunum yolu hastalıklarından ayırmak oldukça

zordur. Vakaların daha düşük bir yüzdesinde diyare, bulantı ve kusma ile gastrointestinal tutulum görülmektedir (20).

COVID-19'lu bireylerin yaşadığı bildirilen hipozmi ve tat alma bozukluğu, bu virüsün koku alma sinirini ve larinks, trakea ve akciğerler dahil olmak üzere solunum yolunun farklı organlarını innerve eden vagus sinirinin duyu liflerini istila edebilen potansiyel bir nörotropizmini de gösterebilir (21). Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin nöroinvasiv potansiyeli hala tam olarak anlaşılamamıştır (22). Enfeksiyonun seyri klinik olguların yaklaşık %80-90'ında hafiftir veya asemptomatiktir. Dispne, hipoksemi ve akciğer parankiminin geniş (>%50) radyolojik tutulumu ile vakaların sadece %10'unda ciddi hale gelir. Vakaların yaklaşık %5'inde solunum yetmezliği, zatürree, şok, çoklu organ yetmezliği ve en ciddi vakalarda neredeyse her zaman ARDS'ye ilerlemenin ve çoklu organ yetmezliğinin neden olduğu ölümle birlikte kritik bir durum gelişir (7,8). Subjektif dispne algısı olmaksızın solunum yetmezliği gelişimi de bildirilmiştir (23). Bu olgularda kompensatuar hiperventilasyonun neden olduğu hipokapni eşlik eden bir bulgudur.

COVID-19'a bağlı mortalite oranının %3 civarında olduğu bildirilmiştir (24). Bu oran SARS-CoV (%10) ve MERS-CoV'dan (%35) daha düşük görünmektedir. Mevcut kanıtlar, kötü sonuç için ana risk faktörlerinin yaş, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kronik akciğer hastalığı olduğunu göstermektedir (13). Farklı çalışmalar arasındaki değişkenlik, muhtemelen farklı hasta özelliklerinden ve/veya enfeksiyon prevalans oranlarından kaynaklanmaktadır ve semptomatik bireylerde gerçekleştirilen tanısal testlerin nispi sayısından etkilenmektedir (7). Şiddetli hastalığın tipik klinik seyri, grip benzeri bulguların başlamasından 6 gün sonra aşikar dispnenin ortaya çıkması, 8 gün sonra hastaneye yatış ve hastaneye yatıştan 10 gün sonra trakeal entübasyon ihtiyacını içerir (25). Hastanede yatan hastaların yaklaşık %10-20'sinin yoğun bakım ihtiyacı olmakta, %3-10'u entübasyon gerektirmekte ve %2-5'i ise ölmektedir (26).

Hastalık klinik semptomları, laboratuvar ve radyografik anormallikleri, hemodinamiyi ve organ fonksiyonunu içeren bir takım faktörlere göre sınıflandırılır. Buna göre beş ayrı sınıfta değerlendirmek mümkündür. Asemptomatik enfeksiyon tablosu: COVID-19 hastalığıyla uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan ancak SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişileri içerir. Hafif hastalık tablosu: Yüksek ateş, halsizlik, baş ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal,

anozmi veya tat alma bozukluğu gibi COVID-19 enfeksiyonu bulguları olan ancak dispne veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan olguları içerir. Orta derecede hastalık tablosu: Alt solunum yolu hastalığına ilişkin klinik veya radyolojik bulguları olan ve oda havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) $\geq$ %94 olan hastaları içerir. Şiddetli hastalık tablosu: Oda havasında (SpO_2) $\leq$ %94 olan hastalar; parisiyel arter oksijen kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı, (PaO_2/FiO_2) <300 , solunum frekansı >30 nefes/dk olan belirgin takipne veya akciğer infiltratları >50 üzerindeki hastaları içerir. Kritik hastalık tablosu: Akut gelişen solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği gelişen hastaları içerir. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptom başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan ARDS gelişmesiyle kritik derecede hasta olabilirler.

COVID-19 tablosuna eşlik eden ARDS, yeni başlayan ciddi bir solunum yetmezliği veya önceden tanımlanmış bir solunum resminin kötüleşmesi ile karakterizedir. Tanı, kullanılan göğüs radyografisi, BT taraması veya bilateral opasiteler (akciğer infiltratları > 50) gösteren akciğer ultrasonu gibi bir dizi klinik ve ventilatör kriteri gerektirir; bunlar efüzyonlar, lobar veya akciğer kollapsı ile tam olarak açıklanamaz. Pulmoner ödem, kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi gibi diğer nedenlerin klinik ve radyolojik bulguları varsa ARDS olarak değerlendirilmeden önce bunlar dışlanmalıdır. Berlin tanımı, ARDS'yi hipoksi derecesine göre üç tipte sınıflandırır, referans parametresi PaO_2/FiO_2 veya P/F oranıdır (27).

Hafif ARDS: Mekanik ventilasyon almayan hastalarda veya pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) veya sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanılarak non-invaziv ventilasyon (NIV) ile yönetilen hastalarda $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Orta ARDS: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$

Şiddetli ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$.

Şiddetli COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar, en yaygın olarak virüsün kendisinin doğrudan sitotoksitesi, hipervolemi, vasküler bozukluklar ve ilaca bağlı hasar sonucunda gelişen akut böbrek hasarı olarak ortaya çıkan böbrek hasarı geliştirme riski altındadır. Akut böbrek hasarı, COVID-19'un en sık karşılaşılan akciğer dışı belirtisidir ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir (28).

Miyokardiyal iskemi/ miyokard enfarktüsü ve miyokardit şeklinde kendini gösteren miyokard hasarı, COVID-19 hastalarında iyi bilinen kardiyak belirtilerdir. Diğer yaygın kardiyak belirtiler arasında aterosklerotik kalp hastalığı, aritmi, kardiyomiyopati ve kardiyojenik şok bulunur.

Lenfopeni, COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yaygın bir laboratuvar anormallığıdır. Diğer laboratuvar anormallikleri trombositopeni, lökopeni, yüksek ESR seviyeleri, C-reaktif protein (CRP) laktat dehidrojenaz (LDH) ve lökositozu içerir. COVID-19 ayrıca, profilaktik veya hatta tedaviye devam edilmesine rağmen hastalarda meydana gelen pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT), MI, iskemik inme ve arteriyel trombozlar gibi venöz ve tromboembolik olayların yüksek prevalansı ile kanıtlanan hiper pıhtılaşma ile ilişkilidir. Özellikle COVID-19, arteriyel ve venöz tromboz geliştirme riski taşıyan hastalarda belirgin şekilde yükselmiş D-dimer, fibrinojen seviyeleri, uzamış protrombin zamanı (PT) ve kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) ile ilişkilidir (29).

2.1.2. Tanı

Nazal sürüntüler, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinin kullanıldığı RT-PCR bir tanı testidir. Tanıda ilk tercih edilen yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü şeklinde üst solunum yolu örneklerinin alınmasıdır. İşlem sırasında oluşturulan aerosoller hem hastalar hem de sağlık çalışanları açısından önemli bir risk oluşturduğundan COVID-19'da tanı yöntemi olarak bronkoskopinin kullanılması önerilmez. Bronkoskopi, sadece üst solunum yolundan alınan örneklerin negatif olduğunda ve diğer tanı yöntemlerinin klinik yönetimi önemli düzeyde değiştireceği entübe hastalarda düşünülebilir. Ancak klinik imkanların ve güvenlik koşullarının sağlandığı ve kesin olmayan tanı durumunda bronkoskopi endike olabilir (30). Alternatif olarak, entübe edilmiş hastalarda solunum yolu örneklerinin toplanması için trakeal aspirasyon ve bronkoskopik olmayan BAL kullanılabilir (31).

SARS-CoV-2 RNA, üst ve alt solunum yolu örneklerinden ekstrakte edilmiştir ve virüs, üst solunum yolu salgılarından ve BAL örneklerinden oluşan bir hücre kültüründe izole edilmiştir. SARS-CoV-2 RNA düzeyleri üst solunum yolundan elde edilen örneklerde semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 günde SARS-CoV düzeyinin daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Asemptomatik bir hastadan alınan üst solunum yolu örneklerinden alınan örneklerde de RNA bulunmuştur (32).

SARS-CoV-2'ye ait RNA kan ve dışkı örneklerinde de saptanmıştır (33). SARS-CoV-2 RNA'sının üst ve alt solunum yolunda ve akciğer harici örneklerde ne kadar süre bulunabileceği henüz tam olarak belirlenmemiştir. SARS-CoV veya MERS-CoV ile bazı enfeksiyon vakalarında gözlemlendiği gibi, viral RNA'nın haftalarca saptanabilir olması olasıdır. Canlı SARS-CoV solunum, kan, idrar ve dışkı örneklerinden izole edilmiştir (34). Özellikle asemptomatik hastalarda sürüntü kontaminasyonu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar olmasına rağmen RT-PCR testinin özgüllüğü çok yüksek görünmektedir. Duyarlılık oranı net değildir, ancak %66-80 civarında olduğu tahmin edilmektedir (35). Semptomatik kişilerle yakın temasta bulunan asemptomatik bireylerde testin geçerliliği daha da az açıktır; pozitiflik oranı, herhangi bir semptom veya kanıtlanmış enfeksiyon kanıtı olmaksızın %50'ye ulaşabilir (36). Test bir nazofaringeal sürüntü örneği kullanılarak ve enfeksiyonun başlangıcında yapılırsa, özellikle yüksek oranda maruz kalan kişilerde tek bir negatif test SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dışlamaz. Bu durumda, testi tekrarlamamız veya BAL gibi daha derin bir solunum yolu örneği almanız önerilebilir.

2.1.3. Laboratuvar test sonuçları

Hastanede yatan pnömonili hastalar arasında başvuru sırasında bildirilen en yaygın laboratuvar anormallikleri, lökopeni (%9-25) veya lökositoz (%24-30), lenfopeni (%63) ve yüksek alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyeleridir (%37) (33) (37). Hafif trombositopeni, hipertransaminazemi ve laktat dehidrojenazda artış da bildirilmiştir (38). Genellikle azalmış prokalsitonin ve artan C-reaktif protein (CRP) seviyelerini içeren artan inflamasyon indeksleri, klinik şiddet ile ilişkilidir. Oksijen satürasyonu normal olan hastalarda ortalama CRP düzeyi 1,1 mg/dL ve hipoksemik hastalarda 6,6 mg/dL gözlemlenmiştir (38). CRP ile mortalite riski arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (39). Fulminan miyokardit nedeniyle ölen hastaların %7'sinde troponin artışı da bildirilmiştir (40).

2.1.4. Radyolojik bulgular

COVID-19'lu bireylerdeki tipik BT bulguları, özellikle periferik ve alt loblarda buzlu cam opasiteleri ve özellikle yoğun bakım hastalarında bilateral çoklu lobüler ve alt

segment konsolidasyon alanlarıdır. Bu opasiteler, hastalığın ilerlemesiyle birlikte akma ve kalınlaşma eğilimindedir. Tipik olmayan BT bulguları arasında plevral efüzyon (sadece %5), kitleler, kavitasyonlar ve lenfadenopatiler yer almaktadır (41). RT-PCR pozitif hastalarda BT duyarlılığı yüksek (farklı vaka çalışmalarında %86-97) [60] ve sadece yapısal ve solunum dışı semptomları olan hastalarda daha düşük (yaklaşık %50) gibi görünmektedir (41). Konvansiyonel göğüs röntgeni duyarlılığı %59 civarındadır (42). Ultrason, çok sınırlı sayıda vakada tanı aracı olarak kullanılmıştır. Ultrasonun özgüllüğü çok düşüktür ve hastalık şiddeti, hasta ağırlığı ve operatör becerisi gibi faktörlerden etkilenmesine rağmen duyarlılığın %75 civarında olduğu tahmin edilmektedir (43). Yine de ultrason, B çizgileri ve subplevral konsolidasyonlar gibi interstisyel akciğer hastalığı özelliklerinin saptanması yoluyla hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde rol oynayabilir.

2.1.5. Tedavi

COVID-19 hastalığını tedavi etmek için yüzde yüz etkili herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Klinik yönetim esas olarak destekleyici tedavi, semptomların tedavisi ve solunum yetmezliğini önlemeye dayanır. Hastaların yönetiminde diğer hastalara, aile üyelerine ve sağlık hizmeti sunucularına bulaşmayı önlemek için hasta izolasyonunu sağlamak esastır. Hem semptomatik hem de asemptomatik enfekte bireyleri ve onlarla temas etmiş olabilecek herkesi izole etmek için karantina önlemleri alınmaktadır (44). Hafif vakalarda, yeterli hidrasyon ve beslenmeyi sürdürmek ve ateş, boğaz ağrısı veya öksürük gibi semptomları tedavi ederken evde kendi kendine izole edilmesi en iyi çözümdür. Böylelikle ağır vakalar için hastane yatakları daha etkin kullanılabilir (45).

Hastalar, hastaneye yatış ve tedavi seçeneklerine ilişkin daha ileri kararlar için hastalığın ciddiyetine göre kategorilere ayrılır. Tedavi, antiviral ilaçları veya spesifik tedaviyi ve gerekirse gelişmiş organ desteği de dahil olmak üzere komplikasyonların destekleyici yönetimini içerir.

2.1.5.1. Spesifik tedaviler ve tedavi stratejisi

Halk sağlığı acil durumunun getirdiği gelişen zorluklarla birlikte, COVID-19 enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek ilaçların zamanında tanımlanması ve

geliştirilmesine yönelik acil bir ihtiyaç vardır. Daha önce başka endikasyonlar için onaylanmış çok çeşitli ilaçlar ve birkaç araştırma ilacı, COVID-19'te fayda sağlamak için klinik araştırmalar yoluyla incelenmektedir.

