

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



Uzmanlık Tezi

COVID-19 İlişkili Koagülopati ve Klinik: Tek Merkez Deneyimi

Dr. Yavuz Burak Tor

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevgi Kalayoglu Beşışık

İSTANBUL

2021

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



Uzmanlık Tezi

COVID-19 İlişkili Koagülopati ve Klinik: Tek Merkez Deneyimi

Dr. Yavuz Burak Tor

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevgi Kalayoglu Beşışık

İSTANBUL

2021

Bu tez çalışması İstanbul Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından
onaylanmıştır.

Dosya Tarih ve Sayı: 21/05/2020-61756

ÖNSÖZ

Fakülte yıllarından beri hayalim İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları çatısı altında uzmanlık eğitimimi alabilmektir. Uzmanlık eğitimime başladığım günden bugüne, bu çatı altında tahayyül edemediğim derecede kazanımlarım oldu.

Manevi ve tıbbi desteğini bu süreçte hiçbir zaman benden esirgemeyen, ışıyla beni ve çalışma arkadaşlarımı daima aydınlatan, duruşu, disiplini ve bilgeliği ile benim için bir idol haline gelen değerli tez hocam Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşışık başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı ve tüm hocalarıma minnettarım.

Yardımlarıyla tez sürecime büyük katkıları olan sevgili Uz. Dr. Murat Özbalak ve Uz. Dr. Elif Aksoy'a, değerli uzmanlarıma, çalışma arkadaşlarıma ve İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları anabilim dalında beraber çalıştığım tüm hemşire ve personellere, bu günlere gelirken her zaman yanımda olan dostlarıma ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ailesinin bir ferdi olmaktan her daim gurur duyacağım. COVID-19 sürecinde aramızdan erken ayrılan Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu hocamızı rahmet ve saygıyla anıyor, COVID-19 ile ilgili tezimin insanlık ve bilime katkısı olmasını umuyorum.

Dr. Yavuz Burak Tor

Mayıs 2021, İstanbul

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
I. GİRİŞ.....	3
II. GENEL BİLGİLER.....	5
A. Tanım.....	5
B. Epidemiyoloji.....	5
C. Klinik Seyir.....	8
1. Akut Respiratuar Distres Sendromu.....	9
2. COVID-19 Seyrinde İnflamasyon.....	11
3. COVID-19 Seyrinde Koagülopati.....	13
a. Endotel Hasarı ve İnflamasyon.....	14
b. RAAS Aktivasyonu.....	17
c. Hipoksi.....	17
d. Staz.....	18
D. Tedavi Seçenekleri.....	19
1. Anti-viral Ajanlar ve İmmün Plazma.....	19
2. Antiagreganlar, Antikoagülan ve Trombolitik Tedavi.....	21
3. Anti-sitokin Ajanlar ve Kortikosteroidler.....	23
III. AMAÇLAR.....	26
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	26
A. Hastalar.....	26
B. Tanımlamalar.....	26
C. Tedavi Stratejileri.....	27
D. İstatistiksel Analiz.....	28
V. BULGULAR.....	28
A. Demografik Veriler, Başvuru Semptomları ve Hasta Özellikleri.....	30
B. Tek Değişkenli Analizler.....	30

1. Başvuru Laboratuar Bulguları ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki.....	30
2. Demografi Veri, Başlangıç Semptomları ve Komoborbiditelerin Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi.....	31
3. Başlangıç Laboratuar Bulgularının Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi.....	31
4. Pik Laboratuar Bulgularının Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi.....	32
5. Hastalık Şiddeti ve Tedavi Modaliteleri ile Koagülopatinin İlişkisi.....	32
C. Kanıtlanmış Koagülopatisi Olan Hastaların Klinik Özellikleri.....	33
D. YDP Gelişen Hastaların Özellikleri.....	33
E. Çok Değişkenli Analizler.....	34
1. Koagülopati Gelişiminin Tanı Parametrelerine İlişkin Çok Değişkenli Analizi.....	34
2. Koagülopati Gelişiminin Tanı ve Takip Parametrelerine İlişkin Çok Değişkenli Analizi.....	34
3. Yüksek Şüpheli Koagülopati Gelişiminin Tanı Parametrelerine İlişkin Çok Değişkenli Analizi.....	35
VI. TARTIŞMA.....	35
VII. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
VIII. KAYNAKLAR.....	58
EKLER.....	73
Ek - 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	73
Ek - 2: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu.....	76
ÖZGEÇMİŞ.....	77

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 : ARDS'nin Sınıflandırılması.....	9
Tablo 2 : Demografik Özellikler, Başlangıç Bulgu ve Semptomları.....	41
Tablo 3A-B : Başvuru Esnasında Laboratuar Bulgularının Medyan Değerleri (aralık) ve Laboratuar Bulgularının Hastalık Şiddeti ile İlişkisi.....	42-43
Tablo 4A-B : Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Demografik Özellikler, Komorbiditeler ve Hastalık Özellikleri Arasındaki İlişki.....	44-45
Tablo 5A-B : Başvuru Serum Biyobelirteçlerinin Koagülopati ve Yüksek Düzeyde Koagülopati ile İlişkisi.....	46-47
Tablo 6A-B : Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Pik İnflamatuvar Dönemdeki Serum Biyobelirteçlerinin İlişkisi.....	48-49
Tablo 7 : Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Tedavi Modaliteleri ve Hastalık Progresyonu Arasındaki İlişki.....	50
Tablo 8A-B : Trombotik Olay Geliştiren Hastaların Özellikleri.....	51-52
Tablo 9 : Yaygın Damariçi Pıhtılaşma Gelişen Hastaların Özellikleri.....	53
Tablo 10 : Koagülopati Gelişiminin, Tanı Değerlerine İlişkin Tek Değişkenli Analizde $p<0.05$ Olan Parametrelerin Dahil Edilmesi ile Yapılan Çok Değişkenli Analizi.....	54
Tablo 11A-B : Koagülopati Gelişiminin, Tanı ve Takip Değerlerine ve Diğer Takip Parametrelerine İlişkin Tek Değişkenli Analizlerde $p<0.05$ Olan Parametrelerin Dahil Edilmesi ile Yapılan Çok Değişkenli Analizi.....	55-56
Tablo 12 : Yüksek Şüpheli Koagülopati Gelişiminin, Tanı Değerlerine İlişkin Tek Değişkenli Analizlerde $p<0.05$ Olan Parametrelerin Dahil Edilmesi ile Yapılan Çok Değişkenli Analizi....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. COVID-19'un Epidemiyolojik Veriler ve Pandemi Sürecinin Kırılma Anları.....	7
Şekil 2. COVID-19 İlişki Koagülopati'nin Patogenezinde Rol Alan Temel Faktörler.....	14
Şekil 3. Kohorttaki Hastaların Dışlama ve Analize Dahil Edilme Verileri.....	29
Şekil 4. Çok Değişkenli Analiz Verilerine Göre Düzenlenen COVID-19 İlişkili Koagülopatide Tedavi Algoritması.....	38



KISALTMALAR

SARS - CoV	Ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü
MERS - CoV	Orta doğu solunum sendromu koronavirüsü
SARS - CoV - 2	Ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü – 2
COVID - 19	Koronavirüs hastalığı 2019
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
LDH	Laktat Dehidrogenaz
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
YDP	Yaygın damar içi pıhtılaşma
AECC	American-European Consensus Conference
PaO ₂	Parsiyel arterial oksijen basıncı
FiO ₂	Solunan oksijenin oranı
PEEP	Pozitif ekspiryum sonu basıncı
CPAP	Devamlı pozitif havayolu basıncı
BT	Bilgisayarlı tomografi
RT - PCR	Ters transkripsiyon – polimeraz zincir reaksiyonu
İMV	İnvaziv mekanik ventilasyon
NK	Natural Killer – Doğal Öldürücü
S proteini	Spike proteini
ACE2	Anjiotensin dönüştürücü enzim 2
TMPRSS 2	Transmembran serin proteaz 2
ssRNA	Tek iplikli RNA
dsRNA	Çift iplikli RNA
TLRs	Toll benzeri reseptörler
RLRs	RIG-I benzeri reseptörler
PRR	Patern tanıma reseptörleri
TNF-α	Tümör nekroz faktörü alfa
IL	İnterlökin
NLRP3	Pirin domaini içeren NOD benzeri reseptör 3

IFNAR	İnterferon reseptörleri
JAK1	Janus kinaz 1
Tyk2	Tirozin kinaz 2
STAT	Sinyal ileticisi transkripsiyon aktivatörü
IRF9	İnterferon regülatuar faktör 9
ISGs	İnterferon ile stimüle genler
NF-κB	Nükleer faktör kappa beta
NKRF	Nükleer faktör kappa beta baskılayıcı faktör
NO	Nitrik Oksit
RNase1	Ribonükleaz 1
vWF	Von willebrand faktör
RAAS	Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi
Ang I	Anjiotensin I
HIFs	Hipoksi ile uyarılan transkripsiyon faktörleri
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
COX-2	Siklooksijenaz – 2
VTE	Venöz tromboembolizm
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
ECMO	Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
hs-CRP	Yüksek duyarlı C-reaktif protein
DSS	Dakika solunum sayısı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KAH	Koroner arter hastalığı
ARB	Anjiotensin II reseptör blokörü
GGT	Gama-glutamil transferaz
SOFA	Sıralı organ yetersizliği değerlendirme
SIC	Sepsis ile indüklenmiş koagülopati
ME	Miyokard enfarktüsü
SVK	Santral venöz kateter
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz

ALP	Alkalen fosfataz
HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes mellitus
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
PT	Protrombin zamanı
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran
BAL	Bronkoalveoler lavaj



ÖZET

COVID-19 İlişkili Koagülopati ve Klinik: Tek Merkez Deneyimi

Amaçlar: COVID-19, seyrinde gelişebilen hiper-inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve koagülopati nedeniyle sıradışı bir antitedir. Pandemi bildiriminden hemen sonra hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında koagülopatinin prediktif faktörlerine ilişkin deneyimlerimizi sunmaktayız.

Hastalar ve Yöntemler: Mart ve Mayıs 2020 arasında hastanede yatan toplam 511 hasta geriye dönük olarak tarandı. Bunlardan 49'u, yüksek D-dimer seviyelerine neden olan eşlik eden durumlar nedeniyle dışlandı. Tedavi protokolü, hidroksiklorokin, azitromisin, favipiravir, düşük molekül ağırlıklı heparin, dipiridamol ve hiperinflamasyon durumunda anti-sitokin ajanları içermektedir. Hastaları sırasıyla kanıtlanmış koagülopati (makrovasküler trombozlu ve YDP'li hastaları tanımlamakta), yüksek şüpheli koagülopati (olası dissemine pulmoner mikrotrombozu temsil edmekte) ve koagülopatisi olmayan hastalar olmak üzere 3 grupta sınıflandırdık. Yüksek şüpheli koagülopati, ani D-dimer yükselmesine eşlik eden klinik kötüleşmeyi kapsamaktadır.

Bulgular: Kalan hastaların ortalama yaşı 56 ve erkek / kadın oranı 284 / 178 idi. Hastaların % 3,2'sinde kanıtlanmış koagülopati ve % 10,1'inde yüksek şüpheli koagülopati gelişmişti. Çok değişkenli analizde; DMAH uygulanmaması ($p = 0.002$, risk oranı: 5376.383), pik D-dimer'in > 15000 U/ml ($p = 0.013$, tehlike oranı: 1360.964) ve tepe SIC skorunun ≥ 4 olması ($p = 0.022$, risk oranı: 1270.538) koagülopati gelişimi ve başvuru LDH'sinin > 480 IU/L ($p = 0.022$, tehlike oranı: 91.948) ve başvuru ferritin düzeyinin > 1000 ng/ml ($p = 0.036$, risk faktörü: 0.010) olması yüksek şüpheli koagülopatinin gelişimi için anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli analizde $p < 0.1$ olan parametrelerin çok değişkenli analizinde, DMAH uygulanmaması ($p = 0.001$, risk faktörü: 34.565) yüksek şüpheli koagülopati gelişimi için de anlamlıydı. Ek olarak tüm YDP vakalarında gram negatif bakteriyel sepsis mevcuttu.

Sonuçlar: Çalışmamıza göre DMAH tedavisinin uygulanmaması, D-dimer'in > 15000 U/ml, SIC skorunun ≥ 4 , başvuru LDH'sinin > 480 IU/L, başvuru ferritininin > 1000 ng/ml olması COVID-19 ilişkili koagülopati için bağımsız risk faktörleridir. YDP COVID-19 temelinde gelişmiyor gibi görünmektedir.

ABSTRACT

COVID-19 Associated Coagulopathy and Clinical Features: A Single-Center Report

Objective: Covid-19 is a quaint entity with hyper-inflammation, endothelial dysfunction and coagulopathy that may occur in its course. We present our experience regarding coagulopathy predictive factors in hospitalized Covid-19 patients just after pandemic declaration.

Patients and Methods: A total of 511 hospitalized patients between March and May 2020 were retrospectively screened. 49 of them were excluded due to accompanying conditions resulting in high D-dimer levels. The treatment protocol includes hydroxychloroquine, azithromycin, favipiravir, low-molecular-weight heparin, dipyridamole and anti-cytokine agents on the hyper-inflammation phase. We stratified 3 groups, respectively proven coagulopathy (defines patients with macrovascular thrombosis and DIC), highly suspected coagulopathy (which represent possible disseminate pulmoner microthrombosis) and patients without coagulopathy. Highly suspected coagulopathy encompasses clinical deterioration with sudden D-dimer elevation.

Results: The median age of the remaining patients was 56 years with a male/female ratio of 284/178. Proven coagulopathy developed in 3.2% and highly suspected coagulopathy in 10.1% of patients. In the multivariate analysis; not receiving LMWH ($p = 0.002$, hazard ratio: 5376.383), peak D-dimer level above 15000 U/ml ($p = 0.013$, hazard ratio: 1360.964), peak SIC score ≥ 4 ($p = 0.022$, risk ratio: 1270.538) was found to be significant for the development of coagulopathy and initial LDH level > 480 IU / L ($p = 0.022$, hazard ratio: 91.948), initial ferritin level > 1000 ng / ml ($p = 0.036$, risk factor: 0.010) for the development of highly suspected coagulopathy. In multivariate analysis with parameters of $p < 0.1$ in univariate analysis, not receiving LMWH ($p = 0.001$, risk factor: 34.565) was also significant for the development of highly suspected coagulopathy. In addition all DIC cases had gram-negative bacterial sepsis.

Conclusion: According to our study, not receiving LMWH, D-dimer > 15000 U/ml, SIC score ≥ 4 , LDH > 480 IU/L, initial ferritin > 1000 ng/ml are independent risk factors for COVID-19 associated coagulopathy and DIC does not appear to develop on the basis of COVID-19.

I. GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde bir grup etyolojisi belirsiz pnömonili hasta ile başlayan salgın sürecinin, yeni bir tip koronavirüse bağlı olduğu anlaşılmış ve bu yeni koronavirüse SARS-CoV-2 (ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü – 2), sebep olduğu klinik tabloya COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) ismi verilmiştir. COVID-19, seyri esnasında gelişebilen ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu), hiper-inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve koagülopati nedeniyle sıradışı bir klinik antitedir (1, 2, 3).

Virusun hızlı yayılımı, kısa sürede salgının pandemiye dönüşmesi ve nispeten yüksek mortalite oranları, COVID-19 tedavisinde etkin ilaçlara ihtiyaç doğurmuştur. Spesifik anti-viral tedavi seçeneğinin olmaması, bilim insanlarını remdesivir, lopinavir / ritonavir, favipiravir gibi diğer anti-viral ilaçlar ve bu etkiye sahip olabilecek hidroksiklorokin, azitromisin gibi potansiyel diğer bazı ilaçları in vitro ve in vivo şartlarda SARS-CoV-2 üzerine etkilerini incelemeye itmiştir (4). COVID-19'un şiddeti değişkenlik göstermekle beraber, özellikle ağır hastalıkta hiper-inflamasyon ve koagülopati gelişiminin rolü kısa sürede anlaşılmıştır (5). COVID-19'un patogeneğinde IL-1B (İnterlökin-1 beta) ve IL-6'nın (İnterlökin-6) önemli rol oynadığının keşfi ile ilk etapta gözler anti-sitokin ilaçlara çevrilmiş ve koagülopatinin mikrotrombüs ve makrotrombotik komplikasyonlara sebep olması antikoagülan ilaçların faydası olabileceğini düşündürmüştür (2, 6). Antikoagülan seçenekler arasında anti-inflamatuvar ve endotel üzerine koruyucu etkisi nedeniyle düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH'lar) öne çıkmış ve sonrasında virüsün S proteininin (Spike proteini) heparine bağlanması ile potansiyel bir anti-viral etkiye sahip olabilecekleri de öne sürülmüştür (7).

Pandemi sürecinde salgının tüm dünyayı etkisi altına alması, birçok ülkenin sağlık sisteminin hasta sayılarının gerektirdiği sağlık hizmetini karşılayamayacak hale gelmesi, COVID-19'da ağır hastalığa gidişi predikte eden biyobelirteçlere olan ihtiyacı daha da artırmıştır. Bu sebeple birçok çalışma yapılmış ve mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, LDH (laktat dehidrojenaz), ferritin, hs-CRP (yüksek duyarlı C-reaktif protein), d-dimer gibi bazı parametrelerin klinik anlam ihtiva ettiği ortaya koyulmuştur (8). Koagülopatinin protrombotik etkisi, endotel disfonksiyonu ile ilişkisi ve klinik özellikleri de iyi bir şekilde analiz edilmiştir.

Ancak koagülopatinin tedavisi konusunda halen profilaktik anti-koagülasyon dışında bir konsensus mevcut olmadığı gibi, koagülopati gelişimini önceden predikte edebilmemizi sağlayacak parametreler konusunda bilgi eksikliği mevcuttur. Bu da koagülopati veya trombotik komplikasyonlar geliştikten sonra profilaktif anti-koagülasyonun ötesinde tedavilerin devreye girmesi gibi bir aksiyona yol açmaktadır. Ancak sitokin fırtınası ve koagülopati gelişmiş hastalardaki kanıt düzeyi yüksek ve deneysel tüm tedavilere rağmen yüksek mortalite oranları, bu hasta grubunun erken prediksiyonu ve pre-emptif olarak değerlendirilebilecek erken tedavi müdahalelerinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız ile yüksek hasta sayılı bir kohortun retrospektif analizi ile COVID-19 ilişkili koagülopatinin detaylı analizini yapmayı ve analimiz vasıtasıyla özellikle makrovasküler tromboz, YDP (yaygın damariçi pıhtılaşma) gelişen hastalar ile klinik olarak dissemine pulmoner mikrotrombüs geliştiği düşünülen hastaları mercek altına alarak, çok değişkenli analiz ile bu hasta gruplarında gelişmiş olan ağır koagülopatiyi predikte edebilecek biyobelirteçler ortaya koymayı hedefledik. Ek olarak anlamlı sonuçlar ortaya çıkması halinde anlamlı veriler ile desteklenmiş bir koagülopati tedavi algoritması ortaya koyabileceğimizi de düşünmekteydik.

II. GENEL BİLGİLER

A. Tanım

Coronaviridae ailesi tek zincirli, pozitif polariteli RNA genomu ihtiva eden, zarflı bir grup virüsü kapsamaktadır. Yarasalar, develer, palmiye misk kedileri, köpekler, fareler gibi birçok memeli hayvanlar koronavirüslerin rezervuarı olabilir (9). Bu grubun bir kısmı insanlar için patojenik özellik taşır ve çoğunlukla soğuk algınlığı benzeri hafif semptomlarla seyreden solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olur (9, 10). Ancak üç patojen koronavirüs bu genellemeye istisna oluşturarak ağır ve ölümlü sonuçlanabilen ağır alt solunum yolu ilişkili klinik tablolara yol açmıştır.

Bu patojenler 2002 yılında Çin’de ortaya çıkan SARS - CoV (ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü), 2012 yılında Suudi Arabistan’da ortaya çıkan MERS – CoV (orta doğu solunum sendromu koronavirüsü) ve Aralık 2019’da Çin’in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan SARS – CoV – 2’dir (ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü – 2) (11). İlk iki etken epidemik yayılım göstermişken SARS – CoV – 2’nin neden olduğu COVID-19 salgını Mart 2020 itibariyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak nitelendirilmiştir.

