

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**COVID-19 TANILI OLGULARDA SERİ D-DİMER ÖLÇÜM
SONUÇLARININ; KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR,
LABORATUVAR VERİLERİ VE HASTALIK SEYRİ İLE
İLİŞKİSİ**

**ASLI GÜLŞAHAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR
EKİM 2023**

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**COVID-19 TANILI OLGULARDA SERİ D-DİMER ÖLÇÜM
SONUÇLARININ; KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR,
LABORATUVAR VERİLERİ VE HASTALIK SEYRİ İLE
İLİŞKİSİ**

**ASLI GÜLŞAHAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Can SEVİNÇ

**İZMİR
EKİM 2023**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması ve asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, değerli görüş ve önerileri ile her zaman yol gösteren, değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Can SEVİNÇ'e katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan, huzurlu bir çalışma ortamı oluşturup, yardıma ihtiyacımız olduğunda bizi her zaman güler yüzle karşılayan sayın hocalarım Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN, Prof. Dr. Arif Hikmet ÇIMRIN, Prof. Dr. Bahriye Oya İTİL, Prof. Dr. Oğuz KILINÇ, Prof. Dr. Aylin Özgen ALPAYDIN, Doç. Dr. Kemal Can TERTEMİZ, Doç. Dr. Begüm ERGAN ve Dr. Öğr. Üyesi Gökçen Ömeroğlu ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistikleri konusunda bana her türlü desteği sağlayan, her soruma güler yüzle cevap veren, bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, değerli hocam Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a çok teşekkür ederim.

Radyolojik bulguların teknik detayı ve yorumlanması konusundaki destekleri için değerli hocam Doç. Dr. Naciye Sinem GEZER'e; biyokimyasal analizlerin teknik detayı ve yorumlanması konusundaki destekleri için sayın hocam Doç. Dr. Murat ÖRMEN'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu çalışma koşullarının ve nöbet saatlerinin keyifli hale gelmesini sağlayan, bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, çok şey öğrendiğim sevgili klinik hemşirelerimize ve bronkoscopi ünitesi hemşirelerimize, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve personellerimize çok teşekkür ederim.

Tez verilerimi taramam için bana teknik destekte bulunan hastanemiz bilgi işlem bölümüne teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde sevgi ve şefkatleri ile yanımda olan, beni ben yapan, her zaman desteklerini hissettiğim sevgili annem, babama çok teşekkür ederim.

Sevgisi, anlayışı ve desteğiyle daima yanımda olan, bana güç veren sevgili eşim; Harun GÜLŞAHAN'a çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Coronavirüs	4
2.2 COVID-19 Patolojisi	5
2.2.1 Sars-CoV-2 Replikasyonu	5
2.2.2 COVID-19 Enfeksiyonunun Fizyopatolojik Süreçleri	5
2.3 COVID-19 Enfeksiyonu	6
2.3.1 Kaynak	6
2.3.2 Bulaşma yolu	6
2.3.3 Klinik Özellikler ve Semptomlar	7
2.4 Tanı	7
2.5 Laboratuvar Bulguları	7
2.6 Radyolojik Bulgular	8
2.7 Tedavi	9
2.8 COVID-19 Enfeksiyonunda Koagülopati Yönetimi	10
2.8.1 Tromboz Profilaksisi ve Tedavisi	15
2.8.2 Tedavi Dozunda Antikoagülasyon	16
2.8.3 Trombolitik Tedavi	17
2.8.4 Antikoagülasyonun Sonlandırılması	18
2.8.5 Mekanik Trombofilaksinin Yeri	18
2.8.6 Taburculuk Sonrası Trombofilaksi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Araştırmanın Amacı ve Türü	20
3.2 Araştırmanın Yeri/Zamanı/Örnekleme	20
3.3 Araştırmaya Alınma Kriterleri	20
3.4 Dışlama Kriterleri	20
3.5 Araştırmanın Değişkenleri	21
3.6 Veri Toplama Araçları	22
3.6.1 CALL Skorlaması	22
3.6.2 GRAM Skorlaması	23
3.7 Biyokimyasal ve Radyolojik Değerlendirme	23
3.8 Verilerin Değerlendirilmesi	24
3.9 Araştırmanın Etik Kurul Onayı	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
6. KAYNAKLAR	59
7. EKLER	72
7.1 Etik Kurul Onayı	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. COVID-19 pnömoni BT bulguları ve sınıflandırılması	9
Tablo 2. COVID-19’lu olgularda hastaneye yatış gerektiren koagülopati ile ilişkili laboratuvar değerleri	15
Tablo 3. Hastaneden çıkışta tromboprofilaksi süreleri	19
Tablo 4. Demografik veriler	28
Tablo 5. Semptomlar ve vital bulguların görülme sıklığı	29
Tablo 6. Mortalite ile ilişkili komorbiditeler ve görülme oranları	30
Tablo 7. Laboratuvar parametrelerinin ortalama, median, minimum, maksimum, standart sapma değerleri ve mortalite ile olan ilişkileri	31
Tablo 8. Kan gazı değerlerinin sağkalım ile ilişkisi	32
Tablo 9. Kardiyak enzimlerin sağkalım ile ilişkisi	33
Tablo 10. Koagülasyon parametrelerinin sağkalım ile ilişkisi	33
Tablo 11. Mortalite ile ilişkili diğer parametreler	34
Tablo 12. Günlere göre D-dimer düzeyinin sağkalım ile ilişkisi	35
Tablo 13. Günlere göre D-dimer ortalamalarının mortalite ile ilişkisi	37
Tablo 14. Günlere göre D-dimer ortalamalarının PTE gelişimi ile ilişkisi	38
Tablo 15. Değişik skorlara göre sağkalım oranları	39
Tablo 16. CALL skor, GRAM skor ve Son ölçülen D-dimer düzeyi Spearman Korelasyonları	40
Tablo 17. Radyolojik skor ile başvuruda ve son ölçülen D-dimer düzeylerinin Spearman Korelasyonları	41
Tablo 18. Solunum yetmezliği destek tedavilerinin sınıflandırılmış son D-dimer düzeyleri ile ilişkisi	42

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Coronavirüsün şematik yapısı	4
Şekil 2. Pıhtılaşma sistemi mekanizmalarını temsil eden şematik diyagram	11
Şekil 3. COVID-19'da yer alan pıhtılaşma belirteçleri	13
Şekil 4. Fibrinojen ve fibrin liflerinin, D-dimer molekülünün şematik gösterimi	13
Grafik 1. Mortaliteye göre 30 günlük D-dimer seyri grafiği	36
Grafik 2. Mortalite varlığı ile ilk 8 günlük D-dimer seyrinin ilişkisi)	37
Grafik 3. PTE gelişimine göre 30 günlük D-dimer seyri grafiği	39
Grafik 4. Radyolojik skorlar ve sınıflandırılmış son D-dimer ölçümlerinin Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirilmesi	41
Grafik 5. CALL skorlamasıyla ilk 8 günlük ortalama D-dimer seyrinin ilişkisi	43
Grafik 6. GRAM skorlamasıyla ilk 8 günlük ortalama D-Dimer seyrinin ilişkisi	44

KISALTMALAR

ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme-2
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Blood Urea Nitrogen
CALL	Comorbidity, Age, Lymphocyte, LDH
CİC	COVID-19 Kaynaklı Koagülopati
CK	Kreatin Kinaz
CoV	Koronavirüsler
COVID-19	Coronavirüs 2019
CrCl	Kreatin klirensi
CRP	C Reaktif Protein
C-XC	Kemokin
CXCL8	Kemokin ligandı 8
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DPAH	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
EKG	Elektrokardiyogram
ER	Endoplazmik Retikulum
FDP	Fibrin Bozunma Ürünleri
fT3	Serbest T3
fT4	Serbest T4
Fxa	Aktive Edilmiş Faktör x
FXIII	Faktör XIII
FXIIIa	Aktive edilmiş faktör XIII
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HCO ₃	Bikarbonat
HCQ	Hidroksiklorokin
HCT	Hematokrit
HFO	High flow oksijen tedavisi

HGB	Hemoglobin
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
İMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKH	Kronik Karaciğer Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LYM	Lenfosit
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MCP 1	Monosit Lemoatraktan Protein – 1
MERS	Ortadoğu Solunum Sendromu
MIF	Makrofaj göçünü inhibe edici faktör
mMRC	Modified Medical Research Council
MODS	Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
MPV	Mean platelet volume
mTOR	Rapamisinin memeli hedefi
NEU	Nötrofil
NİMV	Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
OSAS	Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PaCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PaO ₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PLT	Platelet
PT	Protrombin Zamanı
PTE	Pulmoner Tromboemboli
RBC	Red Blood Cell
RDW	Red Cell Distribution Width
RF	Radyofrekans
RNA	Ribonükleik Asit
RTK	Replikaz-transkriptaz Kompleksi
SaO ₂	Saturasyon
SARS	Ağır Akut Solunum Sendromu
SVO	Serebrovasküler Olay
TF	Doku Faktörü
TNF	Tümör Nekroz Faktör

TS	Trousseau Sendromu
TSH	Tiroid Stimüle edici Hormon
UFH	Unfraksiyone Heparin
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VTE	Venöz Tromboemboli
Vwf	VonWillebrand Faktörü
WBC	White Blood Cell



**COVID-19 TANILI OLGULARDA SERİ D-DİMER ÖLÇÜM
SONUÇLARININ KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR,
LABORATUVAR VERİLERİ VE HASTALIK SEYRİ İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Ash GÜLŞAHAN

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: COVID-19 enfeksiyonunda koagülopatiyeye bağlı tromboembolik olay gelişme sıklığı yüksektir. Fibrin bozunma ürünü olup tromboz yükünü gösteren D-dimer molekülü COVID-19’ da yüksek saptanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; COVID-19 tanılı hastalarda seri D-dimer ölçümlerinin klinik, radyolojik ve laboratuvar değerleri ile ilişkisine bakarak prognozu, mortaliteyi ve venöz tromboembolik olayları öngörmedeki katkısını belirlemektir.

YÖNTEM: COVID-19 PCR test pozitifliği ve/veya Toraks BT’de tipik COVID-19 pnömonisi bulguları olan, 16.03.2020 - 16.03.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi pandemi servisinde ve/veya COVID-19 yoğun bakım ünitesinde izlenen, dahil olma ve dışlama kriterlerini karşılayan tüm olgular elektronik kayıtlardan retrospektif taranıp, bir aylık süreçte en az beş kez D-dimer düzeyi bakılan hastalar çalışmaya alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmada toplam 350 hasta değerlendirilmiş olup 140’ı (%40) izlemde hayatını kaybetmiştir. Tüm hasta grubunda başvuru D-dimer ortalama değeri $3,4 \pm 7,1$ iken son ölçülen D-dimer ortalaması $4,5 \pm 8,3$ saptanmıştır. Eksitus olan hastalardaki başvuru D-dimer ortalaması $4,2 \pm 7,7$, son ölçülen D-dimer ortalaması $9,7 \pm 11$; yaşayan hastalarda ise başvuru D-dimer ortalaması $2,9 \pm 6,6$, son D-dimer ortalaması $1,1 \pm 2,1$ dir. Bu bulgular doğrultusunda mortaliteyle D-dimer düzeyi

arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). İlk 8 günlük D-dimer seyrine bakıldığında; eksitus olan ve/veya CALL, GRAM skoru yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyleri daha yüksek seyretmekte olup, yükselişi giderek artmaktadır. Eksitus olmayanlarda ve/veya düşük CALL, GRAM skoru olan hastalarda ise düşük seviyelerde stabil seyrederek azalma trendi göstermektedir. D-dimer seyrinde; eksitus olmayanlarda anlamlı fark saptanmazken, eksitus olanlarda anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,037$). CALL skor, GRAM skor ve Radyolojik skor arttıkça son ölçülen D-dimer düzeyi bunlarla ilişkili olarak artmaktadır ($r_{\text{spearman}}: 0,41$, $r_{\text{spearman}}: 0,492$, $r_{\text{spearman}}: 0,2$, $p < 0,001$). Takipte PTE gelişen hastaların D-dimer düzeylerinin başvuru sırasında belirgin yüksek olduğu, ilerleyen günlerde antikoagülan tedaviyle düşüş gösterdiği; takipte PTE geliştiği gösterilemeyen olguların ise “başvuru anında D-dimer düzeylerinin” daha düşük olduğu, ilk 14 günde yükseliş gösterdiği ve sonrasında stabil seyrettiği görülmektedir. Oksijen desteği, HFO, NIMV ve IMV ihtiyacı varlığı ile son ölçülen D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p \leq 0,001$).