Hidroksiklorokin ve klorokin: Mevcut ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna karşı rolünü keşfetme girişiminde Çin'de yürütülen en eski denemelerden biri, klorokin SARS-CoV-2'e karşı in vitro aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkardı. Sonraki in vivo denemeler, yeni CoV pnömonisini klorokin ile tedavi etmenin tedavinin başarı oranını artırabileceğini, hastanede kalış süresini kısaltabileceğini ve hasta sonuçlarını iyileştirebileceğini doğrulamıştır (46). Yaygın olarak bir antimalaryal ve anti-inflamatuar ajan olarak kullanılan 4-aminokinolon, geniş antiviral aktiviteye sahiptir. Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, antiviral etkilerini, reseptör bağlanmasını ve membran füzyonunu bloke ederek viral girişin inhibisyonu kadar fagolizozomun alkalinizasyonu yoluyla kazandığı düşünülmektedir (47). Benzer bir etki mekanizmasıyla, hidroksiklorokin (HCQ), klorokine kıyasla SARS-CoV-2 virüsünün in vitro olarak daha güçlü inhibisyonunu göstermiştir (48).

Remdesivir: Bir adenozin analogu ve RNA polimeraz blokeri olan Remdesivir, Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilmiş yeni bir ilaçtır. Şiddetli COVID-19 hastalarında remdesivirin önemli bir fayda sağladığı gösterilmiştir (49). Geniş antiviral özellikleri, Ebola çalışmalarından elde edilen güvenlik profili ve SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktivitesi göz önüne alındığında, remdesivir umut verici bir ajan olarak kabul edilmektedir (50).

Favipiravir: Bir RNA polimeraz inhibitörü olan Favipiravir, Vero hücre çalışmalarında belirgin sitopati ile SARS-CoV-2 virüsüne karşı orta düzeyde aktivite göstermiştir (49). İlaç Çin'de COVID-19 tedavisi için kullanılmıştır ve hafif SARS-CoV-2 hastalığı ve ayrıca orta ve şiddetli hastalıklarda yardımcı ajan olarak kabul edilmektedir (51).

İnterlökin-6 (IL-6) inhibitörleri: COVID-19'lu bir hastaların bir kısmında, şiddetli sitokin aktivasyonu ve sekonder hemofagositik lenfositosis (HLH) gelişerek hızlı başlangıçlı hipoksemi, şok ve multiorgan disfonksiyonunu görülmektedir (52). Bu hasta grubunda yüksek bir nötrofil sayısı ve yüksek C-reaktif protein düzeyi görülmektedir (53). İnterlökin-6 (IL-6) sitokin fırtınasında kilit bir sitokindir ve bir anti-IL-6 reseptör antikoru olan tocilizumab, şiddetli SARS-CoV-2 hastalığında terapötik bir

ajan olarak önerilmektedir (54). Ciddi veya kritik COVID-19'lu 21 hastadan oluşan küçük bir seride, tocilizumab hipoksi, göğüs görüntüleme, ateş, lenfosit sayıları ve C-reaktif proteinde belirgin iyileşme göstermiştir. Bu seriye dahil edilen hastaların çoğunda IL-6 seviyeleri 20 kattan fazla yükselmiştir (55).

Kortikosteroidler Kortikosteroidler: SARS veya Orta Doğu solunum sendromu (MERS)-CoV hastalığı gibi benzer ciddi solunum yolu viral hastalıklarına karşı genellikle yararlı değildir. Yakın tarihli bir retrospektif inceleme, metilprednizolon alan SARS-CoV-2 ile ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda ölüm olasılığının azaldığını göstermiştir. Şiddetli astım ve septik şokun eşlik etmesi gibi başka bir nedenle endike ise steroidler kullanılabilir (56).

COVID-19 geçiren ve iyileşen hastalardan alınan plazma tedavisinin SARS salgınında kritik hastalarda kullanıldığında hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir (57).

2.1.6. Kritik COVID-19 Hastasının Yönetimi

Şiddetli SARS-CoV-2 pnömonisi destekleyici yoğun bakım gerektirebilir. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri, dikkatli sıvı takibi, pron ventilasyon ve klinik olarak endike olduğunda ekstrakorporeal membranöz oksijenasyon kritik hastaların yönetiminde tavsiye edilmiştir. Bununla birlikte, yoğun bakımın belirli yönleri, patoloji ve sağlık çalışanları için risk açısından benzersizdir ve bu benzersiz özellikler aşağıda özetlenmiştir:

Kritik hasta COVID-19'da pulmoner yönetim Şiddetli SARS-CoV-2 hastalığında akciğer tutulumunun patofizyolojisi, fibromikroid eksüdaların oluşumu, pnömositlerin dökülmesi, hiyalin membran oluşumu ve nötrofil infiltrasyonu ile iki taraflı yaygın alveolar hasarı içerir (53). Mekanizma, hem doğrudan viral aracılı yaralanmanın hem de konakçı inflamatuvar yanıtının bir kombinasyonu gibi görünmektedir. 12-24 saat içinde ilerleyen ARDS gelişimi ile ani solunum kötüleşmesine ilişkin anekdotsal raporlar olmasına rağmen, sunumu daha sıklıkla gecikir ve tipik olarak semptomların başlamasından bir hafta sonra konakçının bağışıklık tepkisinin rolünü düşündürür.

Şiddetli olmayan pnömoni için nazal kanül yoluyla nemlendirilmiş oksijen, herhangi bir hipokseminde olduğu gibi yararlı bir stratejidir. Bununla birlikte, tamamlayıcı oksijen stratejilerinin daha da artması, SARS-CoV-2 akciğer tutulumu durumunda

değişiklik gerektirir. Aerosolizasyon riskini önlemek için nemlendirmeden kuru venturi maskeleri kullanılmalıdır. SARS-CoV-2 ARDS⁵⁴ olan hastalarda genel olarak yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) ve non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyondan kaçınılmalıdır. SARS-CoV-2 hastalığında ARDS hızla geliştiğinden, birkaç hasta invaziv olmayan bir ventilasyon denemesinde başarısız olabilir.

SARS-CoV-2 hastalığında kardiyovasküler ve şok yönetimi: Yüksek troponinler veya anormal EKG bulguları ile teşhis edilen akut kalp hasarı, şiddetli SARS-CoV-2 hastalığında yaygın olarak görülür. Hastanede yatan hastaların yaklaşık beşte birinde hastalık başlangıcının geç dönemlerinde tipik olarak prognostik öneme sahip akut kalp hasarı görülür (58). Kardiyak hasarın mekanizması net değildir, ancak otopsi çalışmaları aynı kanıt göstermediği için doğrudan viral aracılı mekanizmalar daha az olası görünmektedir (59). ACE-2 reseptörünün SARS-CoV-2 virüsü tarafından bağlanması ve şiddetli grip hastalığı ile anlamlı ilişkisi göz önüne alındığında, miyokard enfarktüslerinin de şiddetli hastalıkta daha yüksek olduğu kabul edilir (60).

Kritik durumdaki SARS-CoV-2 hastalarının önemli bir bölümünde hastanede kaldıkları süre boyunca şok gelişir (61). Bunun yaygın nedenleri arasında kardiyojenik şok, ikincil enfeksiyonlar, sepsis ve sitokin fırtınası sayılabilir. Sitokin fırtınası olan hastalarda, seçilmiş bir grup hastada IL-6 blokerleri gibi sitokin blokaj tedavileri faydalı olabilir (62). Septik şoka yol açan ikincil bir enfeksiyonun erken tanınması, ardından kristaloidlerle ilk resüsitasyon ve ardından vazopresörlerle devam edilmesi önerilir. Sıvı aşırı yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Hedef kan basıncına ulaşılan intravenöz sıvılar ve vazopresörlerle tedaviye rağmen yetersiz perfüzyon ve kardiyak disfonksiyon belirtilerinin devam etmesi durumunda, dobutamin gibi iyonotropik ajanlar düşünülebilir (63).

SpO₂ <%92 olan hastalarda ek oksijen tedavisi uygulanmalıdır (64). Hastalar stabilize edildiğinde, hedef SpO₂ aralığı %92-96'dır. Kronik hiperkapneik solunum yetmezliği olanlarda (örn. %88-92) hedef daha düşük olmalıdır (65). Derin nefes alma, hastayı uygun şekilde yatakta konumlandırma (düzenli dönüşlü yan), yatak başını kaldırma gibi gaz alışverişini iyileştirme manevraları mümkünse hastaları yatak dışında oturtmak ve mümkünse mobilize etmek uygulanmalıdır. Düşük veya orta düzeyde oksijen akışına (nazal pronglar veya Hudson maskesi aracılığıyla) rağmen ilerleyici hipoksemi durumunda, yüksek akışlı oksijen düşünülebilir. Yüksek akışlı oksijen cihazları

(>10ml/dk) aerosol üretir, bu nedenle havayla taşınan önlemlere sıkı bir şekilde dikkat edilmelidir (N95/P2 maskeleri kullanan kişisel koruyucu ekipman) ve hasta, kapısı kapalı ve negatif basınç kullanan tek bir odada olmalıdır. Genel olarak, kılavuzların çoğu, ARDS olan hastalarda entübasyonun ve mekanik ventilasyonun erken değerlendirilmesini önerir (64,65). Non-invaziv ventilasyon (CPAP ve BiPAP) aerosol oluşturan prosedürlerdir ve yalnızca uygun önlemler alınarak kullanılmalıdır.

2.2. COVID-19 HASTALARINDA KOAGÜLOPATİ

Mevcut kanıtlar, COVID-19'da bir pıhtılaşma bozukluğunun sıklıkla görüldüğünü ve ciddi vakalarda görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (9). COVID-19 koagülopatisi ile ilgili bilgileri benzer nedenlerden olan Ebola virüsü (filovirüs), Lassa virüsü (arenavirüs) ve Dang humması virüsü (flavivirüs) gibi sıklıkla koagülopatiyeye neden olan RNA virüsleri enfeksiyonlardan elde edilen bilgilerle yorumlamak mümkündür (10). Bu virüs enfeksiyonlarında, kontrolsüz virüs replikasyonu ve inflammatuar yanıtların vasküler hasarı ve koagülopatiyi teşvik ettiği düşünülmektedir (11). Ebola virüsü enfeksiyonunda vakaların %30 ila %50'si hemorajik semptomlar gösterir (66). Bunun aksine, koronavirüsler zarflı, tek sarmallı RNA virüs ailesine ait olmalarına rağmen hemorajik komplikasyonlara neden olmazlar. Örneğin 2002 yılında şiddetli akut solunum sendromuna (SARS) neden olan koronavirüsün (SARS-CoV-1) trombositopeni (%55), trombositoz (%49) ve uzun süreli aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (%63), ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, ancak kanama insidansı yüksek değildir (67). Ayrıca hastaların %20,5'inde derin ven trombozu olduğu ve %11,4'ünün SARS-CoV-1 enfeksiyonu ile pulmoner emboli için klinik kanıt gösterdiği bildirilmiştir (68). COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsü SARS-CoV-1'e çok benzer ve benzer trombotik komplikasyonları indüklemeye potansiyeline sahip olabilir (12). Bu bağlamda uzmanlar, ciddi vakalarda pıhtılaşma baskın tip koagülopati ile akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişebileceğini düşünmektedir (13). Ölen COVID-19 hastalarının %71,4'ünün yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) kriterlerini karşıladığı, hayatta kalanların ise sadece %0,6'sında bu kriterlerin karşıladığı bildirilmiştir (14). Pulmoner dolaşım ve bronkoalveolar boşlukta pıhtılaşma ve fibrinoliz düzensizliğinin COVID-19'da ARDS patogenezinde önemli faktörler olması muhtemeldir.

2.2.1. COVID-19 İlişkili Koagülopati Sıklığı

Yoğun bakımlarda tedavi edilen COVID-19 hastalarında %25-43 oranında venöz tromboemboli (derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil), %14-20 oranında PE saptanmıştır (15,16). Bilateral bacak doppler ultrasonografi ile değerlendirme yapılan surveyans çalışmalarında yoğun bakımda takip edilen hastalarda bu oranın %65-69'a yükseldiği görülmektedir (69,70). Hastanede yatan ancak yoğun bakım gerektirmeyen COVID-19'lu hastaların değerlendirildiği iki ayrı çalışmada sırası ile %6,4 ve %3 oranında venöz tromboemboli görüldüğü bildirilmiştir (71,72). Başka bir çalışmada ise COVID-19 tanısıyla yoğun bakımda dışında hastanede 48 saatten fazla yatan ve neredeyse tamamı (%98.5) profilaktik antikoagülan tedavi alan 71 hastanın %21'inde taburculuk sırasında ekstremitte Doppler USG DVT saptanmıştır. Bu durum pek çok olguda VTE kliniğinin asemptomatik seyrettiğini düşündürmektedir (73).