B. Epidemiyoloji

Aralık 2019’da, Çin’in Wuhan eyaletinde bir grup etyolojisi anlaşılamayan viral pnömoni hasta tespit edilmesiyle başlayan salgının, ilk küme hastaların epidemiyolojik olarak Huanan deniz ürünleri pazarı ile bağlantılı olduğu anlaşılmıştır. Bu pazarda deniz ürünleri dışında bir takım vahşi hayvanların da ticaretinin yapıldığının tespit edilmesi ve hastalardan elde edilen suşun filogenetik olarak özellikle bat-SL-CoVZC45 Beta-koronavirüsü olmak üzere, yarasalar SARS-benzeri Beta-koronavirüslere olan benzerliği, salgının kaynağı olarak bu pazarda satılan yarasaları işaret etmiştir (9, 12).

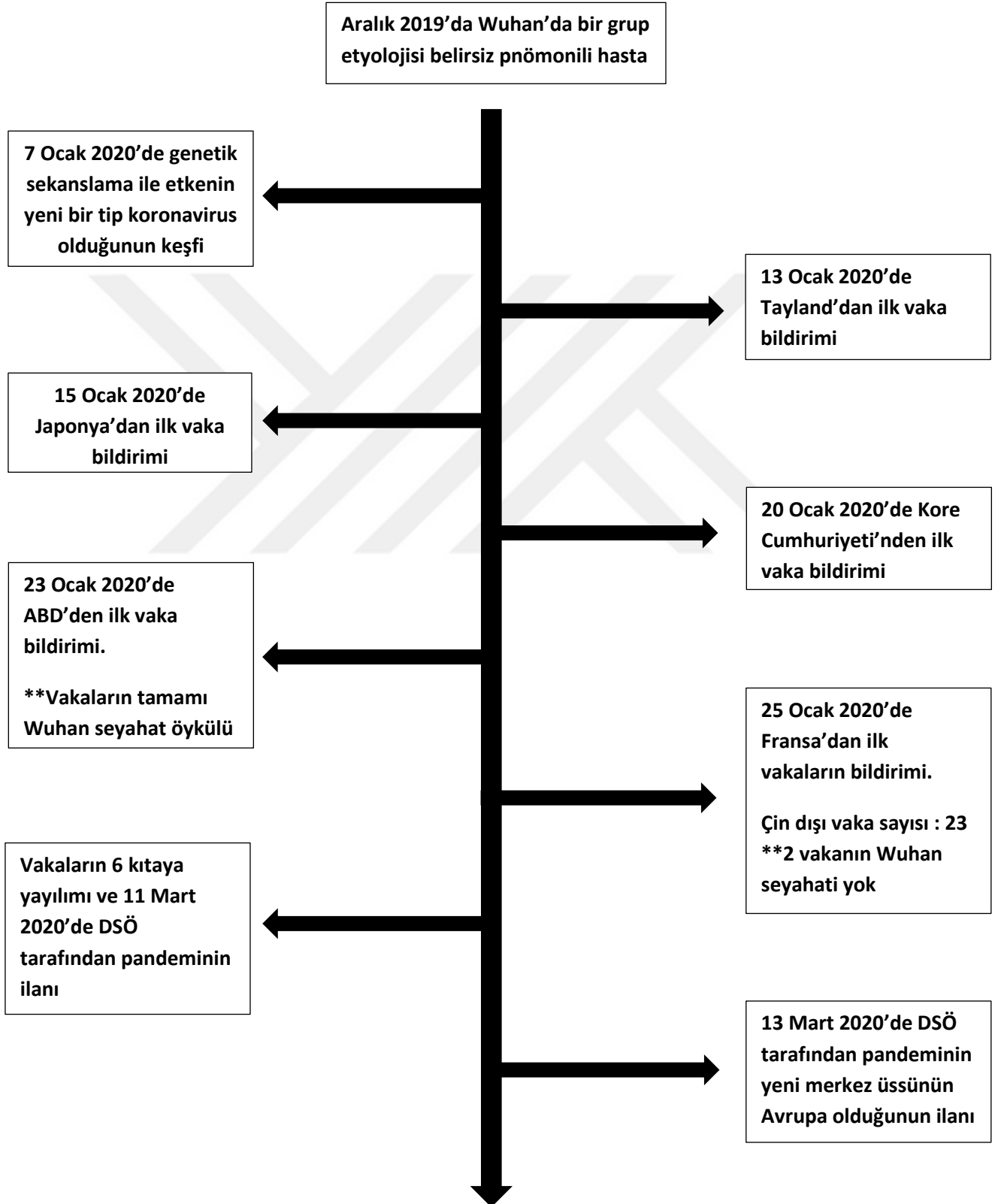
7 Ocak 2020’de izole edilen ve yeni bir tip koronavirüs olduğu tanımlanan etkenin genetik sekansı Çin tarafından spesifik tanı testlerini geliştirebilmeleri amacıyla diğer ülkelerle 12 Ocak 2020’de paylaşılmıştır. Ardından Tayland’dan, Japonya’dan ve Kore Cumhuriyeti’nden sırasıyla 13,15 ve 20 Ocak 2020 tarihlerinde ilk vakalar bildirilmiştir (13). DSÖ 23 Ocak 2020 bildirisinde

Amerika Birleşik Devletleri'nden ilk vakayı bildirmiş ancak Çin dışında ki az sayıda ki vakalarının hepsinin Wuhan seyahat öyküsü olduğunu belirtmiştir (14). 25 Ocak 2020 bildirisiyle Fransa'dan 3 vakanın da eklenmesiyle, 3 farklı kıtadan vaka bildirilmiş olup, Çin dışındaki vaka sayısı 23 olarak bildirilmiştir. Ancak bu vakalardan 2'sinin Wuhan seyahat öyküsünün olmadığı ve insandan insana bulaşın örnekleri olduğunun altı çizilmiştir (15).

29 Aralık 2019 ve 4 Ocak 2020 tarihleri arasında Wuhan'a seyahat etmiş olan ve salgının merkez noktası kabul edilen Huanan deniz ürünleri pazarında bulunmamış olmasına rağmen SARS – CoV – 2 ile enfekte olan 6 kişilik bir ailenin klinik, epidemiyolojik ve filogenetik incelemesini ve ailenin Shenzhen'e döndükten sonra Wuhan'a seyahat etmemiş olan başka bir aile üyesinin de enfekte olmasını konu olan çalışma ile virüsün yarasadan insana ve insandan insana bulaşının kanıtları bilimsel yöntemlerle ortaya konulmuştur (12).

Kısa süre içerisinde vaka sayılarındaki dramatik artış ve vakaların 6 kıtaya yayılmasıyla beraber DSÖ tarafından COVID-19 salgını, 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak nitelendirilmiştir (16). Çin'in sıkı tedbirlerle hastalığın yayılımını kontrol altına almasıyla ve İtalya'da salgının kontrolden çıkarak vaka sayılarının hızla artmasıyla DSÖ direktörü 13 Mart 2020 tarihinde pandeminin yeni Merkez üssünün Avrupa olduğunu belirtmiş ve bu görüş 14 Mart 2020 tarihli raporlarında yazılı olarak bildirilmiştir (17). Bu dönem COVID-19 pandemisinin önemli bir kırılma anı olarak nitelendirilmiş ve kısa süre içerisinde salgın tüm dünyayı etkisi altına almıştır. COVID-19'un ilk görüldüğü tarihten güncel epidemiyolojik verilerin ele alındığı bu kısmın yazım tarihine kadar geçen 17 aylık süreçte, salgının oluşturduğu global sağlık tehditi halen devam etmekte olup 29 Mart 2021 tarihli DSÖ raporunda, pandemi sürecinde doğrulanmış toplam COVID-19 vaka sayısı 126 697 603 ve COVID-19'a bağlı olduğu doğrulanmış toplam ölü sayısı 2 776 175 olarak bildirilmiştir (18).

Şekil 1. COVID-19'un Epidemiyolojik Verileri ve Pandemi Sürecinin Kırılma Anları



C. Klinik Seyir

COVID-19'un henüz pandemiye dönüşmediği, salgının ikinci ayı olan Ocak 2020 tarihinde, merkez üssündeki hastaları irdeleyen çalışmalar ve bu çalışmalar ile elde edilen klinik veriler tüm dünyanın ve özellikle sağlık çalışanlarının COVID-19 hakkında erkenden bilgi sahibi olmasını sağlamıştır. Bu çalışmalardan ikisinin bize sunduğu veriler; COVID-19'un yaygın semptomlarının ateş (en sık görülen semptom), miyalji, öksürük, nefes darlığı olduğu, hospitalize edilen hastalarda erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğu, hastaların çoğunda bilateral pnömoninin saptandığı, dikkat çeken laboratuvar bulgularının lenfopeni, c-reaktif protein, ferritin ve bazı proinflamatuvar sitokinlerde artış, LDH ve transaminaz seviyelerinde artış olduğu, özellikle yoğun bakım ünitesinde ki (YBÜ) hastalarda anlamlı seviyede D-dimer yüksekliği saptandığı yönündeydi. Bu iki çalışmanın irdelediği hasta gruplarında ARDS sıklığı %17-29, çalışmalardan birinde yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacı sıklığı %32, mortalite sıklığı %11-15 olarak bildirilmiştir. O zaman dahi hiperinflamatuvar durumu olan hastalar için sitokin fırtınası terimine atıfta bulunulmuştur (19, 20).

Takip eden haftalar içerisinde Wuhan'daki Tongji hastanesinde takip edilmiş olan 183 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada anormal koagülasyon parameterelerinin, özellikle artmış D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri olmak üzere, uzamış prothrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilerek COVID-19 ilişkili koagülopati terminolojisine atıfta bulunulmuştur (21). Her ne kadar COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda % 71.4, iyileşen hastalarda % 0.6 oranında YDP geliştiği özellikle belirtilse de, gelecekteki bazı çalışmalar ve mevcut çalışmamızın verilerinin de desteklediği üzere COVID-19 seyrinde görülen koagülopatinin klasik YDP tablosundan farklı olduğu daha sonrasında anlaşılmıştır (22).

Her ne kadar birçok kısıtlılıkları olsa ve sınırlı veriler sunsalar da; öncü çalışmalar COVID-19 seyrinde ağır hastalıktan ve mortaliteden temel olarak ARDS, hiperinflamasyon ve koagülopati tablolarının sorumlu olduğuna işaret etmiştir. Bu açıdan ihtiva ettikleri önem ve tıp literatürüne olan katkıları büyüktür. COVID-19 moleküler ve hücrel patogenezinin karmaşık nedeniyle, patogeneze ve klinik özelliklerin ayrıntıları bu üç alt başlık altında irdelenecektir.

1. Akut Respiratuar Distres Sendromu

Berlin tanımlamasına göre ARDS, bilinen bir klinik sebebe bağlı olarak yeni veya bir hafta içinde gelişmiş, tamamiyle kardiyak yetmezliğine bağlı olmadan, akciğer görüntülemesinde tamamiyle efüzyon, akciğer parankim kollapsı veya nodüllere bağlı olmayan bilateral opasitelerle karakterize; PaO₂/FiO₂ oranının oksijen desteği olmadan en azından 200'ün altında olduğu solunum yetmezliği tablosu olarak özetlenebilir. 1994'de AECC (American-European Consensus Conference) 'nin yayınladığı tanımlamada; PaO₂/FiO₂ oranı 200-300 arasında olan hastalar için kullanılan akut akciğer hasarı (Acute Lung Injury – ALI) terminolojisi, klinisyenlerin bu hasta grubunu ARDS'den ayrı bir grupmuş gibi görmeleri nedeniyle, Berlin tanımlamasından kaldırılmıştır (23).

Tablo 1 – ARDS'nin Sınıflandırılması

	Hafif	Orta	Ağır
PaO ₂ /FiO ₂	< 200 ≤ 300 - PEEP veya CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ile	< 100 ≤ 200 - PEEP veya CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ile	≤ 100 - PEEP veya CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ile

PaO₂ (partial pressure of arterial oxygen) : Parsiyel arterial oksijen basıncı
 FiO₂ (fraction of inspired oxygen) : Solunan oksijenin oranı
 PEEP (positive end-expiratory pressure) : Pozitif ekspiryum sonu basıncı
 CPAP (continuous positive airway pressure) : Devamlı pozitif havayolu basıncı

Yapılan radyolojik çalışmalara göre, COVID-19'un tipik bilgisayarlı tomografi (BT) bulgusunun diffüz veya alt zonların periferik, posterior alanlarına dağılım gösteren, sıklıkla yuvarlak morfolojide veya arnavut kaldırımı paterninde buzlu cam opasiteleri olduğu bilinmektedir. Ancak hastaların önemli bir kısmında BT'de spesifik bir dağılım göstermeyen opasiteler olabildiği bildirilmiştir. Hastalarının çoğunda semptom başlangıcından sonraki 2 günde BT bulgularının negatif olduğu, BT pozitif prediktif değerinin yüksek ancak negatif prediktif değerinin görece düşük olduğu göz önüne alındığında, özellikle hastalığın erken evresinde BT'nin

tarama testi olarak değerli olmayabileceği de belirtilmiştir (24). Çin’de yapılan, COVID-19’da BT ve RT- PCR (Ters transkripsiyon – polimeraz zincir reaksiyonu) testinin korelasyonunu irdeleyen 1014 vakalık bir çalışmanın verilerine göre, 1014 hastanın 601’inde (%59) RT - PCR testi pozitif saptanmışken; 888 hastanın (%88) pozitif Toraks BT bulgusu olduğu görülmüştür (25). Bunun yanı sıra bir diğer çalışmada, BT görüntülerindeki anormal akciğer bulguları ile 15 asemptomatik vakanın farkına varıldığı bildirilmiştir (26). Bu veriler göz önüne alındığında COVID-19 hastalığı seyrinde hastaların büyük bir çoğunluğunda SARS-CoV-2’ye bağlı pnömonik infiltrasyon geliştiği, hatta asemptomatik COVID-19 seyrinde bile pnömoni gelişebildiği görülmektedir. Asıl soru ve sorun bu kadar ciddi sıklıkta pnömoninin geliştiği bir hastalıkta, pnömonisi olan hastaların ne kadarlık bir kısmında ARDS gelişeceği ve bunun nasıl öngörüleceği olmuştur.

Salgının başlangıcındaki 1 aylık süreçte hastaneye başvuran ve COVID-19 pnömonisi olduğu doğrulanan 201 vakanın dahil edildiği, Wuhan’dan bildirilen bir çalışmaya göre; hastaların % 41.8’inde ARDS gelişmiş ve ARDS gelişen hastaların % 52.4’ü ölmüştür (27). ARDS gelişmiş hastaların yüksek mortalite oranı için bir kıyaslamada bulunacak olunursa; 4966 çalışmanın incelendiği ve 89 çalışmanın dahil edildiği ARDS’de mortalitenin incelendiği bir derlemede de; ARDS’ye bağlı genel mortalite oranı % 44.3 olarak bulunmuştur (28). Hastalarda ARDS gelişme sıklığı ise sonrasında yapılan ve 17 çalışmanın verilerinin dahil edildiği bir literatür taramasının sunduğu verilere kıyasla, ortalamadan daha yüksektir. Bu literatür taramasının verilerine göre, hastaneye yatırılmış olan COVID-19 hastalarında ortalama ARDS gelişme sıklığı yaklaşık olarak % 33, yoğun bakım gerekliliği % 26, İMV (invaziv mekanik ventilasyon) sıklığı % 16 ve mortalite sıklığı % 16 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarında ortalama genel mortalite insidansı % 40 iken, İMV uygulanan hastalarda ortalama mortalite insidansı % 59 olarak bulunmuştur. Ayrıca COVID-19 ilişkili ARDS’de ortalama mortalite oranı % 45 iken, ölen COVID-19’lu hastalarda ARDS insidansının % 90 olduğu bildirilmiştir (29).

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde COVID-19 klinik seyrinde, mortalite ile ilişkisi olan parametrelerde ARDS’nin en önemli kilit noktalardan biri olduğu anlaşılmaktadır. Bu aşamada, sırada ki soru şudur. COVID-19 hastalarını ARDS’ye götüren süreç ve bu sürecin patogenezi nedir?

Virüslerin konak hücrelerine giriş yaptıktan sonra hücre sitoplazmasındaki serbest viral genomlar, doğal anti-viral etkiye sahip olan tip-1 ve tip-3 interferonun ve ayrıca bağışıklık hücrelerinin enfekte dokuya yönelmesini sağlayan pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır. Temel anlamda doğal immüitenin başlattığı ve adaptif immün sistemin sonrasında dahil olduğu bu süreçte amaç, konak hücrelerinden virüs klirensinin sağlanmasıdır. Ancak akciğer parankiminin immün hücrelerle infiltre olmasıyla ve dahası nötrofil, NK (Natural Killer), CD 8+ T hücrelerinin yaptığı gibi bazı bağışıklık hücrelerinin virüs ile enfekte olmuş ve virüs antijenlerini eksprese eden hücreleri lizise uğratmasıyla doku hasarı oluşmaktadır (1). Bu hasarın şiddeti patojen ve konak immünitesinde ki birçok farklı faktör ile değişebilir. Birçok farklı etyolojiye sahip olmakla beraber ARDS, bu doku hasarı ve disfonksiyonunun akciğer parankiminde ağır derece görülmesinin klinik yansımadır.

COVID-19’da ve ARDS gelişiminde immün cevabın ve inflamasyonun oynadığı rol ve ayrıntıları bir sonraki ilgili alt başlıkta bahsedilecektir.

2. COVID-19 Seyrinde İnflamasyon

SARS-CoV-2’nin konak hücre girişine ve ilgili reseptöre bağlanmasını sağlayan kısmı spike (S) proteinidir ve S proteini reseptör bağlayıcı domaini ile ilgili reseptörü olan ACE2’ye (Anjiotensin dönüştürücü enzim 2) bağlanır (30). Bu enzim solunum yollarında, hedef hücrelerinde ve tip 2 pnömositler dahil alveoler epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunmaktadır. TMPRSS 2 (Transmembran serin proteaz 2) bu virüsün ACE2 aracılığı ile hücre girişini aktifleştirmektedir. Tip 2 pnömositlerin ACE2 ve TMPRSS 2 ifade etmesi nedeniyle SARS-CoV-2’nin öncelikli olarak bu hücreleri enfekte ettiği görünmektedir (31, 32). Ayrıca, akciğerin tip II alveolar hücreleri dışında, özofagus epitel hücrelerinde, enterositlerde, miyokardiyal hücrelerde, böbrekde, mesane ürotelyal hücrelerinde, testiste ve birçok dokuda ACE2 ekspresyonu olduğu bilinmektedir (33).

Koronavirüslerin hücreye girişinden sonra endozom içinde ki ssRNA (tek iplikli RNA) ve dsRNA’lar (çift iplikli RNA) TLR3 ve TLR7 gibi bazı TLR’ler (Toll benzeri reseptörler),

sitoplazmaya salınan RNA ise RLR'ler (RIG-I benzeri reseptörler) aracılığı ile tanınır (34). Bu PRR'ler (patern tanıma reseptörleri) sinyalizasyon kaskadları aracılığı ile DNA ekspresyonlarını sağlayarak Tip I/III interferon ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlar (35). Bu proinflamatuvar sitokinlerin içerisinde TNF-a (Tümör nekroz faktörü alfa), IL-1, IL-6, IL-18'in ve ayrıca CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL16 gibi kemokinlerin olduğu bilinmektedir (34, 35, 36).

Bu yolak ve DNA ekspresyonları sonucu sentezlenen öncü sitokinlerin aktifleştirilmesinde inflamazom rol almaktadır. SARS-CoV'a ait ORF3a proteini ve reaktif oksijen türleri, öncesinde kriyoprin olarak bilinen NLRP3 (pirin domaini içeren NOD benzeri reseptör 3) tarafından tanınarak inflamazom aktifleşir. İnflamazomun aktifleşmesi ile pro-kaspaz-1 aktive kaspaz-1'ye dönüştürülür. Aktive kaspaz-1 ise pro-IL-1B ve pro-IL-18 gibi bazı öncü sitokinleri aktif formları olan IL1-B ve IL-18 gibi aktif formlarına dönüştürür. Aktifleşen sitokinler hücrelerden salınarak inflamatuvar reaksiyonu başlatır (35, 37).