SONUÇ: COVID-19 olguları özelinde seri D-dimer düzey ölçümü yapılmasının prognozu öngörmede değerli ve yararlı olabileceği, bu stratejik yaklaşımın tüm venöz tromboembolik hastalık süreçlerinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, prognoz, seri D-dimer ölçümü, tromboemboli

Danışman: Prof.Dr. Can SEVİNÇ

**RELATIONSHIP OF SERIAL D-DIMER MEASUREMENT RESULTS WITH
CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS, LABORATORY DATA AND
DISEASE COURSE IN CASES DIAGNOSED WITH COVID-19**

Master Thesis

Ash GÜLŞAHAN

DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Department of Pulmonary Diseases

ABSTRACT

AIM: The frequency of thromboembolic events due to coagulopathy in COVID-19 infection is high. D-dimer molecule, which is a fibrin degradation product and shows the thrombosis load, is detected to be high in COVID-19. The aim of this study is to determine the contribution of serial D-dimer measurements in patients diagnosed with COVID-19 to prognosis, mortality and concurrent venous thromboembolic diseases by observing their relationship with clinical, radiological and laboratory values.

METHOD: All the cases that met the inclusion and exclusion criteria, which were followed up in the pandemic service and/or COVID-19 intensive care unit of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital between 16.03.2020 and 16.03.2021, with COVID-19 PCR test positivity and/or typical COVID-19 pneumonia findings on thorax CT, were retrospectively scanned from electronic records and patients whose D-dimer levels were measured at least 5 times in a one-month period were included in the study.

RESULTS: A total of 350 patients were evaluated in the study and 140 (40%) died during the follow-up. While the mean admission D-dimer value in the whole patient group was 3.4 ± 7.1 , the last measured mean D-dimer value was 4.5 ± 8.3 . Whereas the mean admission D-dimer value in patients who died was 4.2 ± 7.7 , the mean D-

dimer value last measured was 9.7 ± 11 and while in patients who survived, the mean admission D-dimer value was 2.9 ± 6.6 , the last measured mean D-dimer value was 1.1 ± 2.1 . In line with these findings, a significant relationship was found with mortality ($p < 0.05$). When the D-dimer course in the first 8 days; was taken into account D dimer levels were seen to be higher in patients who deceased and/or had high CALL, GRAM scores, and their levels were observed to go up increasingly. In patients who did not die and/or had low CALL, GRAM scores, D-dimer remained stable at low levels and showed a decreasing trend. In the course of D-dimer; no significant difference was found in patients who did not die, while a significant difference was found in patients who died ($p=0.037$). As the CALL score, GRAM score and Radiological score increased, the last measured D-dimer level displayed an increase in relation to them ($r_{\text{spearman}}: 0,41$, $r_{\text{spearman}}: 0,492$, $r_{\text{spearman}}: 0,2$, $p < 0,001$). D-dimer levels of patients who developed PTE during follow-up were significantly high at admission and decreased with anticoagulant treatment in the following days. It is observed that the "admission D-dimer levels" of cases in which PTE cannot be shown to develop during follow-up are lower, increase in the first 14 days and remain stable thereafter. A significant relationship was found between the presence of oxygen support, HFO, NIMV and IMV need and the last measured D-dimer levels ($p \leq 0.001$).

CONCLUSION: It has been shown that the measurement of serial D-dimer levels in COVID-19 cases may be valuable and useful in predicting prognosis, and this strategic approach can be used in all venous thromboembolic disease processes.

Keywords: COVID-19, prognosis, serial D-dimer measurement, thromboembolism

Advisor: Prof.Dr. Can SEVİNÇ

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkıp hızla yayılan "ağır akut solunum sendromu koronavirüsü 2" (SARS-CoV-2), "Coronavirüs 2019" (COVID-19) pandemisine neden olarak, tüm dünyada hastaneye yatış gerektiren ağır pnömoni olgularında kısa sürede büyük bir artışa yol açmıştır (1). SARS-CoV-2'nin tromboz, doku hasarı, Akut Respiratuar Distres sendromu (ARDS), Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) ve çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) gibi birçok komplikasyona neden olan "aşırı ve kontrolsüz immün hemostaz" yanıtını tetiklediği gösterilmiştir; bu nedenle COVID-19'u sadece solunum yolu enfeksiyonu olarak değil, aynı zamanda potansiyel bir "çoklu sistem hastalığı" olarak ele almak gerekir (2). COVID-19 enfeksiyonunda koagülopatiye bağlı olarak tromboembolik olay sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (3). COVID-19 kaynaklı koagülopati (CİC); yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) gibi, diğer ciddi enfeksiyonlarda yer alan sistemik pıhtılaşma bozukluklarına benzer. COVID-19 sırasında koagülopatiye neden olan başlıca faktörler arasında; işlevsiz endotel, aktive trombositlerle gelişen hiperimmün yanıt ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu nedeniyle plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) gibi prokoagülanların salınması yer alır (4). CİC sergileyen şiddetli COVID-19 hastalarında venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyonlar gelişebileceğine dair önemli kanıtlar vardır. CİC'nin ilk aşamalarında, D-dimer ve fibrin/fibrinojen bozunma ürünlerinde önemli artışlar gözlenir. Viral girişin neden olduğu endotel disfonksiyonu; trombin ve fibrin yıkım ürünleri ile birlikte yüksek D-dimer seviyelerine; alveollerde ve akciğer parankiminde inflamasyon ve fibrin oluşumuna yol açarak hipoksiye neden olur.

D-dimer, fibrin ağının plazmin aracılı bozunması sırasında oluşan karmaşık bir protein molekülüdür (5). Venöz tromboembolinin (VTE) dışlanması/tanısı ve nüksünün tahmini için değerli bir biyobelirteç olarak rutinde kullanılmakla birlikte yapılan çalışmalarla COVID-19'da mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. D-dimer düzeyi 1000 ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda, daha düşük düzeylere sahip hastalara göre 20 kat daha fazla ölüm riski olduğu gösterilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada, şiddetli COVID-19 hastalarında (hastaların %59,6'sı), daha az şiddetli vakalara (hastaların %43,2'si) göre D-dimer düzeyinin daha çok yükseldiği gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmadan elde edilen

verilerde de, yoğun bakımda yatan hastalarda ve ölen hastalarda daha yüksek D-dimer seviyeleri saptanmıştır. Bu bulgular, D-dimer'in COVID-19'da oldukça prognostik rolü olduğunu ve mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (7). COVID-19 pnömonisi ve bakteriyel pnömoni olmak üzere 2 gruba ayrılan hastaların klinik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; başvuru sırasında her iki grupta yüksek D-dimer seviyeleri olmasına rağmen COVID-19 hastalarında daha yüksek D-dimer seviyeleri olduğu gösterilmiştir (8). Ciddi COVID-19 vakalarının %59,6'sında D-dimer seviyesinde artış (eşik 0,5 mg/L), trombosit sayısında azalma ve protrombin zamanında uzama geliştiği bildirilmiştir (9). D-dimer'e ek olarak, kötü prognozu öngören diğer belirteçler arasında lenfositopeni, trombositopeni, yüksek C reaktif protein (CRP), yüksek IL-6, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yer almaktadır (10).

D-dimer düzeylerinin değerlendirilmesi, antikoagülan tedaviden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi ve takibinde hekime yardımcı olabilir (11). Yapılan çalışmalarda antikoagülan tedavi başladıktan sonra D-dimer seviyelerinde yavaş bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu durum D-dimer düzeyinin COVID-19 enfeksiyonunda sadece tanıda değil, hastalık seyrinin izlenmesi ve antikoagülan tedavi dozunun bu izleme dayalı olarak ayarlanması gerektiğini göstermektedir (10). D-dimer seviyelerini günlük izleme ile değerlendiren bir çalışma; daha yüksek D-dimer seviyelerinin COVID-19'da yoğun bakım ünitesine sevk ve hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hastanede yatış sırasında D-dimer düzeylerinin günlük olarak izlenmesi ve bunların başvuru sırasındaki D-dimer düzeyleri ile karşılaştırılmasının hastalık progresyonunun takibinde değerli olduğu belirtilmektedir (12).

Bu araştırmanın amacı; COVID-19 tanısı alıp yatırılarak takip edilen olguları retrospektif şekilde tarayarak hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini kaydedip; bu verilerin serum D-dimer düzeyinin seyri ile ilişkisini değerlendirmektir. "COVID-19 enfeksiyonunun prognozu, mortalitesi, morbiditesi ile eş zamanlı ortaya çıkabilecek venöz tromboembolik olaylar; serum D-dimer düzeyi seri ölçümü ile ön görülebilir mi" sorusuna yanıt aranacaktır. Elde edilen sonuçlar COVID-19 tanılı olguların yönetilmesine, antikoagülan tedaviden fayda görebilecek hastaların

tespitine, takipte alınması gereken önlemlerin ve izlem standartlarının belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

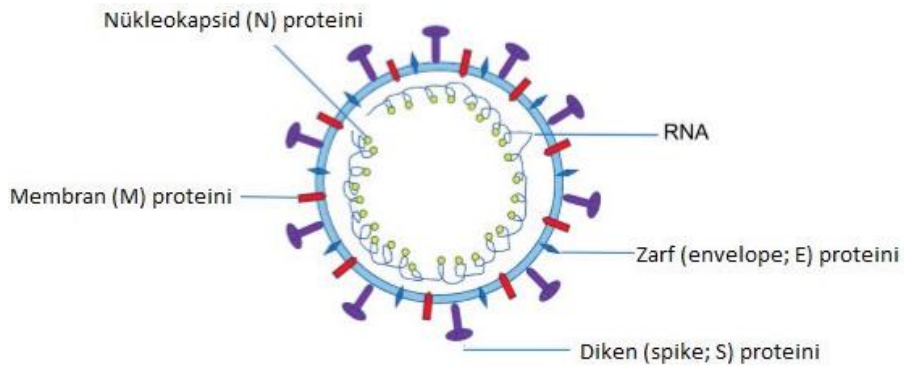


2- GENEL BİLGİLER

Coronavirüsler ;soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, hafif enfeksiyon tablolarından, Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına yol açabilen, büyük bir virüs ailesidir. Coronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolayca bulaşabilen alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV, SARS-CoV, MERS-CoV) bulunmaktadır. Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni olguları bildirilmesi üzerine, 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeni bir tür olarak hastalığın adı COVID-19 kabul edilmiştir. Virüs SARS CoV ile benzediği için SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (13). COVID-19 pandemisi, 1918'deki grip salgınından bu yana dökümente edilmiş beşinci pandemidir (14).

2.1 Coronavirüs

Coronavirüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermemelerine rağmen genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde taca benzeyen peplomer isimli çubuksu uzantılar olması sebebiyle Latince taç anlamına gelen "corona" ismini almışlardır (13,15).



Şekil 1. Coronavirüsün şematik yapısı (13)

2.2 COVID-19 Patolojisi

2.2.1 SARS-CoV-2 Replikasyonu

Coronavirüsler, en büyük pozitif polariteli genoma sahip RNA virüsleridir. Solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinde replikasyonunu gerçekleştirirken, genomunun büyük olması nedeniyle konak hücreye daha az bağımlıdır. Replikasyon sırasında virüs genomu kalıp olarak kullanılır ve çeşitli proteinler kodlanır (16). Bir beta Coronavirüs olan SARS-Cov-2 virüsünün zarf yüzeyi spike (S) glikoproteini, envelope (E) proteini ve membrane (M) proteini ile kaplıdır. Konak hücreye bağlanma girişine S proteini öncülük etmektedir. Bu yapısal proteinlerin yanında, dördüncü önemli yapısal protein nükleokapsid (N) proteinidir (17). Enfeksiyonun ilk adımı, virüsün konak hücrenin hedef reseptörüne bağlanmasıdır. Hedef reseptör olan ACE-2'nin peptidaz alanına, S proteinin S1 subunitinde bulunan receptor binding domain bağlanmaktadır. Hedef reseptör olarak ACE-2 tipik olarak tip 2 pnömositlerde bulunmaktadır. S proteininin S2 subuniti ise potansiyel antiviral ajanların olası bağlanma bölgesi olarak görülmektedir. ACE-2 reseptörüne bağlandıktan sonra virüsün hücreye girişi gerçekleşir. Ardından konak sitoplazması içerisinde viral genom serbestleştirilir. Konak ribozomunda translasyon ile, replikaz-transkriptaz kompleksi (RTK) oluşumunda rol oynayan pp1a ve pp1ab proteinleri sentezlenir. Viral RNA replikasyonu gerçekleştirildikten sonra S, M ve E gibi önemli yapısal yüzey proteinleri konak hücrenin endoplazmik retikulum (ER)-golgi kompleksinde sentezlenir. Konak ER viral zarf için uygun kurvatura getirilir. Virüs olgunlaşma aşaması tamamlandıktan sonra konak hücreden viral salınım gerçekleşmeye başlar (18).