2.2.2. Koagülasyon İle İlgili Biyomarker Değişikliği

Han ve ark. (74) CoV-2 ile enfekte 94 hastadan alınan hemostatik parametreleri incelemişler ve protrombin zamanı (PT) aktivitesinin hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (%81'e karşı %97; $P < .001$). D-dimer ve fibrin/fibrinojen bozunma ürünleri testlerinde farklılıkların daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (10.36 ng/L 'ye karşı 0.26 ng/L; $P < 0,001$ ve 33.83mg/L'ye karşı 1.55 mg/L; $P < 0,001$). Özellikle, kritik hastalarda D-dimer değerindeki artış daha anlamlı bulunmuştur. Guan ve ark. (26) 1099 hastada bir analiz gerçekleştirmiş ve 260/560 (%46,4) vakada 0,5 mg/L'den fazla D-dimer seviyeleri görüldüğünü bildirmiştir. Şiddetli olmayan hastaların %43'ünde yüksek D-dimer seviyeleri görülürken, yoğun bakım hastalarında insidans yaklaşık %60 olarak bulunmuştur. Ölenlerin, hayatta kalanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri seviyeleri, daha uzun PT ve aPTT geliştirdiklerini gösteren çok sayıda çalışma vardır (75) (76). Bu bağlamda, koagülasyon bozukluğu ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki, kötü sonuçları olan önemli bir komplikasyon olarak bildirilmiştir (9). Bu bulgular, COVID-19'lu hastalarda koagülopatinin gelişebileceğini ve kritik durumdaki vakalarda daha belirgin hale geldiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, D-dimer ve PT'nin izlenmesi, hasta triyajında ve yönetiminde yardımcı olacaktır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH), COVID-19'da koagülopatinin yönetimi için bir kılavuz yayınlamış ve tüm vakalarda rutin hemostatik belirteçlerin test edilmesini ve izlenmesini önermektedir (77).

Sepsis kaynaklı koagülopati/DİK'te trombositopeni en duyarlı gösterge olarak kabul edilse de, COVID-19'da trombositopeni insidansı nispeten düşüktür. Yapılan bir çalışmada başvuru sırasında $< 150 \times 10^9/L$ olarak belirlenen trombositopeni toplam olgularda %36,2, ağır hastalığı olanlarda %57,7 saptanmıştır (26). Başka bir çalışmada SARS-Cov-1 hastalarında %44.8 trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir (78). Lippi ve ark. (79) bir meta-analizde düşük trombosit sayısının COVID-19 hastalarında artan hastalık şiddeti ve mortalite riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Trombositopeniye benzer şekilde, orta şiddetteki vakalarda trombositopeni saptanmış ve trombosit sayısı ve lenfopenisi belirgin yüksek olan hastaların hastanede daha uzun süre kaldıkları bildirilmiştir (80). Trombositopeni mekanizması ile ilgili olarak, diğer enfeksiyonlarda enfeksiyonun doğrudan hematopoietik hücrelere veya kan hücrelerine karşı bir otoimmün yanıtı tetiklediği varsayılmaktadır, ancak bu mekanizmalar SARS-CoV-2 enfeksiyonunda doğrulanmamıştır (81). Sürekli enflamasyondan kaynaklanan sürekli tüketim koagülopatisinin varlığı trombositopeniye katkıda bulunabilir (80). Aksine, trombosit sayısındaki bu paradoksal artışın mekanizmaları net olarak açıklanamaz, ancak koronavirüs enfeksiyonunda proinflatuar sitokinlerin katılımından şüphelenilmektedir (82) Interlökin (IL)-1 β ve IL-6 gibi düzensiz proinflatuar sitokinlerin fırtınası, trombositopeniye neden olan megakaryositlerin proliferasyonunu uyarır. Yang ve ark. (83) SARS-CoV-1 enfeksiyonunda, trombositopeniye rağmen, trombosit üretiminin artabileceğini düşündüren trombopoietin düzeylerinin arttığını bildirmiştir.

2.2.3. Koagülopatiyle İlişkili Klinik Belirtiler

SARS-CoV-1 enfeksiyonuna benzer şekilde, DİK bile gelişse COVID-19 hastalarında kanama nadirdir. Hui ve ark. (84) 8422 SARS-CoV-1 hastasında trombositopeni, uzamış aPTT ve yüksek D-dimer varlığını bildirmiştir. Bununla birlikte, özellikle akut solunum yetmezliği olan hastalarda pulmoner emboli gözden kaçmış olsa da, bu hastaların hiçbirinde kanama veya trombotik olay görülmemiştir. Cui ve ark. (85) asemptomatik yoğun bakım hastalarını ultrasonografi ile tromboz açısından araştırmış ve insidansın %25 olduğunu bildirmiştir. Yoğun bakımda tedavi edilen COVID-19 hastalarında tromboz ve majör tromboembolik sekele insidansı %20-30 olarak bildirilmektedir (86). Ancak VTE profilaksisi için heparin veya enoksaparin alan COVID-19 dışı septik yoğun bakım hastalarında insidans 12.5'tir (87). Bu bağlamda ani başlangıçlı oksijenasyon bozukluğu ve şoku olan kritik hastalarda pulmoner

tromboemboli olasılığının göz önünde bulundurulmasının zorunlu olduğu vurgulanmalıdır.

2.2.4. Koagülasyon Aktivasyonunun Mekanizması

COVID-19 kaynaklı koagülopatinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak mekanizmalar kısmen bakteri kaynaklı septik koagülopati/DİK ile örtüşebilir. Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, hasarla ilişkili moleküler modellerin artan seviyeleri, hücre ölümü mekanizmalarının uyarılması ve vasküler endotel hasarı, herhangi bir ciddi enfeksiyonda pıhtılaşma bozukluğunun başlıca nedenleridir. Fibrin ile ilgili biyobelirteçlerin yüksek seviyeleri ve uzun süreli PT ve aPTT, COVID-19'da sıklıkla görülür, ancak, bakteriyel sepsis kaynaklı koagülopati/DİK ile karşılaştırıldığında daha az belirgindir. Viral virölans ve konak reaksiyonunun klinik semptomları ve sonucu belirlediği tahmin edilmektedir. Daha şiddetli bir viral enfeksiyonda, örneğin viral hemorajik ateş, hem doğrudan virüsün neden olduğu sitotoksik etki hem de konakçı yanıtlarının aracılık ettiği dolaylı hasar, işbirliği içinde konakçıya zarar verir ve tüketim koagülopatisi durumu daha da kötüleştirir (88). Tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL-1 β ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin katılımı COVID-19'da rapor edilmiştir (37). Artan inflamatuvar sitokinler ve kemokinler, öncelikle konak savunması değil, aynı zamanda konakçının da zarar görmesiyle sonuçlanır. Bu mekanizma bakteriyel enfeksiyonlarla aynıdır; ancak lenfatik sistemin yanıtı viral enfeksiyonlarda daha belirgindir. Artan TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligandın, belirgin lenfosit apoptozunu uyararak, lenf düğümlerinde ciddi lenfoid tükenmesine yol açtığını ve tabii ki lenfopeninin SARS-CoV-1'de tutarlı bir bulgu olduğunu görülmektedir (10). Bağışıklık aktivasyonu, monositler/makrofajlar ve vasküler endotelial hücreler üzerindeki doku faktörünün ekspresyonunu uyarır. Pıhtılaşma basamakları, esas olarak hücre yüzeydeki doku faktörü tarafından başlatılır. Koronavirüs SARS enfeksiyonundan farklı olarak, Ebola enfeksiyonundaki koagülopati, belirgin trombositopeni, fibrin birikimi, artan fibrin yıkım ürünleri ve PT ve aPTT'nin uzaması ile karakterizedir. Tüketim koagülopatisi ile birlikte mikrovaskülerde trombüs oluşumu doku iskemisine ve organ disfonksiyonuna katkıda bulunur. Hemorajik semptomlar Ebola enfeksiyonunda yaygın olarak görülür ve COVID-19'da olağandışı olan karaciğer ve vasküler sistemde organ hasarı baskındır (66). Tromboz ve kanama koagülopatinin birlikte var olan özellikleri olmasına rağmen, baskın semptom nedensel virüse bağlı olarak farklıdır.

2.2.4.1. Fibrinolizdeki Değişiklikler

COVID-19'daki pıhtılaşma bozukluğunun tipik özelliklerinden biri, PT uzaması ve trombositopeni üzerinde D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin baskın artışıdır. Ölen hastalar arasında, DİK parametrelerinden en baskın görüleni D-dimer düzeyindeki artış olarak bildirilmiştir (75). Koagülasyon aktivasyonu, COVID-19 ile ilişkili koagülopatide baskın bir rol oynar. Bununla birlikte, COVID-19'da fibrinolizi değerlendiren çok az bilgi mevcuttur. Gralinski ve ark. (89) farelerde SARS-CoV-1 enfeksiyonundaki ürokinaz yolunu incelemiş ve ürokinazın öldürücülüğü düzenleyeceğini bildirmiştir. Ölümcül SARS-CoV-1 enfeksiyonunda plazminojenden ürokinaz tarafından dönüştürülen plazminojen peptitlerinin arttığını bildirirken, bu tür artmış plazminojen peptitleri öldürücü olmayan enfeksiyonda gözlenmemiştir. İnsan SARS-Cov-1 enfeksiyonunda, doku-plazminojen aktivatörü (t-PA), kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yükselmiştir (1.48 ± 0.16 nmol/L ve 0.25 ± 0.03 nmol/L [$P < .0001$]). Buna karşılık, in vitro bir çalışmada, SARS-CoV-1 nükleokapsid (N) proteininin, akciğer fibrozu ile ilgili olabilecek insan periferik akciğer epitel hücrelerinde, transforme edici büyüme faktörü- β ile indüklenen plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (90).

2.2.4.2. Endotel Hasarı

Arenavirüslerin, özellikle de Lassa virüsünün neden olduğu viral hemorajik ateşlerin, şokla ilişkili çeşitli derecelerde kanamaları karmaşıktırıldığı bilinmektedir. Klinik ve deneysel veriler, vasküler sistemin, özellikle vasküler endotelin, Lassa Hemorajik Ateşi'nde rol oynadığını göstermektedir (91). Endotel hücre fonksiyonunun düzensizliği ve Lassa virüsünün endotel hücrelerinde hızlı replikasyonu, in vitro çalışmada gösterilmiştir (92). Lassa Hemorajik Ateşi'nde ateş, hemorajik olay, endotel hasarının neden olduğu hafif trombositopeni, bozulmuş trombosit fonksiyonu ve şok ile ilişkilidir. Ebola ve Marburg kanamalı ateşleri ile karşılaştırıldığında, Lassa Hemorajik Ateşi'nde fibrin birikiminin indüklenmesi nadiren görülür, bu da patojenik virüslere bağlı olarak patogenezin farklı olduğunu düşündürür. Coronavirüs, pnömositlerde ve endotel hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim aracılığıyla vasküler endotel hücrelerini enfekte eder (10,93). Yang ve ark. (94) SARS-CoV-1 enfeksiyonundan sonra endotel hücrelerine karşı otoantikorların geliştiğini bildirmiştir.

2.2.4.3. Hücre Ölümü Ve Organ Hasarı

Viral hemorajik ateşlere neden olan organizmalar oldukça patojeniktir. “Sitokin fırtınasını” tetiklerler ve bir dizi organ işlev bozukluğunu indüklerler. Bunlar arasında, Ebola virüsünün çok çeşitli doku ve organları etkilediği için son derece öldürücü olduğu düşünülmektedir. Bağışıklık sisteminin bozulmasına ek olarak, Ebola virüsü karaciğer, dalak ve böbrekler gibi hayati organları enfekte eder ve burada pıhtılaşmayı, sıvı ve kimyasal dengeyi ve bağışıklık tepkisini düzenleyen hücreleri öldürür. Ek olarak, Ebola virüsü, koronavirüslerle ortak bir özellik olan akciğerlere ve kan damarlarına da zarar verir (66). Ebola virüsü, tip I interferon tepkisinin inhibisyonunu, sitokin/kemokin ağının bozulmasını ve dendritik hücre ve dendritik hücrenin bozulmasını içeren doğuştan gelen bağışıklık sistemini düzensizleştirir (95). Ek olarak, hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık kollarını içeren adaptif bağışıklık sisteminin baskılanması tanınır. Önemli bir bulgu, primat modellerinde ve insanda gösterilen lenfosit apoptozunun indüklenmesidir. Sağ kalamayan hastalarda masif CD4 ve CD8 T-lenfosit kaybı bildirilmiştir. Sitometri analizi kullanıldığında, CD4 ve CD8 lenfositleri, Ebola virüsü ölümlerinde mononükleer hücrelerin sırasıyla sadece %9.2 ve %6'sını temsil ederken, sağlıklı bireylerde ve hayatta kalanlarda bu oran %40 ve %20'den fazladır (96). Bu gözlemler, apoptotik mekanizmaların büyük ölçüde Ebola hemorajik ateşinde rol oynar. Koronavirüs enfeksiyonunda, SARS ve Ortadoğu Solunum Sendromu'nda (MERS) de artmış T-lenfosit apoptozisi bildirilmiştir (97). Bu enfeksiyonlarda lenfopeni öne çıkan bir bulgudur ve lenfosit sayılarının hastalığın şiddetini ve klinik sonuçlar öngörmede faydalı olduğu bilinmektedir (98).

SARS-CoV-2'nin ana hedefleri akciğer epitel hücresi, lenfosit ve vasküler endotel hücresidir ve bu bulgular şiddetli COVID-19'un klinik sunumunun ARDS, şok ve koagülopati ile karakterize olduğunu açıklayabilir (26). Bakteriyel sepsis ile ilişkili ARDS'nin patolojik bulguları, artmış vasküler geçirgenlik ile birlikte büyük miktarda nötrofil infiltrasyonu ile birlikte şiddetli alveolar ve interstisyel ödem olarak tanımlanır. Çalışmalar, alveollere nötrofil infiltrasyonunun, nötrofil hücre dışı tuzaklarının ve akciğer mikrovaskülatüründe trombüs oluşumunun, sepsis ile ilişkili ARDS'de alveolar hasara ve interstisyel ödem ve artmış vasküler hasara katkıda bulunduğunu göstermiştir (99). Luo ve ark. (100) COVID-19'da ARDS bulgularına eşlik eden duvar kalınlaşması, vasküler

lumen darlığı ve mikrotrombüs oluşumu dahil olmak üzere vaskülatürde belirgin hasarlar olduğunu bildirmiştir.