İnterferonlar endojen güçlü anti-viral moleküller olup, sentezlendikten sonra komşu hücreleri uyarırlar. Komşu hücrelerdeki IFNAR (interferon reseptörleri) aracılığı ile JAK1 (Janus kinaz 1) ve Tyk2'ye (tirozin kinaz 2) bağlanırlar. Bu bağlanma ile STAT'lar (sinyal ileticisi transkripsiyon aktivatörü) aktifleşir. STAT1, STAT2 ve IRF9 (İnterferon regülatuar faktör 9)'un aktifleşmesi ile oluşan kompleks genomda ilgili lokusa bağlanır ve yüzlerce anti-viral etkisi olan ISGs (interferon ile uyarılan genler) uyarılmış olur (34). Ancak JAK-STAT yolağının hematopoez regülasyonu, çeşitli IL ve kemokinlerin gen ifadesi için sinyal iletimi gibi birçok farklı fonksiyonu olduğu unutulmamalıdır (38, 39). Bu yolağın sitokin üretimindeki fonksiyonları nedeniyle ruksolitinib, barisitinib gibi JAK intibitörleri de COVID-19 tedavisinde potansiyel olarak ilgi görmüştür.

Bir uçta asemptomatik enfeksiyonu olan hastalar ve diğer uçta ölümcül sitokin sendromu geliştiren hastalar olduğunu düşünürsek, niçin inflamasyon şiddetinin bu derece değişkenlik gösterebildiğine dair bildiklerimiz patogeneze noktasında bildiklerimiz kadar zengin değildir. Yine de bu konuda yapılmış güncel çalışmalar mevcuttur. Farklı şiddette 50 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmaya göre, bozulmuş interferon I cevabı, şiddetli hastalıkla, persistan viral yük

ve abartılı inflamatuvar cevapla ilişkilidir (40). İnterferon cevabının genetik olarak farklılık gösterebilecek olması yanı sıra, koronavirüslerin bazı proteinleri ile IFN cevabını baskılayabileceği bilinmektedir. SARS-CoV'un ORF3b, ORF6 ve N proteinlerinin, IRF3 ve NF- κ B (nükleer faktör kappa beta) üzerinden tip I IFN sentez ve sinyalizasyonunu inhibe edebildiği ve bir nevi interferon antagonisti oldukları gösterilmiştir (41). SARS-CoV ile enfekte farelerle yapılan bir çalışmada, erken IFN cevabında veya hiç IFN cevabı olmadığı durumda hafif, ancak geçmiş IFN cevabında ağır hastalık ve letal pnömoni geliştiği gösterilmiştir (42). Bu veri ağır hastalığın interferon cevabının şiddetindense, zamanlaması ve regülasyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. İnterferon cevabının azalmasının ve zamanlamasının yanı sıra, SARS-CoV-2'nin NSP9 ve NSP10 isimli proteinleri aracılığı ile bir NF- κ B baskılayıcısı olan NKRF (Nükleer faktör kappa beta baskılayıcı faktör) ile etkileşime girerek COVID-19'da gözlemlenen IL-8 / IL-6 aracılı nötrofil kemotaksisini ve aşırı enflamatuvar yanıtı tetkikleyebileceği bildirilmiştir (43).

Bu verilerin tamamı göz önünde bulundurulduğunda, SARS-CoV-2'nin immün sistemden bazı kaçış mekanizmalarının olması yanı sıra, azalmış antiviral ve artmış pro-inflamatuvar cevaba sebep olarak sitokin fırtınasını yol açtığı düşünülmektedir (36). Doğal immünite hakkındaki bildiklerimiz ve güncel çalışmalar ile oluşturulmuş olan, bir kısmı SARS-CoV-2'ye dair yapılan çalışmalarla kanıtlanmış verilere dayanmakla beraber bazı noktalarda SARS-CoV, MERS-CoV ve diğer viral enfeksiyonların patogeneizlerinden öğrenilmiş verilerle de desteklenen bu mekanizmalar patogeneiz hakkında güncel bilinenlerdir.

3. COVID-19 Seyrinde Koagülopati

COVID-19 ilişkili koagülopati, temel olarak endotel hasarı ve inflamasyon zemininde gelişen; çoğunlukla pulmoner mikro ve makro-trombozla seyreden, daha geri planda sistemik venöz ve arteriyel trombozların da görülebildiği SARS-CoV-2'ye özgü bir immünotrombotik koagülopati tablosu olarak tanımlanabilir (44, 45, 46, 47). Şu ana kadar elde edilen veriler ile bu trombotik koagülopati tablosuna zemin oluşturan faktörler aşağıda şematize edilmiş olup, patogenezin karmaşıklığı sebebiyle alt başlıklar halinde irdelenecektir.

Şekil 2. COVID-19 İlişki Koagülopati'nin Patogenezinde Rol Alan Temel Faktörler



a. Endotel Hasarı ve İnflamasyon

Endotel hücreleri ihtiva ettikleri ve salgıladıkları birçok molekül ile trombüs formasyonunun oluşmasını engeller. Üzerinde bulundurdıkları glikokaliks tabakası, aktive trombositlerden salınan adenoazin difosfatı katalize eden CD39 gibi ektonükleotidazlara sahip olmaları, prostasiklin I2 ve prostaglandin E2 gibi potent trombosit antagonistleri ve trombosit aktivasyonu/adezyonunu inhibe eden NO'yu (nitrik oksit) salgılamaları, RNase1 (ribonükleaz 1) enzimleri aracılığı ile hücre dışı pro-koagülan RNA'yı parçalamaları endotel hücrelerinin temel anti-trombotik etkileridir (48).

Endotel membranına bağlı proteoglikanlar, glikozaminoglikan zincirleri, glikoproteinler ve yapışkan plazma proteinlerinin oluşturduğu glikokaliks tabakası, vasküler permeabilite ve mikrovaskülerin tonusun kontrolü, mikrovasküler trombozun önlenmesi, lökosit adezyonunun regülasyonu gibi görevlere sahip olup, vasküler homeostazi korumakla görevlidir (49). Trombozu engelleyici etkileri negatif yüklü olmalarının yanı sıra, antitrombin III ve doku faktörü yolağı inhibitörleri gibi bazı moleküller için bağlanma bölgeleri içermesiyle ilişkili olabilir (50). Hiyaluronik asit glikokaliksin bir komponenti olup, kritik COVID-19 hastalarında başvuru kan hiyaluronik asit seviyesinin, ciddi ve hafif hastalık grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (51).

Son dekatlarda kardiyovasker sistem ve endotelin inflamasyon ile ilişkisine çokça dikkat çekilmektedir. Hipertansiyon ve artmış endotelyal mekanik gerilmenin, monosit farklılaşmasını ve aktivasyonu, IL-1B, IL-6, TNF-a gibi bazı sitokinlerin salınımında artış ve STAT3'ün aktivasyonu ile ilişkili olduğunu, kalp yetmezliği ve inflamasyon arasında kısır döngü olarak nitelendirilebilecek güçlü bir ilişki olduğu ve birbirlerini güçlendirdiklerini bildiren çalışmalar mevcuttur (52, 53). Ayrıca anti-IL-1 β monoklonal antikoru olan kanakinumab'ın CANTOS (Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) isimli randomize kontrollü çalışmasında, tedavi ile hs-CRP kontrasyonu 2 mg/L altına düşen hastalarda major kardiyovasküler olaylarda % 25, kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalitede % 31 azalma olduğu bildirilmiştir (54). Bu ve benzeri çalışmalar endotel ve inflamasyon arasındaki sıkı ilişkiyi göz önüne sermektedir. Ayrıca endotel hasarının inflamasyona yol açtığı ve inflamasyonun başarılı supresyonunun endoteli koruduğu ve trombotik komplikasyonları azalttığı şeklinde değerlendirilebilir.

SARS-CoV patogenezi ve ACE2 reseptörünün vücutta dağılımının ve 15 farklı organ biyopsisinin incelendiği bir çalışmada, ACE2'nin incelenen tüm dokularda küçük ve büyük, arteriyel ve venöz damarların endotelinde ve ayrıca arteriyel düz kas hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (47). Ayrıca 2'si post-mortem incelenmiş olan, 3 farklı COVID-19 hastasının biyopsi materyallerinin değerlendirildiği bir çalışmada damar endotelinde viral inkülüzyon yapıları, bununla ilişkili inflamatuvar hücre birikimi, apoptotik cisimler, akciğerde lenfositik endotelit patolojik olarak gösterilmiştir. Bulgular endotel hücresinde doğrudan viral enfeksiyonu

ve yaygın endotelial inflamasyonun kanıtı olarak değerlendirilmiştir (55). Bir diğer çalışmada, COVID-19 ve influenzaya bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölen hastalarda; diffüz alveolar hasar ve perivasküler T hücre infiltrasyonu, ek olarak COVID-19 nedeniyle ölmüş hastalarda intrasellüler virüs ve bozulmuş membranlarla ilişkili ciddi endotelial hasar, akciğer damarlarında tromboz ve mikroanjiopati saptanmıştır. Ayrıca alveolar kapiller mikrotrombozun COVID-19 hastalarında influenza hastalarına kıyasla 9 kat, anjiogenez bulgularının 2.7 kat daha sık tespit edildiği bildirilmiştir (56). Endotel hücrelerinin SARS-CoV-2 enfekte olması, onları doğal ve adaptif immünitinin hedefi haline getirmektedir. NK hücreler, sitotoksik T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin, kompleman sisteminin enfekte endotel hücrelerine saldırarak bu hücrelerde nekroz ve apoptoza sebep olması kaçınılmazdır (57, 58, 59). İmmün sistemin endotel hücrelerini hasara uğratmasıyla, endotel bütünlüğü bozulur. Endotel altı hücre dışı doku açığa çıkar. Bu dokuda bulunan ve trombosit reseptörlerine sahip kollajen, vWF (Von Willebrand faktör), laminin, fibronektin ve thrombospondin gibi bazı adeziv makromolüller aracılığı ile primer hemostaz başlar ve trombüs oluşur (60).

Bir çalışmada 48 YBÜ, 20 YBÜ dışı hospitalize COVID-19 hastası ve 13 asemptomik kontrol hastasında endotelyopati irdelenmiş; YBÜ hastalarında trombosit aktivasyon ve endotel hücre markerlarının (vWF antijen, vWF aktivitesi, F VIII aktivitesi) belirgin artmış olduğu ve VWF antijeni ve soluble trombomodulin seviyeleri ile mortalitenin önemli ölçüde korele olduğu saptanmıştır (3). Ayrıca IL-1'in doku faktörünün ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir ve COVID-19'da görülen hiperinflamasyonunun endotel hücreleri, makrofajlar ve nötrofillerde aktif doku faktörü ekspresyonunu artırarak pıhtılaşma faktörlerini aktive edeceği düşünülmektedir (61, 62).

Özet olarak mevcut veriler SARS-CoV-2'nin endoteli enfekte ettiği, endotel hasarına ve inflamasyona yol açtığını göstermektedir. Sonuç olarak gelişecek endotel disfonksiyonu, endotelin anti-trombotik fonksiyonlarının kaybı, endotel ve glikokaliks'in bütünlüğünün bozulması, COVID-19'da ki mikrotrombozların patogenetik mekanizmaları olarak görünmektedir.

b. RAAS (Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi) Aktivasyonu

ACE2 bir karboksimonopeptidaz olup RAAS'da önemli görevlere sahiptir. ACE2 Ang I'i (anjiotensin I), inaktif formu olan Ang 1-9'a ve Ang II'yi Ang 1-7'ye dönüştürür. ACE ve diğer bazı peptidazlar da Ang 1-9'ı Ang 1-7'ye dönüştürebilir. Ang 1-7'nin Ang II'nin antagonisti benzeri görevleri olduğu bilinmektedir (63).

Ang 1-7'nin Mas reseptörü aracılığı ile etki gösterdiği, çoğunluğu hayvan deneylerinde olmak üzere, Ang II'nin etkilerini antagonize ederek kardiyak remodelingi ve fibrozisi azalttığı, endotelin-1 ile indüklenmiş inmede NO sentezini indükleyerek anti-inflamatuar ve serebroprotektif etki sağladığı, deneysel ARDS'de hücre infiltrasyonu, akut akciğer hasarının şiddetini ve fibrozisi azalttığı, oksijenizasyonu arttırdığı, vasküler düz kas hücrelerinde Ang II aracılı proliferasyon, migrasyon ve inflamasyonu engellediği gösterilmiştir (64, 65, 66, 67). Buna karşılık anjiotensin II'nin plazminojen aktivatör inhibitörü-1 eksikliği olan farelerde 2 hafta infüzyon şeklinde uygulanmasının arterioller trombüs oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir (68). Ayrıca COVID-19 hastalarının plazma anjiotensin II seviyesinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu, viral yük ve akciğer hasarı ile doğrusal ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (69).

SARS-CoV-2'nin hücreye girişi esnasında ACE2 resptöründe hücre içine alınması ve endotel hücrelerin uğradığı hasar sebebiyle ACE2 aktivitesi azalır. Anjiotensin II'nin Anjiotensin 1-7'ye dönüşümü azalır. Bu durum anjiotensin II'nin etkilerinin artması ve anjiotensin 1-7'nin etkilerinin azalmasıyla sonuçlanır (30, 70). Bu dengesizliğin COVID-19'da inflamasyon, mikrovasküler tromboz ve mononükleer hücrelerin aktivasyonu ve birikimini artırdığı düşünülmektedir (70, 71).

c. Hipoksi

Hipoksinin tek başına trombotik etkisi olduğu düşünülme de, HIFs (hipoksi ile uyarılan transkripsiyon faktörleri) aracılığı ile PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1), doku faktörü, doku faktörü yolu inhibitörü ve protein S üzerinden etki ederek direkt, TNF- α ve IL-1 üzerinden indirekt olarak pro-trombotik etkiler gösterdiği bilinmektedir (72).

Ancak farelerde yapılan bir deneysel çalışmada, hipoksinin mononükleer fagositleri aktive ederek ve doku faktörü ifade etmelerine sebep olarak tek başına fibrin depolanmasına sebep olabildiği de gösterilmiştir (73). Kronik hipoksi ile uyarılmış pulmoner hipertansiyonu olan sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, hipoksinin küçük pulmoner damarlarda trombosit adezyonuna sebep olduğu, COX-2 (siklooksijenaz – 2) inhibitörü ile pulmoner arter basıncında ve trombosit depolanmasında artış olduğu ve tromboksan A2 / prostaglandin endoperoksit reseptör antagonisti ifetroban ile bu bulguların azaldığı saptanmıştır (74).

Hipoksinin tek risk faktörü olarak değerlendirildiği ve diğer risk faktörlerinin elimine edildiği veya gruplar arası dengenin sağlanabildiği insan çalışmalarının yapılması pratikte zor olsa da; Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışma yüksek rakımda yaşayanlarda VTE (venöz tromboembolizm) sıklığı daha fazla saptanmış ve hipoksi VTE için bir risk faktörü olarak adlandırılmıştır (75).

Veriler göz önüne alınacak olursa; COVID-19 seyrinde hipoksinin trombotik komplikasyonlara katkıda bulunacağı kaygısıyla, erken profilaktik antikoagülasyon öneren görüşler mevcuttur (76).

d. Staz

Rudolf Virchow, tromboz gelişiminin kan akımı anormallliği, hiperkoagülabilite ve damar duvarının hasarı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (77). 1856’da ortaya koyulan bu görüş zaman içerisinde tıp literatüründe Virchow triadı olarak yaygın kabul görmüştür. Venöz trombozların stazın ve hipoksinin belirgin olduğu venöz valflerde başladığı düşünülmektedir (78). Akut bir medikal durum nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalar derin ven trombozu ve pulmoner embolizm açısından belirgin risk altındadır ve risk faktörü olan, kontraendike durumu olmayan hastalarda farmakolojik tromboprofilaksi uygulanması önerilmektedir (79). Uzamış immobilizasyon, akut enfeksiyon, inflamatuvar durumlar ve solunum yetmezliği bu riskler arasındadır (79, 80, 81). Ek hiçbir risk faktörü olmasa bile, hospitalize edilmiş COVID-19 hastalarının hemen hepsi en azından bu risk faktörlerine sahiptir ve dolayısı ile venöz tromboembolizm açısından yüksek risk altındadırlar.

D. Tedavi Seçenekleri

Pandemi süreci boyunca COVID-19 tedavisinde birçok farklı ajan denenmiştir. Ancak bu ajanların büyük bir çoğunluğunun yapılan çalışmalar ile etkisiz olduğu ortaya çıkmış veya faydaları ancak kanıt düzeyi düşük veriler ile desteklenebilmiştir. Bu bölümde COVID-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılmış ajanlar ile yapılmış çalışmalar değerlendirilmiştir.

1. Anti-viral Ajanlar ve İmmün Plazma

Mayıs 2021 itibariyle halen COVID-19'un tedavisinde kullanılan spesifik veya mortalite üzerine anlamlı fayda sağlayan bir anti-viral ajan bulunmamaktadır. Pandemi sürecinde bazı anti-viral ve anti-viral dışı ajanların in-vitro şartlarda SARS-CoV-2 üzerine inhibitör etkileri olduğu gösterilmiş ve bu ajanlar COVID-19 tedavi protokollerinde yer almıştır. Ancak birçok ajanın, in-vivo olarak anlamlı klinik fayda ve mortalite üzerine pozitif etki sağlamaması nedeniyle kullanımları terkedilmiştir.

Favipiravir

Favipiravir'in yüksek ilaç konsantrasyonunda in-vitro şartlarda SARS-CoV-2'ye karşı anti-viral etkinliği olduğu gösterilmiş ve diğer bazı ajanlarla kıyaslandığı kontrollü çalışmalar daha hızlı viral klirens, BT'de rölatif olarak anlamlı iyileşme, daha yüksek klinik iyileşme oranı gibi veriler sunmuştur (82). Ancak Favipiravir'in halen yüksek hasta sayılı, randomize, plasebo veya standart tedavi ile kontrollü çalışması mevcut değildir.

Hidroksiklorokin & Azitromisin

Pandeminin başlangıç döneminde hidroksiklorokin ve hidroksiklorokin + azitromisin kombinasyonu yaygın olarak COVID-19 tedavisinde kullanılmıştır. Ancak randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler COVID-19'da hidroksiklorokin veya hidroksiklorokin + azitromisin kombinasyonunun mortalite üzerine olumlu etkisinin olmadığına, aksine hidroksiklorokin +

azitromisin kombinasyonunun artmış mortaliteye sebep olduğuna dair veriler sunmuştur (83, 84, 85). Bu sebeple bu ilaçların COVID-19’da kullanımı terkedilmiştir.

Konvelesan plazma

Medyan semptom başlangıç süresinin 8 gün olduğu 333 ağır COVID-19 pnömonisi gelişmiş hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada, konvelesan plazma uygulaması klinik durum ve genel mortalitede plaseboya üstünlük sağlayamamıştır (86). Ancak COVID-19 semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 72 saatte yüksek titre konvelesan plazma verilen ileri yaşta 160 hastadan oluşan, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, erken dönemde yüksek titre konvelesan plazma uygulamasının COVID-19’a bağlı ağır solunum hastalığının gelişimini istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p = 0.03$, rölatif riskte %48 azalma) azalttığı gösterilmiştir (87).

Lopinavir – Ritonavir

Mayıs 2020’de yayınlanan, 199 ağır COVID-19 hastası üzerinde yapılan, randomize, standart tedavi ile kontrollü, açık etiketli bir çalışmada, Lopinavir – Ritonavir tedavisinin standart tedaviye ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (88).