2.2.2 COVID-19 Enfeksiyonunun Fizyopatolojik Süreçleri

SARS-CoV-2 ile enfeksiyon sürecinde alveollerde sitotoksik diffüz alveolar hasar ve buna bağlı pulmoner ödem gelişmektedir. Hastaların çoğunda hipoksi ile sonuçlanan bu süreç ARDS ile aynı gelişim mekanizmasına sahiptir. Akciğerdeki etkilenim sadece alveollerle sınırlı kalmayıp vasküler hasara da neden olarak ARDS gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca SARS-CoV-2 endotelial hücreleri de

enfekte ederek solunum yolundan dolaşıma karışır ve beyin, gastrointestinal sistem, kalp, böbrek ve karaciğer dahil olmak üzere vücudun farklı bölgelerinde tutulum göstererek intrakraniyal kanama, iskemik inme, miyokardit ve hatta komaya neden olabilir.

Hastalığın seyri; erken enfeksiyon aşaması, akciğer aşaması ve şiddetli hiperinflamatuvar evre şeklinde 3 fazda görülmektedir (19). SARS-CoV-2, ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra öncelikle endotel aktivasyon ile lokalize inflamasyonu başlatır. Buna bağlı gelişen endotel hasarı kontrolsüz sitokin salınımını başlatır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), monosit kemoatraktan protein – 1 (MCP 1), IL-8 ve azalan E-kadherin ekspresyonu yoluyla sitokin fırtınasının oluşmu, vasküler permeabilite artışına neden olur (1). Pulmoner endotelyal hücrelerde vasküler permeabilitedeki bozulmanın, pro-koagülan bir durumu ve vasküler inflamasyonu tetiklemesi, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açması ile ARDS gelişir, bu tablo COVID-19 hastalarının çoğunda mortal seyir göstermektedir.

2.3 COVID-19 Enfeksiyonu

2.3.1 Kaynak

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda veriler, Huanan Deniz Ürünleri Satış Pazarında satılan vahşi hayvanları kaynak olarak göstermektedir. İnsandan insana bulaş özelliği olması nedeniyle kaynak semptomatik/aseptomatik COVID-19 pozitif kişilerdir (13).

2.3.2 Bulaşma Yolu

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Aseptomatik kişilerin solunum yolu sekresyonlarında virüs tespit edilebildiği için aseptomatik kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir. İnkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmekle birlikte bulaştırıcılık süresi net değildir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların geçmesiyle son bulduğu düşünülmektedir (13).

2.3.3 Klinik Özellikler ve Semptomlar

Ateş, öksürük ve dispne enfeksiyonun en sık görülen belirtileri olup boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı, myalji, eklem ağrıları, halsizlik, tat ve koku kaybı, ishal gibi semptomlar eşlik edebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte pnömoni, ARDS, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm ile seyreden ciddi vakalar görülebilmektedir (13). Yaşla birlikte artan komorbiditeler ile COVID-19 hastalığının daha ciddi geçirildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20-22).

2.4 Tanı

SARS-CoV 2 virüsü ile enfekte olan kişi semptomlara yönelik değerlendirilir. Başvuru anında şüphelenilen hastaların burun ve ağız mukozasından sürüntü yoluyla alınan örnek, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile çalışılır. Pozitif olarak sonuçlanması hastalığın tanısını koyarken; negatif sonuç çıkması semptom olan hastada koronavirüsü ekarte ettirmez. Gerekli olgularda akciğer BT ve bazı laboratuvar parametreleriyle tanıya gidilir (23). Pandemi başından bu yana yaşlı insanların COVID-19 virüsüne karşı dirençlerinin daha düşük olduğu, hastane yatış oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yaşlı insanların bu viral enfeksiyondan daha çok etkilenmesinin nedeni eşlik eden komorbid hastalıklar ve artan yaşla birlikte vücut direncinin düşmesi ve enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmeleridir (24).

2.5 Laboratuvar Bulguları

İnflamasyon ve immün yanıtı gösteren biyobelirteçler, COVID-19 hastalarının genel gidişatını gösteren öncüllerdir (25). Kan tetkikleri sonuçlarında lökosit ve nötrofil sayılarında artış, trombosit sayılarında azalma, nötrofil lenfosit oranında (NLO) artış olduğu tespit edilmiştir (26). Literatürde inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, akut pulmoner emboli, iskemik inme gibi hastalıklara sahip bireylerde artan NLO'nun kötü prognozun belirteci olarak kullanıldığı bildirilmiştir (27).

COVID-19 enfeksiyonunu daha ağır geçiren hastalarda laktat dehidrogenaz, alanin aminotransferaz ve bilirubin değerlerinde yükseklik olurken albümin

seviyeleri normalin altında bulunmuştur (28). SARS hastalarının laboratuvar incelemesine dayanan çalışmalarda çoğu hastada CRP artışı ve lenfopeni olduğu saptanarak bunların mortaliteyi öngörücü biyobelirteçler olduğu vurgulanmıştır (29). COVID-19 hastalarının CRP düzey artışı, ARDS'ye gidişat ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (30). Yapılan laboratuvar çalışmalarının incelenmesi neticesinde lenfopeninin çok sıklıkla görüldüğü, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite artışı ile orantılı olduğu vurgulanmıştır. Ferritin ve prokalsitonin düzeyleri yüksek olan hastaların yoğun bakım ünitesine transferi, mekanik ventilatör ihtiyacında artış saptanmış, ayrıca bu hastaların yüksek ölüm oranına sahip olduğu gösterilmiştir (31).

Koagülasyon bozuklukları, şiddetli hastalık geçiren COVID-19 hastalarında sık görülmektedir. Özellikle yüksek D-dimer seviyeleri ciddi hastalıkla bağdaştırılmıştır (24). Kardiyak marker olan troponin seviyesindeki artışın COVID-19 hastalarında ölüm oranı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (32).

2.6 Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisinin COVID-19 enfeksiyonunda tanı koyduruculuk oranı düşüktür, COVID-19 infiltrasyonunu göstermede yetersiz kalabilir (33). Vakalarda çok yüksek oranda görülen BT görüntüsü her iki akciğer tutulumu şeklindedir. Tablo 1'de görüldüğü üzere akciğer BT bulguları tipik, belirsiz ve atipik bulgular şeklinde görülmektedir (34). Erken dönemde pulmoner tutulum tespit edilemeyebilir bu nedenle BT bulgusunun olmaması COVID-19 hastalığını ekarte ettirmez. Hiçbir semptom vermeksizin başvuran hastalarda çekilen Toraks BT'de viral tutulum olabilir (35).

Tablo 1. COVID-19 pnömoni BT bulguları ve sınıflandırılması (36)

COVID-19 pnömoni görüntüleme sınıflandırması	BT Bulguları
Tipik Görünüm	Periferik, iki taraflı, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam opasitesi veya belirgin intralobüler çizgiler (crazy paving) Konsolidasyon veya belirgin intralobüler çizgiler içeren veya içermeyen yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı buzlu cam opasitesi (crazy paving) Ters halo işareti veya organize pnömoniye ilişkin diğer bulgular (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)
Belirsiz Görünüm	Tipik özelliklerin yokluğu Varlığı: Belirli bir dağılıma sahip olmayan , yuvarlak olmayan ve periferik olmayan, çok odaklı, dağınık, perihiler veya tek taraflı konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam opasiteleri Yuvarlak olmayan ve non-periferik dağılıma sahip çok az sayıda küçük buzlu cam opasitesi
Atipik Görünüm	Tipik veya belirsiz özelliklerin yokluğu VE Varlığı: Buzlu cam opasitesi olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon Ayrık küçük nodüller (santral, "tomurcuklu ağaç") Akciğer kavitasyonu Plevral efüzyon ile birlikte düzgün interlobüler septal kalınlaşma
Pnömoni açısından negatif	Pnömoniyi düşündürecek BT özelliği yok

2.7 Tedavi

Tedavide antiviraller, sistemik kortikosteroidler ve antisitokinler bulunmaktadır. Pandeminin ilk döneminde kullanılmış olsa da son kılavuzlarda antimalaryal olan klorokin ve hidroksiklorokin önerilmemektedir (23,37). Antiviral tedavilerden remdesivir yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olup ağır vakalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (38). Lopinavir/Ritonavir tedavisinin yapılan çalışmalarda standart bakıma üstünlüğü gösterilememiştir (39,40)

Sistemik kortikosteroidler, proinflamatuvar faktörlerin sentezini düzenler tepkisini hafifletir, yararlı potansiyellerinin yanı sıra olumsuz etkileri de olabilir

(41). Viral yükü artırabileceği ve viral eliminasyon süresini uzatabileceği belirtilmiştir (42). Yapılan çalışmalarda steroid tedavisinin; solunum desteğine ihtiyaç duyan hastaların ölüm oranlarını, yoğun bakım ünitesine yatış oranlarını ve ventilatör ihtiyaçlarını azalttığı saptanmıştır (43,44). İmmünomodülatör tedavilerden tocilizumab IL-6 reseptör inhibitörü olan bir monoklonal antikordur, birçok ülkede sitokin fırtınası olan hastalarda kullanımı önerilmiştir (40). İsviçre kılavuzunda hem erken dönemde hem de sonraki aşamada antiviral ve immünomodülatör bir tedavi olarak kabul edilmiştir (45). Çin’de her iki akciğerde yaygın lezyonları olan ve/veya yüksek IL-6 değerleri olan hastalarda önerilmiştir (46). Anakinra da hipoksik solunum yetmezliği, sitokin fırtınası olan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını önlemede etkili bulunmuştur (47). Hafif vakalarda antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (48). Antibiyotikler sadece orta ya da şiddetli vakalarda klinik şüphe varlığında tavsiye edilmiş olup kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinin deeskalasyonu yapılmalıdır (49).

2.8. COVID-19 Enfeksiyonunda Koagülopati Yönetimi

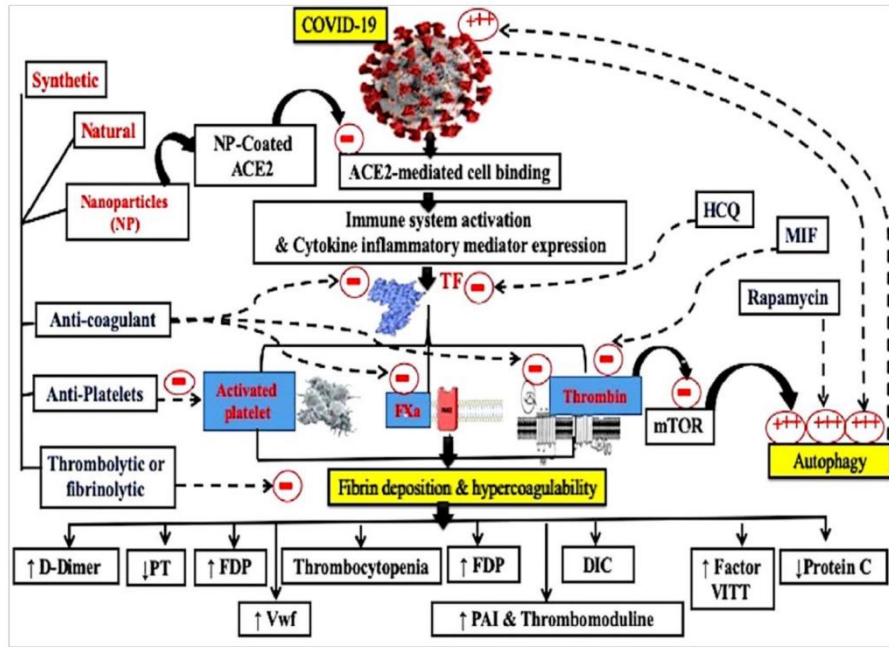
COVID-19 hastalığında çeşitli mekanizmalarla tromboembolik olay geliştiği gözlenmiştir. Tromboza yol açan olası üç ana mekanizma şunlardır:

- a. Virusun ACE-2 reseptörüne bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı ile ilişkili
- b. Sepsiste izlenen vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili (“kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı” ve “inflamatuvar mikrotrombotik yolak aktivasyonu”)
- c. Hareketsizlik nedeniyle gelişen staz ile ilişkili

a. Virusun ACE-2 reseptörüne bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı ilişkili

COVID-19 sırasında trombogenez katkıda bulunan başlıca faktörler arasında işlevsiz endotel, aktive trombositlerle hiperimmün yanıt ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu nedeniyle plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-

1) gibi prokoagülanların salınması yer alır. SARS-CoV-2 için anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2 reseptörü endotel hücrelerinde bulunduğundan endotel bu virüs tarafından istila edilerek hücresel zarların bozulmasına neden olur. Endotelial bozulma, özellikle kritik hastalarda trombüs oluşumuna zemin hazırlayan von Willebrand faktörünün salınmasına neden olabilir. Bir fibrinolitik yol inhibitörü olan PAI-1; COVID-19, SARS-CoV-1 enfeksiyonu ve ARDS sırasında artarak hipofibrinoliz ve fibrin birikmesine neden olur (50,51). Enfeksiyon sırasında gelişen inflamasyon, endotelial hücrelerden PAI-1 salınımını daha da artırır. Bu da iki plazminojen aktivatörü, “ürokinaz plazminojen aktivatörü” ve “doku plazminojen aktivatörü” baskılar. Böylece plazminojenin plazmine dönüşümünü bloke eder. Fibrin degradasyonunu azaltır. Venöz trombozda intravasküler trombüsün parçalanması, kandaki D-dimer seviyeleri gibi ara bozunma ürünlerinin artmasına neden olur (4-6). SARS CoV-2’nin ACE reseptörlerine bağlanarak interferon genlerinin stimülasyonunu aktive ettiği, monosit ve makrofajlar üzerinden interferon- β ve doku faktörü salınımını indükleyerek hiperkoagülabiliteye sebep olduğu sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (52-53).