2.2.5. Koagülopatinin Değerlendirilmesi

COVID-19'a bağlı koagülopati şüphesi olan hastalarda klinik yaklaşımla ilgili olarak Amerikan Hematoloji Derneği (American Society of Hematology; ASH), Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH), ve Amerikan Kardiyoloji Derneği (American College of Cardiology; ACC) bir takım öneriler getirmişlerdir (101) (102) (103). Hastanede yatan COVID-19 tanılı hastalarda tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri değerlendirilmelidir. Bu tetkiklerin hangi sıklıkta yapılacağına hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberine göre, erişkin COVID-19 hastalarında koagülopati izlemi (trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer düzeyi) en fazla iki gün ara ile yapılması önerilmektedir (104). Bu hastalarda çoğunlukla D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu görülür. PT ve aPTT düzeyleri ya normal ya da hafif uzamıştır. Trombosit sayısı normal olabileceği gibi hafif trombositopeni veya trombositoz da rastlanabilir.

DVT şüphesi olan hastalarda, hastanın klinik olarak uygunsa doppler USG yapılmalıdır. PE olasılığı düşük-orta düzeyde olan hastalarda normal D-dimer düzeyi PE tanısını dışlamak için yeterlidir. Ancak D-dimer yüksekliği VTE için spesifik değildir. Bu yüzden pulmoner emboli olasılığının yüksek olduğu hastalarda D-dimerin değerlendirmesinin yararı yoktur. PE şüphesi olan hastalarda tanı doğrulanması ve dışlanması için bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi çekilmelidir. BT anjiyografinin uygulanmadığı veya sonuçların şüpheli olduğu durumlarda ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi alternatif bir tanı yöntemidir. Ancak, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi fayda sağlamayacaktır.

2.2.6. Tedavi

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi başlatılmalıdır.

Antitrombin eksikliği 1/500 – 1/5000 sıklığında olup gözlenen nadir durum için henüz rutin tarama önerilmemiştir. İnflamasyon bulguları düzelene kadar heparin profilaksisi devamı önerilir (105).

D –dimer<1000 olan hastalarda tromboz profilaksisi

Kreatinin klirensi >30ml/dak

VKİ< 40/kg/m²: Enoksaparin 40mg 1x1 SC

VKİ> 40/kg/m²: Enoksaparin 40mg 2x1 SC

Kreatinin klirensi <30ml/dak olan hastalarda genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez. Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3 x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

D-dimer >1000 ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalarda tromboz profilaksisi: Enoksaparin: 0.5mg/kg, 12 saatte bir SC

Kreatinin klirensi < 30ml/dak: Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir (105).

Daha önceden atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar:

90 günden fazla süre geçtiyse: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz. 90 günden daha az süre geçtiyse heparin koruması dozunda tedavi yapılır (105).

COVID-19-ilişkili Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Yönetimi(YDP)

Klasik Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma yönetimindeki ilk aşama altta yatan etiyolojiyi belirleme ve tedavi etmek iken COVID-19 pnömonisi ve belirgin hipoksemisi olan hastada DİK yönetimi zordur. DMAH profilaksisi trombin oluşumunu azaltabilir, VTE oluşumunu önleyebilir, ilave olarak DİK seyrini de modifiye edebilir. Preliminar çalışmalardan da bu konuda olumlu sonuçlar alınmıştır. COVID-19 ilişkili YDP’te klinik olarak belirgin kanama olduğunda ya da invazif işlem gerektiğinde kan ürünleri desteği septik koagülopatilerde olduğu gibi verilebilir (106).

Ulusal Rehberimizin yaygın damar içi pıhtılaşma yönetimi ile ilgili önerileri aşağıdaki gibidir (107).

YDP tanısı konulduktan sonra kanama olmayan hastalarda, pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça yapılmamalıdır. DİK tanısı ile majör kanama birlikteyse kan ürünü replasmanı düşünülmesi daha uygundur.

1. Trombosit transfüzyonu: Trombositopeni 3sn) ve/ veya aPTZ uzaması (>5 sn) durumunda

2. Taze donmuş plazma: Kanama ve PZ (>3sn) ve/veya aPTZ 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 3-4 gram fibrinojen verilebilir.

2.3. DİK SKORU

The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) grubu, Trombosit sayısı, PT, fibrinojen düzeyi ve kritik olarak FDP/D-dimer sonuçlarına bağlı (Tablo 1) olarak DİK tanısı için basit bir puanlama sistemi üretmiştir. Bu puanlama sisteminde DİK skorunun duyarlılığı %91-93 ve özgüllüğü %97-98 olarak hesaplanmıştır (108).

Tablo 1: The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
'nın skor sistemi (DİK Skoru)

Parametre	Sonuç	Skor
1. Trombosit Sayısı	$>100 \times 10^9/l$	0
	$<100 \times 10^9/l$	1
	$< 50 \times 10^9/l$	2
PT	<3 sn uzama	0
	3-6 sn uzama	1
	>6 sn uzama	2
Fibrinojen	$>1.0g/l$	0
	$<1.0g/l$	1
D-dimer	Artma yok (<500)	0
	İlımlı artış (500-1000)	1
	Yüksek artış (>1000)	2
Skor ≥ 5 Belirgin DİK		

Skor <5 henüz DİK değil ancak olabilir skorlamayı günlük yinele

2.4. SEPSİS INDUCED COAGULOPATHY SCORE (SIC SKORU)

Şok ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİK), sepsiste organ işlev bozukluğunun iki ana nedenidir (109). Sepsis Kaynaklı Koagülopati Skoru (SIC), yeni Sepsis-3 tanımını takiben sepsisteki pıhtılaşma bozuklukları için özel olarak tasarlanmış ilk puanlama sistemidir. SIC, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi skoru (SOFA) ile birlikte trombosit sayısı ve protrombin zaman oranı gibi rutin pıhtılaşma testleri ile tanımlanır. SIC skoru hazır parametrelere dayalıdır, hesaplanması kolaydır ve 28 günlük mortalite

için yüksek bir prediktif değere sahiptir (110). Tablo 2’de SIC skoru hesaplamasında kullanılan parametreler görülmektedir.

Tablo 2: Sepsis Induced Coagulopathy Score (SIC Skoru)

Parametre	Değer	Puan
INR	$\leq 1,2$	0
	1,2-1,4	1
	$>1,4$	2
Trombosit sayısı (10^9 /litre)	≥ 150	0
	100-150	1
	<100	2
SOFA Skoru	0	0
	1	1
	≥ 2	2

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 839/2021 sayılı onayı ile tek merkezli olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama Merkezi'nde retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya Mart 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama Merkezi'nde yoğun bakımda takip ve tedavi edilen 320 hasta dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- COVID-19 PCR sonucu pozitif olan ve takip ve tedavisi yoğun sürdürülen hastalar
- 18 yaş üstü hastalar
- Bilinen koagülopatisi olmayan hastalar çalışmaya dâhil edildi

Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- Covid – 19 dışında bir nedenle yoğun bakıma yatan hastalar ve PCR ile tanısı doğrulanmamış hastalar
- Bilinen koagülopatisi olan hastalar
- Dosyasında çalışma için yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, ek komorbid hastalık öyküleri, alkol sigara kullanma öyküleri, COVID-19 aşı bilgileri, yoğun bakıma tanı aldıktan sonraki kaçınıcı günde kabul edildikleri gibi demografik verilerin yanı sıra Yoğun bakım yatışındaki ve yatışın 7 ve 14. günlerindeki APACHE-II ve SOFA skorları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yoğun bakım yatışındaki tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, PT, APTT, INR D-dimer, fibrinojen gibi koagülasyon testleri, ferritin, prokalsitonin, CRP, laktat ve IL 6 düzeyleri kayıt edildi.

Hastaların yoğun bakıma yatışında ve yatışında 7 ve 14 günlerdeki DİK ve SIC skorları hesaplandı. DİK skoru ≥ 5 olan hastalarda koagülopati var olarak kabul edildi. Yoğun bakım yatışının herhangi bir zamanında (yatışta, 7 veya 14 günde) hesaplanan DİK skorunun ≥ 5 olması durumunda bu hastada COVID-19'a bağlı koagülapti gelişmiş olarak kabul edildi.

Hastaların koagülopati insidansı, mortalite oranları hesaplandı ve bunların birbiriyle ilişkisi ve etkileyen faktörler değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (statistic package for social sciences, Chicago, IL, USA) 22.0 istatistik programında analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerden sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerde ki grup arasındaki farkı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Katagorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi veya Fisher's exact testi kullanıldı. ROC analizi ile skorlamaların mortaliteyi ön görmedeki prediktif değeri hesaplandı. sürekli değişkenler arasında korelasyon Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. $p < 0,005$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 320 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması $68,02 \pm 16,29$ idi ve %50'si erkek, %50'si kadın idi. Hastaların VKİ ortalamaları $28,03 \pm 6,79$ kg/m^2 idi. Hastaların 49'u (%15,3) obezdi. Hastaların 178'inde (%55,6) hipertansiyon (HT), 119'unda (%37,2) diyabetes mellitus (DM), 70'inde (%21,9) pulmoner hastalık, 64'ünde (%20,0) koroner arter hastalığı (KAH), 36'sında (%11,3) kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve 20'sinde (%5,8) malignite/immünolojik hastalık mevcuttu. Hastaların 169'u (%52,8) en az iki doz, 15'i (%4,7) bir doz COVID-19 aşısı olmuştu ve 124 (%38,8) hasta hiç aşı yaptırmamıştı. Hastaların yoğun bakıma kabuldeki APECHE II skoru ortanca 11 (2-30) ve ortanca SOFA skoru 2 (1-10) idi. Tablo 3'de hastaların demografik verileri görülmektedir. Tablo 4'de hastaların yoğun bakıma kabulündeki laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

Tablo 3: Demografik veriler

Değişken	
Yaş (yıl)	68,02±16,29
Cinsiyet	
Kadın	160 (%50,0)
Erkek	160 (%50,0)
VKİ(kg/m ²)	28,03±6,79
Obezite	
Var	49 (%15,3)
Yok	271 (%84,7)
Ek Hastalıklar	
HT	178 (%55,6)
DM	119 (%37,2)
Pulmoner Hastalık	70 (%21,9)
KAH	64 (%20,0)
KBY	36 (%11,3)
Kanser/İmmünolojik hastalık	20 (%5,8)
Sigara Kullanımı	7 (%2,2)
Alkol Kullanımı	3 (%0,9)
COVID-19 aşısı	
Bilinmiyor	12 (%3,7)
Yok	124 (%38,8)
1 Doz	15 (%4,7)
≥2 Doz	169 (%52,8)
Yoğun bakıma kabul günü	1(1-23)
SOFA Skoru	2 (1-10)
APEACHE II Skoru	11 (2-30)

VKİ: Vucut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Korener arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Veriler ortalama ±SS, ortanca (min-maks), sayı (%) şeklinde gösterilmiştir.

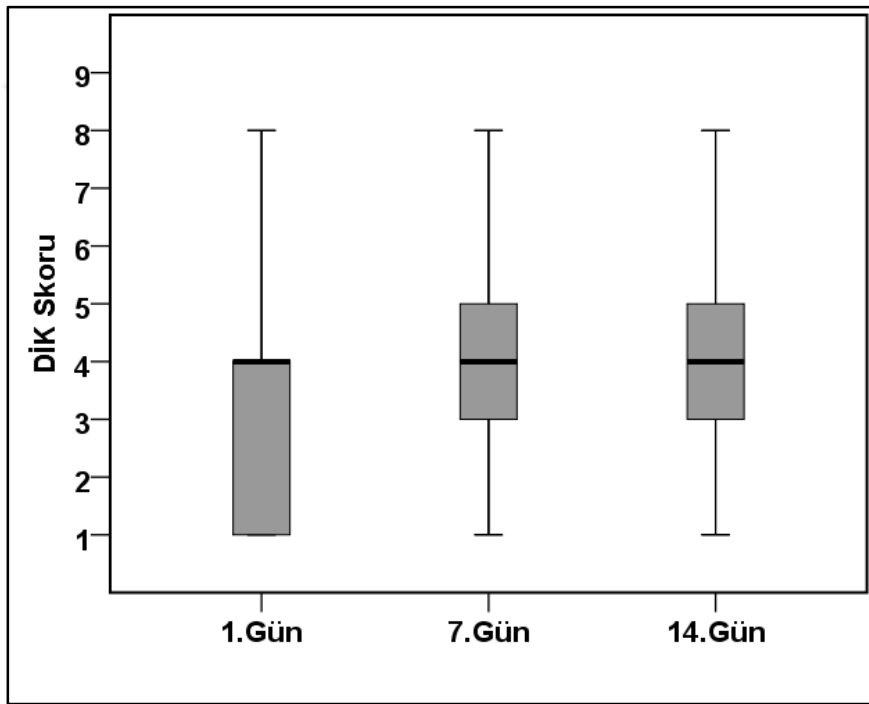
Tablo 4: Hastaların yoğun bakıma kabulündeki laboratuvar bulguları