Remdesivir

Kasım 2020’de son rapor olarak yayınlanan, hastanede yatarak tedavi gören 1062 COVID-19 hastasının dahil edildiği, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, medyan iyileşme süresinin Remdesivir kolunda 10 gün, Plasebo kolunda 15 gün olduğu saptanmış ve Remdesivir’in iyileşme zamanını kısaltmada istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.001$) plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 29 günlük mortalite oranı Remdesivir kolunda % 11.4, Plasebo kolunda % 15.2 saptanmıştır (Risk oranı: 0.73) (89). Hastanede yatarak tedavi gören 1033 COVID-19 hastasının dahil edildiği, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü Barisitinib + Remdesivir ve Plasebo + Remdesivir tedavilerinin kıyaslandığı çalışmada; Barisitinib +

Remdesivir kombinasyonunun sadece Remdesivir tedavisine kıyasla daha kısa iyileşme süresi ve daha hızlı klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (90).

2. Antiagreganlar, Antikoagülan ve Trombolitik Tedavi

COVID-19 ilişkili koagülopatinin tedavisinde, antikoagülan etkisine ek olarak kemokinler ve DAMPs ile etkileşime girererek anti-inflamatuvar etki göstermesi, endotel üzerine koruyucu etkileri ve S proteininin heparine bağlanmasının anti-viral etki sağlayabileceği görüşleri nedeniyle heparin ve deriveleri pandemi süreci boyunca en çok dikkati çeken ve kullanılan ajanlar olmuştur (7, 91, 92). Antiagreganların COVID-19 koagülopatisinde kullanımı ile ilgili çalışma sayısı ve veriler anti-koagülan ajanlarındaki kadar olmamakla beraber, hem mortalite üzerine faydaları olduklarını hem de mortalite üzerine etkisiz olduklarını öne süren bazı çalışmalar mevcuttur.

Antiagregan Ajanlar

Nisan 2020’de dipiridamol’ün COVID-19 ilişkili koagülopatide etkilerini inceleyen bir çalışmada, in vitro şartlarda dipiridamolün SARS–CoV-2 replikasyonunu suprese ettiği gösterilmiş, 31 COVID-19 hastasından oluşan seride dipiridamol tedavisinin anlamlı derecede azalmış D-dimer, artmış lenfosit ve platelet ve belirgin klinik iyileşme ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (93).

Viecca ve arkadaşları tirofiban, aspirin ve klopidoğrel’den oluşan yoğunlaştırılmış anti-platelet tedavi rejimi ile 5 hastalık bir vaka serisinde, COVID-19’a bağlı ciddi solunum yetmezliğinde ventilasyon/perfüzyon oranının iyileştiğine dair veriler sunmuştur (94). Sivaloganathan ve arkadaşları 60 hastalık bir grupta aspirin, klopidoğrel, warfarin, apiksaban, dabigatran, DMAH ve rivaroksaban’ın etkilerini incelemiş ve bu ajanların COVID-19 ilişkili koagülopatide mortalite üzerine anlamlı faydaları olmadığını öne sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmadaki örneklem boyutları çok kısıtlıdır (95). 9 çalışmadan 5970 hastanın verilerinin değerlendirildiği, Kasım 2020’de yapılmış ve 2021’de yayınlanmış bir meta-analizde anti-platelet ajanların kullanımının COVID-19’da mortalite üzerine faydası olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (96). Ancak 6’sı sadece aspirin 6’sı anti-platelet ajanların incelendiği 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, anti-platelet ajanların içinde sadece aspirinin mortalite üzerine olumlu faydası

olduğu sonucuna ulaşılmış ve bunun aspirinin anti-viral ve anti-inflamatuar etkilerinden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür (97). Hastanede yatarak tedavi gören 2785 COVID-19 hastasının irdelendiği bir çalışmada, 1624 hasta üzerinde orta doz ve profilaktik doz antikoagülasyonun, 1956 hastada aspirin tedavisinin etkileri kontrollü olarak analiz edilmiş, eğilim skoru eşleştirme (propensity score match) yöntemi ile benzer gruplar birbirleriyle karşılaştırılmış ve sonuç olarak orta doz antikoagülasyonun profilaktik antikoagülasyon'a, aspirin kullanımı aspirinsiz tedavi rejimine kıyasla daha düşük kümülatif hastanede ölüm insidansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (98).

Mevcut tüm veriler göz önüne alındığında, COVID-19 ilişkili koagülopatide aspirin veya diğer antiplatelet ajanların faydasından söz edebilmek için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Antikoagülan Ajanlar

Tang ve arkadaşlarının Mart 2020'de yayınlanan çalışmasına; 449 ağır COVID-19 hastası dahil edilmiş ve 99'una 7 gün veya daha uzun süre ile heparin (94 hasta: 40-60 mg/gün DMAH, 5 hasta 10.000-15.000 IU/gün anfraksiyone heparin) uygulanmıştır. Heparin kullanan ve kullanmayan grup arasında 28 günlük mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak SIC skoru (sepsis ile indüklenmiş koagülopati) ≥ 4 veya D-dimer $> 3.0 \mu\text{g/mL}$ olan hastaların analizinde, heparin alan hastalarda 28 günlük mortalite anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (6). 4297 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, erken başlanan antikoagülan profilaksinin (heparin veya DMAH) 30 günlük mortalitede % 27'lik bir azalma sağladığı ortaya konulmuştur (99). Martinelli ve arkadaşları, 278 hastalık bir kohortta standart doz profilaksi (40 mg/gün) ile yüksek doz enoksaparin profilaksisini kıyaslamış, 127 hastalık yüksek doz profilaksi grubunda, YBÜ'de takip edilen hastalara günde iki kez 1 mg/kg, yüksek yoğunluklu bakım servislerinde takip edilen hastalara günde iki kez 0.7 mg/kg, düşük yoğunluklu bakım servislerinde takip edilen hastalara günde bir kez 1 mg/kg enoksaparin uygulanmış ve yüksek doz enoksaparin uygulamasının standart profilaksiye göre mortalite ve klinik kötüleşmede % 60'lık, venöz tromboembolizmde % 50'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak yüksek doz enoksaparin uygulanan hastalarda % 3 oranında ölümcül olmayan major kanama görülmüştür (100). Ancak 562 hastanın dahil edildiği randomize bir klinik çalışmada enoksaparinin orta doz (günde bir kez

1 mg/kg) profilaksisi ile standart doz (40 mg/gün) profilaksisi arasında arteriyel veya venöz tromboz gelişimi, ECMO (Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu) ile tedavi, 30 günlük mortalite gibi parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır (101).

Trombolitik Tedavi

COVID-19'a bağlı diffüz pulmoner mikrotrombüsü olduğu düşünülen, çoğunlukla ağır ARDS hastalarından oluşan küçük vaka serilerinde trombolitik tedavinin PaO_2/FiO_2 oranında artış, oksijen ihtiyacında azalma ve klinik iyileşme sağladığı öne sürülmüştür (102, 103). Ancak hasta sayıları ve mevcut veriler trombolitik tedavi önerilmesi için çok kısıtlıdır. COVID-19 ve eşlik eden akut miyokardial enfarktüs veya akut iskemik inme durumunda, algoritmalara göre uygun hastalarda trombolitik tedavi önerilmektedir (104, 105).

Özet olarak COVID-19 ilişkili koagülopatide yaygın kabul görmüş yaklaşım, DMAH ile rutin profilaksi yapılması yönündedir. Ancak daha yüksek dozda uygulamalar konusunda konsensus mevcut değildir.

3. Anti-sitokin Ajanlar ve Kortikosteroidler

Deksametazon

Randomize, kontrollü ve açık etiketli RECOVERY çalışmasında, hastanede yatarak tedavi gören 2104 COVID-19 hastasına 10 güne kadar 6 mg/gün Deksametazon tedavisi verilmiş, bu hastalar standart tedavi alan 4321 hastayla karşılaştırılmış ve sonuç olarak oksijen tedavisi alan veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların 28 günlük mortalitesinde deksametazon tedavisi ile anlamlı düşüş saptanmıştır. Oksijen tedavisi almayan grupta, tedavi ilişkili olası bir zarara işaret edilmiştir (106). Daha önce COVID-19 hastalarına uygulanmasından kaygı duyulan kortikosteroidler, bu çalışmadan sonra kabul görmüş, oksijen tedavisine ihtiyaç duyan / akciğer hasarı ağır olan hastalarda rutin tedavi haline dönüşmüştür.

Anakinra

Rekombinant interlökin-1 reseptör antagonisti olan Anakinra COVID-19 ilişkili hiperinflamatuvar sendromun tedavisinde yoğun ilgi görmektedir. Mayıs 2020’de orta ve şiddetli ARDS gelişmiş olan ve serum CRP seviyesi ≥ 100 mg / L ve/veya ferritin seviyesi ≥ 900 ng / mL olan 52 COVID-19 hastasında anakinra tedavisi ile standart tedavinin sonuçlarını retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada; 21. Günde yüksek doz anakinranın standart tedaviye göre mortaliteyi azaltmış olduğu gösterilmiştir (107). O dönem yayınlanan başka bir çalışmada prospektif olarak seçilen 52 ağır COVID-19 hastasına anakinra tedavisi uygulanmış ve sonuçlar 44 ağır COVID-19 hastasından oluşan retrospektif kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada anakinra grubunda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölüm % 25 oranında gelişmiş ve bu oranın retrospektif kontrol grubunda % 73 olduğu saptanmıştır ($p < 0.0001$). Ek olarak anakinra tedavisinin etkisi çok değişkenli analizde de anlamlı bulunmuştur ($p = 0.0002$). Bu veriler anakinra tedavisinin ciddi COVID-19’da invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığını desteklemektedir (108). Ocak 2021’de Anakinra’nın hafif-orta COVID-19 pnömonisinde etkilerini inceleyen, çok merkezli, açık etiketli, randomize ve kontrollü çalışması olan CORIMUNO-ANA-1’nin sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre Anakinra tedavisi, hafif ve orta COVID-19 pnömonisi olan hastalarda, non-invaziv ventilasyon, mekanik ventilasyon veya mortalite üzerine etkisiz bulunmuştur (109). Şubat 2021’de yayınlanan, IL-1 inhibisyonu veya IL-6 inhibisyonu yapılan ve interlökin inhibisyonu yapılmayan, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg, serum CRP seviyesi ≥ 100 mg/L veya serum ferritin seviyesi ≥ 900 ng/mL olan 392 COVID-19 hastasının analiz edildiği bir retrospektif kohort çalışmasının çok değişkenli analizinde, IL-1 inhibisyonu ile azalmış mortalite arasında anlamlı bir ilişki ($p = 0.047$) bulunmuşken, IL-6 inhibisyonunun azalmış mortalite ile ilişkisi olmadığı ($p = 0.79$) saptanmıştır. IL-6 inhibisyonunun sadece belirgin serum CRP yüksekliği olan bir alt grupta etkili olduğu ve IL-1 ve IL-6 inhibisyonunun düşük LDH seviyeli hastalarda daha etkili olduğu notu düşülmüştür (110).

Anakinra’nın ağır COVID-19 hastalarında mortalite ve klinik iyileşme üzerine olan etkilerini daha net ortaya koyabilmek için prospektif, randomize ve kontrollü çalışma beklentisi mevcut olsa da, mevcut veriler Anakinranın COVID-19’un ağır formlarında faydalı olabileceğini desteklemektedir.

Tosilizumab

Ekim 2020’de yayınlanan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü BACC Bay Tocilizumab çalışmasında Tosilizumab’ın orta ağırlıkta COVID-19 hastalarında entübasyon veya ölüm gelişimini önlemede faydası olmadığı gösterilmiştir (111). Ayrıca aynı dönemde yayınlanan iki açık etiketli, randomize klinik çalışmanın birinde (RCT-TCZ-COVID-19) PaO₂/FiO₂ oranı 200-300 bandında olan COVID-19 hastalarında Tosilizumab’ın hastalık progresyonunda faydası olmadığı, diğerinde ise (CORIMUNO-TOCI-1) orta-ağır COVID-19 pnömonisi olan hastalarda tosilizumab’ın 14. Günde non-invaziv ventilasyon, mekanik ventilasyon ve ölüm riskini azalttığı ancak 28. günde mortalitede bir farklılık sağlayamadığı gösterilmiştir (112, 113). Aralık 2020’de yayınlanan, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda Tosilizumab’ın etkinliği ve güvenliğini inceleyen randomize, çift-kör, plasebo kontrollü EMPECTA faz 3 çalışmasında tosilizumab, mekanik ventilasyon veya ölümün birleşik sonucuna ilerleme olasılığını azaltmış, ancak sağkalımı iyileştirmemiştir (114). Ocak 2021’de yayınlanan ağır ve kritik COVID-19 hastalarının dahil edildiği bir diğer açık etiketli randomize klinik çalışmada, 15. Gün mekanik ventilasyon veya ölüm oranları tosilizumab alan grupta % 28’iken (n = 18 / 65) tosilizumab almayan grupta % 20 (n = 13 / 64) olarak saptanmıştır (p = 0. 32). Tosilizumab’ın standart tedaviye üstün olmadığı, hatta mortaliteyi artırabileceği belirtilmiştir ve bu sebeple çalışma erken sonlandırılmıştır (115). Son olarak Şubat 2021’de iki büyük çalışma yayınlanmıştır. 438 ağır COVID-19 pnömonisi olan hastada Tosilizumab’ın etkinliğinin analiz edildiği randomize, plasebo kontrollü CONVACTA faz 3 çalışmasında, 28. günde tosilizumab tedavisinin anlamlı olarak daha iyi klinik durum veya azalmış mortalite sağlamadığı gösterilmiştir (116). Son olarak kritik derecede hastalığa sahip 903 COVID-19 hastasında IL-6 antagonistlerinin (Tosilizumab ve Sarilumab) etkinliğini inceleyen randomize, kontrollü klinik REMAP-CAP çalışmasında, Tosilizumab ve Sarilumab’ın hem çalışmanın birincil sonucunu (solunumsal veya kardiyovasküler organ desteği olmayan gün sayısı) hem de mortaliteyi iyileştirdiği gösterilmiştir (117).

Mevcut veriler göz önünde bulundurulduğunda randomize, kontrollü klinik çalışmaların çok büyük çoğunluğu COVID-19’da Tosilizumab tedavisinin faydası olmadığı yönünde veriler sunmaktadır.

III. AMAÇLAR

Retrospektif kohort çalışmamız ile mortalite oranı nispeten daha yüksek olan, COVID-19 ilişkili koagülopati nedeniyle makrovasküler tromboz, yaygın damariçi pıhtılaşma ve dissemine pulmoner mikrotrombüs gelişmiş hastaların detaylı olarak analiz edilmesi, ayrıca bu klinik tabloların gelişmesini predikte edebilecek parametrelerin tespiti ve bu parametreler doğrultusunda antikoagülan tedavi için bir algoritma oluşturmayı amaçladık.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

A. Hastalar

Çalışma için Mart ve Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanede yatarak tedavi gören tüm COVID-19 hastaları değerlendirilmiştir. Hastaneye yatan COVID-19 hastaları orta, şiddetli veya kritik derecede şiddetli hastalığa sahipti. RT-PCR testi negatif olan ancak klinik, laboratuvar ve toraks BT bulguları COVID-19 ile uyumlu olan hastalar da değerlendirmeye alınmıştır. Tüm tıbbi ve demografik veriler geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik veri sisteminden elde edilmiştir.

B. Tanımlamalar

Klinik ve laboratuvar bulguları hafif olan, radyolojik olarak pnömonisi olmayan veya tek taraflı sınırlı pnömonisi olan hastalar hospitalize edilmemiş ve dolayısıyla bu hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Orta şiddette hastalık mutlak lenfosit sayısı, CRP, Ferritin, LDH, D-dimer parametrelerinden en azından herhangi birinde (anormal bulgu lenfopeni ise en az ikisinde) belirgin patolojik değişimi olan, bilateral pnömonisi olup oda havasında veya düşük akım nazal oksijen desteği ile pulse oksijen saturasyonu % 93'ün üzerinde olan hastaları ifade etmektedir. Ağır hastalık diğer parametrelerden bağımsız olarak bilateral pnömonisi olup PaO_2 / FiO_2 oranı 300'ün altında olan veya maske oksijen veya yüksek akım nazal oksijen ile izlenen hastaları, kritik derecede ağır hastalık ise mekanik ventilasyon ihtiyacı veya şok tablosu gelişmesi nedeniyle YBÜ'de takip edilen hastaları ifade etmektedir.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar parametreleri, parametrelerin pik değerleri ve nihai (taburculuk veya ölüm anı) değerleri analize dahil edilmiştir. Pik laboratuvar değerlerde; CRP ve D-dimer için yatış boyunca herhangi bir anda tespit edilmiş en yüksek değer, ferritin ve diğer parametrelerde ferritin değerinin en yüksek tespit edildiği an esas alınmıştır. Bu tasarlanmanın temeli CRP seviyelerinin tosilizumab'dan, D-dimer seviyelerinin rutin anti-koagülasyon etkilenmesi ve ferritin seviyeleri ile zamansal olarak tam olarak korele olmadıkları gözlemimize dayanmaktadır.

Hastalar sırasıyla kanıtlanmış koagülopatisi olan hastalar, yüksek şüpheli koagülopatisi olan hastalar ve koagülopati gelişmemiş hastalar olmak üzere 3 ayrı kola sınıflandırılmıştır. Kanıtlanmış koagülopati kolu radyolojik olarak (ST yükselmesiz ME için klinik ve laboratuvar parametreleriyle) arteryal veya venöz makrotrombozu olduğu gösterilmiş veya YDP gelişmiş hastaları kapsamaktadır. Yüksek şüpheli koagülopati, klinik kötüleşmenin (oksijen ihtiyacında belirgin artış veya entübasyon veya ölüm) eşlik ettiği ani ve belirgin D-dimer artışı veya herhangi bir anda serum D-dimer seviyesinin 20.000 U / mL üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Yüksek şüpheli koagülopati kolunun oluşturulma sebebi yüksek olasılıkla klinik seyrinde ve oksijenizasyonda bozulmaya sebep olacak kadar yaygın pulmoner mikrotromboz geliştiren hastaların analize ayrı bir başlık altında eklenerek ve bu grubun sadece hafif-orta d-dimer yüksekliği olan hasta grubundan ayrılarak prognostik değerlendirmelerin daha doğru yapılmak istenmesidir.

C. Tedavi Stratejileri

Tedavi protokolü hidroksiklorokin, azitromisin, favipiravir, sitokin fırtınası gelişen hastalar için tosilizumab ve anakinra, ayrıca dipiridamol ve enoksaparin içerir. Dipiridamol tedavi protokolüne 27 Mart 2020'de günde iki kez 75 mg peroral olarak, enoksaparin ise tedavi protokolüne 2 Nisan 2020 tarihinde eklenmiştir. Enoksaparin D-dimer serum seviyesi 1000 U / mL altında olan tüm hastalara 40 mg / gün dozundan, subkutan olarak profilaksi amacıyla uygulanmıştır. Enoksaparin başvuruda veya takibinde D-dimer serum seviyesi 1000 U / mL üzerinde saptanan hastalara günde iki kez 1 mg / kg tedavi dozundan uygulanmıştır.

D. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler medyan olarak sunuldu ve kategorik değişken sayısı sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıklar χ^2 testi ile analiz edildi. Risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modellerinde değerlendirildi. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler lojistik regresyon analizine dahil edildi. 0.05'ten küçük bir iki taraflı α , istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenin son nokta ile ilişkisini yansıtan en iyi kesme değerini belirlemek için ROC analizi kullanıldı. DMAH almayan ve benzer şekilde dipiridamol almayan hastalar için en uygun kohortu bulmak için eğilim skoru eşleştirme yöntemi uygulandı. DMAH ve dipiridamol değişkenleri, eğilim skoru eşleşmesini takiben cox regresyon modeline dahil edildi.

İstatistiksel analiz STATA 13 yazılımında yapıldı.