Şekil 2. Pıhtılaşma sistemi mekanizmalarını temsil eden şematik diyagram (6).

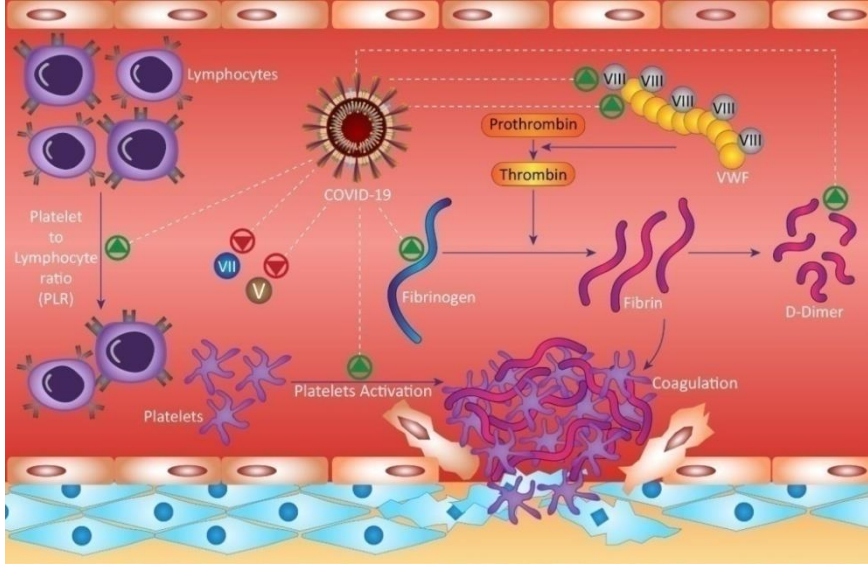
Yaygın damar içi pıhtılaşma-DIC; Aktive edilmiş faktör x-Fx; Protrombin zamanı-PT; Doku faktörü-TF; Hidroksiklorokin-HCQ; Makrofaj göçünü inhibe edici faktör-

MIF; Fibrin bozunma ürünleri-FDP; VonWillebrand faktörü-Vwf; Rapamisinin memeli hedefi - mTOR; Plazminojen aktivatör inhibitörü-PAI.

b. Sepsiste izlenen vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili (“kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı” ve “inflamatuvar mikrotrombotik yolak aktivasyonu”)

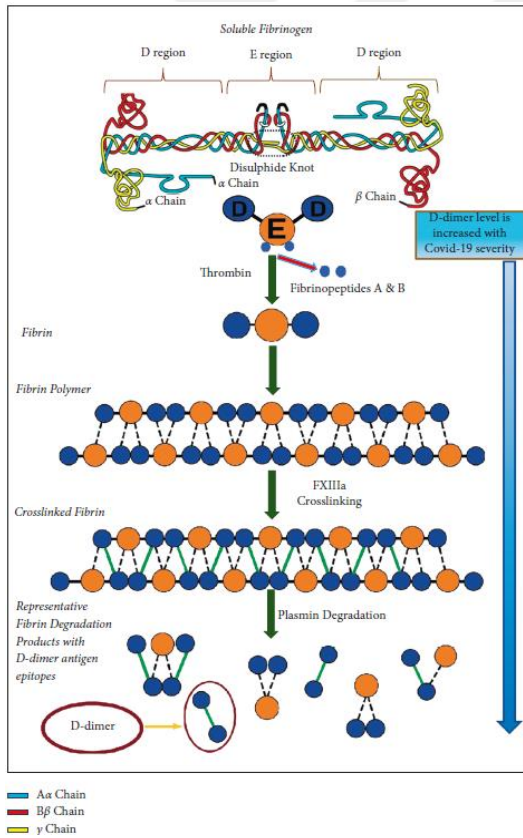
Bu mekanizma; SARS-CoV-2'nin doğrudan endotel hücrelerini enfekte etmediği, bunun yerine tromboz gelişiminden sitokin fırtınasının sorumlu olduğu yönündedir. Alveoler epitel hücrelerinin ve alveoler makrofajların SARS-CoV-2 ile enfeksiyonu; bu hücrelerin yüksek seviyelerde IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)- ve C-XC gibi kemokinler ve sitokinler üretmesine neden olur. Kemokin ligandı 8 (CXCL8), sitokin fırtınasına neden olur. Sitokin fırtınasının trombosit aktivasyonuna, pıhtılaşma aktivasyonuna, endotel hasarına ve bunun sonucunda endotelde antitrombojenik aktivitede azalmaya ve protrombojenik aktivitede artışa yol açtığı düşünülmektedir (10). Von Willebrand factor (VWF) ve faktör 8 artışı endotel hasarı ile ilişkilendirilmiş, mikrovasküler trombüs oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir (54). Ayrıca, tek başına SARS-CoV-2 spike proteininin endotel aktivasyonunu uyardığı, sitokin salınımı ve kompleman aktivasyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (10). Solunum yetmezliğinin indüklediği hipoksi de kan viskozitesini artırarak ve hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörlerini uyarak tromboza neden olabilir (55).

Alveoler dokudaki trombositlerin; virüsü potansiyel fagositozdan koruma ve lokal inflamatuvar yanıtı tetikleyerek pulmoner vasküler oklüzyona sebep olabileceği belirtilmiştir (50,52).



Şekil 3. COVID-19'da yer alan pıhtılaşma belirteçleri (8)

(Yeşil oklar belirteçte artış, kırmızı oklar ise azalmayı gösterir)



Şekil 4. Fibrinojen ve fibrin liflerinin, D-dimer molekülünün şematik gösterimi (5).

"D-dimer", plazmin tarafından çapraz bağlı fibrin sindiriminden elde edilen fibrin bozunma ürünlerinin (FDP) bir karışımıdır. Trombin, aktive edilmiş faktör XIII (faktör XIIIa) ve plazmin; D-dimer oluşumundan sorumlu üç ardışık enzimdir. Fibrinojen, iki dış D alanına bağlı merkezi bir E alanı içerir ve üç çift polipeptit zincirinden ($A\alpha$ -, $B\beta$ - ve γ -) oluşur. Trombin, fibrin monomerleri üreten ve E alanında bulunan iki polimerizasyon bölgesini çözen fibrinopeptit A ve B'yi serbest bırakır. Fibrin monomerlerinin kendiliğinden bir araya gelmesi, belli bir boyuta ulaştıktan sonra çözünmez hale gelen (fibrin birikintileri) bir ağ oluşumuna yol açar . Trombin, FXIII'ü fibrin tarafından güçlendirilmiş bir reaksiyonda FXIIIa'ya aktive eder. FXIIIa ise kararlı fibrin pıhtılarının oluşumunu teşvik eder. Doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü tarafından katalizlenen "plazminojenden plazmin üretimi", birkaç spesifik bölgede fibrinin parçalanmasına yol açar. Fibrinoliz, FnDP olarak adlandırılan çeşitli moleküler kütlelere sahip ürünler üretir. Fibrin pıhtılarının en küçük son yıkım ürünü, faktör XIIIa ile çapraz bağlanmış iki fibrin monomerinden iki bitişik kovalent olarak bağlı D-alanı sunan D-dimer/fragman E (DD/E) kompleksidir (56).

D-dimerin in vivo yarı ömrünün yaklaşık 8 saat olduğu tahmin edilmektedir. D-dimer immüno analizleri, faktör XIIIa-çapraz bağlı fibrinin bozunma ürünleri üzerindeki spesifik bir epitopu tespit etmek için tasarlanmıştır; bu nedenle X, Y, D veya E fragmanlarını değil, yalnızca en küçük DD/E fragmanındaki D-dimer motifini tanımalıdır. Sağlıklı deneklerde, fibrinojenin fibrine fizyolojik dönüşümü nedeniyle D-dimer az miktarda saptanabilir. Seviyesi plazminin oluşum ve bozunma hızı ile doğrudan ilişkilidir. Plazmin üretimi ve bozunma hızını arttıran herhangi bir patolojik durum D-dimer düzeylerini artıracaktır (56).

COVID-19 enfeksiyonunda, D-dimer seviyesindeki değişiklikler ile prognoz ve mortalite arasında ilişki bulunmuştur. D-dimer normalden > 2 kat yüksek ise hastada tromboembolik olay gelişme riski artış gösterir, bu nedenle antikoagülan profilaksi süresi 45 güne uzatılmalıdır. Ek olarak, American College of Physicians Klinik Yönergeler Komitesi, belirlenmiş bir sınır değeri yerine, yaşa göre ayarlanmış D-dimer seviyelerinin kullanımını önermektedir. Yaşa göre ayarlanmış sınır değer şu şekilde hesaplanabilir: Yaş x 0.01 $\mu\text{g/mL}$ (FEU) (57). Pulmoner emboli şüphesi olan

hastalarda kontrastlı görüntüleme gerekip gerekmediğini değerlendirmek için 50 yaşından büyük hastalarda yaşa göre ayarlanmış sınır değer kullanılabilir.

Tablo 2. COVID-19’lu olgularda hastaneye yatış gerektiren koagülopati ile ilişkili laboratuvar değerleri (13)

Laboratuvar İstemi	Anlamlı Sonuç
Trombosit	<100.000/ μ l
PT	3 saniye uzama
Aptt	5 saniye uzama
Fibrinojen	<200 mg/dl
D-dimer	x2-3 kat artışı (eşik değer net değildir)

2.8.1 Tromboz Profilaksisi ve Tedavisi

Komorbit hastalığı, solunum yetmezliği olan, yoğun bakım ihtiyacı olan ve immobil olan COVID-19’lu hastalara aktif kanama veya trombositopeni (<25-30.000/ μ l) olmadığı sürece venöz tromboembolizm için profilaksi önerilmiştir. Hafif COVID-19’u olan veya ayaktan takip edilen hastalarda tromboproflaksinin rolü belirsizdir, daha önce VTE öyküsü olan ya da malignitesi olan olgulara önerilebilir (52).

DSÖ önerisine göre profilakside önerilen ajanlar düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve unfraksiyone heparin (UFH)’dir (58).

Tromboz profilaksisinde DMAH ilk tercihtir. COVID-19 ilaçları ile etkileşimi olmayıp antikoagülan etkisinin başlaması için süreye gereksinimi yoktur. DMAH kullanımında standart heparine göre daha nadir trombositopeni görülür, hastaya daha seyrek enjeksiyon yapılır (DMAH 1x1, standart heparin 3x1).

İlaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile farmakodinamik etkilenme, uzun yarı ömür, yüksek maliyet ve antidotlarının her hastanede bulunmaması nedeniyle profilakside oral antikoagülan ilaçların rutin kullanımı önerilmemektedir.

ENOKSAPARİN 40 MG: 4000 anti-Xa IU/O.4 ML

HEPARİN 25000 Ü/5ML

Ağır dereceli olmayan COVID-19:

- VKI < 40 kg/m²: Enoksaparin 40 mg/gün sc
- VKI > 40/kg/m² Enoksaparin 40 mg 2x1 sc
- CrCl < 30 ml/dak: Enoksaparin kullanılması önerilmez.
 - Standart heparin önerilir. 5000 U sc 2x1 veya 3x1

Ağır dereceli COVID-19:

- CrCl > 30 ml/dak Enoksaparin 40 mg 2x1 sc,
- standart heparin 7500 U; 3x1
- İzlem yapılabiliyor ise anti-Xa ile takip önerilir.

D-Dimer seviyesinde > 2 kat yükseklik saptanması halinde venöz tromboembolizm gelişim riski nedeniyle >45 gün antikoagülan profilaksi önerilmiştir (13).

2.8.2 Tedavi Dozunda Antikoagülasyon

Tedavi dozunda antikoagülasyon sadece aşağıdaki durumlarda önerilmektedir.

1. Tromboembolik bir komplikasyon saptanması
2. Çok yüksek olasılıkla tromboembolik komplikasyon durumu olup görüntüleme yapılamadığından net ortaya konulamaması; örneğin ani ciddi solunum sıkıntısı gelişen olgularda pulmoner emboli düşünülmesi

3. Standart antikoagülasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmektedir.

Orta – düşük ve orta – yüksek risk tanımındaki pulmoner emboli başlangıçta antikoagülasyon ile tedavi edilmelidir. Fibrinolitik tedavi öncelikli seçilmemelidir (59). Profilaksi amaçlı tedavi dozunda antikoagülasyon verilmesi önerilmemektedir.