	Ortanca	Minimum	Maksimum
Lökosit	8980,0	1270,0	39000,0
Lenfosit	650,0	100,0	18000,0
Nötrofil	7600,0	150,0	37000,0
Hemoglobin	12,5	5,8	44785,0
Htc	39,0	15,0	68,0
Trombosit	211000,0	12000,0	692000,0
PT	14,4	11,0	44,4
APTT	32,0	21,0	120,0
INR	1,10	0,8	4,4
D-dimer	780,0	70,0	81990,0
Fibrinojen	550,0	76,0	1131,0
Ferritin	594,0	14,0	16900,0
CRP	85,5	0,1	450,0
Prokalsitonin	19,0	10,0	100,0
Sedimentasyon	42,0	1,0	148,0
Kreatinin	0,9	0,2	8,0
Albümin	32,0	17,0	46,0
AST	32,0	2,0	15400,0
ALT	23,0	1,0	1452,0
LDH	428,0	60,0	5398,0
IL6	41,0	2,0	5000,0
Laktat	1,4	0	24,0

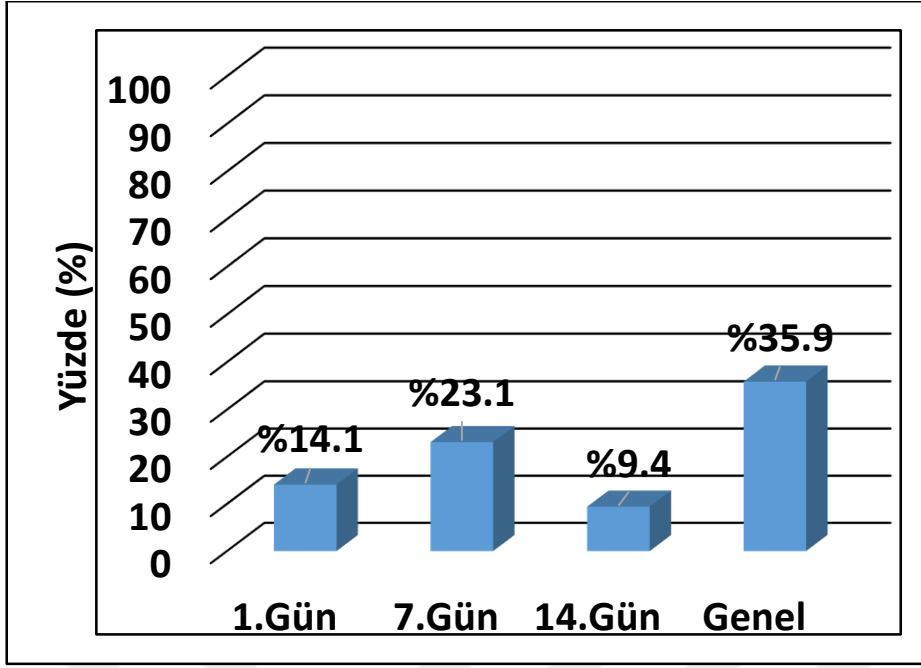
Htc: Hematokrit, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive protrombin zamanı, CRP: C rekatif protein,

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogeneaz

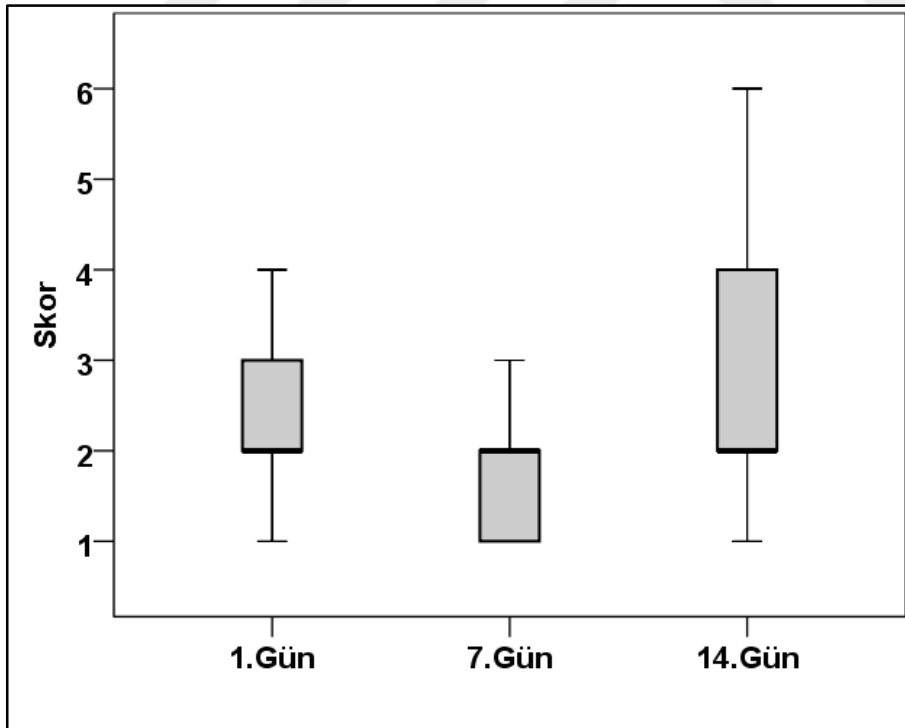
Hastaların yoğun bakımdaki DİK skoru 1. gün ortanca 4(1-8), 7.gün 4(1-9) ve 14. gün 4(1-9) idi (Şekil 1). DİK skoruna göre hastalarda koagülopati insidansı 1.gün %14,1, 7.gün %23,1 ve 14.gün %9,4 idi. Hastaların yoğun bakımdaki koagülopati insidansı %35,9 olarak saptandı (Şekil 2). Hastaların yoğun bakımdaki SIC Skoru 1. gün ortanca 2(1-6), 7.gün 2(1-4) ve 14. gün 2(1-6) idi (Şekil 3)



Şekil 1: 1,7 ve 14 günlerde Dissemine Intravascular Coagulopathy Score (DİK Skoru)



Şekil 2: 1,7 ve 14 günlerde koagülopati insidansı



Şekil 3: 1, 7 ve 14. Günlerde Sepsis Induced Coagulopathy Score (SIC Skoru)

Hastaların 1.gün DİK ve SIC skorları arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($R^2:0,434$, $p<0,001$). 7.gün DİK ve SIC skorları arasındaki korelasyon pozitif yönde, zayıf düzeyde ve anlamlı idi ($R^2:0,524$, $p<0,001$). 14.gün DİK ve SIC skorları arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı $R^2:0,686$, ($p<0,001$) (Tablo 5)

Tablo 5: DİK ve SIC skorları arasındaki korelasyon düzeyi

	Korelasyon Katsayısı	p
1. Gün	0,434	<0,001
7. Gün	0,524	<0,001
14. Gün	0,686	<0,001

SIC Skoru: Sepsis Induced Coagulopathy Score, DİK Skoru: Dissemine Intravascular Coagulopathy Score

Spearman Korelasyon Testi

Tablo 6’te yoğun bakıma kabuldeki laboratuvar değerlerinin koagülopati gelişen ve gelişmeyen hastalardaki karşılaştırılması görülmektedir. Lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, Htc, fibrinojen, prokalsitonin, sedimentasyon, AST ve ALT değerleri koagülopati olan ve olmayan hastalarda benzerdi ($p>0,005$). Trombosit sayısı ve albümin düzeyi koagülopati olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0,031$ ve $p<0,001$). PT, APTT ve INR koagülopati olan hastalarda anlamlı düzeyde uzamıştı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,007$ ve $p<0,001$). D-dimer, ferritin, CRP, Kreatini ve LDH düzeyleri koagülopati olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti($p>0,005$).

Tablo 6: Yoğun bakım yatışındaki laboratuvar sonuçlarının koagülopati olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılması

	Koagülopati						
	Yok			Var			
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Lökosit	8700,0	1500,0	26000,0	9900,0	1270,0	39000,0	0,102
Lenfosit	660,0	100,0	18000,0	610,0	100,0	6900,0	0,192
Nötrofil	7200,0	1100,0	24000,0	8290,0	150,0	37000,0	0,069
Hemoglobin	12,7	6,3	44785,0	12,0	5,8	44694,0	0,174
Htc	39	19	59	38	15	68	0,208
Trombosit	218000,0	47000,0	692000,0	189000,0	12000,0	598000,0	0,031
PT	14,0	11,0	44,4	16,0	12,0	44,4	<0,001
APTT	32,0	21,0	62,0	33,0	21,6	73,0	0,007
INR	1,02	,80	4,4	1,20	,90	4,4	<0,001
D-dimer	690,0	70,0	43810,0	1400,0	110,0	81990,0	<0,001
Fibrinojen	550,0	222,0	1131,0	550,0	76,0	942,0	0,199
Ferritin	512,0	14,0	12367,0	832,0	16,0	16900,0	<0,001
CRP	79,0	1,0	390,0	98,0	,1	412,0	0,005
Prokalsitonin	4	1	45	29	1	100,0	0,207
Sedimentasyon	41,0	2,0	148,0	43,0	1,0	140,0	0,838
Kreatinin	0,9	0,8	8,0	1,1	0,2	7,7	<0,001
Albümin	34,0	17,0	46,0	31,0	18,0	46,0	<0,001
AST	30,0	6,0	300,0	34,0	2,0	15400,0	0,343
ALT	22,0	1,0	263,0	23,0	2,0	1452,0	0,691
LDH	400,0	60,0	1256,0	482,0	163,0	5398,0	<0,001
Il6	33	2	5000	62	4	5000	0,008
Laktat	1,6	0	24,0	1	0	24	0,018

Htc: Hematokrit, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive protrombin zamanı, CRP: C reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenez
Mann Whitney U Test

Hastaların %35,9’unda koagülopati görüldü. Koagülopati görülme sıklığı 65 yaş ve üstünde %41,1 ve 65 yaş altında %28,6 idi. Koagülopati görülme oranı 65 yaş üstünde anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,025$). Kadınlarda koagülopati görüle oranı %32,9, erkeklerde ise %39,9 idi($p=0,198$). Koagülopati görülme oranı obez olan hastalarda %36,3, obez olmayanlarda %36,7 idi ($p=0,957$). HT, DM, KAH, KBY olan ve olmayan hastalarda koagülopati görülme oranları benzerdi ($p>0,005$). Sigara kullananlarda koagülopati görülme oranı %33,3, kullanmayanlarda ise %36,5 olarak saptandı ($p=0,875$) (Tablo 7).

Tablo 7: Demografik verilere göre koagülopati görülme oranlarının karşılaştırılması

Koagülopati			
Değişken	Var	Yok	p
Yaş			
<65 yıl	34 (%28,6)	85 (%71,4)	0,025
≥65 yıl	81 (%41,1)	116 (%58,9)	
Cinsiyet			
Kadın	52 (%32,9)	106 (%67,1)	0,198
Erkek	63 (%39,9)	95 (%60,1)	
Obezite			
Var	97 (%36,3)	170 (%63,7)	0,957
Yok	18 (%36,7)	31 (%63,3)	
HT			
Var	66 (%37,3)	111 (%62,7)	0,709
Yok	49 (%35,3)	90 (%64,7)	
DM			
Var	49 (%41,5)	69 (%58,5)	0,143
Yok	66 (%33,3)	132 (%66,7)	
KAH			
Var	24 (%37,5)	40 (%62,5)	0,837
Yok	91 (%36,1)	161 (%63,9)	
KBY			
Var	17 (%48,6)	18 (%51,4)	0,112
Yok	98 (%34,9)	183 (%65,1)	
Kanser/İmmünolojik hastalık			
Var	9 (%50,0)	9 (%50,0)	0,217
Yok	106 (%35,6)	192 (%64,4)	
Sigara Kullanımı			
Var	2 (%33,3)	4 (%66,7)	0,875
Yok	113 (%36,5)	197 (%63,5)	

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Korener arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Hastaların takibinde 181 hastada (%56,6) mortalite gerçekleşti. Mortalite yoğun bakım yatışının ortanca 9(0-68) gününde gerçekleşti. Koagülopati görülenlerde mortalite oranı %79,8, koagülopati görülmeyen hastalarda ise %42,4 idi. Mortalite, koagülopati görülen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı ($p<0,001$) (Tablo 8). Mortalite koagülopati görülen hastalarda yoğun bakım yatışının ortanca 11 (0-46) gününde, koagülopati görülmeyen hastalarda ise ortanca 8(0-68) gününde gerçekleşti. Mortalite gerçekleşme süreleri (Tablo 9) koagülopati gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzerdi ($p=0,354$).

Tablo 8: Koagülopati görülme durumuna göre mortalite oranları

Koagülopati	Mortalite (%)	P
Var	%79,8	<0,001
Yok	%42,4	

Tablo 9: Koagülopati görülme durumuna göre mortalitenin gerçekleştiği yoğun bakım yatış günü

Koagülopati	Mortalitenin gerçekleştiği yoğun bakım yatış günü	P
Var	11 (0-46)	0,354
Yok	8(0-68)	

Yoğun bakıma kabulde **D-dimer** artışı olmayanlarda mortalite oranı %40,6, ılımlı artış olanlarda %59,9, yüksek düzeyde artış olanlarda %64,4 idi ve aradaki fark anlamlıydı (p=0,016). **PT uzaması** <3 sn olanlarda mortalite oranı %52,5, 3-6 sn uzama olanlarda %78,8 ve >6 sn olanlarda %81,8 idi. PT deki uzama miktarı arttıkça mortalite oranı artış oldu ve en yüksek mortalite oranı 6 sn ve üzerinde PT uzaması görülenlerde idi (p=0,001). **Trombosit sayısındaki değişim** ile mortalitede anlamlı bir fark olmadı (p=0,279). **Fibrojen düzeyi** ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,384) (Tablo 10).