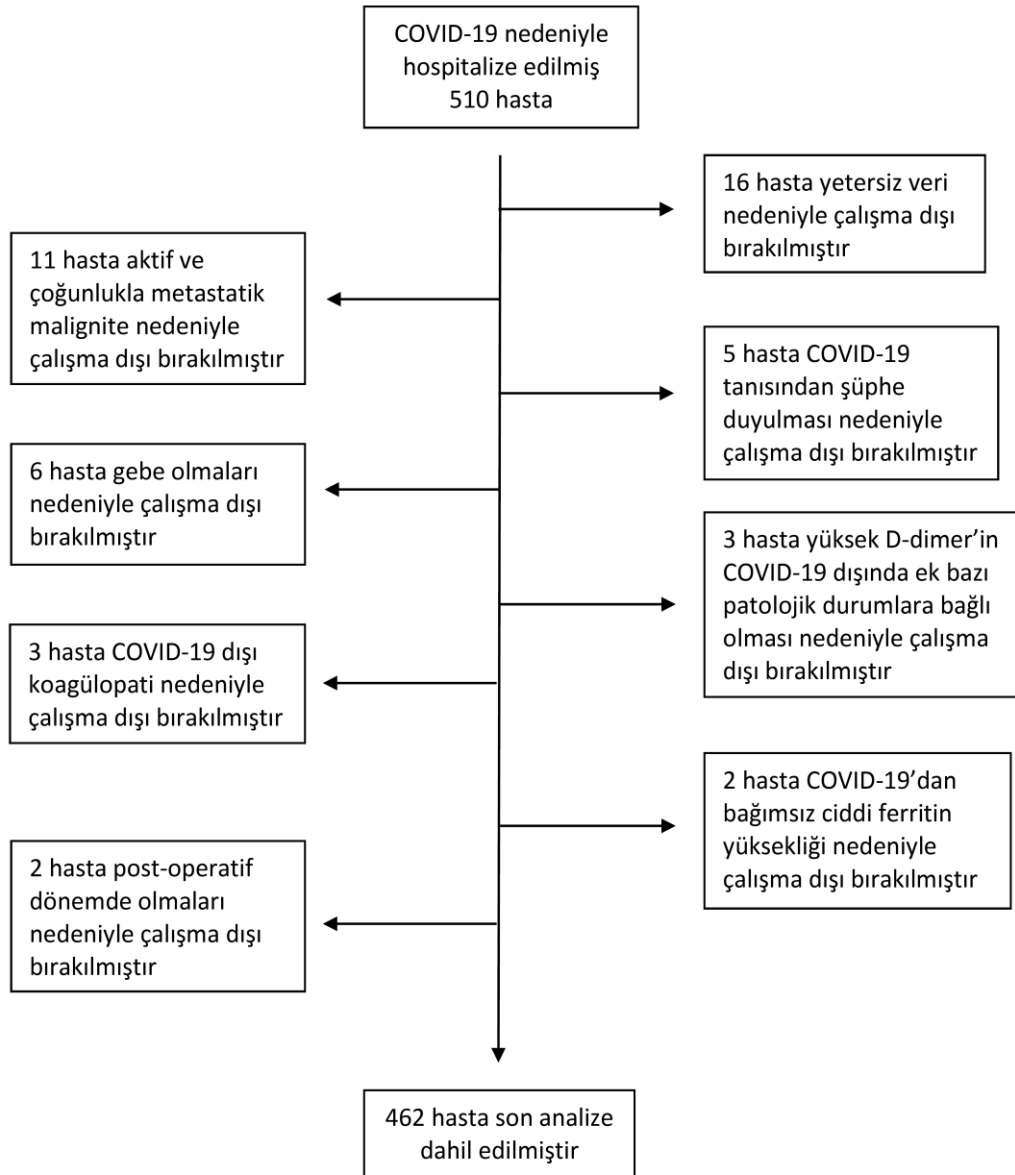
V. BULGULAR

Çalışmaya 510 yatan hasta ön değerlendirme amaçlı dahil edilmiştir. SARS-CoV-2 RT - PCR sonucunun pozitif olması veya SARS-CoV-2 sonucu negatif ama COVID-19'un klinik ve spesifik sayılabilecek toraks BT bulgularına sahip olmak dahil edilme kriterlerini, d-dimer, ferritin seviyelerini yükselten ek klinik durumlara (malignite, gebelik, kanama vb.) sahip olunması veya koagülopati tablosunun / trombozun COVID-19 dışı başka bir klinik durum zemininde gelişme olasılığı dışlama kriterlerini tanımlamaktadır.

Ön değerlendirmede 48 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. 16 hasta yetersiz veriyle, 11 hasta aktif ve çoğunlukla metastatik malignite tanılarına sahip olmaları, 6 hasta gebelik, 5 hasta SARS-CoV-2 RT - PCR testinin negatif ve toraks BT bulgularının COVID-19 için spesifik olmaması, 3 hasta yüksek d-dimer düzeylerinin COVID-19 dışı ek patolojik durumlara bağlı olması (gastrointestinal sistem kanaması olan bir hasta, enfektif endokarditi olan bir hasta ve olası bir malignite veya tüberküloza sekonder eksüdatif plevral efüzyonu olan bir hasta), 3 hasta COVID-19 ile ilişkisiz koagülopati (malign hipertansiyona bağlı trombotik mikroanjyopatili bir hasta, febuksostat ve azatiopirinin eşzamanlı kullanımı nedeniyle kemik iliği baskılanması olan ve takrolimusa bağlı trombotik mikroanjyopati düşünülen bir renal transplantlı hasta ve COVID-19 semptomları başlamadan önce ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (ME) geçirmiş bir hasta), 2

hasta COVID-19 ile ilişkisiz yüksek ferritin seviyesi (Miyelodisplastik Sendrom sebebiyle tekrarlayan eritrosit süspansiyon transfüzyonu öyküsü olan bir hasta ve hiperferritineminin etiyolojisi bilinmeyen bir hasta), 2 hasta postoperatif dönemde olmaları nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Bu 48 hastadan 8'i ölmüştür. İki hasta COVID-19 dışı eşlik eden hastalıkları nedeniyle vefat etmiştir. Yine bu hastaların 7'sinde yüksek şüpheli koagülopati durumu tanımlanmıştır. Sonuç olarak 510 hastadan 462 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil E).

Şekil 3. Kohorttaki Hastaların Dışlama ve Analize Dahil Edilme Verileri



A. Demografik Veriler, Başvuru Semptomları ve Hasta Özellikleri

Son analize dahil edilen 462 hastanın medyan yaşı 56 (23 – 98) olarak saptandı. Hastaların % 61,5'i erkek % 38,5'i kadındı. % 94 (n = 432) oranıyla en sık başvuru şikayeti halsizlik ve miyaljiydi. Diğer yaygın semptomlar sıklık sırasına göre öksürük (% 84, n = 389), ateş (% 72, n = 224) ve dispne (% 43, n = 198) idi. Bulantı (% 15, n = 71), diyare (% 12, n = 54), anozmi (% 8, n = 38) ve balgam (% 3, n = 14) görece nadir rastlanılan semptomlardı.

Hastaların başvuru esnasında pulse oksimetri ile medyan oksijen saturasyonu % 96 olarak saptandı. En düşük değer % 70 en yüksek değer % 100'dü. Medyan dakika solunum sayısı (DSS) 18 (sınırlar: 12 – 36) idi. Hastaların % 61,7'sinin (n = 285) SARS-CoV-2 RT - PCR sonuçları pozitif olarak tespit edildi. RT - PCR sonucunun negatif olduğu % 38,3 (n = 177) hastanın COVID-19 tanısı klinik, laboratuvar ve toraks BT bulguları ile konulmuştu.

Hastaların % 62'sinde eşlik eden en az bir hastalık mevcuttu. En sık not edilen komorbidite % 40 (n = 182) oranı ile hipertansiyonu. Diğer komorbiditeler sıklık sırasıyla diyabetes mellitus (% 22; n = 100), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) veya astım (% 12 , n = 56), koroner arter hastalığı (KAH) (% 11, n = 51), konjestif kalp yetmezliği (% 6,5 , n = 30), solid maligniteler (% 5, n = 22), ve hematolojik maligniteydi (% 3, n = 13). Hastaların % 18'i (n = 83) anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) ve % 8'i (n = 35) ACE inhibitörü kullanmaktaydı. Başvuru esnasında 10 hastada akut böbrek hasarı, 1 hastada akut miyokard enfarktüsü, 1 hastada serebrovasküler olay, 1 hastada derin ven trombozu mevcuttu (Tablo 2).

B. Tek Değişkenli Analizler

1. Başvuru Laboratuvar Bulguları ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki

Hasta tanımlama kriterlerimize göre orta ve şiddetli hastalığa sahip iki grubun, başvuru laboratuvar parametrelerinin medyan değerleri kıyaslandığında, serum LDH (p = 0.043), CRP (p = 0.002), prokalsitonin (p < 0.001), GGT (gama-glutamil transferaz) (p = 0.009), direkt bilirubin (p = 0.004) ve d-dimer (p = 0.027) değerlendirmenin ağır hastalık grubunda anlamlı derecede daha yüksek, total protein (p = 0.029) ve albumin (p = 0.009) değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 3A, Tablo 3B). Bu veri LDH, CRP, prokalsitonin, GGT, direkt

bilirubin, d-dimer, total protein ve albumin'in başvuruda hastalık şiddetini sınıflandırmak için kullanılabilecek göstergeler olabileceğini desteklemektedir.

Tam kan sayımındaki herhangi bir parametrenin medyan değeri orta ve şiddetli hastalığa sahip hastalarda herhangi bir istatistiksel anlamlı farka sahip değildi (Tablo 3A, Tablo 3B).

2. Demografik Veri, Başlangıç Semptomları ve Komorbiditelerin Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi

Hastaların demografik özellikleri, başlangıç semptomları, komorbiditeleri ve hastalık şiddetleri ile koagülopati ve yüksek şüpheli koagülopati gelişimi arasında ki ilişki incelendiğinde; 65 yaş üzeri olmak ($p = 0.01$), KAH'a sahip olmak ($p = 0.005$), başvuru sırasında dispne varlığı ($p = 0.003$), DSS'nin 32'nin üzerinde olması ($p < 0.001$), oda havasında pulse oksimetri ile oksijen saturasyonunun $\leq \% 85$ olması ($p = 0.002$), başvuru hastalık şiddetinin ağır olması ($p = 0.041$) olması hastalık seyrinde koagülopati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4A, Tablo 4B).

Koagülopati için anlamlı bulunan her bir parametre aynı zamanda yüksek şüpheli koagülopati için de anlamlı bulunmuştur. Ayrıca konjestif kalp yetmezliğine sahip olmak ($p = 0.02$) ve komorbidite sayısının 3 ve üzeri olması ($p = 0.034$) yüksek şüpheli koagülopati gelişimi için anlamlı bulunmuştur. Ek olarak DSS hariç tüm parametrelerin p değeri yüksek şüpheli koagülopatide daha düşük saptanmıştır (Tablo 4A, Tablo 4B).

3. Başlangıç Laboratuvar Bulgularının Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi

Hastaların başlangıç laboratuvar bulguları ile koagülopati ve yüksek şüpheli koagülopati gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; mutlak lenfosit sayısının 500/mcl'nin altında olması ($p < 0.001$), mutlak monosit sayısının 300/mcl ve altında olması ($p = 0.046$), serum LDH seviyesinin 480 IU/L üzerinde olması ($p < 0.001$) koagülopati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu 3 parametre yüksek şüpheli koagülopati gelişimi için de anlamlı bulunmuştur. Ek olarak yüksek şüpheli koagülopati gelişimi için serum CRP seviyesinin 115 üzerinde olması ($p = 0.021$), serum ferritin seviyesinin >1000 ng/ml olması ($p = 0.001$), serum d-dimer seviyesinin 3600 U/ml üzerinde olması ($p = 0.002$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 5A, Tablo 5B).

4. Pik Laboratuvar Bulgularının Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi

Hastaların en yüksek CRP, en yüksek d-dimer, en yüksek ferritin ve diğer parametreler için en yüksek ferritin anındaki değerlerini kapsayan pik laboratuvar bulgularının koagülopati ve yüksek şüpheli koagülopati ile ilişkisi incelendiğinde; mutlak lenfosit sayısının 500/mcl altında olması ($p = 0.024$), monosit sayısının 150/mcl altında olması ($p < 0.001$), serum d-dimer seviyesinin 15000 U/ml üzerinde olması ($p < 0.001$), serum direkt bilirubin seviyesinin 1.3 mg/dl üzerinde olması ($p = 0.001$), serum ferritin seviyesinin 20000 ng/ml üzerinde olması ($p < 0.001$) koagülopati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Parametrelerin her birinin aynı zamanda yüksek şüpheli koagülopati için de anlamlı olduğu saptanmıştır. Ek olarak total lökosit sayısının 15000/mcl üzerinde olması ($p < 0.001$), mutlak nötrofil sayısının 13500/mcl üzerinde olması ($p < 0.001$), nötrofil lenfosit oranının 30'un üzerinde olması ($p = 0.033$), hemoglobin seviyesinin 8.5g/dl altında olması ($p < 0.001$), serum LDH seviyesinin 5000 IU/L üzerinde olması ($p < 0.001$), serum AST (aspartat aminotransferaz) veya ALT (alanin aminotransferaz) seviyesinin 200 U/L üzerinde olması (her biri için de $p < 0.001$), serum total bilirubin seviyesinin 1.8 mg/dl üzerinde olması ($p = 0.024$) yüksek şüpheli koagülopati için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 6A, Tablo 6B).

5. Hastalık Şiddeti ve Tedavi Modaliteleri ile Koagülopatinin İlişkisi

Kohortumuzda ki tüm hastaların COVID-19 kliniğinin en ağır döneminde hesaplanmış olan SOFA (sıralı organ yetersizliği değerlendirme) ve SIC (sepsis ilişkili koagülopati) skorları, hastaların almakta oldukları tedavi modaliteleri ve hastalık şiddeti ile ilgili bazı parametrelerinin koagülopati ve yüksek şüpheli koagülopati ile ilişkisi değerlendirildiğinde, pik SOFA skorunun 10'un üzerinde olması ($p < 0.001$), pik SIC skorunun 4 ve üzerine olması ($p < 0.001$), DMAH tedavisi almıyor olmak ($p = 0.004$), yoğun bakım ihtiyacının olması ($p < 0.001$), entübasyon ihtiyacının olması ($p < 0.001$), kritik derecede şiddetli hastalığa sahip olmak ($p = 0.005$), progresif hastalık şiddetinin varlığı ($p < 0.001$) koagülopati gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu parametrelerden DMAH tedavisi dışındaki her bir parametre yüksek şüpheli koagülopati gelişimi için de anlamlı bulunmuştur. Anti-sitokin tedavisi alanlarda yüksek şüpheli koagülopati gelişimi anlamlı derece fazla saptanmıştır ($p < 0.001$). Ancak anti-sitokin alan grupta sitokin fırtınası gelişmesi nedeniyle anti-sitokin verildiği göz önünde bulundurulacak olursa, yüksek şüpheli koagülopati gelişiminin tedavi ile ilgili değil, kohortun geri kalanına göre çok daha

yüksek koagülopati geliştirme riskine sahip olmaları ile ilişkili olduğu yorumu yapılabilir (Tablo 7).

C. Kanıtlanmış Koagülopatisi Olan Hastaların Klinik Özellikleri

Kohortumuzun % 3,2'sini (n = 15) kapsayan, kanıtlanmış koagülopati kolu altında irdelenen ve trombotik olay geliştirdiği radyolojik yöntemler veya indirekt olarak klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri [ST yükselmesiz ME (miyokard enfarktüsü) için] veya skrolama ve periferik yayma ile (YDP için) kanıtlanmış olan hastalar irdelendiğinde, bu hastaların % 60'nın erkek % 40'ının kadın ve ortalama yaşı 64,8 (40 – 86) olduğu görülmüştür. Hastaların 7'sinde arteriyel tromboz, 4'ünde venöz tromboz, 4'ünde YDP geliştiği tespit edilmiştir. Arteriyel tromboz geliştiren 7 hastanın 2'sinde ST yükselmeli ME, 3'ünde ST yükselmesiz ME, 1'inde serebrovasküler olay, 1'inde alt ekstremitede yaygın arteriyel trombozlar geliştiği görülmüştür. Venöz tromboz geliştiren 4 hastanın ise, 1'inde alt ekstremitede DVT, 1'inde üst ekstremitede DVT, 1'inde geçici SVK (santral venöz kateter) ilişkili tromboz ve pulmoner emboli, 1'inde ECMO kanüllerinde ciddi trombüsler geliştiği tespit edilmiştir. ECMO kanüllerinde trombüs gelişen hastada oluşan trombüsler efektif ekstrakorporal membran oksijenizasyonuna izin vermeyecek derecede şiddetli olup hasta kısa sürede kaybedilmiştir. YDP gelişen hastaların tamamında sekonder bakteriyel enfeksiyon mevcut olduğu görülmüştür. Hastaların 5'inin dipiridamol ve DMAH tedavilerinin ikisini de almadığı, 3 hastanın dipiridamol almazken DMAH profilaksisi aldığı, 4'ünün dipiridamol ve tedavi dozundan (2 x 1 mg/kg) DMAH aldığı, 3'ünün ise dipiridamol ve profilaktik DMAH aldığı görülmüştür (Tablo 8A, Tablo 8B).

COVID-19 semptomlarının başlamasıyla trombotik hadisenin gelişmesi arasındaki geçen süre 1 ile 33 gün arasında değişmekteydi (Tablo 8A, Tablo 8B).

D. Yaygın Damariçi Pıhtılaşma Gelişen Hastaların Özellikleri

Kanıtlanmış koagülopatisi olan 15 hastanın 4'ünde YDP gelişmiştir. Bu hastalardan 3'ü erkek 1'i kadın olmak üzere, hastaların 2'si hayatını kaybetmiştir (Hasta 12 ve Hasta 14). Hastaların tamamının prokalsitonin değeri yüksek olup (0.54 – 4.83 ng/mL), tüm hastalarda kültür

üremeleri ile kanıtlanmış gram negatif enfeksiyonu mevcuttu. Mevcut veriler COVID-19 seyrinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla direkt olarak ilişkili YDP tablosu gelişmediğini ve YDP tablosunun gram negatif bakteriyel enfeksiyon gibi altta yatan diğer tetikleyici faktörlerle ilişkili olabileceğini işaret etmektedir (Tablo 9).

E. Çok Değişkenli Analizler

1. Koagülopati Gelişiminin Tanı Parametrelerine İlişkin Çok Değişkenli Analizi

Koagülopati gelişiminin tanı parametrelerine (demografik özellikler, komorbid durumlar, başlangıç semptomları ve laboratuvar bulguları) ilişkin tek değişkenli analizde $p < 0.05$ olan parametrelerin dahil edilmesi yapılan çok değişkenli analizinde, koagülopati gelişimi ile bahsi geçen paramtereler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tablo 10).

2. Koagülopati Gelişiminin Tanı ve Takip Parametrelerine İlişkin Çok Değişkenli Analizi

Koagülopati gelişiminin, tanı ve takip parametrelerine (demografik özellikler, komorbid durumlar, başlangıç semptomları, tanı ve pik laboratuvar bulguları, tedavi modaliteler ve hastalık progresyonu ile ilişkili parametreler) ilişkin tek değişkenli analizlerde $p < 0.05$ olan parametrelerin dahil edilmesi ile yapılan çok değişkenli analizinde; DMAH tedavi almamış olmak ($p = 0.002$, risk oranı: 5376.383), pik serum D-dimer seviyesinin 15000 U/ml üzerinde olması ($p = 0.013$, risk oranı: 1360.964) ve pik SIC skorunun 4 ve üzeri olması ($p = 0.022$, risk oranı: 1270.538) koagülopati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 11A, Tablo 11B).

Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da başvuru mutlak monosit sayısının 300/mcl ve altında olması ($p = 0.062$, risk oranı: 35.327), pik anında serum direkt bilirubin konsantrasyonunun 1.3 mg/dl üzerinde olması ($p = 0.058$, risk oranı: 39.049) çok değişkenli analizde p değerlerinin 0.1'in altında olması nedeniyle koagülopati gelişimi için istatistiksel anlamlılık meyiline sahipti (Tablo 11A, Tablo 11B).