Dipiridamol; in vitro SARS-CoV-2 replikasyonunu önlemesi sayesinde viral yük azaltma ve antiagregan antiinflamatuvar etki amaçlı 2x75 mg tablet formu hastalığın erken döneminde /inflamasyon döneminde kullanılabilir. Klinik çalışmalarda ilk 14 gün kullanılmıştır, hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Aspirin; COVID-19 hastalarında 100 mg verilmesinin hastalığın akciğer hasarı yapıcı etkisini azalttığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (13).

2.8.3 Trombolitik Tedavi

Aşağıdaki durumlarda önerilmektedir:

1. EKG’de ST elevasyonu ile miyokard infarktüsü
2. Akut iskemik inme
3. Hemodinaminin bozulmasına yol açan masif pulmoner emboli

(sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya obstrüktif şok kliniği)

Gebe kadınlarda sadece yaşamı tehdit eden akut hemodinamik bozulmaya yol açan pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi uygun görülmektedir.

Yüksek riskli COVID-19 olan yani yüksek viral yükü olup öksürme, hapsirme veya solunumsal semptomları olan, entübasyon ve viral partikül içeren aerosol oluşturma riski taşıyan yüksek riskli pulmoner emboli hastaları öncelikle sistemik fibrinolitik tedavi açısından değerlendirilmeli, hasta sistemik fibrinolitik tedavi

açısından uygun değilse ancak o zaman kateter tedavileri açısından değerlendirilmelidir (52,60).

2.8.4. Antikoagülasyonun Sonlandırılması

Farklı derneklere göre antikoagülasyonun durdurulması;

1. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği:

Profilaktik antikoagülasyon trombosit $<25 \times 10^9/L$ ise durdurulmalıdır.

2. Amerikan Hematoloji Derneği:

Profilaktik antikoagülasyon; trombosit $<25 \times 10^9/L$ veya fibrinojen $< 0.5 \text{ g/L}$ ise durdurulmalıdır. Tedavi amaçlı antikoagülasyon trombosit $<30-50 \times 10^9/L$ veya fibrinogen $<1.0 \text{ g/L}$ ise durdurulmalıdır.

Diğer kritik hastalıklarda da olduğu gibi COVID-19'da da DIC gelişebilmektedir, DIC'te ilk adım altta yatan hastalığın tedavisidir, DMAH profilaksisi trombüs oluşumunu azaltarak sonuca olumlu katkıda bulunabilir, genel olarak uzun etkili antiplatelet ajanların DIC'te kesilmesi önerilir (52).

2.8.5 Mekanik Tromboprofilaksinin Yeri

Farmakolojik profilaksinin kontrendike olduğu durumlarda ve/veya immobil olgularda önerilmektedir. Ağır hastalarda kontrendike bir durum yoksa mekanik tromboprofilaksi (aralıklı pnömotik basınçlı cihazlar) ve farmakolojik profilaksi birlikte uygulanmaktadır. Trombosit sayısı $<25-30.000 / \mu l$ olanlarda mekanik tromboprofilaksi önerilir (13).

2.8.6 Taburculuk Sonrası Tromboprofilaksi

Tromboemboli riski yüksek iken kanama riski düşük hastalarda taburculukta tromboprofilaksi (rivaroksaban, betriksaban veya enoksaparin) önerilmektedir. Uzun süreli profilaksinin, kanama riskini arttırmakla beraber venöz tromboemboli riskini azaltacağı belirtilmiştir (61). Direkt oral antikoagülanlar taburculuk sonrası izlem ihtiyacının olmaması nedeniyle ayaktan tedavide kullanılabilir. Vitamin K antagonistleri INR takibi gerektirdiği için hastaların sağlık hizmetleriyle temasını azaltmak amacıyla tercih edilmemektedir (52).

Tablo 3. Hastaneden çıkışta tromboprofilaksi süreleri (13)

Tromboembolizm Riski	Düşük	Yüksek*
Rivaroxaban	31-39 gün	45 gün
Betrixaban	35-42 gün	45 gün
Enoxaparin	14-30 gün	45 gün
Aspirin	30 gün	

* D-dimer >X2, hareketsiz, aktif kanser varlığı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Amacı ve Türü

Bu çalışma, merkezimizde COVID-19 tanısı almış hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri değerlendirilerek, COVID-19 enfeksiyonunun, prognoz, mortalite ve morbiditesini, eş zamanlı ortaya çıkabilecek venöz tromboembolik olayları öngörmede; serum D-dimer düzeyi **seri ölçümlerinin** katkısını ya da değerini ortaya koymak amacıyla planlanmış, tek merkezli ve kesitsel bir retrospektif araştırmadır.

3.2 Araştırmanın Yeri/Zamanı/Örneklemi

COVID-19 PCR testi pozitifliği olan ve/veya Toraks BT bulguları tipik COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olan, **16.03.2020 - 16.03.2021** tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi pandemi servisi ve COVID-19 yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan tüm olgular elektronik kayıtlardan retrospektif olarak taranıp dahil olma ve dışlama kriterlerini karşılayan olgular çalışmaya alınmıştır.

3.3 Araştırmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaş üzeri olmak
- Bir aylık sürede en az beş kez D-dimer düzey ölçümü yapılmış olması
- Viral enfeksiyon ile ilişkili klinik bulgulara eşlik eden;
 - COVID-19 PCR pozitifliği olması ve/veya
 - Toraks BT’de COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulguların olması

3.4 Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altında olmak
- Bir aylık sürede beşten az D-dimer düzey ölçümü yapılmış olması
- Gebelik varlığı

- Kronik inflamatuvar hastalık varlığı
- Son bir ayda travma veya cerrahi girişim öyküsü varlığı

3.5 Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler:

1. Serum D-dimer düzeyi
2. Yaş
3. Cinsiyet
4. Komorbiditeler (HT, DM, KBY, KKY, Disritmi, KAH, Kanser, Astım, KOAH, DPAH, KBY, İmmünespresif Ajan Kullanımı, Otoimmün Hastalık varlığı, SVO, PHT, OSAS, Hipotiroidi, Hipertiroidi, PTE öyküsü, DVT öyküsü)
5. Charlson Komorbidite İndeksi
6. Sigara kullanımı
7. COVID-19 PCR test sonucu (pozitif, negatif)
8. Semptomlar (ateş, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, balgam, hemoptizi, tat kaybı, koku kaybı, eklem ağrısı, miyalji, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal)
9. mMRC skoru
10. Fizik bakı bulguları (solunum sayısı, nabız, tansiyon, vücut ısı, oksijen satürasyonu)
11. Laboratuvar bulguları (Lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet sayısı, hemogram, hematokrit, CRP, prokalsitonin, LDH, ferritin, troponin, CK-MB, BNP, fibrinojen, fT3, fT4, TSH, kreatinin, AST, ALT, BUN, GFR, sodyum, potasyum, albumin, total protein, total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin, arter kan gazı sonuçları)
12. Radyolojik bulgular (COVID-19 Severity Score)
13. Hastane yatış süresi (gün)
14. Yoğun bakım yatışı varlığı

15. Yoğun bakım yatış süresi (gün)
16. Oksijen tedavisi ihtiyacı
17. NIMV (non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi) gereksinimi
18. IMV (invaziv mekanik ventilasyon tedavisi) gereksinimi
19. HFO (High flow oksijen tedavisi) gereksinimi
20. Antikoagulan, antiagregan ve trombolitik tedavi uygulanması
21. Hastalık ağırlığı (CALL skoru ve GRAM skoru)
22. Toplam izlem süresi (gün)
23. PTE/DVT/SVO gelişimi

Bağımlı değişkenler:

- Morbidite gelişimi (DVT, SVO, Periferik Arter Hastalığı, MI)
- Mortalite
- Tromboemboli gelişimi

3.6 Veri toplama araçları

Çalışmamızdaki tüm olguların verileri; hastane arşivi ve hastane otomasyon sistemi üzerinden, geçmiş dosya bilgilerine ulaşılarak edinilmiştir.

3.6.1 CALL Skorlaması

CALL skorlaması hastaları komorbidite varlığı (1-4 puan), yaş (60 yaş üstü/altı, 1-3 puan) , lenfosit ($1 \times 10^9/L$ altı ve üstü, 1-3 puan) ve LDH (U/L, 1-3 puan) değerlerine göre puanlandırır ve COVID-19 pnömonisi ilerleme olasılıklarına göre üç risk düzeyine sınıflandırır;

- 4-6 puan sınıf A (düşük risk) ilerleme olasılığı %10,
- 7-9 puan sınıf B (orta risk) ilerleme olasılığı %10-40,
- 10-13 puan sınıf C (yüksek risk) ilerleme olasılığı > %50 (62).

3.6.2 GRAM Skorlaması

GRAM skorlaması; hastaları radyolojik anormallik varlığı, yaş, hemoptizi, nefes darlığı, bilinç kaybı varlığı, eşlik eden komorbidite sayısı, malignite geçmişi, nötrofil lenfosit oranı, LDH (U/L), direkt bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) değerleri ile formülize ederek kritik hastalık gelişme olasılığını düşük/orta/yüksek risk olmak üzere 3 grupta sınıflandırır (63).

3.7 Biyokimyasal ve Radyolojik Değerlendirme

İn-vivo olarak meydana gelen birçok koagülasyon aktivasyon durumlarında önce trombin daha sonra fibrin meydana gelir. Fibrin oluşumunu da plazminin fibrini yıkıma uğrattığı fibrinolizis takip eder. D-dimer fibrinin degradasyon sonucu oluşan son ürünüdür. Bir monoklonal antikor (8D3) ile her tarafı kovalent olarak kaplanmış polistren partikülleri, D-dimer içeren örneklerle karşılaştırıldığında agregatlar oluşturur. Bu agregasyon reaksiyonunu tetiklemek için tek bir antikor yeterli olur ve türbidimetrik olarak tespit edilir. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda D-dimer, bir SIEMENS / Innovance OPBP 03 pıhtılaşma analiz cihazı ve Innovance D-Dimer reaktifleri kullanılarak (mg/L FEU) birimi cinsinden saptanmaktadır. D-dimer için laboratuvar normal aralığımız 0-0,55 mg/L FEU olup laboratuvarımız tarafından saptanabilen üst seviye cut off 35.2 mg/L FEU ' dur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda D-dimer düzeyleri başvuru sırasında ve hastane yatışlarında aralıklı olarak ölçüldü ve maksimum bir aylık periyod kaydedildi. Hepsinin ölçülen son D-dimer düzeyleri de kaydedildi. Çalışmaya yatışları sırasında D-dimer ölçümü en az 5 kez bakılmış olan hastalar dahil edildi. Ölçüm 5'ten az yapılmış ise o hastalar değerlendirmeye alınmadı.

64 kanallı çok dedektörlü BT tarayıcı (Brilliance, Philips Medical Systems) kullanıldı ve görüntüleme protokolünde; 120 kVp, 80 mA, kesit kalınlığı 1 mm ve yüksek mekansal frekanslı yeniden yapılandırma algoritması (kemik algoritması) kullanıldı. Tüm taramalar COVID-19 ile ilişkili pnömoni tanısı için BT ile incelendi. BT taramaları, Radyoloji Derneği'nin Uzman Konsensüs Bildirisi'ne göre

sınıflandırıldı. Kuzey Amerika (RSNA) Göğüs BT Bulgularının COVID-19 ile İlgili Olarak Rapor Edilmesi şöyledir; pnömoni için negatif, tipik görünüm, atipik görünüm ve belirsiz görünüm (36). Yarı nicel bir puanlama sistemi, tipik ve belirsiz görünüm gösteren BT taramalarındaki COVID-19 akciğer tutulumunu nicel olarak tahmin etmek için kullanıldı (64). Beş akciğer lobunun her biri görsel olarak 0 ile 5 arasında bir ölçekte puanlandı; 0 tutulum yok anlamına gelirken; 1, %5'ten az tutulum; 2, %5–25 arası tutulum; 3, %26–49 arası tutulum; 4, %50–75 arası tutulum; ve 5, %75'ten fazla tutulum demektir. Toplam BT skoru, bireysel lob skorlarının toplamıydı ve 0 (tutulum yok) ile 25 (maksimum tutulum) arasında değişmekteydi (65,66). Atipik BT taramaları puanlanmadı, çünkü radyolojik bulgular COVID-19 ile uyumlu değildi.

3.8 Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 22.0 paket programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı bulgular için “sayımla belirtilen değişkenler” sayı ve yüzdelere, “ölçümle belirlenen değişkenler”; ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum değer ve maksimum değerle belirtildi.

Ölçümle belirtilen değişkenlerin dağılım özelliği “Kolmogorov-Smirnov testi” ve basıklık ve çarpıklık katsayıları ile değerlendirildi. Katsayıların -1,5 ile +1,5 arasında olması durumunda verinin normal dağıldığı kabul edildi.

Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisini değerlendirmede sayımla belirtilen kategorik değişkenler için “ki-kare testi” kullanıldı. Hücrelerde gözlenen değerlerin ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda, gruplar arasında sıklıklar bakımından fark olup olmadığı “Fisher’in Kesin Testi” kullanılarak karşılaştırıldı.

Ölçümle belirtilen değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisini değerlendirmede verinin normal dağılıma uygunluğu göz önüne alınarak “t-testi” veya “Mann Whitney U testi” kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.9 Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, “Dokuz Eylöl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 06 MAYIS 2021 tarih ve 2021/14-47 Karar No ile onaylanmıştır.
(Ek 1)



4.BULGULAR

Çalışmaya 120 kadın (%34.3), 230 erkek (%65.7) olmak üzere toplam 350 hasta dahil edildi. 350 olgudan 140'ının (%40) izlemlerinde eksitus ile sonuçlandığı belirlendi. Ölenlerin %22'i kadın iken, %78'i erkek idi ($p<0,001$). Ortalama yaş $64,6\pm13,4$ olup, eksitus olanlarda yaş ortalaması $70,8\pm12$ idi ($p<0,001$). Hastaların yaşları 27-92 arasında değişmekte olup medyan değeri 66.5 idi.

Hastaların 276 'sında (%78.9) en az bir komorbidite mevcuttu. Komorbiditeler arasında en sık görüleni 197 hasta ile (%56,3) hipertansiyonu. İkinci en sık komorbidite olarak 116 hastada (%33,1) diyabet saptandı. Mortalite ile anlamlı ilişki saptanan komorbiditeler Tablo 6'da verildiği üzere; hipertansiyon ($p:0,025$), diyabet ($p:0,007$), kronik böbrek yetmezliği ($p:0,002$), kronik karaciğer hastalığı ($p:0,01$), konjestif kalp yetmezliği ($p:0,031$), serebrovasküler olay ($p:<0,001$) ve koroner arter hastalığıdır ($p:0,012$). Ortalama Charlson komorbidite indeksi $3,5 \pm 2,39$ (0-13) olarak belirlendi.

Toplam 345 hastanın COVID-19 PCR örneği mevcut olup 292'si (%84,6) pozitif, 53'ü (%15,4) negatif saptanmıştır. Mortalite ile sonuçlanan hastaların %90,6'sı COVID-19 PCR pozitif idi.

Hastaların 32'si (%13,4) aktif sigara içicisi iken, 64'ü (%26,9) bırakmış, 142'si (%59,7) hiç sigara içmemiş idi.

En sık görülen başvuru semptomları; öksürük (%66) ve nefes darlığı (%64) olarak saptandı. Nefes darlığı ve eklem ağrısı semptomları mortalite ile ilişkili saptanmıştır ($p:<0,001$).

En sık görülen vital bulgu %37,7 ile takipne ($n=132$) idi. Tüm hastalar içinde $\geq 38^\circ$ vücut ısısı olan 59 hasta (%16,9) vardı. Bunlar arasından 19 hasta (%32,2) mortal seyretti, $\geq 38^\circ$ vücut ısısı olmayan 291 hasta arasından 121 (%41,6) hasta ise ateş olmamasına rağmen mortal seyretti. İstatistiksel olarak incelendiğinde mortalite ve $\geq 38^\circ$ vücut ısısı arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,18$).

Taşikardi 86 hastada (%24,6) görülürken, hipotansiyon 31 (%8,9) hastada mevcut idi. Vital bulgulardan takipne ($p:<0,001$), taşikardi ($p:<0,001$) ve hipotansiyon ($p:0,004$) varlığının mortalite ile ilişkili oldukları saptandı.

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle çalışmaya alınan olgulardan 23 kişide (%6,57) pulmoner tromboemboliden kuşkulandırmış ve Toraks BT anjiyo çekilmiştir. Bu olgulardan sekiz kişide (%2,28) pulmoner tromboemboli varlığı gösterilmiştir. İki kişiye ventilasyon perfüzyon sintigrafisi tetkiki yapılmış olup, beş olguya da klinik şüphe ve transtorasik ekokardiyografi bulgularına dayanarak pulmoner tromboemboli tanısı konmuştur.

Sonuç olarak, toplam 15 olguda (%4,28) pulmoner tromboemboli saptanmış olup bunların 8'i erkek, 7'si kadındır. Bunlar arasından 8 hasta (%2,8) tanı öncesinde antikoagülan kullanmaktadır.

Pulmoner tromboemboli tanısı alan 15 hastadan 8'i (%53,3) izlemde hayatını kaybetmiş olup, pulmoner tromboemboli varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,281$).

Beş erkek, bir kadın olmak üzere 6 olguda derin ven trombozu (DVT), 4 erkek hastada serebrovasküler olay (SVO), 3 erkek 1 kadın olmak üzere 4 hastada periferik arter hastalığı geliştiği kaydedilmiştir.

Ortalama hastanede yatış süresi eksitus olmayan hastalarda $12,32 \pm 9,18$ gün iken, eksitus olanlarda $17,39 \pm 10,2$ gün saptanmış olup hastane yatış süresi ve mortalite anlamlı ilişkilidir ($p:<0,001$).

Pulmoner tromboemboli tanısı olmayan hastalarda ortalama hastane yatış süresi $14,15 \pm 9,54$ gün iken, pulmoner tromboemboli tanısı olan hastaların ortalama hastane yatış süresi $18,8 \pm 16,4$ gündür.

Pulmoner tromboemboli gelişimi ile ortalama hastane yatış süresi artmasına rağmen; hastane yatış süresi ve pulmoner tromboemboli gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p:0,469$).

203 (%58) hastanın yoğun bakım yatışı olmuştur. Yoğun bakımda ortalama yatış süresi; eksitus olanlarda 11,9±7,91 gün iken, eksitus olmayanlarda 2,85±7,42 gün olarak saptanmıştır (p:<0,001).

Eksitus olanlarda tanı sonrası ortalama yaşam süresi 20,9±21,2 gün olarak belirlenmiştir. Pulmoner tromboemboli tanısı olmayan hastalarda ortalama yoğun bakım yatış süresi 6,47±8,8 gün iken, pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi 7,2±9,8 gündür.

Pulmoner tromboemboli gelişimi ile ortalama yoğun bakım yatış süresi artmasına rağmen; hastane yatış süresi ve pulmoner tromboemboli gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,645).

Tablo 4. Demografik veriler

Değişkenler	Tüm hastalar (n=350)
Cinsiyet n (%) Erkek Kadın	230 (%65.7) 120 (%34.3)
Ölen sayısı n (%) Erkek Kadın	140 (%40) %78 %22
Ortalama yaş	64,6±13,4
Ölenlerin ortalama yaşı	70,8±12
Komorbidite varlığı n (%)	276 (%78,9)
Charlson Komorbidite İndeksi	3,5 ±2,39 (0-13)
Hipertansiyon n (%)	197 (%56.3)
Diyabet n (%)	116 (%33,1)
Kronik böbrek yetmezliği n (%)	32 (%9,1)
Kronik karaciğer hastalığı n (%)	5 (%1,4)
Kronik kalp yetmezliği n (%)	48(%13,7)
Koroner arter hastalığı n (%)	74 (%21,1)
Disritmi n (%)	32(%9,1)

Astım n (%)	17 (%4,9)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı n (%)	31(%8,9)
Diffüz parankimal akciğer hastalığı n (%)	3(%0,9)
Obstrüktif uyku apne sendromu n (%)	1 (%0,3)
Otoimmün hastalık n (%)	19(%5,4)
Serebrovasküler olay n (%)	28(%8)
Hipotiroidi n (%)	19(%5,4)
Hipertiroidi n (%)	1 (%0,3)
Pulmoner tromboemboli öyküsü n (%)	3(%0,9)
Derin ven trombozu öyküsü n (%)	3(%0,9)
Sigara n (%) Hiç içmemiş Aktif içici Bırakmış	142 (%59,7) 32 (%13,4) 64(%26,9)
COVID-19 PCR tetkiki (n) Pozitif sonuç n (%) Negatif sonuç n (%)	345 292 (%84,6) 53 (%15,4)

Tablo 5. Semptomlar ve vital bulguların görülme sıklığı

Semptomlar ve Vital Bulgular	Tüm hastalar (n=350)
Öksürük n(%)	232 (%66,3)
Nefes Darlığı n(%)	224 (%64)
Miyalji n (%)	115(%32,9)
Eklem Ağrısı n (%)	98(%28)
Ateş (38 ve üstü) n (%)	59 (%16,9)
Bulantı-kusma n (%)	37(%10,6)
Göğüs Ağrısı n (%)	29(%8,3)
Baş Ağrısı n (%)	19(%5,4)
İshal n (%)	17(%4,9)
Tat kaybı n (%)	16 (%4,6)

Karın Ağrısı n (%)	12(%3,4)
Koku Kaybı n (%)	11(%3,1)
Hemoptizi n (%)	5(%1,4)
Takipne n (%)	132(%37,7)
Taşikardi n (%)	86(%24,6)
Hipotansiyon n (%)	31(%8,9)
Vücut Isısı	36,8 $\pm$ 0,92 36,5 (35,6-39,8)
Saturasyon	91,3 $\pm$ 8,2 94 (30-100)

Tablo 6. Mortalite ile ilişkili komorbiditeler ve görülme oranları

Komorbidite	Eksitus olmayan %	Eksitus olan %	p değeri
Hipertansiyon	%51,4	%63,6	0,025
DM	%27,6	%41,4	0,007
KBY	%5,2	%15	0,002
KKH	%0	%3,6	0,01
KKY	%10,5	%18,6	0,031
KAH	%16,7	%27,9	0,012
SVO	%3,8	%14,3	< 0,001

Tablo 7. Laboratuvar parametrelerinin ortalama, median, minimum, maksimum, standart sapma değerleri ve mortalite ile olan ilişkileri

Laboratuvar Parametresi	Eksitus olmayan					Eksitus olan					P değeri
	Mean	Median	max	Min	st. Sapma	Mean	median	Max	Min	st. sapma	
BUN	21.4	17,3	144	6,4	15.05	40.43	31	172,2	9,2	28.3	<0.001
Kreatinin	1.07	0,87	13,8	0,4	1.14	2.33	1,18	9,4	0,3	7.95	<0.001
GFR	82,5	87,42	132	2,6	27,1	60,2	59,39	143,7	5	32,8	<0.001
AST	50	39	360	6	39.03	65.9	52,5	457	11	54	<0.001
ALT	46.5	32	282	6	43.12	41,23	29	200	3	37,7	0,1
GGT	75,8	47	579	11	88,8	70.5	45	445	11	70.9	0.88
ALP	77,6	68,5	343	21	40,5	86,3	20	453	72	58,03	0.15
D. bilirubin	0,19	0,135	1,42	0,03	0,18	0,42	0,17	10	0,03	1,16	<0.001
T. bilirubin	0,74	0,68	2,3	0,35	0,30	1,30	0,82	22,5	0,28	2,36	<0.001
İ. Bilirubin	0,54	0,52	1,53	0,05	0,22	0,87	0,61	12,5	0,25	1,22	<0.001
LDH	377	336,5	1477	122	187,2	562	504	1879	160	285,7	<0.001
Total Protein	6,40	6,44	8,53	0,41	0,77	6,11	6,24	7,94	3,22	0,74	0.001
Albumin	3,44	3,44	4,86	2,01	0,49	3,08	3,09	4,03	1,71	0,44	<0.001
Sodyum	136	137	146	112	10,2	137,1	136	169	119	7,5	0,59
Potasyum	4,20	4,13	6,35	2,88	0,61	4,33	4,25	6,56	2,59	0,72	0,12
Klor	100	101	112	81	5,02	101,1	100	131	78	7,4	0,62
Kalsiyum	8,69	8,605	12,2	6,38	0,68	8,23	8,28	10,06	5,05	0,7	<0.001
Fosfor	3,45	3,445	7,84	0,84	0,97	3,87	3,465	8,63	1	1,6	0,27
Magnezyum	0,92	0,89	4,72	0,39	0,35	0,94	0,93	1,99	0,41	0,206	0,03
Ferritin	489	287,8	6175	7,8	696	883	607,4	13770	56	1360	<0.001
CRP	97,1	81	406	0,8	83,8	159	142	683	5,4	106,1	<0.001
Prokalsitonin	0,27	0,09	7,45	0,01	0,77	1	0,3	13,49	0,01	2,02	<0.001
TSH	2,11	0,89	43	0,04	5,36	1,54	0,64	15,07	0,01	2,72	0,12
T4	1,02	0,975	1,76	0,49	0,26	1,09	0,98	2,25	0,44	0,368	0,45
T3	2,68	2,6	3,73	1,89	0,538	1,81	1,925	3	0,27	0,626	<0.001
WBC	6873	6050	23100	1300	3163	10282	8600	58000	1000	7122	<0.001
NEU	5051	4250	19200	600	2920	8365	7300	41200	100	5724	<0.001

LYM	1135	1000	4300	200	634,7	899,2	700	100	3900	638,2	<0.001
HGB	12,9	13,3	19	4,6	1,87	12,6	13,1	5,3	17,5	2,25	0,3
HCT	38,8	39,7	58,5	13,8	5,32	38,1	39,25	49,9	16,9	6,64	0,5
RDW	14,5	13,9	27,3	1,5	2,43	15,35	14,8	25,9	12,5	2,22	<0.001
MPV	8,72	8,6	4,1	12,1	1,02	8,93	8,9	12,7	5,7	1,10	0,05
RBC	4,51	4,59	7,19	1,47	0,65	4,4	4,485	10,84	2,12	0,98	0,99
PLT	220342	200000	867000	34000	98081	220328	206000	486000	14000	100051	0,91
NLO	6,27	4,1	44	0,31	6,49	13,58	9,46	82,5	0,11	13,5	<0.001

BUN, kreatinin, GFR, AST, direkt-indirekt-total bilirubin, total protein, albumin, kalsiyum, T4, T3, ferritin, CRP, Prokalsitonin, LDH, WBC, NEU, LYM, RDW, NLO değerlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (p:<0,001).