Tablo 10: Yoğun bakıma kabuldeki D-dimer, Pt, trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyindeki değişime göre mortalite oranları

1.gün görülme oranı (%)		Mortalite	
D-dimer artışı			
<500 (artış yok)	%31,3	%40,6	0,016
500-1000	%24,4	%59,0	
>1000	%44,1	%64,5	
PT Uzama			
<3 sn	%82,2	%52,5	0,001
3-6 sn	%10,6	%78,8	
>6 sn	%6,9	%81,8	
Trombosit sayısı			
<50.000	%1,9	%66,7	0,279
50.000-100.000	%5,9	%73,7	
>100.000	%92,2	%55,8	
Fibrinojen			
<100 mg/dl	%0,3	%100	0,384
≥100 mg/dl	%98,7	%56,9	

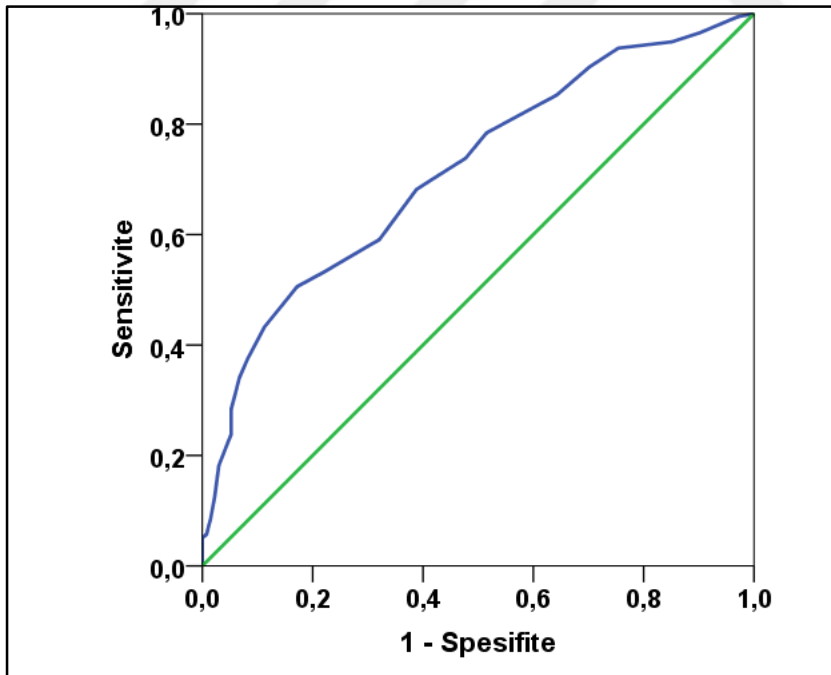
PT: Protrombin zamanı

Ki-kare testi

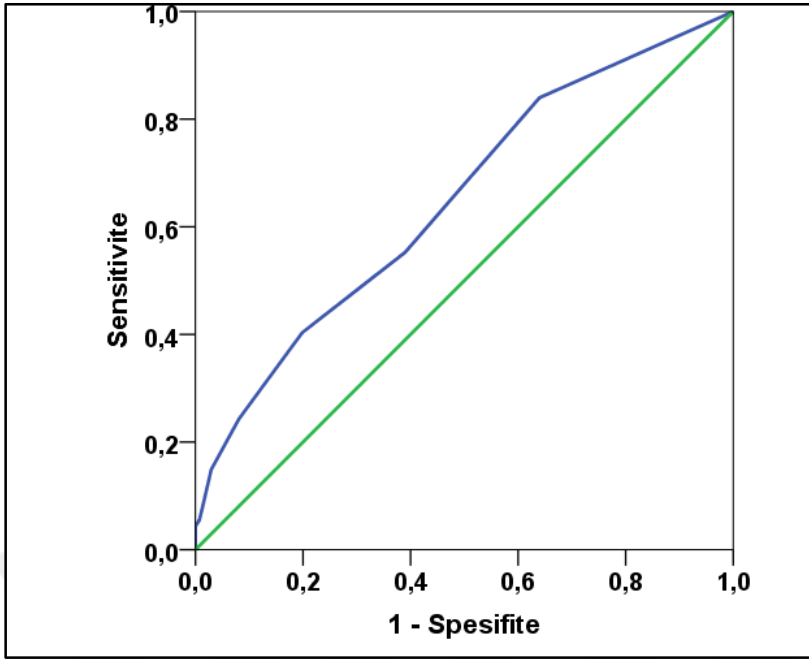
Tablo 11’de hastaların yoğun bakıma kabulünün 1,7 ve 14.günlerindeki SOFA ve APACHE-II dağılımı görülmektedir. (Şekil 4). 1. Gün APACHE-II skorunun mortaliteyi ön görmedeki prediktif değeri anlamlı idi (AUC:0,715 (0,659-0,772) $p<0,001$) (Şekil 4). 1. Gün SOFA skoru genel mortalitenin ön görülmesinde orta düzeyde anlamlı bir prediktif değere sahipti (AUC:0,648(0,587-0,708) $p<0,001$) (Şekil 5).

Tablo 11: Yoğun bakıma kabulünün 1,7 ve 14.günlerinde SOFA ve APACHE-II skorlarının dağılımı

	1.Gün	7.Gün	14.Gün
SOFA	2(1-10)	3(1-10)	3(1-10)
APECHE-II	11(2-30)	13(2-24)	13(2-24)



Şekil 4: APACHE-II skorunun mortaliteyi ön görmedeki prediktif değerine yönelik ROC eğrisi

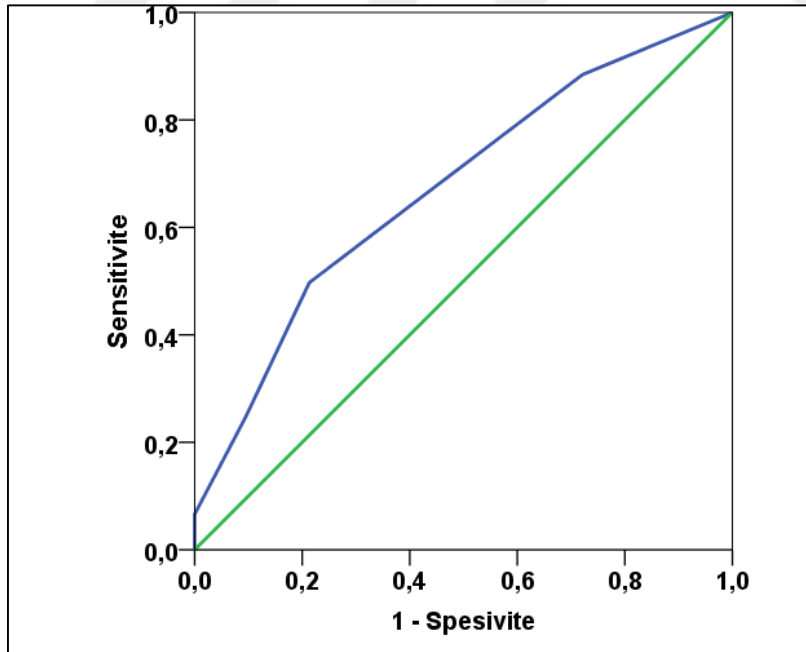


Şekil 5: SOFA skorunun mortaliteyi ön görmedeki prediktif değerine yönelik ROC eğrisi

Tablo 12’de DİK ve SIC Skorlarının 1,7 ve 14.gün değerlerinin mortaliteye göre dağılımı görülmektedir. Mortalite gerçekleşen hastalarda 1,7 ve 14.günlerdeki DİK skoru sağ kalan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Aynı şekilde ölen hastaların 1,7 ve 14.günlerde SIC skorları sağ kalan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Yoğun bakıma kabulün 1.günü hesaplanan SIC skoru mortaliteyi tahmin etmede orta düzeyde anlamlı bir prediktif değere sahipti (AUC:0,673(0,613-,0732) $p<0,001$) (Şekil 6).

Tablo 12: DİK ve SIC Skorlarının 1,7 ve 14.gün değerlerinin mortaliteye göre dağılımı

	Mortalite				p
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
1. Gün DİK Skoru	2,77	1,48	3,47	1,54	<0,001
7. Gün DİK Skoru	3,46	1,40	4,65	1,58	<0,001
14. Gün DİK Skoru	3,25	1,53	4,74	1,39	<0,001
1. Gün SIC Skoru	2,03	,89	2,71	1,13	<0,001
7. Gün SIC Skoru	1,47	,76	2,69	,95	<0,001
14. Gün SIC Skoru	2,29	1,17	3,26	1,31	<0,001



Şekil 6: SIC skorunun mortaliteyi ön görmedeki prediktif değerine yönelik ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda koagülopati insidansının %35,1 olduğu ve koagülopati gelişen hastaların mortalitelerinin yüksek olduğu ortaya konulmuştur.

Koronavirüs enfeksiyonlarında koagülopati geliştiğine dair bilgiler geçmişte yaşanan SARS ve MERS enfeksiyonlarına dayanmaktadır. Ancak bu iki salgında koagülopati COVID-19'da olduğu kadar belirgin olmamış ve dikkat çekmemiştir. On sekiz yıl önce gelişen SARS salgınında yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen veya ölen hastaların %11.4'ünde DİK geliştiği, buna karşılık, sepsisten ölüm oranının çok daha düşük olduğu ve insidansının 100 000'de 75 ile 300 arasında olduğu bildirilmiştir (111). 2012 yılında, ölüm oranı %35'in üzerinde olan ve ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olan MERS ile ilişkili yeni bir zoonotik CoV tanımlanmıştır. Bu klinik tabloda yüksek ölüm oranına rağmen, tromboz riskine ve tromboz insidansına yönelik sistematik bir değerlendirme yapılmamıştır (101). SARS hastalarında sadece 1 PE vakası ve 1 iskemik inme vakası bildirilmiştir (102). Yüz elli yedi SARS hastasından oluşan bir kohort çalışmasında, kardiyolipin antikorlarının varlığı veya yüksek D-dimer konsantrasyonları gibi venöz tromboz veya diğer pıhtılaşma anormalliklerine dair hiçbir kanıt bulamamıştır (103). Laboratuvar verilerinin bir analizinde, hastaların %55'inde görülen trombositopeni ve %63'ünde görülen aktive parsiyel tromboplastin süresinde uzama (aPTT; 40.1-68.1 saniye) haricindeki diğer pıhtılaşma parametreleri değişmeden kaldığı görülmüştür (62). Lee ve ark. 2003 yılında, %23.2'si yoğun bakıma alınan 138 SARS hastası ile yaptıkları çalışmalarında, yoğun bakıma alınan veya ölen hastalarda, yoğun bakıma alınmayan hastalara kıyasla D-dimer düzeylerinin yükseldiğini ve trombosit sayısının azaldığını göstermiştir (105). Laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda trombotik komplikasyon riskinin arttığını göstermektedir ancak, COVID-19 hastalarında trombozun kesin insidansı belirlenmemiştir. Salgının başlarında Çin'de COVID-19 hastalarının klinik seyrini araştıran büyük çalışmalar yapılmış olmasında rağmen, tromboz, PE veya arteriyel trombotik komplikasyonların varlığına dair bir kanıtlar bildirilmemiştir. Çin'deki 552 hastaneden 1099 COVID pozitif hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %46,6'ünde yüksek D-dimer düzeyleri saptanmıştır, fakat bunun trombotik risk üzerindeki etkisi daha fazla araştırılmamıştır (106). Değişen derecelerde hastalık şiddeti olan hastalar özellikle tromboz varlığı

açısından tarandığında, tromboz oranının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Xu ve ark. (117) tarafından yapılan ve 138 hastada trombotik risk (Padua tahmin skoru kullanılarak) ve kanama riskinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, çoğunlukla kritik durumdaki hastaların toplam %16,67'sinde trombotik olaylar açısından yüksek risk taşıdığı belirlendi. Bu hastaların %17.3'üne kılavuzda önerilen tromboprofilaksi kullanımına rağmen derin ven trombozu teşhisi konulduğu saptanmıştır. Bu hastalarda derin ven trombozu, hastaneye yatıştan 3 ila 18 gün sonra ultrasonla teşhis edilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen risk parametreleri, akut enfeksiyonlar (%100), kalp veya solunum yetmezliği (%39.9), sınırlı hareket kabiliyeti (%15.2) ve yaş (%12.3) olarak pünitesine yatırılması gereken COVID-19'lu 81 hasta tanımlandı ve bu hastalardaki derin ven trombozu insidansı belirlenmiştir (118). Tromboprofilaksinın uygulanmadığı 20 hastada (%25) alt ekstremitelerde DVT görülmüş ve bunların %40'ı ölmüştür. Bu hastalarda DVT'yi tahmin etmek için $>1.5 \mu\text{g/mL}$ D-dimer kullanımı %85 duyarlılık ve %88,5 özgüllük göstermiştir (118). COVID-19 hastalarında arteriyel tromboz varlığının bildirildiği ve 241 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %5.7'sinde akut serebrovasküler hastalık, bir hastada ek olarak alt ekstremitelerde bilateral ve iki parmakta iskemi görüldüğü bildirilmiştir (119).

COVID-19 hastalarında DİK Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) DİK skoru ve Sepsis Kaynaklı Koagülopati (SIC) skoru gibi çeşitli ölçekler kullanılarak teşhis edilmiştir (120,121). Bizim çalışmamızda bu iki skor 1,7 ve 14 günlerde hesaplanmıştır. İki skora sistemi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı. ölen hastalarda DİK ve SIC skoru 1,7 ve 14 günlerde anlamlı olarak daha yüksekti. DİK skoru ve SIC skoru yoğun bakıma kabulde mortalitenin ön görülmesinde orta düzeyde prediktif değere sahip bir parametre olarak bulundu. Koagülopatinin bir değerlendirme yöntemi olan ve hesaplaması oldukça kolay olan bu skorlamaların COVID-19 hastalarında mortalite tahminin yararlı olabileceği görülmektedir. Ancak prediktif değer orta düzeyde olması tek başına mortaliteyi ön görebilecek güçlü bir test olmadıklarını göstermektedir. Bununla birlikte koagülopati ile mortalite arasındaki ilişkinin ortaya konulmasında yararlı birer skora olarak değerlendirilebilir.