3. Yüksek Şüpheli Koagülopati Gelişiminin Tanı Parametrelerine İlişkin Çok Değişkenli Analizi

Yüksek şüpheli koagülopati gelişiminin, tanı parametrelerine ilişkin (demografik özellikler, komorbid durumlar, başlangıç semptomları ve laboratuvar bulguları) ilişkin tek değişkenli analizde $p < 0.05$ olan parametrelerin dahil edilmesi yapılan çok değişkenli analizinde, başvuru serum LDH seviyesinin 480 IU / L'den yüksek olması ($p = 0.022$, risk oranı: 91.948) ve başvuru serum ferritin seviyesinin 1000 ng / ml'den yüksek olması ($p = 0.036$, risk faktörü: 0.010) koagülopati gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çok değişkenli analiz, tek değişkenli analizde $p < 0.1$ olan parametreler ile yapıldığında DMAH tedavisi kullanmamış olmak ($p = 0.001$, risk faktörü: 34.565) yüksek şüpheli koagülopati gelişimi için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 12).

Ek olarak koroner arter hastalığına sahip olmak ($p = 0.093$, risk faktörü: 4.174), komorbidite sayısının 3 ve üzerinde olması ($p = 0.058$, risk faktörü: 0.120), başvuruda dispne varlığı ($p = 0.087$, risk faktörü: 3.931) ve başvuru hastalık şiddetinin ağır olması ($p = 0.054$, risk faktörü: 0.176), çok değişkenli analizde p değerlerinin 0.1'in altında olmaları nedeniyle yüksek şüpheli koagülopati gelişimi için istatistiksel anlamlılık meyiline sahiptir (Tablo 12).

VI. TARTIŞMA

COVID-19 seyrinde görülen koagülopati tablosu ve endotel disfonksiyonu hastalık ciddiyeti ve ölüm ile yakın ilişkilidir (3, 118). Mevcut veriler koagülopati tablosunun endotel hasarı ve disfonksiyonu, inflamasyon, RAAS aktivasyonu, hipoksi ve stazın rol oynadığı kompleks bir patogeneze zemininde geliştiğini işaret etmektedir (3, 61, 62, 70-72, 79-81).

Bu koagülopati tablosu çoğunlukla patolojik olarak pulmoner yatakta mikrotrombüs formasyonları ile karakterize, temel laboratuvar bulguların fibrinojen ve d-dimer yüksekliği olduğu bir durum olmakla beraber, venöz ve arteriyel makrovasküler trombozlar da görülmektedir (44-47). COVID-19'un patogenezinin karmaşıklığı ve koagülopati gelişiminde çok fazla faktörün etkili olması, koagülopati gelişimini tam olarak predikte edebilmeyi mümkün kılmamaktadır.

Literatür bilgisi, çalışmamızın sunduğu veriler ve klinik tecrübemizin ışığında koagülopati tablosunun tek bir klinik antite olarak değerlendirmenin doğru olmadığını düşünmekteyiz. Hafif seyirli hastalık tablosunda doku incelemesi ve mikrotrombüs oluşumuna dair veri bulunmamakla beraber, COVID-19 ilişkili koagülopati tablosu, bir uçta klinik kötüleşmeye sebebiyet vermeyen önemi ihmal edilebilir pulmoner mikrotrombüs oluşumunun ve diğer uçta solunum yetmezliğini derinleştiren diffüz pulmoner mikrotrombüs formasyonu ve hayatı tehdit edici olabilen makrovasküler trombus oluşumunun olduğu klinik spekturumu ifade etmektedir. Bu noktada klinik kötüleşmeye sebep olacak kadar yoğun mikrotrombüs oluşumu ve makrovasküler tromboz gelişimi, mümkün olduğunca bu şiddette bir koagülopatiyi önceden predikte edebilmek ve bu hasta grubunda tedavi yaklaşımının ne olması gerektiği büyük önem arz etmektedir.

Bu sebeple kohortumuzu makrovasküler tromboz veya YDP gelişen hastalar, klinik kötüleşmeye sebep olan olası yaygın pulmoner mikrotromboz gelişen hastalar ve makrovasküler tromboz veya YDP veya yaygın pulmoner mikrotromboz geliştiği düşünülmeyen hastalar olmak üzere 3 ayrı kolda incelemeyi amaç edindik. Belirttiğimiz kriterlere göre bu hastaları sırasıyla koagülopati, yüksek şüpheli koagülopati ve koagülopatisi olmayan hastalar olarak isimlendirerek analizimizi bu çerçevede gerçekleştirdik.

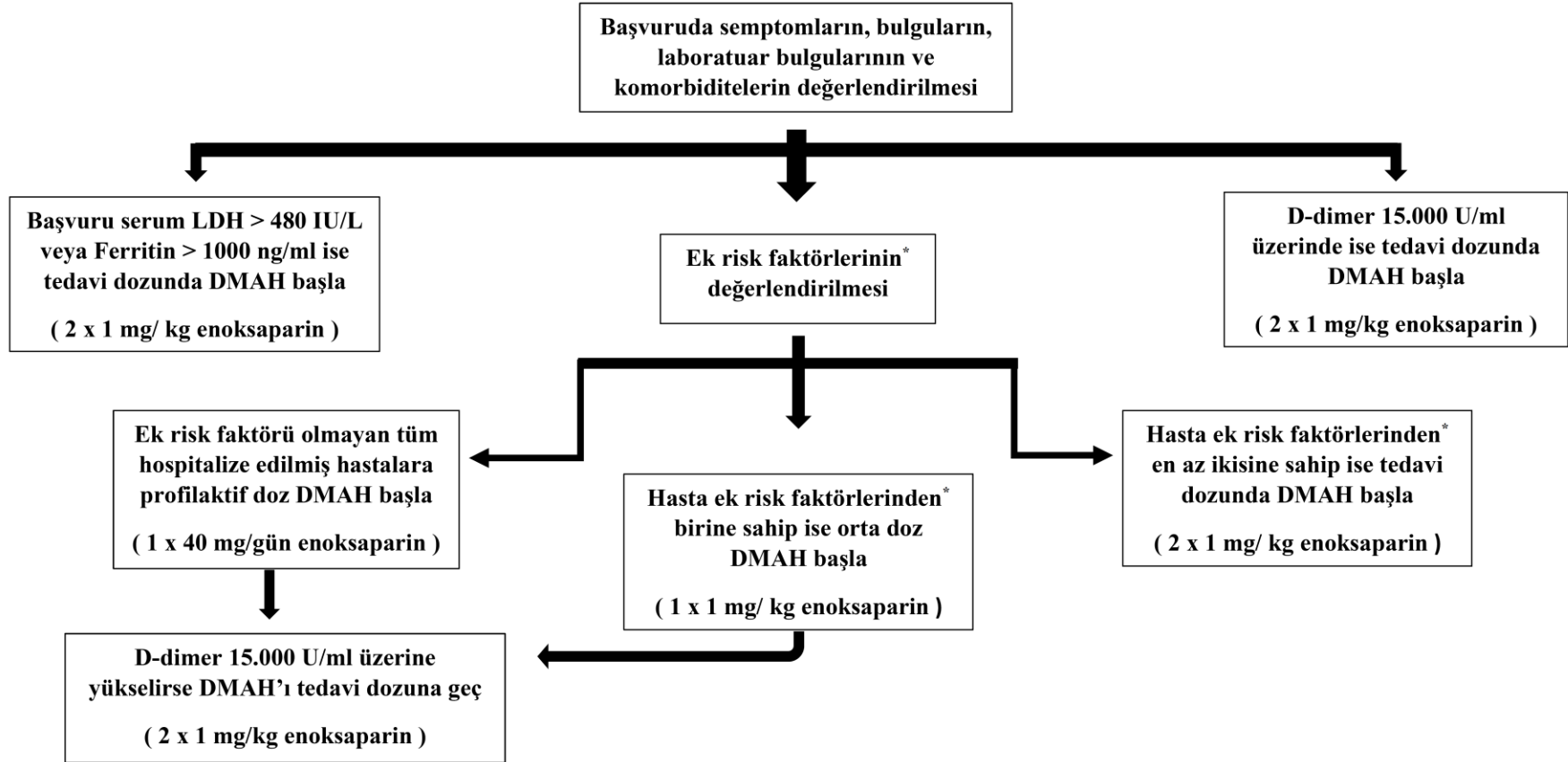
Çalışmamızın, kohortumuzdaki hasta sayısı, çalışma dizaynı, sunduğu veriler nedeniyle önem ihtiva ettiğini düşünmekteyiz. Tek değişkenli analizde, 65 yaş üstü olmak, koroner arter hastalığına veya konjestif kalp yetmezliğine sahip olmak, komorbidite sayısının 3 ve üstünde olması, başvuru parametrelerinden dispne, 32 ve üzerinde DSS, % 85 ve altında oksijen saturasyonu, ağır hastalık, lenfosit < 500/mcl, monosit $\leq$ 300/mcl, LDH > 480 IU/L, CRP > 115 mg/L, ferritin >1000 ng/ml, D-dimer > 3600 U/ml, pik laboratuvar bulgularından lökosit > 15.000/mcl, nötrofil > 13.500/mcl, lenfosit < 500/mcl, NLO > 30, monosit < 150/mcl, hemogloblin < 8.5 g/dl, LDH > 5.000 IU/L, D-dimer > 15.000 U/ml, AST > 200 U/L, ALT > 200 U/L, direkt bilirubin > 1.3 mg/dl, total bilirubin > 1.8 mg/dl, ferritin > 20.000 ng/ml, SOFA skoru > 10, SIC $\geq$ 4, ayrıca DMAH tedavisi almamak, YBÜ ihtiyacı, entübasyon ihtiyacı, şiddetli ve kritik derecede şiddetli hastalık, progresif hastalık şiddeti, COVID-19 seyrinde gelişmiş makrovasküler tromboz veya klinik kötüleşmeye sebep olan yaygın pulmoner mikrotrombüs gelişimi ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Ancak çok değişkenli analizde; DMAH tedavisi almamak, pik D-dimer seviyesinin 15.000 U/ml olması, pik SIC skorunun 4 ve üzeri olması, başvuru serum LDH seviyesinin 480 IU/L üzerine olması, başvuru ferritin seviyesinin 1000 ng/ml üzerinde olması, COVID-19'da makrovasküler tromboz veya klinik kötüleşmeye sebep olan yaygın pulmoner mikrotrombüs gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca monosit sayısının 300/mcl'nin altında olması, serum direkt bilirubin seviyesinin 1,3 mg/dl üzerinde olması, koroner arter hastalığına sahip olmak, komorbidite sayısının 3 ve üzeri olması, dispne varlığı, başvuruda ağır hastalık varlığı çok değişkenli analizde makrovasküler tromboz veya klinik kötüleşmeye sebep olan yaygın pulmoner mikrotrombüs gelişimi için istatistiksel anlam meyiline sahiptir.

Her ne kadar kabul görmüş ortak yaklaşım profilaktif dozda düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi olmakla beraber, daha öncede belirttiğimiz gibi koagülopati tablosunun çok hafif ve ağır formları içerisinde barındıran bir klinik spektrum olarak görmemiz nedeniyle, tüm hastalara standart aynı tedavi verilmesini rasyonel bulmuyoruz. Bu sebeple antikoagülan protokolümüzü d-dimer'in mikrotrombüs yükünün indirekt bir göstergesi olduğu hipotezine dayandırmış ve profilaksi/tedavi dozu DMAH ayırımı için d-dimer sınırını 1000 U/ml olarak belirlemiştik. Ancak bu protokolün majör eksik yanı yaş, kobormit durumlar, klinik ve diğer laboratuvar parametreler gibi koagülopati gelişiminde etkisi olabilecek değişkenleri içermemesiydi. Sonuç olarak hastaların demografik özellikleri, komorbid durumları, başvuru/pik/taburculuk veya ölüm olmak üzere 3 andaki ayrıntılı klinik ve laboratuvar parametreleri ile koagülopati arasında ilişkiyi incelediğimiz çalışmamız ile klinik kötüleşmeye sebep olacak kadar yoğun mikrotrombüs oluşumu ve makrovasküler tromboz gelişimini predikte edebilecek birçok değişken saptadık. Çok değişkenli analiz sonucunda COVID-19 ilişkili koagülopati için bağımsız risk faktörü olan ve istatistiksel anlam meyiline sahip olan parametreler ile oluşturduğumuz algoritmanın daha uygun bir tedavi yaklaşımı sağlayacağını öngörmekteyiz (Şekil 4).

Şekil 4. Çok Değişkenli Analiz Verilerine Göre Düzenlenen COVID-19 İlişkili Koagülopatide Tedavi Algoritması

COVID-19 İLİŞKİLİ KOAGÜLOPATİDE TEDAVİ ALGORİTMASI



Açıklama ve Öneriler

* Ek risk faktörleri: Başvuru monosit < 300/mcl, koroner arter hastalığı varlığı, ≥ 3 komorbidite, başvuruda dispne varlığı, başvuruda ağır hastalık varlığı

** Anti-agregan tedavi önerisi için yeterli veri mevcut değildir. Anti-agregan tedavinin olumlu etkilerine dair kanıt düzeyi yüksek yeterli veri ortaya konana kadar klinisyenin hasta bazında karar vermesi uygun olacaktır.

*** D-dimer'da ani ve ciddi yükselişin olduğu ancak 15.000 u/ml altında kaldığı durumda, solunum kötüleşme de geliştirse DMAH'ın tedavi dozuna yükseltilmesi için değerlendirme önerilir.

**** SIC skoru 4 ve üzerinde olan ve serum direkt bilirubin seviyesi 1,3 mg/dl üzerine çıkan hastaların sepsis, YDP ve kanama diyazeti durumuna göre antikoagülan tedavi uygulanması önerilir.

COVID-19 ilişkili koagülopati için saptadığımız bağımsız risk faktörleri daha yakından irdelendiğinde; ferritin, LDH ve DMAH parametrelerinin birçok klinik anlam ihtiva ettiği görülmektedir. Başvuru serum ferritin seviyesinin 1000 ng/ml üzerinde olmasının koagülopati gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak sonuçlanması, COVID-19 ilişkili hiperinflamasyon ve koagülopatinin birbiri arasında güçlü ilişkiyi ve koagülopati patogenezinde inflamasyonunun önemini ortaya koymaktadır. COVID-19'da LDH'nin BT tutulum şiddeti ile pozitif bir ilişkisi olduğu ve hastalık şiddeti için bağımsız risk faktörü olduğu gösteren veriler mevcuttur (119). Çalışmamızda da LDH'nin 480 IU/L üzerinde olmasının COVID-19 ilişkili koagülopati gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak sonuçlanması, dolaylı olarak BT tutulum şiddeti ve hastalık şiddeti ile koagülopati arasındaki yakın ilişkiliyi ortaya koymaktadır. Nitekim bu bulgular analimizin ortaya koyduğu, başvuruda dispne veya ağır hastalık varlığının çok değişkenli analizde koagülopati gelişimi için istatistiksel anlam meyiline sahip olması (sırasıyla $p = 0.087$, risk oranı: 3.931; $p = 0.054$, risk oranı: 0.176) ile uyumludur. Ayrıca koroner arter hastalığı varlığının çok değişkenli analizde koagülopati gelişimi için sahip olduğu istatistiksel anlam meyilini, COVID-19 öncesinde ağır endotel hasarı olan hastaların COVID-19 ilişkili koagülopati geliştirmeye eğilimli olabileceği şeklinde değerlendirmekteyiz. Son olarak çalışma öncesinde DMAH tedavi algoritmamız hipotetik verilere dayanmış olsa da, DMAH uygulanmamış olmasının COVID-19 koagülopati gelişimi için bağımsız risk faktörü olması nedeniyle DMAH tedavisinin koagülopati gelişimini önlemede etkili olduğu görülmektedir.

Ek olarak kohortumuzdaki tüm YDP vakalarında gram negatif bakteriyemi veya sepsis varolduğunun ve verilerimize göre COVID-19 seyrinde gelişen YDP'nin COVID-19'a bağlı gelişmediğinin altını çizmekteyiz. Bu sebeple COVID-19 hastalarında YDP gelişmesi halinde altta yatan başka YDP için presipite edici faktör aranması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın temel kısıtlı yönleri; geriye dönük dizaynı ve verilmiş olan tedavi verilerinin eş zamanlı olarak randomize edilmiş gruplara ait olmamasıdır. Çalışmamız her ne kadar SARS-CoV-2 RT - PCR negatif hastalar içerse de, tüm hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak incelenmesi ve katı bir dışlama kriteri süzgecinden geçirilmesi nedeniyle bunu major bir kısıtlılık olarak değil, gerçek yaşam verisi olarak görmekteyiz. Ek olarak istatistiksel analizde RT - PCR pozitif ve negatif hastalarda, sonuçlarda herhangi bir farklılık saptamadık. Ayrıca d-dimer takibinde belirgin artışa eşlik eden klinik kötüleşmesi olan hastalardan oluşan yüksek şüpheli

koagülopati grubunda, hastaların bir kısmında rutin pulmoner BT-anjiyografi ile pulmoner makrotromboz gelişimi - hastaların klinik olarak stabil olmamaları nedeniyle - irdelenememiştir. Bu grup içerisinde alt ekstremitelerde aşık DVT'si olan hasta olmaması nedeniyle pulmoner embolisi olan hasta olmamakla beraber, COVID-19 ilişkili pulmoner arteriyel makrotrombozu olan hastalar olabilir. Bu durum bir kısıtlılık olsa da, günlük pratikte de klinisyenler için benzer durumlar geçerlidir ve antikoagülan tedavi protokolümüzde bir değişiklik yaratmamıştır. Bu hasta grubunun tamamına günde 2 kez 0.1 mg/kg DMAH tedavisi verilmiştir.

VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

Retrospektif kohort çalışmamızın çok değişkenli analizinde , başvuru serum LDH seviyesinin 480 IU/L üzerinde olması ($p = 0.022$, risk oranı: 91.948), başvuru serum ferritin seviyesinin 1000 ng/ml üzerinde olması ($p = 0.036$, risk oranı: 0.010), DMAH tedavi almamak ($p = 0.002$, risk oranı: 5376,383), D-dimer seviyesinin 15.000 U/ml üzerinde olması ($p = 0.013$, risk oranı: 1360,964) ve SIC skorunun 4 ve üzerinde olması ($p = 0.022$, risk oranı: 1270,538) COVID-19 ilişkili koagülopati zemininde makrovasküler tromboz veya olası yaygın pulmoner mikrotrombüs gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Ayrıca monosit sayısının 300/mcl'nin altında olması ($p = 0.062$, risk oranı: 35,327), serum direkt bilirubin seviyesinin 1,3 mg/dl üzerinde olması ($p = 0.058$, risk oranı: 39,049), koroner arter hastalığına sahip olmak ($p = 0.093$, risk oranı: 4,174), komorbidite sayısının 3 ve üzeri olması ($p = 0.058$, risk oranı: 0,120), başvuruda dispne varlığı ($p = 0.087$, risk oranı: 3,931) ve başvuruda ağır hastalık varlığı ($p = 0.054$, risk oranı: 0,176) istatistiksel anlam meyiline sahipti. Verilerimiz COVID-19 hastalarında görülen YDP tablosunun SARS-CoV-2 enfeksiyonu dışında presipite edici başka faktörlere bağlı geliştiğini göstermektedir.