Tablo 8. Kan gazı değerlerinin sağkalım ile ilişkisi

Laboratuvar parametresi	Eksitus olmayan					Eksitus olan					P değeri
	Mean	median	Max	min	st. Sapma	Mean	median	max	Min	st. sapma	
Ph	7,38	7,43	7,56	7,37	0,57	7,41	7,44	7,58	7	0,09	0,394
PaCO ₂	35,7	35	68	17	7,56	33,4	31	76	14,5	9,92	<0.001
PaO ₂	58,2	56	172	18	24,2	65,4	58	299	25,9	33,3	0,174
Laktat	1,78	1,6	6,1	0,6	0,98	2,21	1,8	9,9	0,4	1,67	0,019
HCO ₃	24,1	24,35	35	13	3,39	22,9	23,35	54,4	10,9	5,21	0,003
SaO ₂	81,5	89,1	99	20	19	87,6	90	99	29,8	10,1	0,164

Kan gazı parametreleri istatistiksel olarak incelendiğinde PaCO₂ (p:<0,001), laktat (p:0,019) ve bikarbonat (p:0,003) değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 9. Kardiyak enzimlerin sağkalım ile ilişkisi

Laboratuvar parametresi	Eksitus olmayan					Eksitus olan					P Değeri
	Mean	median	Max	min	st. Sapma	Mean	median	max	min	st. sapma	
Troponin	137	6,5	21361	5,4	1486	1412,5	26,9	79364	5,6	8336	<0.001
CK-MB	2,01	1,2	25,5	0,10	2,7	8,26	3	275	0,2	28,3	<0.001
BNP	384	105,5	5000	8,5	892	418,2	140	4356	0,3	738	0,12

Troponin ve CK-MB düzeyleri mortalite ile ilişkilidir ($p<0,001$).

Tablo 10. Koagülasyon parametrelerinin sağkalım ile ilişkisi

Laboratuvar parametresi	Eksitus olmayan					Eksitus olan					P değeri
	Mean	median	Max	min	st. sapma	Mean	Median	max	min	st. sapma	
INR	0,9	0,9	1,53	0,4	0,11	1,1	1,04	5,8	0,8	0,5	<0.001
Fibrinojen	5,4	5,5	10,2	2,2	1,53	5,5	5,7	12,2	0,5	1,86	0,37
aPTT	31,2	30,5	80	7,4	7,46	36,4	32,6	160	11	17,7	<0.001
PT	11,3	11	22	9	1,31	12,9	12	63	9,5	5,4	<0.001

INR, aPTT, PT düzeyleri mortalite ile anlamlı ilişkili saptanmıştır ($p:<0,001$).

Tablo 11. Mortalite ile ilişkili diğer parametreler

	n:350	%	Eksitus olan %	Eksitus olmayan %	P değeri
Semptomlar					
Nefes darlığı var yok	224 126	%64 %36	%75	%56	<0,001
Eklem ağrısı var yok	98 252	%28 %72	%17,9	%34,8	0,001
Vital bulgular					
Hipotansiyon var yok	31 319	%8,9 %91,1	%14,3	%5,2	0,004
Taşikardi var yok	86 264	%24,6 %75,4	%37,1	%16,2	<0,001
Takipne var yok	132 218	%37,7 %62,3	%55,7	%25,7	<0,001
COVID-19 PCR pozitifliği var yok	292 53	%84,6 %15,4	%43,2	%56,8	0,011

Takip edilen 330 hastaya (%94,3) oksijen tedavisi, 79 hastaya (%22,6) non-invaziv mekanik ventilatör tedavisi, 147 hastaya (%42) invaziv mekanik ventilatör tedavisi, 105 hastaya (%30) HFO tedavisi uygulanmıştır. 338 (%96,6) olguya DMAH tedavisi, 4 hastaya ise (%1,1) yeni oral antikoagülan tedavisi verilmiş olup 1 hastanın (%0,3) trombolitik ihtiyacı olmuştur. Takip edilen 161 hastaya (%46) Asetilsalisilik asit (ASA), 112 hastaya (%32) Dipiridamol, 23 hastaya hastaya (%6,6) Klopidoğrel tedavileri verilmiştir.

Tablo 12. Günlere göre D-dimer düzeyinin sağkalım ile ilişkisi

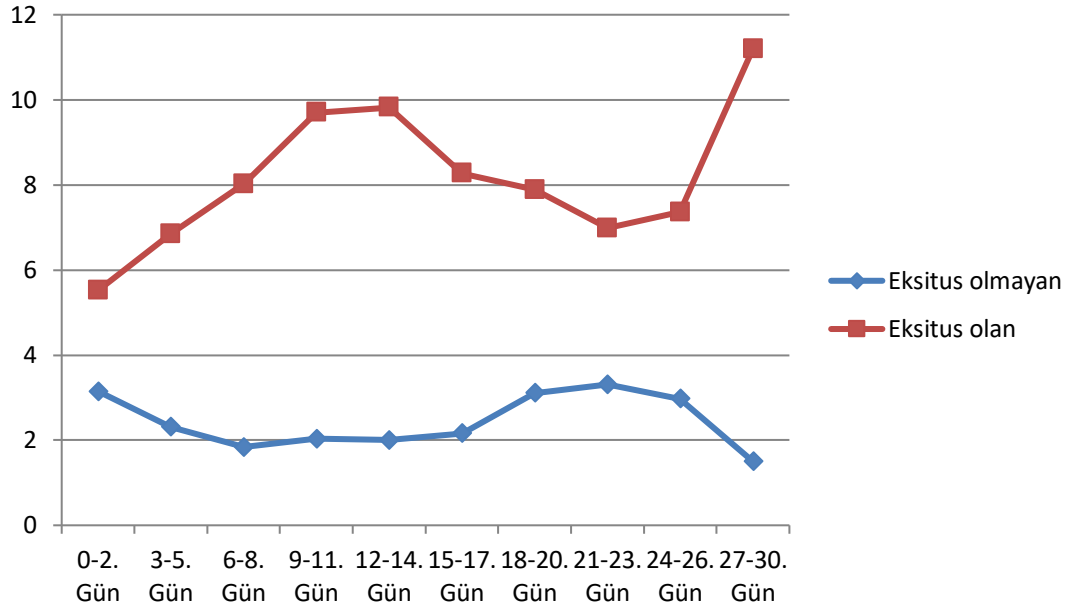
Laboratuvar parametresi	Eksitus olmayan		Eksitus olan		Total		P değeri
	mean	st.sapma	mean	st. Sapma	Mean	st. sapma	
Başvurudaki D-dimer	2,9	6,6	4,2	7,7	3,4	7,1	<0,001
Son ölçülen D-dimer	1,1	2,1	9,7	11	4,5	8,3	<0,001
D-dimer 0-2. Günler	3,15	6,95	5,52	9,12	4,10	7,9	<0,001
D-dimer 3-5. Günler	2,31	4,89	6,85	9,93	4,1	7,69	<0,001
D-dimer 6-8. Günler	1,84	3,33	8,02	9,56	4,47	7,38	<0,001
D-dimer 9-11. Günler	2,03	3,87	9,7	10,92	5,6	8,8	<0,001
D-dimer 12-14. Günler	2	2,66	9,82	15,44	6,4	12,36	<0,001
D-dimer 15-17. Günler	2,16	3,29	8,27	9,64	5,6	8,1	<0,001
D-dimer 18-20. Günler	3,11	5,72	7,89	8,64	5,91	7,8	<0,001
D-dimer 21-23. Günler	3,31	6,79	6,98	9,28	5,31	8,37	<0,001
D-dimer 24-26. Günler	2,97	4,96	7,36	8,23	5,6	7,38	0,005
D-dimer 27-30. Günler	1,5	2,54	11,2	10,8	4,9	8,1	<0,001

Tüm hasta grubunda başvuru D-dimer ortalama değeri $3,4 \pm 7,1$ iken son ölçülen D-dimer ortalaması $4,5 \pm 8,3$ saptanmıştır.

Mortalite ile sonuçlanan hastalardaki başvuru D-dimer ortalaması $4,2 \pm 7,7$, son ölçülen D-dimer ortalaması ise $9,7 \pm 11$ dir. Yaşayan hastalarda ise başvuru D-dimer ortalaması $2,9 \pm 6,6$, son D-dimer ortalaması $1,1 \pm 2,1$ dir. Mortaliteyle ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Başvuru D-dimer değeri “1’den küçük, 1’den büyük” olarak gruplandırıldığında başvuru D-dimer değeri 1’den büyük olan 172 hasta (%49,1) saptanmıştır. PTE gelişimi ile başvuru D-dimer düzeyinin 1’den büyük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,041$).

Grafik 1. Mortaliteye göre 30 günlük D-dimer seyri grafiği



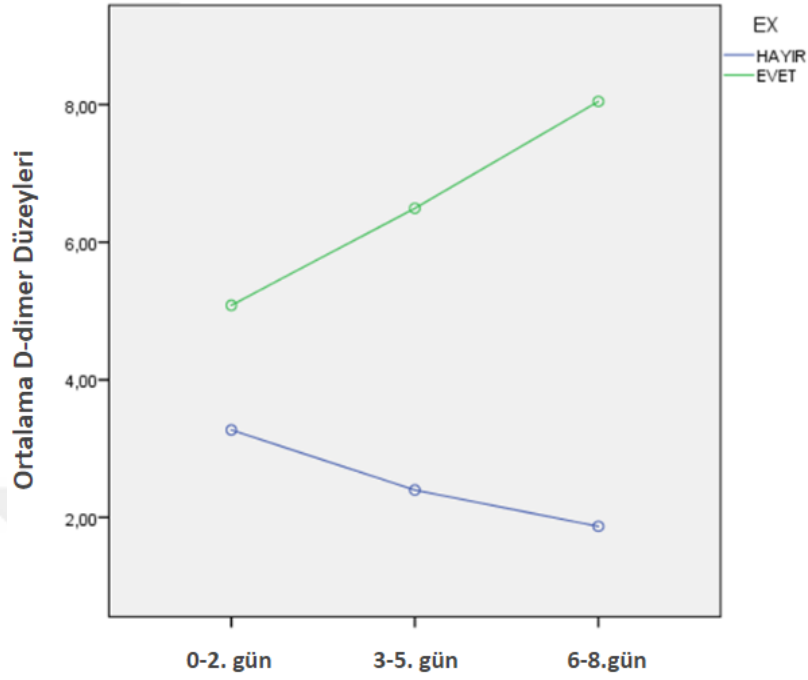
Eksitus olan ve olmayan hastaların 30 günlük D-dimer ölçüm seyrini inceleme amacı ile yapılan grafikte; 3'er günlük periyotlar oluşturulmuş ve her 3 günün kendi içinde en yüksek D-dimer ölçümünün ortalaması kaydedilmiştir.

Başvuru anında ve ilerleyen günlerdeki D-dimer düzeyi, eksitus olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermektedir.

Eksitus olan hastalarda D-dimer düzeyleri daha yüksek seyretmekte olup, son günlerinde D-dimer yükseliş belirgin artmaktadır.

Eksitus olmayanlarda ise D-dimer düzeyi belirgin yükseliş göstermeyip stabil seyreterek son günlerde ise düşme trendi göstermektedir.