Çalışmalar, COVID-19 ile ilgili ölümlerde DİK'e benzer bir sendromun varlığını giderek daha fazla bildirmektedir (122). Bu durum, erken pıhtılaşma anormalliklerini teşhis edilmesini ve böylelikle DİK'e ilerlemeyi önlemek için zamanında terapötik müdahale yapılmamasını daha da önemli hale getirmektedir. Bu noktada DİK skora

sisteminin önemi ortaya çıkmaya çıkmaktadır. DİK skoru bir takım koagülasyon parametlerine bakılarak hastalardaki koagülopatiyi tespit etmek için kullanılan pratik bir skorlama sistemidir. COVID-19 ile ilişkili koagülopati, normal sepsis kaynaklı DİK'den farklı olduğundan, böyle bir skorun COVID-19 hastalarında DİK ile ilişkili mortaliteyi tahmin etmedeki rolü, hala cevaplanmamış olan son derece önemli bir araştırma sorusudur. COVID-19 hastalarında aşikâr olmayan DİK'nin saptanması, mortaliteyi önlemede önemli bir faktör olabilir. Anvar ve ark. (123) yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle ölen 154 hastanın %94.8'inde aşikâr olmayan DİK gözlenirken, hastaların yalnızca %5,2'si DİK'in açık kriterlerini karşılamıştır. Çalışmada erkeklerde ölüm oranının kadınlara göre 4,5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. D-dimer düzeyi, aşikâr olmayan DİK hastalarının %88,9'u ve aşikâr DİK hastalarının %100'ü dahil olmak üzere, hastaların %68,8'inde >250 ng/ml saptanmıştır. Aşikâr olmayan ve aşikâr DİK vakalarında protrombin zamanı (PT) sırasıyla 17,3 sn ve 24,4 sn ölçülmüştür. Trombotik olay ve kronik böbrek hastalığı, DİK'nin (sırasıyla $p < 0.0001$ ve 0.03) ana belirleyicileri olarak bulunmuştur, bunu diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (istatistiksel olarak anlamsız) izlemiştir (123). Deng ve ark. (124) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında %6,4 oranında aşikâr DİK görüldüğü, benzer şekilde Daniela ve ark. (125) çalışmasında ise aşikâr DİK görülme oranının %6,2 olduğu bildirilmiştir. Tang ve ark. (122) çalışmasında ise COVID-19 a bağlı ölen hastaların %71.4'ünde aşikâr DİK geliştiği bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %35,1'inde aşikâr DİK tablosu geliştiği görüldü. DİK gelişen hastalarda mortalite oranı %79,8, gelişmeyen hastalarda ise %42,4 idi ve mortalite aşikâr DİK tablosu görülen hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti. Çalışmamız literatürdeki çalışmalara benzer şekilde DİK tablosunun COVID-19 hastalarında, özellikle de kliniğin ağır seyrettiği hastalarda sık rastlanılan ve mortalite ile yakından ilişkili bir durum olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda farklı DİK insidanslarının bildirilmesinin temel sebebinin çalışılan hasta gruplarındaki farklılığın olduğu düşünülebilir. COVID-19 a bağlı hastaneye yatan hastaların incelediği çalışmalarda insidans daha düşük iken, yoğun bakım hastalarında daha yüksek insidanslar bildirilmiştir, ve en yüksek insidanslar ölen hastalarda yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.

COVID-19 hastalarında otopsi çalışmalarının sonuçları, pulmoner endotel hasarı ve mikrotromboz varlığını göstermektedir. Akut solunum dekompanseasyonu gelişen ve ölen COVID-19 ile enfekte 4 hastanın otopsisinden oluşan bir vaka serisinde, majör

pulmoner arterlerde tromboembolizm olmadığı, ancak periferik akciğer parankim bölümlerinde küçük trombüslerin mevcut olduğu gösterilmiştir (126). Ayrıca, mikroskobik bulgular, küçük damarların tromboembolizmler ve küçük trombüsler ile birlikte dağınık alveolar hasar alanlarını içerdiğini doğrulamıştır. Bu durum da küçük damarların mikrotrombozdan etkilenebileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada ölüm saatine yakın ölçülen D-dimer düzeyi, 4 hastanın sadece 2'sinde yüksek olarak saptanmıştır (126). Yirmi yedi otopsiden oluşan başka bir vaka serisinde, en yüksek konsantrasyonları solunum yollarında ve daha düşük konsantrasyonlarda böbrekler, karaciğer, kalp, beyin ve kanda bulunan SARS-CoV-2 çeşitli organların endotelial hücrelerinde tespit edilmiştir (127). Bu sonuçlar, SARS-CoV-2'nin endotelde genel bir inflamatuvar yanıtı yol açarak ölümcül organ yetmezliğine neden olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir postmortem analizde, yaygın endotelial inflamasyon bulguları olduğu saptanmıştır (128). Birçok COVID-19 hastasının neden sadece pnömoniden değil, aynı zamanda şiddetli mikrodolaşım bozuklukları, kompleman yollarının aktivasyonu ve ilgili bir prokoagülan durum nedeniyle çoklu organ yetmezliğinden öldüğü bu sonuçlarla açıklanabilir. Önceden var olan endotelial disfonksiyonu (yüksek tansiyon, kardiyovasküler hastalık veya diyabet) olan hastaların bu nedenle etkilenme olasılığı daha yüksektir. Çalışmamızda koagülopati insidansı üzerinde anlamlı farka sebep olan tek etken olarak “yaş” bulunmuştur. Altmış beş yaş üstü hastalarda koagülopati insidansı, daha küçük hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır. Yaşlanma ile birlikte endotelde hasarlanmaya sekonder değişiklikler bu sonuçlardan sorumlu olabilir. Ancak çalışmamızda cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği gibi endotel hasarı açısından risk faktörü oluşturan durumlar ile koagülopati görülme oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

COVID-19 pnömonisi olan hastalarda PE riski yüksektir ve yükselen D-dimer değeri tromboembolik olay tanısını kolaylaştırmaktadır. Chen ve ark. (129) tarafından yapılan bir çalışmada hastanede yatan 1008 hastadan bilgisayarlı tomografi ile pnömoni olduğu doğrulanmış, bu hastaların 25'ine pulmoner anjiyografi yapılmış ve %40'ında esas olarak pulmoner arterin küçük dallarında lokalize olan pulmoner emboli teşhis edilmiştir. PE'si olan hastaların ortalama D-dimer seviyelerinin (ortalama 11,07 µg/mL; IQR: 7,12-21,66), PE'si olmayan hastalardan (ortalama 2,44 µg/mL'ye (IQR: 1,68-8,34) daha yüksek olduğu görülmüştür (129). COVID-19 hastalığında hemostatik anormalliklerin sık görüldüğü ve özellikle ölen hastalarda D-dimer seviyelerinde belirgin

bir artış olduğu bildirilmiştir (130). Ancak mortalitenin ön görülmesinde D-dimer için prognostik bir değer veya optimal eşik değeri belirlenmiş değildir. Guan ve ark. (131). COVID-19 hastalığına bağlı ölen hastalarda D-dimer düzeylerinin (medyan, 2.12 µg/mL) hayatta kalanlara göre (medyan, 0.61 µg/mL) önemli düzeyde daha yüksek saptandığını bildirmişlerdir. Huang ve ark. (132) yaptığı çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında başvuruda ölçülen D-dimer düzeylerinin, yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yoğun bakıma kabulde hastaların % 31,3'ünde D-dimer artışı yokken %44,1'inde ciddi düzeyde D-dimer artışı olduğu saptandı. D-dimer artışının yüksek olduğu hastalarda mortalitenin diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Gerek bizim çalışmamız gerekse literatürdeki veriler koagülopatinin bir parçası olan D-dimer artışının COVID-19 hastalarında mortalite ilişkili bir faktör olduğunu göstermektedir.

Koagülopatinin bulgularından biri trombosit düşüklüğüdür. Çalışmamızda yoğun bakıma kabulde hastaların %92,2'sinde trombosit düzeyinin >100.000 olduğu saptandı. Yoğun bakım kabulündeki trombosit düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak COVID-19 pnömonisi olup ölen hastalarda trombosit sayılarının hayatta kalan hastalara göre daha düşük olduğunu gösteren birçok çalışmaya literatürde rastlamak mümkündür (133-135).

Çalışmamızda yoğun bakıma kabul sırasında fibrinojen düzeyleri hastaların sadece % 0,3 ünde 100 mg/dl'nin altında idi ve bu hastaların tamamında mortalite gerçekleşti. Ancak, mortalite ile fibrinojen düşüklüğü arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Benzer bir çalışmada, yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarından sağ kalan ve ölen hastaların fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmamıştır (133). Mucha ve ark. (19) çalışmasında COVID-19 hastalarında D-dimer seviyelerinde artış olmasına rağmen fibrinojen düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalarda profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanan hastalarda da tromboz oluşumu bildirilmiştir (136). Hollanda hastanesinden COVID-19 pnömonisi olan 184 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, yoğun bakıma kabul edilen COVID-19 hastalarında semptomatik akut PE, DVT, iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya sistemik arteriyel emboli ve tromboz insidansı araştırılmıştır (137). Hastaneler arasında farklılık gösterse ve dozlar zamanla artsa da, tüm hastalar en azından standart dozda DMAH tromboprofilaksisi almış ve hastaların %9,2'sine başvuru sırasında terapötik

antikoagölasyon uygulanmıştı. Sonuç olarak hiçbir hastada DİK gelişmemiş ancak hastaların çoğunluğunda PE (%81) görülmüştür, ayrıca 3 hastada trombotik inme meydana geldiği bildirilmiştir. Koagülopati ve global pıhtılaşma belirteçlerindeki değişiklikler ve aPTT ve PT'nin spontan uzaması, trombotik komplikasyonların bağımsız öngörücüleri olarak bulunmuştur (PT >3 saniye ve aPTT > 5 saniye; HR: 4,1; %95 GA: 1,9-9,1) (137). Anvar ve ark. (123) yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle ölen 154 hastanın %94,8'inde aşikar olmayan DİK gözlenirken, hastaların yalnızca %5,2'si DİK'in açık kriterlerini karşılamıştır (123). Çalışmada erkeklerde ölüm oranının kadınlara göre 4,5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. D-dimer düzeyi, aşikar olmayan DİK hastalarının %88,9'u ve aşikar DİK hastalarının %100'ü dahil olmak üzere, hastaların %68,8'inde >250 ng/ml saptanmıştır. Aşikar olmayan ve aşikar DİK vakalarında protrombin zamanı (PT) sırasıyla 17,3 sn ve 24,4 sn ölçülmüştür. Trombotik olay ve kronik böbrek hastalığı, DİK'nin (sırasıyla $p < 0.0001$ ve 0.03) ana belirleyicileri olarak bulunmuştur, bunu diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (istatistiksel olarak anlamsız) izlemiştir (123). Çin popülasyonu üzerine yapılan çalışmalar, COVID-19 hastalarında D-dimer düzeylerinin yükseldiğini, trombosit sayıları ve PT'nin ise genellikle normal olduğunu göstermiştir (138,139). Bizim çalışmamızda yoğun bakım yatışında hastaların %6,9'unda PT'nin 6 saniyeden daha fazla uzamış olduğu ve PT uzayan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu bağlamda sonuçlarımız literatür ile uyumlu görülmektedir.

Konak inflamatuvar reaksiyonu, pıhtılaşma sistemini ve konak savunma mekanizmalarını aktive eden proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakır ve bu da dissemine intravasküler pıhtılaşmaya yol açar. Aşırı inflamatuvar yanıttan kaynaklanan sitokin fırtınası da pıhtılaşma parametrelerinde ve D dimerinde artışa neden olur (140) Artan hastalık şiddeti, koagülopatiyi başlatmak için IL 6, IL-1beta, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerde artışa ve kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olarak konak savunma mekanizmasını geliştirir. Proinflamatuvar sitokinler, pıhtılaşma ve savunmada yer alan CRP, ferritin, fibrinojen ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarını (APR) aktive eder. Sistemik inflamatuvar belirteçler de artar (141). COVID 19 ile ilgili son çalışmalar, SARS COV 2'nin ciddi inflamasyona ve düzensiz pıhtılaşmaya neden olduğunu doğrulayan karşılaştırılabilir sonuçları da göstermektedir (142,143). Çalışmamızda inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olan CRP ve ferritin düzeyleri koagülopati olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek iken negatif bir akut faz reaktanı olan albümin düzeyi anlamlı olarak

daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar koagülopatide inflamasyonun rolü olduğu yönündeki bilgileri desteklemektedir.