Tablo 2 : Demografik Özellikler, Başlangıç Bulgu ve Semptomları			
	n=462		n=462
Medyan yaş (aralık)	56 (23-98)	Başvuru bilgisayarlı tomografi tutulum şiddeti	
Cinsiyet		Hafif pnömoni	218 (49%)
Kadın (%)	178 (38.5%)	Orta ve ağır pnömoni	230 (51%)
Erkek (%)	284 (61.5%)	Komorbiditeler	
Başvuru Semptomları		Hipertansiyon	182 (40%)
Halsizlik ve miyalji	432 (94%)	Diyabetes mellitus	100 (22%)
Öksürük	389 (84%)	KOAH veya Astım	56 (12%)
Ateş	224 (72%)	Koroner arter hastalığı	51 (11%)
Dispne	198 (43%)	Konjestif kalp yetmezliği	30 (6.5%)
Bulantı	71 (15%)	Solid malignite	22 (5)
Diyare	54 (12%)	Hematolojik malignite	13 (3%)
Anozmi	38 (8%)	Anti-hipertansif kullanımı	177 (38%)
Balgam	14 (3%)	ACE inh	35 (8%)
Başvuru vital bulguları		ARB	83 (18%)
Medyan pulse oksimetri ile oksijen saturasyonu (aralık)	96% (70-100)	Başvuruda eşlik eden akut durumlar	
Medyan sistolik kan basıncı (aralık)	130 (80-250)	Akut böbrek hasarı	10
Medyan diastolik kan basıncı (aralık)	75 (50-136)	Akut miyokard enfarktüsü	1
Medyan nabız sayısı (aralık)	93 (66-190)	Derin ven trombozu	1
Medyan solunum sayısı (aralık)	18 (12-36)	Hipertansif akciğer ödemi	1
SARS-CoV-2 RT - PCR pozitif vs negatif	285 vs 177	Serebrovasküler olay	1
Medyan komorbidite sayısı (aralık)	1 (0-6)	Peritonsiller abse	1

Tablo 3A: Başvuru Esnasında Laboratuvar Bulgularının Medyan Değerleri (aralık) ve Laboratuvar Bulgularının Hastalık Şiddeti ile İlişkisi

	Tüm Hastalar	Orta şiddette hastalık	Ciddi hastalık	p
Lökosit (/mcl)	6190 (280-150000)	5910 (1790-28520)	7000 (280-150000)	0.403
Nötrofil (/mcl)	4325 (20-27490)	4000 (1020-27490)	5140 (20- 18500)	0.158
Lenfosit (/mcl)	1130 (100-81150)	1230 (100-3480)	950 (110-81150)	0.312
Monosit (/mcl)	500 (0-6520)	510 (0-1860)	420 (10-6520)	0.164
Trombosit (/mcl)	203000 (10500-552000)	198000 (10500-552000)	216000 (85900-515000)	0.308
LDH (IU/L)	255 (131-1058)	243 (131-660)	324 (158-1058)	<u>0.043</u>
Ferritin (ng/ml)	329 (6-7412)	277 (6-5083)	540 (19-7412)	0.393
D-dimer (mcg/ml)	720 (13-20000)	630 (130-19970)	1130 (240-20000)	<u>0.027</u>
CRP (mg/L)	47 (1-460)	39 (1-280)	91 (1-460)	<u>0.002</u>

Tablo 3B: Başvuru Esnasında Laboratuvar Bulgularının Medyan Değerleri (aralık) ve Laboratuvar Bulgularının Hastalık Şiddeti ile İlişkisi

	Tüm Hastalar	Orta şiddette hastalık	Ciddi hastalık	p
Prokalsitonin (ng/ml)	0.08 (0.01-48)	0.07 (0.01-5.18)	0.14 (0.01-48)	<u><0.001</u>
Albumin (g/dl) (n=161)	4.1 (2.8-5.1)	4.1 (2.8-5.1)	3.9 (2.8-4.73)	<u>0.009</u>
Total protein (g/dl) (n=161)	7.3 (5.7-8.5)	7.4 (5.7-8.5)	7.1 (5.8-8.5)	<u>0.029</u>
Kreatinin (mg/dl)	0.9 (0.4-10.7)	0.9 (0.4-10.7)	1.0 (0.5-6.8)	0.229
AST (U/L)	28 (9-362)	26 (9-362)	32 (11-218)	0.199
ALT (U/L)	23 (4-605)	23 (4-605)	23 (5-269)	0.317
GGT (U/L)	28 (0-593)	27 (5-445)	32 (0-593)	<u>0.009</u>
ALP (IU/L)	68 (17-751)	67.5 (19-751)	68 (17-393)	0.345
Total bilirubin (mg/dl)	0.43 (0.07-5.68)	0.41 (0.07-5.68)	0.47 (0.13-1.48)	0.631
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.18 (0-4.66)	0.165 (0-4.66)	0.19 (0-0.9)	<u>0.004</u>

Tablo 4A : Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Demografik Özellikler, Komorbiditeler ve Hastalık Özellikleri Arasındaki İlişki

	Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)			Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)	
Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P	Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P
Yaş		0.01		<0.001	Dispne		0.003		<0.001
yaş≥65	9 / 138		27 / 138		var	12 / 198		34 / 198	
yaş<65	6 / 324		20 / 324		yok	3 / 263		13 / 263	
HT öyküsü		0.103		0.174	Halsizlik ve miyalji		0.083		0.410
var	9 / 182		23 / 182		var	12 / 432		42 / 432	
yok	6 / 276		24 / 276		yok	3 / 29		5 / 29	
Ace-inhibitörü kullanımı		0.064		0.402	Bulantı		0.342		0.343
var	3 / 35		5 / 35		var	1 / 71		5 / 71	
yok	12 / 427		42 / 427		yok	14 / 391		42 / 391	
DM		0.638		0.158	Diyare		0.538		0.094
var	4 / 100		14 / 100		var	1 / 54		2 / 54	
yok	11 / 360		33 / 360		yok	14 / 408		45 / 408	
KOAH veya Astım		0.507		0.734	Anozmi		0.823		0.108
var	1 / 56		5 / 56		var	1 / 38		1 / 38	
yok	14 / 404		42 / 404		yok	14 / 424		46 / 424	

Tablo 4B : Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Demografik Özellikler, Komorbiditeler ve Hastalık Özellikleri Arasındaki İlişki

	Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)			Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)	
Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P	Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P
KAH		0.005		0.001	DSS		<0.001		0.019
var	5 / 51		12 / 51		>=32/min	3 / 9		3 / 9	
yok	10 / 409		35 / 409		<32/min	11 / 448		43 / 448	
KKY		0.277		0.002	PCR durumu		0.499		0.113
var	2 / 30		8 / 30		pozitif	8 / 285		34 / 285	
yok	13 / 430		39 / 430		negatif	7 / 177		13 / 177	
Komorbidite sayısı		0.202		0.034	Pulse oksijen saturasyonu		0.002		<0.001
>=3	4 / 69		12 / 69		<=85%	3 / 20		8 / 20	
<3	11 / 389		35 / 389		>85%	11 / 438		38 / 438	
Ateş		0.610		0.082	Başvuru hastalık şiddeti		0.041		<0.001
var	10 / 334		29 / 334		Ağır	8 / 137		28 / 137	
yok	5 / 127		18 / 127		Orta	7 / 325		19 / 325	
Öksürük		0.635		0.121					
var	12 / 389		36 / 389						
yok	3 / 72		11 / 72						

Tablo 5A : Başvuru Serum Biyobelirteçlerinin Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi				
	Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)	
Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P
Lenfosit sayısı				
<500/mcl	5 / 32	<0.001	8 / 32	0.004
>=500/mcl	10 / 430		39 / 430	
Nötrofil / lenfosit oranı				
>9	3 / 71	0.613	9 / 71	0.448
<=9	12 / 391		38 7 391	
Monosit sayısı				
<=300/mcl	5 / 70	0.046	12 / 70	0.036
>300/mcl	10 / 392		35 / 392	
Hemoglobin konsantrasyonu				
<12.3g/dl	5 / 125	0.582	11 / 125	0.546
>=12.3 g/dl	10 / 336		36 / 336	
Serum LDH konsantrasyonu				
>480 IU/L	4 / 23	<0.001	8 / 23	<0.001
<=480IU/L	10 / 435		36 / 435	

Tablo 5B : Başyuru Serum Biyobelirteçlerinin Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile İlişkisi				
	Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)	
Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P
Serum CRP konsantrasyonu				
>115 mg/L	2 / 81	0.656	14 / 81	0.021
<=115 mg/L	13 / 378		33 / 378	
Serum ferritin konsantrasyonu				
>1000 ng/ml	1 / 68	0.406	14 / 68	0.001
<=1000 ng/ml	13 / 387		31 / 387	
Serum D-dimer konsantrasyonu				
>3600 U/ml	2 / 3	0.255	8 / 31	0.002
<=3600 U/ml	12 / 427		38 / 427	
Serum fibrinogen konsantrasyonu				
>560 mg/dl	5 / 195	0.431	20 / 195	0.863
<=560 mg/dl	10 / 256		25 / 256	

Tablo 6A: Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Pik İnflamatuvar Dönemdeki Serum Biyobelirteçlerinin İlişkisi

	Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)			Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)	
Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P	Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P
Lökosit sayısı					Serum D-dimer konsantrasyonu				
>15000/mcl	1 / 17	0.492	7 / 17	<0.001	>15000 U/ml	6 / 29	<0.001	20 / 29	<0.001
<=15000/mcl	13 / 440		39 / 440		<=15000 U/ml	9 / 429		27 / 429	
Nötrofil sayısı					Serum AST konsantrasyonu				
>13500/mcl	1 / 16	0.453	7 / 16	<0.001	>200 U/L	2 / 19	0.055	7 / 19	<0.001
<=13500/mcl	13 / 440		39 / 440		<=200 U/L	12 / 435		38 / 435	
Lenfosit sayısı					Serum ALT konsantrasyonu				
<500/mcl	5 / 63	0.024	14 / 63	0.001	>200 U/L	2 / 29	0.218	9 / 29	<0.001
>=500/mcl	10 / 399		33 / 399		<=200 U/L	12 / 426		37 / 426	
Nötrofil Lenfosit oranı					Serum direkt bilirubin konsantrasyonu				
>30	0 / 21	0.404	5 / 21	0.033	>1.3 mg/dl	2 / 7	0.001	3 / 7	0.011
<=30	14 / 435		41 / 435		<=1.3 mg/dl	12 / 361		41 / 361	

Tablo 6B: Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Pik İnflamatuvar Dönemdeki Serum Biyobelirteçlerinin İlişkisi

	Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)			Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)	
Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P	Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P
Monosit sayısı					Serum total bilirubin konsantrasyonu				
<150/mcl	3 / 16		4 / 16		>1.8 mg/dl	1 / 8		3 / 8	
>=150/mcl	11 / 440	<0.001	42 / 440	0.044	<=1.8 mg/dl	13 / 361	0.193	41 / 361	0.024
Hemoglobin konsantrasyonu					Serum CRP konsantrasyonu				
<8.5g/dl	2 / 21		7 / 21		>430 mg/L	0 / 7		1 / 7	
>=8.5 g/dl	12 / 436	0.079	39 / 436	<0.001	<=430 mg/L	14 / 451	0.636	45 / 451	0.707
Serum LDH konsantrasyonu					Serum ferritin konsantrasyonu				
>5000 IU/L	0 / 3		3 / 3		>20000 ng/ml	2 / 8		6 / 8	
<=5000 IU/L	14 / 447	0.755	42 / 447	<0.001	<=20000 ng/ml	12 / 449	<0.001	39 / 449	<0.001

Tablo 7: Koagülopati ve Yüksek Şüpheli Koagülopati ile Tedavi Modaliteleri ve Hastalık Progresyonu Arasındaki İlişki

	Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)			Koagülopati (n=15)		Yüksek şüpheli koagülopati(n=47)	
Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P	Faktör	pozitif / total	P	pozitif / total	P
Pik SOFA skoru		<0.001		<0.001	Entübasyon ihtiyacı		<0.001		<0.001
>10	8 / 68		25 / 68		Var	8 / 53		27 / 53	
≤10	7 / 394		22 / 394		Yok	6 / 408		19 / 408	
Pik SIC skoru		<0.001		<0.001	Pik hastalık şiddeti		0.005		<0.001
≥4	7 / 27		10 / 27		Şiddetli ve kritik derece şiddetli	11 / 177		39 / 177	
<4	7 / 410		29 / 410		Orta şiddet	4 / 285		8 / 285	
DMAH tedavisi		0.004		0.314	Yoğun bakım ihtiyacı		<0.001		<0.001
Var	10 / 413		40 / 413		Var	10 / 67		30 / 67	
Yok	5 / 49		7 / 49		Yok	4 / 386		16 / 386	
Anti-sitokin tedavi		0.197		<0.001	Progresif hastalık şiddeti		<0.001		<0.001
Var	6 / 127		29 / 127		Var	9 / 82		33 / 82	
Yok	8 / 332		17 / 331		Yok	6 / 380		14 / 380	

Tablo 8A: Trombotik Olay Geliştiren Hastaların Özellikleri						
Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tip	Tromboz sırasında dipiridamol ve DMAH kullanımı	Trombotik olay	COVID-19 semptomların başlamasından tromboz anına kadar geçen süre
1	E	52	Arteryal	Dipiridamol ve DMAH tedavi dozu	ST yükselmeli ME	11 gün
2	E	57	Arteryal	Yok	ST yükselmeli ME	2 gün
3	E	66	Arteryal	Dipiridamol ve DMAH profilaksi dozu	ST yükselmez ME	16 gün
4	E	80	Arteryal	Yok	ST yükselmez ME	1 gün
5	K	81	Arteryal	Yok	ST yükselmez ME	1 gün
6	K	55	Arteryal	DMAH profilaksi dozu	Alt ekstremitelerde generalize arterial trombozlar	3 gün
7	K	40	Arteryal	Yok	Serebrovasküler olay	5 gün
8	E	43	Venöz	Yok	Alt ekstremitelerde DVT	33 gün

Tablo 8B: Trombotik Olay Geliştiren Hastaların Özellikleri						
Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tip	Tromboz sırasında dipiridamol ve DMAH kullanımı	Trombotik olay	COVID-19 semptomların başlamasından tromboz anına kadar geçen süre
9	K	80	Venöz	Dipiridamol ve DMAH tedavi dozu	Üst ekstremitede DVT	22 gün
10	K	68	Venöz	Dipiridamol ve DMAH profilaksi dozu	SVK ilişkili tromboz ve pulmoner emboli	16 gün
11	E	68	Venöz	DMAH profilaksi dozu	ECMO kanüllerinde ciddi trombozlar	13 gün
12	E	81		DMAH profilaksi dozu	YDP	14 gün
13	K	72		Dipiridamol ve DMAH profilaksi dozu	YDP	30 gün
14	E	86		Dipiridamol ve DMAH tedavi dozu	YDP	5 gün
15	E	43		Dipiridamol ve DMAH tedavi dozu	YDP	16 gün

Tablo 9: Yaygın Damariçi Pıhtılaşma Gelişen Hastaların Özellikleri

	Hasta 12	Hasta 13	Hasta 14	Hasta 15
Cinsiyet	E	K	E	E
Yaş	81	72	86	43
Platelet	117000	5000	40000	98000
D-dimer	>20000	16490	20000	19840
PT	33,7	28,5	22,8	17,4
INR	2,55	2,19	1,72	1,3
Fibrinojen	113 mg/dl	174	169	69
CRP	393,26	263,11 mg / L	306,02	32,38
Prokalsitonin	4,83 ng/mL	2,29	3,35	0,54
YDP'yi presipite eden durum	Gram negatif sepsis	Gram negatif sepsis	Gram negatif sepsis	Gram negatif bakteriyemi
Enfeksiyon odağı	Akciğer	Akciğer	Akciğer	?
Kültür tipi	Balgam, Endotrakeal aspirat ve kan kültürü	BAL	Kan ve balgam	Kan
Kültür üremesi	Klebsiella pneumoniae Acinetobacter spp.	Psödomonas spp.	Klebsiella pneumoniae	Psödomonas spp.
YDP skoru	5	7	7	6
Nihai klinik	Exitus	Salah ile taburcu	Exitus	Salah ile taburcu

Tablo 10: Koagülopati Gelişiminin, Tanı Değerlerine İlişkin Tek Değişkenli Analizde $p<0.05$ Olan Parametrelerin Dahil Edilmesi ile Yapılan Çok Değişkenli Analizi

	Koagülopati (n=15)				Koagülopati (n=15)		
Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı	Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı
Yaş		0.998	1.001	Başvuru hastalık şiddeti		0.150	0.329
yaş>=65	9 / 138			Ağır	8 / 137		
yaş<65	6 / 324			Orta	7 / 325		
KAH		0.287	2.309	Lenfosit sayısı		0.985	0.984
Var	5 / 51			<500/mcl	5 / 32		
Yok	10 / 409			>=500/mcl	10 / 430		
Dispne		0.187	2.942	Monosit sayısı		0.663	1.397
Var	12 / 198			<=300/mcl	5 / 70		
Yok	3 / 263			>300/mcl	10 / 392		
DSS		0.399	3.129	Serum LDH konsantrasyonu		0.397	2.048
>=32/min	3 / 9			>480 IU/L	4 / 23		
<32/min	11 / 448			<=480IU/L	10 / 435		
Pulse oksijen saturasyonu		0.588	0.504				
<=85%	3 / 20						
>85%	11 / 438						

Tablo 11A: Koagülopati Gelişiminin, Tanı ve Takip Değerlerine ve Diğer Takip Parametrelerine İlişkin Tek Değişkenli Analizlerde $p<0.05$ Olan Parametrelerin Dahil Edilmesi ile Yapılan Çok Değişkenli Analizi

	Koagülopati (n=15)				Koagülopati (n=15)		
Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı	Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı
Yaş		0.106	33.696	DMAH tedavisi		0.002	5376.383
yaş $\geq$ 65	9 / 138			var	10 / 413		
yaş<65	6 / 324			yok	5 / 49		
KAH		0.459	4.085	Pik serum D-dimer konsantrasyonu		0.013	1360.964
var	5 / 51			>15000 U/ml	6 / 29		
yok	10 / 409			$\leq$ 15000 U/ml	9 / 429		
Dispne		0.558	0.421	Pik anında lenfosit sayısı		0.100	0.005
var	12 / 198			<500/mcl	5 / 63		
yok	3 / 263			$\geq$ 500/mcl	10 / 399		
DSS		0.291	24.233	Pik anında monosit sayısı		0.560	0.304
$\geq$ 32/min	3 / 9			<150/mcl	3 / 16		
<32/min	11 / 448			$\geq$ 150/mcl	11 / 440		
Pulse oksijen saturasyonu		0.192	0.034	Pik anında serum direkt bilirubin konsantrasyonu		0.058	39.049
$\leq$ 85%	3 / 20			>1.3 mg/dl	2 / 7		
>85%	11 / 438			$\leq$ 1.3 mg/dl	12 / 361		

Tablo 11B: Koagülopati Gelişiminin, Tanı ve Takip Değerlerine ve Diğer Takip Parametrelerine İlişkin Tek Değişkenli Analizlerde $p<0.05$ Olan Parametrelerin Dahil Edilmesi ile Yapılan Çok Değişkenli Analizi

	Koagülopati (n=15)				Koagülopati (n=15)		
Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı	Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı
Başvuru hastalık şiddeti		0.712	0.375	Pik serum ferritin konsantrasyonu		0.393	11.036
Ağır	8 / 137			>20000 ng/ml	2 / 8		
Orta	7 / 325			<=20000 ng/ml	12 / 449		
Tanı anı lenfosit sayısı		0.129	57.906	Pik SOFA skoru		0.228	0.023
<500/mcl	5 / 32			>10	8 / 68		
>=500/mcl	10 / 430			<=10	7 / 394		
Tanı anı monosit sayısı		0.062	35.327	Pik SIC skoru		0.022	1270.538
<=300/mcl	5 / 70			>=4	7 / 27		
>300/mcl	10 / 392			<4	7 / 410		
Tanı anı serum LDH konsantrasyonu		0.143	0.059	Entübasyon ihtiyacı		0.159	944.33
>480 IU/L	4 / 23			var	8 / 53		
<=480IU/L	10 / 435			yok	6 / 408		
				Pik hastalık şiddeti		0.372	0.017
				Şiddetli ve kritik derece şiddetli	11 / 177		
				Orta şiddet	4 / 285		

Tablo 12: Yüksek Şüpheli Koagülopati Gelişiminin, Tanı Değerlerine İlişkin Tek Değişkenli Analizlerde $p < 0.05$ Olan Parametrelerin Dahil Edilmesi ile Yapılan Çok Değişkenli Analizi

	Koagülopati (n=15)				Koagülopati (n=15)		
Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı	Faktör	pozitif / total	P	Risk Oranı
Yaş		0.240	2.422	Lenfosit sayısı		0.207	2.978
yaş>=65	9 / 138			<500/mcl	5 / 32		
yaş<65	6 / 324			>=500/mcl	10 / 430		
KAH		0.093	4.174	Monosit sayısı		0.683	1.395
var	5 / 51			<=300/mcl	5 / 70		
yok	10 / 409			>300/mcl	10 / 392		
Komorbidite sayısı		0.058	0.120	Serum LDH konsantrasyonu		0.022	91.948
>=3	4 / 69			>480 IU/L	4 / 23		
<3	11 / 389			<=480IU/L	10 / 435		
Dispne		0.087	3.931	Serum CRP konsantrasyonu		0.425	0.479
var	12 / 198			>115 mg/L	2 / 81		
yok	3 / 263			<=115 mg/L	13 / 378		
DSS		0.568	3.656	Serum ferritin konsantrasyonu		0.036	0.010
>=32/min	3 / 9			>1000 ng/ml	1 / 68		
<32/min	11 / 448			<=1000 ng/ml	13 / 387		
Pulse oksijen saturasyonu		0.155	0.019	Serum D-dimer konsantrasyonu		0.862	0.820
<=85%	3 / 20			>3600 U/ml	2 / 3		
>85%	11 / 438			<=3600 U/ml	12 / 427		
Başvuru hastalık şiddeti		0.054	0.176				
Ağır	8 / 137						
Orta	7 / 325						

VIII. KAYNAKLAR

1. Acosta, M. A. T., & Singer, B. D. (2020). Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *European Respiratory Journal*, 56(3).
2. Leisman, D. E., Ronner, L., Pinotti, R., Taylor, M. D., Sinha, P., Calfee, C. S., ... & Deutschman, C. S. (2020). Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine*.
3. Goshua, G., Pine, A. B., Meizlish, M. L., Chang, C. H., Zhang, H., Bahel, P., ... & Lee, A. I. (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*, 7(8), e575-e582.
4. Jean, S. S., Lee, P. I., & Hsueh, P. R. (2020). Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 436-443.
5. Jose, R. J., & Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e46-e47.
6. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(5), 1094-1099.
7. Liu, J., Li, J., Arnold, K., Pawlinski, R., & Key, N. S. (2020). Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(4), 518-523.
8. Tjendra, Y., Al Mana, A. F., Espejo, A. P., Akgun, Y., Millan, N. C., Gomez-Fernandez, C., & Cray, C. (2020). Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 144(12), 1465-1474.

9. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.

10. Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus infections—more than just the common cold. *Jama*, 323(8), 707-708.

11. Peeri, N. C., Shrestha, N., Rahman, M. S., Zaki, R., Tan, Z., Bibi, S., ... & Haque, U. (2020). The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. *International journal of epidemiology*, 49(3), 717-726.

12. Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... & Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*, 395(10223), 514-523.

13. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-1. Published January 21, 2020. Accessed January 20, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4

14. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-3. Published January 23, 2020. Accessed January 23, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8

15. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-5. Published January 25, 2020. Accessed January 25, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d_8

16. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. Published March 11, 2020. Accessed March 11, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10

17. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 54. Published March 14, 2020. Accessed March 14, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_8

18. World Health Organization. Weekly Operational Update on COVID-19. Published 29 March 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---29-march-2021>

19. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

20. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.

21. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.

22. McGonagle, D., O'Donnell, J. S., Sharif, K., Emery, P., & Bridgewood, C. (2020). Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*.

23. Ferguson, N. D., Fan, E., Camporota, L., Antonelli, M., Anzueto, A., Beale, R., ... & Ranieri, V. M. (2012). The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive care medicine*, 38(10), 1573-1582.

24. Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., Chung, M., ... & Litt, H. (2020). Radiological society of north America expert consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19: endorsed by the society of thoracic Radiology, the American college of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200152.
25. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 296(2), E32-E40.
26. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 20(4), 425-434.
27. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943.
28. Phua, J., Badia, J. R., Adhikari, N. K., Friedrich, J. O., Fowler, R. A., Singh, J. M., ... & Ferguson, N. D. (2009). Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179(3), 220-227.
29. Tzotzos, S. J., Fischer, B., Fischer, H., & Zeitlinger, M. (2020). Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Critical Care*, 24(1), 1-4.
30. Yao, H., Song, Y., Chen, Y., Wu, N., Xu, J., Sun, C., ... & Li, S. (2020). Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. *Cell*, 183(3), 730-738.

31. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.
32. Hekman, R. M., Hume, A. J., Goel, R. K., Abo, K. M., Huang, J., Blum, B. C., ... & Emili, A. (2020). Actionable Cytopathogenic Host Responses of Human Alveolar Type 2 Cells to SARS-CoV-2. *Molecular cell*, 80(6), 1104-1122.
33. Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*, 9, 1-7.
34. Schultze, J. L., & Aschenbrenner, A. C. (2021). COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*.
35. Lee, S., Channappanavar, R., & Kanneganti, T. D. (2020). Coronaviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines. *Trends in Immunology*.
36. Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., ... & Project, T. S. I. R. (2020). Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*.
37. Jin, C., & Flavell, R. A. (2010). Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Journal of clinical immunology*, 30(5), 628-631.
38. Jatiani, S. S., Baker, S. J., Silverman, L. R., & Reddy, E. P. (2010). Jak/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: approaches for targeted therapies. *Genes & cancer*, 1(10), 979-993.
39. Morris, R., Kershaw, N. J., & Babon, J. J. (2018). The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Science*, 27(12), 1984-2009.

40. Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., ... & Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724.
41. Kopecky-Bromberg, S. A., Martínez-Sobrido, L., Frieman, M., Baric, R. A., & Palese, P. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *Journal of virology*, 81(2), 548-557.
42. Channappanavar, R., Fehr, A. R., Vijay, R., Mack, M., Zhao, J., Meyerholz, D. K., & Perlman, S. (2016). Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell host & microbe*, 19(2), 181-193.
43. Li, J., Guo, M., Tian, X., Liu, C., Wang, X., Yang, X., ... & Liang, Q. (2020). Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *Biorxiv*.
44. McGonagle, D., O'Donnell, J. S., Sharif, K., Emery, P., & Bridgewood, C. (2020). Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*.
45. Iba, T., Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research*, 1-9.
46. Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American journal of hematology*, 95(12), 1578-1589.
47. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.

48. Bochenek, M. L., & Schäfer, K. (2019). Role of endothelial cells in acute and chronic thrombosis. *Hämostaseologie*, 39(02), 128-139.
49. Liu, H. Q., Li, J., Xuan, C. L., & Ma, H. C. (2020). A review on the physiological and pathophysiological role of endothelial glycocalyx. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(11), e22571.
50. Schött, U., Solomon, C., Fries, D., & Bentzer, P. (2016). The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 24(1), 1-8.
51. Ding, M., Zhang, Q., Li, Q., Wu, T., & Huang, Y. Z. (2020). Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respiratory medicine*, 167.
52. Loperena, R., Van Beusecum, J. P., Itani, H. A., Engel, N., Laroumanie, F., Xiao, L., ... & Harrison, D. G. (2018). Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovascular research*, 114(11), 1547-1563.
53. Van Linthout, S., & Tschöpe, C. (2017). Inflammation—cause or consequence of heart failure or both?. *Current heart failure reports*, 14(4), 251-265.
54. Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Everett, B. M., Libby, P., Thuren, T., Glynn, R. J., ... & Ligueros, M. (2018). Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *The Lancet*, 391(10118), 319-328.
55. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.

56. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., ... & Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120-128.
57. Barry, M., & Bleackley, R. C. (2002). Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nature Reviews Immunology*, 2(6), 401-409.
58. Yokoyama, W. M., Altfeld, M., & Hsu, K. C. (2010). Natural killer cells: tolerance to self and innate immunity to viral infection and malignancy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(1), S97-S105.
59. Rus, H., Cudrici, C., & Niculescu, F. (2005). The role of the complement system in innate immunity. *Immunologic research*, 33(2), 103-112.
60. Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., & Deckmyn, H. (2011). Platelets at work in primary hemostasis. *Blood reviews*, 25(4), 155-167.
61. McGonagle, D., O'Donnell, J. S., Sharif, K., Emery, P., & Bridgewood, C. (2020). Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*.
62. Levi, M., & van der Poll, T. (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis research*, 149, 38-44.
63. Oudit, G. Y., Crackower, M. A., Backx, P. H., & Penninger, J. M. (2003). The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends in cardiovascular medicine*, 13(3), 93-101.
64. Grobe, J. L., Mecca, A. P., Lingis, M., Shenoy, V., Bolton, T. A., Machado, J. M., ... & Katovich, M. J. (2007). Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(2), H736-H742.

65. Regenhardt, R. W., Desland, F., Mecca, A. P., Pioquinto, D. J., Afzal, A., Mocco, J., & Summers, C. (2013). Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. *Neuropharmacology*, 71, 154-163.
66. Zambelli, V., Bellani, G., Borsa, R., Pozzi, F., Grassi, A., Scanziani, M., ... & Pesenti, A. (2015). Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine experimental*, 3(1), 1-17.
67. Zhang, F., Ren, X., Zhao, M., Zhou, B., & Han, Y. (2016). Angiotensin-(1–7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways. *Scientific reports*, 6(1), 1-11.
68. Senchenkova, E. Y., Russell, J., Esmon, C. T., & Granger, D. N. (2014). Roles of coagulation and fibrinolysis in angiotensin II-enhanced microvascular thrombosis. *Microcirculation*, 21(5), 401-407.
69. Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., ... & Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, 63(3), 364-374.
70. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). COVID-19: ACE2centric infective disease?. *Hypertension*, 76(2), 294-299.
71. Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American journal of hematology*, 95(12), 1578-1589.
72. Gupta, N., Zhao, Y. Y., & Evans, C. E. (2019). The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*, 181, 77-83.

73. Lawson, C. A., Yan, S. D., Yan, S. F., Liao, H., Zhou, Y. S., Sobel, J., ... & Pinsky, D. J. (1997). Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *The Journal of clinical investigation*, 99(7), 1729-1738.
74. Pidgeon, G. P., Tamosiuniene, R., Chen, G., Leonard, I., Belton, O., Bradford, A., & Fitzgerald, D. J. (2004). Intravascular thrombosis after hypoxia-induced pulmonary hypertension: regulation by cyclooxygenase-2. *Circulation*, 110(17), 2701-2707.
75. Algahtani, F. H., AlQahtany, F. S., Al-Shehri, A., & Abdelgader, A. M. (2020). Features and incidence of thromboembolic disease: A comparative study between high and low altitude dwellers in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(6), 1632-1636.
76. Thachil, J. (2020). Hypoxia—An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(11), 3109-3110.
77. Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2009). Is Virchow's triad complete?. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 114(6), 1138-1139.
78. Esmon, C. T. (2009). Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood reviews*, 23(5), 225-229.
79. Cohen, A. T., Alikhan, R., Arcelus, J. I., Bergmann, J., Haas, S., Merli, G. J., ... & Turpie, A. G. (2005). Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-*, 94(4), 750.
80. Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., Heit, J. A., Samama, C. M., Lassen, M. R., & Colwell, C. W. (2008). Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 133(6), 381S-453S.
81. Prandoni, P. (2005). Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. *Hematology*, 2005(1), 458-461.

82. Joshi, S., Parkar, J., Ansari, A., Vora, A., Talwar, D., Tiwaskar, M., ... & Barkate, H. (2020). Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*.
83. RECOVERY Collaborative Group. (2020). Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2030-2040.
84. Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A., ... & Berwanger, O. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052.
85. Fiolet, T., Guihur, A., Rebeaud, M. E., Mulet, M., Peiffer-Smadja, N., & Mahamat-Saleh, Y. (2021). Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 27(1), 19-27.
86. Simonovich, V. A., Burgos Pratz, L. D., Scibona, P., Beruto, M. V., Vallone, M. G., Vázquez, C., ... & Belloso, W. H. (2021). A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 619-629.85
87. Libster, R., Pérez Marc, G., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., ... & Polack, F. P. (2021). Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*.
88. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... & Wang, C. (2020). A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
89. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., ... & Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813-1826.

90. Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V., ... & Beigel, J. H. (2021). Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 795-807.

91. Costanzo, L., Palumbo, F. P., Ardita, G., Antignani, P. L., Arosio, E., & Failla, G. (2020). Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 8(5), 711-716.

92. Thachil, J. (2020). The versatile heparin in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1020-1022.

93. Liu, X., Li, Z., Liu, S., Sun, J., Chen, Z., Jiang, M., ... & Luo, H. B. (2020). Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7), 1205-1215.

94. Viecca, M., Radovanovic, D., Forleo, G. B., & Santus, P. (2020). Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacological research*, 158, 104950.

95. Sivaloganathan, H., Ladikou, E. E., & Chevassut, T. (2020). COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *British journal of haematology*, 190(4), e192-e195.

96. Wang, Y., Ao, G., Nasr, B., & Qi, X. (2021). Effect of antiplatelet treatments on patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*.

97. Kow, C. S., & Hasan, S. S. (2021). Use of antiplatelet drugs and the risk of mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 1-6.

98. Meizlish, M. L., Goshua, G., Liu, Y., Fine, R., Amin, K., Chang, E., ... & Lee, A. I. (2021). Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *American journal of hematology*, 96(4), 471-479.
99. Rentsch, C. T., Beckman, J. A., Tomlinson, L., Gellad, W. F., Alcorn, C., Kidwai-Khan, F., ... & Freiberg, M. S. (2021). Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *bmj*, 372.
100. Martinelli, I., Ciavarella, A., Abbattista, M., Aliberti, S., De Zan, V., Folli, C., ... & Peyvandi, F. (2021). Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with Covid-19. *Internal and emergency medicine*, 1-7.
101. Sadeghipour, P., Talasaz, A. H., Rashidi, F., Sharif-Kashani, B., Beigmohammadi, M. T., Farrokhpour, M., ... & INSPIRATION Investigators. (2021). Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *Jama*.
102. Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E. E., McIntyre, R. C., Moore, P. K., Veress, L. A., ... & Barrett, C. D. (2020). Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(7), 1752-1755.
103. Goyal, A., Saigal, S., Niwariya, Y., Sharma, J., & Singh, P. (2021). Successful use of tPA for thrombolysis in COVID related ARDS: a case series. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(2), 293-296.
104. Jing, Z. C., Zhu, H. D., Yan, X. W., Chai, W. Z., & Zhang, S. (2020). Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *European heart journal*.

105. Qureshi, A. I., Abd-Allah, F., Al-Senani, F., Aytac, E., Borhani-Haghighi, A., Ciccone, A., ... & Wang, Y. (2020). Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Insights from an international panel. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(7), 1548-e5.

106. RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704.

107. Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., Della-Torre, E., Ripa, M., Canetti, D., ... & Dagna, L. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2(6), e325-e331.

108. Huet, T., Beaussier, H., Voisin, O., Jouveshomme, S., Dauriat, G., Lazareth, I., ... & Hayem, G. (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2(7), e393-e400.

109. Tharaux, P. L., Pialoux, G., Pavot, A., Mariette, X., Hermine, O., Resche-Rigon, M., ... & Greigert, V. (2021). Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(3), 295-304.

110. Cavalli, G., Larcher, A., Tomelleri, A., Campochiaro, C., Della-Torre, E., De Luca, G., ... & Dagna, L. (2021). Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 3(4), e253-e261.

111. Stone, J. H., Frigault, M. J., Serling-Boyd, N. J., Fernandes, A. D., Harvey, L., Foulkes, A. S., ... & Mansour, M. K. (2020). Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(24), 2333-2344.

112. Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., Merlo, D. F., Cavuto, S., Savoldi, L., ... & Costantini, M. (2021). Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, 181(1), 24-31.
113. Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P. L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., ... & Korganow, A. S. (2021). Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, 181(1), 32-40.
114. Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., ... & Mohan, S. V. (2021). Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 20-30.
115. Veiga, V. C., Prats, J. A., Farias, D. L., Rosa, R. G., Dourado, L. K., Zampieri, F. G., ... & Scheinberg, P. (2021). Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *Bmj*, 372.
116. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., ... & Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1503-1516.
117. REMAP-CAP Investigators. (2021). Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502.
118. Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2103-2109.
119. Han, Y., Zhang, H., Mu, S., Wei, W., Jin, C., Tong, C., ... & Gu, G. (2020). Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*, 12(12), 11245.

EKLER

Ek - 1 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

1. “COVID-19 ilişkili koagülopati ve klinik: tek merkez deneyimi” konulu çalışma bir araştırma özelliğindedir.
2. Araştırmanın amacı, Coronavirus Hastalığı (COVID-19) tespit edilen hastaların seyrinde, pıhtılaşma problemini incelemektir.
3. Size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.
4. Sizin takip ve tedavinizde gerekli olan kan tetkikleri dışında, bu çalışma için ilave herhangi bir kan örneği alınmayacaktır.
5. Sizin hiçbir sorumluluğunuz yoktur.
6. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığına dair sizlere bilgi verilmiştir.
7. Size herhangi bir alternatif yöntem veya tedavi uygulanmayacaktır.
8. Size verilecek herhangi bir tazminat veya tedavi bulunmamaktadır.
9. Size ait herhangi bir ulaşım, yemek gibi masraf yapılmayacaktır. Size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Ve sizden herhangi bir ücret alınmayacaktır. Bağlı olduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumunuzdan (SGK) herhangi bir ödeme alınmayacaktır.
10. Araştırmaya katılımınız isteğinize bağlı olup, istediğiniz zaman herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılımı rededebilirsiniz ve araştırmadan çekilebilirsiniz.
11. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilirler, ancak bu bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamakla, söz konusu yasal erişime izin vermiş bulunmaktasınız.
12. İlgili mevzuat gereğince, kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli tutulacaktır.
13. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edilebildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

14. Araştırma hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmeyen etki, olay hakkında daha fazla bilgi temin edilebilmeniz için temasa geçebileceği ilgili kişilerin araştırmacıların 24 saat ulaşabileceği telefon numaraları size verilecektir.

15. BGOF gönüllü veya yasal temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermemektedir. Araştırmacıyı, kurumu destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğten kurtaracak hüküm veya ifade taşımamaktadır.

Yukarıda belirtilen ‘Asgari Gönüllü Olur Formu’nu okumuş bulunmaktayım.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Ayrıca, araştırma ve yapılacak işlem hakkında bana sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın tamamen kendi rızamla, katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜNÜN;

DOKTORUN;

ADI- SOYADI:

ADI-SOYADI:

İMZASI:

İMZA:

TARİH:

TARİH:

TELEFON:

TELEFON:

Varsa gönüllünün yasal temsilcisinin

Adı:

Adresi:

Tel:

Tarih:

İmzası:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı:

Görevi:

Tel:

Tarih:

İmzası:

Açıklama yapan araştırmacının

Adı:

Tel:

Tarih:

İmzası:

Not: Bu form iki nüsha olarak hazırlanmıştır. İmzalandıktan sonra bir nüshası gönüllüye verilecektir; diğer nüsha hasta dosyasında saklanacaktır.

Ek - 2 : İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı**



Sayı :29624016-050.99- 636
Konu :Prof. Dr. Sevgi KALAYOĞLU
BEŞİŞİK hk.

Sayın Prof. Dr. Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK
Hematoloji Bilim Dalı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Yavuz Burak TOR' un yürüteceği 2020/582 dosya numaralı "COVID-19 ilişkili koagülopati ve klinik: tek merkez deneyimi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 08/05/2020 tarih ve 09 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE8VHYRD1>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Cihan KILIÇ Dahili : 31346

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbultip.istanbul.edu.tr>



Kitap & Kitap Bölümleri

1. Tor YB, Mastanzade MG, Kalayoğlu Beşışık S. COVID 19'da hematolojik bulgular. Önal AE, editör. Halk Sağlığı ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.56 - 60.

Kitap & Kitap Bölümü Çevirileri

1. Yavuz Burak Tor, Sevgi Kalayoğlu Beşışık. Personalized Therapy for Multipl Myeloma. Chapter 8 - Practical Considerations for Bone Health in Multipl Myeloma / Multipl Miyelomda Kişiselleştirilmiş Tedavi. Bölüm 8 - Multipl Myelomda Kemik Sağlığı için Pratik Husular.

Uluslararası Kongrelerde Yer Alan Sözlü Bildiriler ve Posterler

1. Dipyridamole Added to Anticoagulant Prophylaxis: Decline in Poor Outcome of Clinically Severe Ill COVID-2019 Patients. S. Kalayoglu Besisik, M. Ozbalak, Y.B. Tor, A. Alibeyoglu, M. Kose, N. Şenkal, A. Cagatay, M. Erelel, A. Gul, F. Esen, S. Umman, U. Isoglu Alkoclar, T. Tupek

2. Aksoy, E., Tor, Y., Besisik, S. K., Alibeyoglu, A., Kose, M., Senkal, N., ... & Tupek, T. (2020). Acute ischemic stroke presentation of otherwise asymptomatic covid-19 patient. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 42, 46.