COVID-19'a bağlı kritik hastalığı olan hastalarda %16 ile %78 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir (144-147). Grasseli ve ark. (148) çalışmasında yoğun bakımda yatan COVID-19 hastaları arasında %25 civarında bir mortalite oranı olduğu bildirmiştir. Serafim ve ark. (149) birkaç ülkede yoğun bakıma kabul edilen 65383 hasta ile yaptığı çalışmada mortalitenin %32 olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yoğun bakıma kabul edilen hastalarda genel mortalite oranı %56,6 olarak saptandı. Bu oran koagülopati gelişen hastalarda %79,8, koagülopati görülmeyen hastalarda ise %42,4 idi. Koagülopati mortalite için önemli bir risk faktörü olarak saptandı. DİK skoru ve SIC skoru ise yoğun bakım mortalitesinin ön görülmesinde orta düzeyde bir prediktif değere sahipti. Yoğun bakım yatışındaki APECHE-II skoru ve SOFA skoru da mortaliteyi ön görmede anlamlı birer prediktif parametre idi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda yoğun bakım kabulündeki trombosit düzeyi ve fibrinojen düşüklüğü ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği gibi endotel hasarı açısından risk faktörü oluşturan durumlar ile koagülopati görülme oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yoğun bakıma kabulde mortalitenin ön görülmesinde DİK skoru ve SIC skoru orta düzeyde prediktif değere sahip bir parametre olarak bulunmuş olup, COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda koagülopati insidansının %35,1 olduğu, koagülopatinin COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur. Laboratuvar bulgusu olarak koagülasyon parametreleri içerisinde en sık görülen bulgu D-dimer yüksekliğidir. D-dimer yüksekliği bu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bir parametre olarak bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet* 2020; 395: 1225–8.
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929– 36.
3. He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of medical virology*, 2020, 92(7), 719-725.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*. *IJID* 2020; 94: 91– 5.
5. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 531– 38.
6. 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. *The Lancet* 2020; 395: 507– 13.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239– 42.
8. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 420– 2.
9. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 2020, 180(7), 934-943.
10. Schnittler HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever—a vascular disease? *Thromb Haemost.* 2003; 89(6): 967- 972.
11. Paessler S, Walker DH. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Annu Rev Pathol.* 2013; 24(8): 411- 440.

12. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020.
13. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, et al. Expert recommendations for tracheal intubation in critically ill patients with novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *Chin Med Sci J.* 2020; 35(2): 105- 109.
14. ang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844- 847.
15. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089.
16. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F . Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1421.
17. Liu J, Zheng X, Tong Q et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 491– 4.
18. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 44– 8.
19. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 124– 7.
20. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 475– 81.
21. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2020; 12: 14.

22. Sun, T., & Guan, J. Novel coronavirus and the central nervous system. *European journal of neurology*, 2020, 27(9), 52.
23. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intens Care Med* 2020; 46: 579– 82.
24. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35: 1545– 9.
25. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Timsit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intens Care Med* 2020; 46: 579– 82.
26. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708- 1720.
27. ARDS Definition Task Force. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
28. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 01;318(6):1454-1462.
29. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032.
30. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*, 2020, 323(18), 1843-1844.
31. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim Guid. Geneva, Switzerland: World Health Organization site, 2020.
32. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177– 9.

33. Zhang W, Du R-H, Li B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect* 2020; 9: 386– 9.
34. Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfiq JA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 307– 8.
35. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2019; 2020: 200642.
36. Zhuang GH, Shen MW, Zeng LX et al. Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contacts of COVID-19 patients. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 485– 8.
37. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497- 506.
38. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488.
39. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. . Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 2020,46(5), 846-848.
40. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352– 71.
41. Kanne, J. P., Little, B. P., Chung, J. H., Elicker, B. M., Ketai, L. H. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology*,2020;296: 113–114.
42. Bernheim A, Mei X, Huang M et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID- 19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 200463.

43. Yi Huang S, Liu Y, Zhang Y, Chuyun Zheng Y, Zheng CZ, Min W, Ming Y, Mingjun H. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Research square.
44. Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The lancet*, 2020,395(10227), 912-920.
45. Singhal, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*,2020, 87(4), 281-286.
46. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14:72–3.
47. Zhou, D., Dai, S. M., & Tong, Q. (2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(7), 1667-1670.
48. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*, 2020,71(15), 732-739.,
49. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569–78.
50. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269–71.
51. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Liu, L. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*, 6(10), 1192-1198.

52. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–9. .
53. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8.
54. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4. .
55. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:10970–5.
56. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31:304–9.
57. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:583–91.
58. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., ... & Huang, C. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802-810.
59. Zeng JH, Liu Y-X, Yuan J, Wang F, Wu W, Li J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection*. 2020;1–5.
60. Bonow, R. O., Fonarow, G. C., O’Gara, P. T., & Yancy, C. W. (2020). Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA cardiology*, 5(7), 751-753.
61. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020:8475–81.

62. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 105954.
63. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 12. Geneva: WHO; 2020.
64. Interim guidelines for the clinical management of COVID-19 in adults. Australasian Society for Infectious Diseases Limited (ASID); 2020 20 March.
65. Solunum Yetmezliğinin Yönetimi, Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance (13 March 2020). Geneva: World Health Organization; 2020.
66. Falasca L, Agrati C, Petrosillo N, et al. Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: focus on cell death. *Cell Death Differ*. 2015; 22(8): 1250- 1259.
67. Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003; 326: 1358- 1362.
68. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128: 195- 204.
69. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2010478.
70. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1743.
71. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 (1).

72. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9.
73. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role D-dimer as predictive factors. *J ThrombThrombolysis* 2020;50(1);211-5.
74. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7): 1116- 1120.
75. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844- 847.
76. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, Chian. *Lancet.* 2020; 395: 497- 506.
77. Thachil J, Wada H, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5): 1023-1026.
78. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology.* 2005; 10(2): 101- 105.
79. Lippi G, Plebani M, Michael HB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 8981(20): 145- 148.
80. Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H. Z., Wei, L. Y., Chen, X., Li, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*,2020, 92(9), 1533-1541.
81. Yang M, Ng MHL, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology.* 2005; 10: 101- 105.

82. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 34(2): 1.
83. Yang M, Ng MH, Li CK, et al. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thromb Res*. 2008; 122(4): 473- 477.
84. Hui DS, Wong PC, Wang C. SARS: clinical features and diagnosis. *Respirology*. 2003; 8(Suppl): 20-24.
85. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1421- 1424.
86. 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; 191: 145–147.
87. Hanify JM, Dupree LH, Johnson DW, Ferreira JA. Failure of chemical thromboprophylaxis in critically ill medical and surgical patients with sepsis. *J Crit Care*. 2017; 37: 206- 210.
88. Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM. The pathogenesis of Ebola virus disease. *Annu Rev Pathol*. 2017; 12: 387- 418.
89. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *MBio*. 2013; 4(4): e00271- e313.
90. Zhao X, Nicholls JM, Chen YG. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem*. 2008; 283(6): 3272- 3280.
91. Kunz S. The role of the vascular endothelium in arenavirus haemorrhagic fevers. *Thromb Haemost*. 2009; 102(6): 1024- 1029.
92. Lukashevich IS, Maryankova R, Vladyko AS, et al. Lassa and Mopeia virus replication in human monocytes/macrophages and in endothelial cells: different effects on IL-8 and TNF-alpha gene expression. *J Med Virol*. 1999; 59(4): 552- 560.

93. To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004; 203(3): 740- 743.
94. Yang YH, Huang YH, Chuang YH, et al. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Virol.* 2005; 77(1): 1- 7.
95. McElroy AK, Akondy RS, Davis CW, et al. Human Ebola virus infection results in substantial immune activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(15): 4719- 4724.
96. Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy EM. Human fatal Zaire Ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4:e837.
97. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005; 9(6): 323- 330.
98. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020, 323(11), 1061-1069.
99. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Takuhiro K, Yoshikawa S, Sugimoto K. Pretreatment of sivelestat sodium hydrate improves the lung microcirculation and alveolar damage in lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation in hamsters. *Shock*. 2006; 26(1): 95-98.
100. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, Liu L. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020, 2020020407.
101. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-andcoagulopathy>. Erişim tarihi: 10.04.2022.
102. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.

103. <https://www.acc.org/latest-incardiology/articles/2020/04/17/14/42/thrombosis-andcoronavirus-disease-2019-covid-19-faqs-for-currentpractice>. Erişim tarihi: 10.04.2022.
104. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Rehberi (Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koag¼lopati Y¼netimi). Bilimsel Danışma Kurulu alışması, 1 Haziran 2020, Ankara.
105. Ünüvar, A. COVID-19 ve koag¼lopati. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi,2020, 3(S1), 53-62.
106. Cannegieter, S. C., & Klok, F. A. (2020). COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 4(4), 439.
107. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu alışması, T. C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020, Ankara.
108. Taylor F, Toh C, Hoots W, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86(5):1327-1330,
109. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16037.
110. Iba, T., Di Nisio, M., Levy, J. H., Kitamura, N., & Thachil, J. (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. BMJ open, 7(9), e017046.
111. Mayr, FB, Yende, S, Angus, DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence. 2014;5(1):4–11.
112. Ramadan, N, Shaib, H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a review. Germs. 2019;9(1):35–42.

113. Umapathi, T, Kor, AC, Venketasubramanian, N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*. 2004;251(10): 1227–1231.
114. Wong, RS, Wu, A, To, KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003;326(7403):1358–1362.
115. Lee, N, Hui, D, Wu, A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1986–1994.
116. Guan, WJ, Ni, ZY, Hu, Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720.
117. Xu, JF, Wang, L, Zhao, L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Research Square*. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
118. Cui, S, Chen, S, Li, X, Liu, S, Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–1424.
119. Zhang, Y, Xiao, M, Zhang, S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
120. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan. *Italy Thromb Res*. 2020;191:9–14.
121. Mazzaccaro D, Giacomazzi F, Giannetta M, Varriale A, Scaramuzza R, Modafferi A, et al. Non-overt coagulopathy in non-ICU Patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia. *J Clin Med*. 2020;9:1781.
122. N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia *J Thromb Haemostasis*, 2020; 18 (4);844-847.
123. Anwar, N., Tashfeen, S., Akhtar, F., Noor, A., Khan, S. A., & Omair, A. (2021). Can disseminated intravascular coagulation scores predict mortality in COVID-19 patients?. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(4), 596-604.

124. Y. Deng, W. Liu, K. Liu, Y.Y. Fang, J. Shang, L. Zhou, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study *Chin Med J*, 2020, 133 (11), 1261-1267.
125. Mazzaccaro, D., Giacomazzi, F., Giannetta, M., Varriale, A., Scaramuzzo, R., Modafferi, A., ... & Nano, G. (2020). Non-overt coagulopathy in non-ICU patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1781.
126. Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Li, G., Brown, J. Q., & Vander Heide, R. S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 681-686.
127. Puelles, V. G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M. T., Sperhake, J. P., Wong, M. N., Allweiss, L., ... & Huber, T. B. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 590-592.
128. Varga, Z, Flammer, AJ, Steiger, P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10324):1417–1418.
129. Chen, J, Wang, X, Zhang, S, et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Lancet*. 2020.
130. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844- 847.
131. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708–1720.
132. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497- 506.
133. Erol, A. T., Aşar, S., Bilgin, B. Ö., Çukurova, Z., & Sabaz, S. Risk factors for 28-day mortality among COVID-19 patients in an intensive care unit of a tertiary care center in Istanbul. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2021, 17(1), 100-107.

134. Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M. P., & Fini, M.. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets*, 2021, 31(5), 627-632.
135. Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18(6), 1469-1472.
136. Tang, YW, Schmitz, JE, Persing, DH, Stratton, CW. The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
137. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145-147.
138. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS et al (2020) China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382:1708–1720.
139. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C et al (2020) COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 189(6):1044–1049.
140. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM (2020) The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 84:106504.
141. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M (2020) The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 24(1):360. .
142. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18:844–847.
143. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U et al (2020) The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 18:1747–1751.
144. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

145. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Peng, Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020, 323(11), 1061-1069.
146. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., Shang, Y.. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8.
147. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Cao, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
148. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al., COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1345–1355.
149. Serafim RB, Po'voa P, Souza-Dantas V, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27:47–54.
150. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 786- 787.

EKLER

EK 1: ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad: Gökçen TERZİ

Doğum Tarihi: :

Doğum Yeri:

Medeni Durum:

İletişim Bilgileri Adres:

E-posta:

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Bilgileri

2016-2022: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği Asistan Doktor

2007-2015: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2006: Ankara Atatürk Lisesi

1995-2002: Ağa Ceylan İlköğretim Okulu

Mesleki Deneyim ve Ünvanlar

2015: Siverek Devlet Hastanesi Acil Servis Pratisyen Hekim

2016-2022: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği Asistan Doktor

EK 2: ETİK KURUL KARARI

ETİK KURULU KARAR FORMU

		Yoğun Bakım Ünitesindeki Covid-19 Tanılı Hastaların Koagül İnsidansı					
OKOL KODU		-					
Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
OTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐				
MİŞ GÖNÜLLÜ OLUR			Türkçe ☒ İngilizce ☐				
ORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐				
.OŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐				
Belge Adı	Açıklama						
	☐						
İTÇESİ	☒						
TERYEL TRANSFER	☐						
	☐						
M	☐						
J	☐						
LDİRİMLERİ	☐						
	☐						
021	Tarih: 22/12/2021						
eri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon KAYMAK, Uzm. Dr. Mert NAKİP, Uzm. Dr. Mehmet ÇAKIRCA, Prof. Dr. Ay a BAŞAR tarafından yapılması planlanan ve Dr. Gökçen TERZİ' nin Tez çalışması ındaki Covid-19 Tanılı Hastaların Koagülopati İnsidansı" isimli klinik araştırma baş ır araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak in ş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştiril nca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile kara							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ASİ	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uyg						
YADI:	Prof. Dr. Uğur KOÇER						
Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *	
Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Anestezi ve Reanimasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Radyoloji	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Halk Sağlığı	Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