Grafik 2. Mortalite varlığı ile ilk 8 günlük D-dimer seyrinin ilişkisi



Tablo 13. Günlere göre D-dimer ortalamalarının mortalite ile ilişkisi

Gün	Eksitus olmayan	Eksitus olan
	Mean Rank	Mean Rank
0-2	5,63	3,75
3-5	4,69	4,46
6-8	4,50	4,79
9-11	6,13	6,04
12-14	6,56	5,57
15-17	6,50	5,18
18-20	6,56	6,00
21-23	5,38	5,07
24-26	4,44	6,29
27-30	4,63	7,86
P Değeri	0,701	0,037

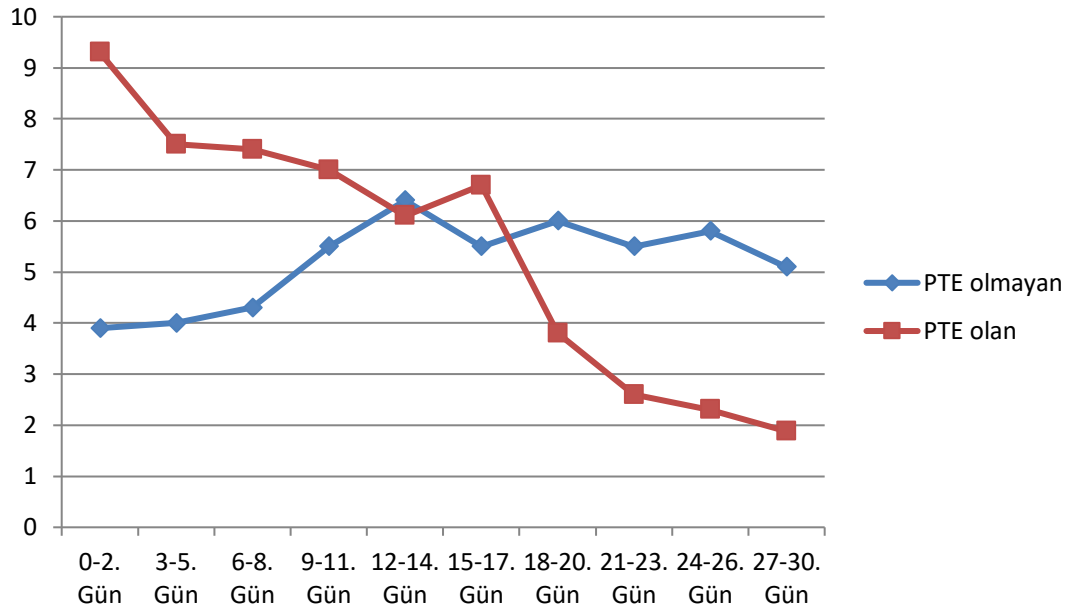
D-Dimer düzeyi değişimleri incelendiğinde; klinik seyir ya da izlem süresince; eksitus olmayanlarda anlamlı fark saptanmazken, eksitus olanlarda anlamlı fark saptanmıştır (p:0,037).

Tablo14. Günlere göre D-dimer ortalamalarının PTE gelişimi ile ilişkisi

Günler	PTE olmayan		PTE olan		Total		P değeri
	mean	st.sapma	mean	st. sapma	Mean	st. sapma	
Başvurudaki D-dimer	3,1	6,6	10,4	13,2	3,43	7,14	0,003
Son ölçülen D-dimer	4,45	8	7,24	12,2	4,57	8,26	0,347
0-2. Günler	3,9	7,7	9,3	11,8	4,1	7,9	0,017
3-5. Günler	4	7,5	7,5	10,7	4,1	7,6	0,036
6-8. Günler	4,3	7,7	7,4	9,9	4,4	7,3	0,054
9-11. Günler	5,5	8,78	7	11	5,6	8,8	0,256
12-14. Günler	6,4	12,4	6,1	11,2	6,4	12,3	0,716
15-17. Günler	5,5	7,8	6,7	10,9	5,6	8,12	0,869
18-20. Günler	6	8,1	3,8	4	5,9	7,8	0,817
21-23. Günler	5,5	8,6	2,6	1,8	5,3	8,3	0,988
24-26. Günler	5,8	7,5	2,3	2,7	5,6	7,38	0,447
27-30. Günler	5,1	8,38	1,88	2,38	4,9	8,1	0,488

“Başvurudaki D-dimer” ve “ilk 8 gündeki ortalama D-dimer düzeylerinin”, takipte PTE gelişimi açısından anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir.

Grafik 3. PTE gelişimine göre 30 günlük D-dimer seyri grafiği



PTE gelişen hastaların D-dimer düzeylerinin başvuru sırasında belirgin yüksek olduğu, ilerleyen günlerde düşüş gösterdiği görülmektedir. Takipte PTE geliştiği gösterilemeyen olguların ise “başvuru D-dimer düzeylerinin” daha düşük olduğu, ilk günde yükseliş gösterdiği ve sonrasında stabil seyrettiği görülmektedir.

Tablo 15. Değişik skorlara göre sağkalım oranları

Skor	Eksitus olmayan	Eksitus olan	Tüm Grup	p değeri
Radyolojik COVID-19 Ağırlık Skoru	12,5±7,21 12,5 (0-25)	16,56±7,17 18 (0-25)	14,16±7,45 15 (0-25)	<0,001
CALL Skoru CLASS A CLASS B CLASS C	%11 %39 %50	%2,9 %13,6 %83,6	27 (%7,7) 101(%28,9) 222 (%63,4)	<0,001
GRAM Skoru DÜŞÜK ORTA YÜKSEK	%2,9 %64,8 %32,4	%0 %21,4 %78,6	6 (%1,7) 166(%47,4) 178(%50,9)	p=0,383
Mmrc	1,93±1,31 n:210	3±1,04 n:140	2,36±1,32 n:350	<0,001

Eksitus olmayan hastaların radyolojik COVID-19 ağırlık skoru ortalaması $12,5 \pm 7,21$ iken, eksitus olanlarda ortalama skor $16,56 \pm 7,17$ 'dir. COVID-19 ağırlık skoru ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).

CALL skoru ve mMRC düzeyi de istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 16. CALL skor, GRAM skor ve Son ölçülen D-dimer düzeyi Spearman Korelasyonları

Değişkenler	1	2	3
1- CALL skor	—	0,514*	0,41*
2-GRAM skor		—	0,492*
3- Son D-dimer			—

* $p < 0,001$

Spearman Sıralama Korelasyon Katsayısı analizine göre; CALL skor ile GRAM skor arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki vardır ($r_{\text{spearman}}: 0,514, p < 0,001$).

CALL skor ile son ölçülen D-dimer düzeyi arasında pozitif ve anlamlı ilişki vardır ($r_{\text{spearman}}: 0,41, p < 0,001$).

GRAM skor ile son ölçülen D-dimer düzeyi arasında pozitif ve anlamlı ilişki vardır ($r_{\text{spearman}}: 0,492, p < 0,001$).

Bu bulgular CALL ve GRAM skor arttıkça son ölçülen D-dimer düzeyinin bunlarla ilişkili olarak arttığına işaret etmektedir.

GRAM skor artışı ve son ölçülen D-dimer düzeyi arasındaki ilişkinin; CALL skor artışı ve son ölçülen D-dimer düzeyi arasındaki ilişkiye göre pozitif anlamda daha güçlü olduğu görülmektedir.

Tablo 17. Radyolojik skor ile başvuruda ve son ölçülen D-dimer düzeylerinin Spearman Korelasyonları

Değişkenler	1	2	3
1- Radyolojik Skor	—	0,18*	0,2*
2- Başvuru D-dimer		—	—
3- Son D-dimer		—	—

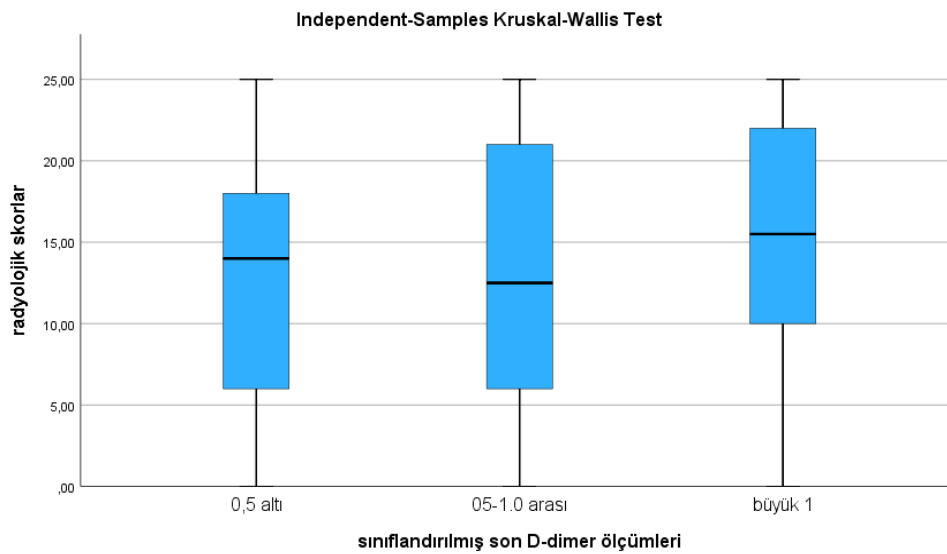
* $p < 0,001$

Radyolojik skor ve başvuruda ölçülen D-dimer düzeyi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki vardır (r_{spearman} : 0.18, $p < 0,001$).

Radyolojik skor ve son ölçülen D-dimer düzeyi arasında da pozitif ve anlamlı bir ilişki vardır (r_{spearman} : 0.2, $p < 0,001$).

Bu durum radyolojik skor yükseldikçe D-Dimer düzeyinin artış gösterdiğine işaret etmektedir.

Grafik 4. Radyolojik skorlar ve sınıflandırılmış son D-dimer ölçümlerinin Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirilmesi



Son D-dimer ölçümlerini “0,5 altı”, “0,5-1 arası”, “1’den büyük” olarak sınıflandırdığımızda; radyolojik skorlar ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,006).

Son D-dimer ölçümleri “1’den büyük” olanların radyolojik skorları diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (medyan:15,5).

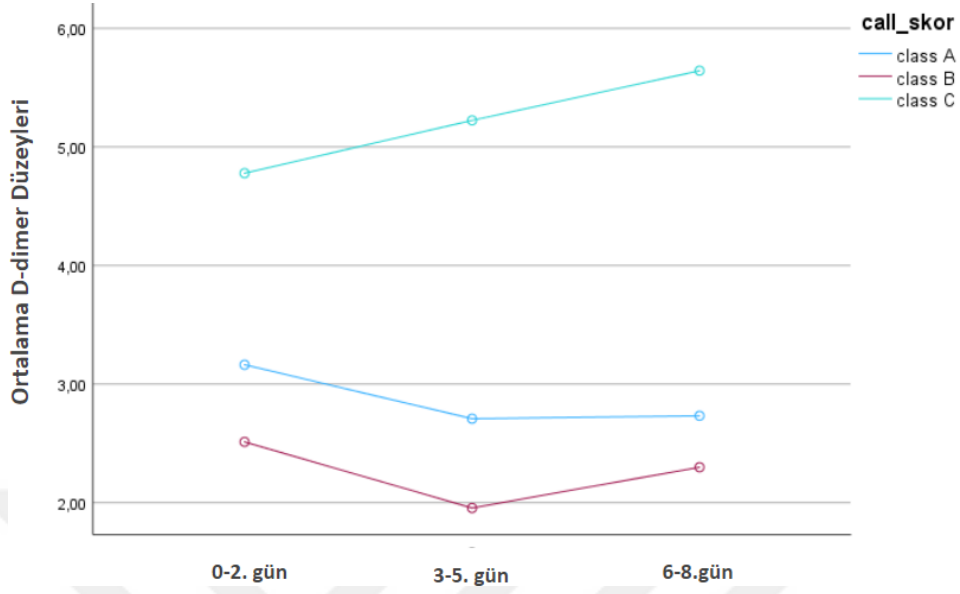
Tablo 18. Solunum yetmezliği destek tedavilerinin sınıflandırılmış son D-dimer düzeyleri ile ilişkisi

	Son D-dimer Düzeyleri			Ortalama son D-dimer	Total n=350	p değeri
	0,5 altı	0,5-1	1 üstü			
Oksijen desteği ihtiyacı var n(%) yok n(%)	68(%20,6) 10 (%50)	75(%22,7) 5 (%25)	187(%56,7) 5 (%25)	4.8 $\pm$ 8.4 0.7 $\pm$ 0.6	330 20	<0,001
HFO ihtiyacı var n(%) yok n(%)	15(%14,3) 63(%25,7)	17(%16,2) 63(%25,7)	73(%69,5) 119(%48,6)	7.7 $\pm$ 11 3.1 $\pm$ 6	105 245	0,001
NIMV ihtiyacı var n(%) yok n(%)	4(%5,1) 74(%27,3)	10(%12,7) 70(%25,8)	65 (82,3) 127(%46,9)	6.9 $\pm$ 9.2 3.8 $\pm$ 7.8	79 271	<0,001
IMV ihtiyacı var n(%) yok n(%)	3 (%2) 75(%36,9)	10 (%6,8) 70(%34,5)	134(%91,2) 58 (%28,6)	9.2 $\pm$ 10.8 1.1 $\pm$ 2.3	147 203	<0,001

Son ölçülen D-dimer düzeylerinin ortalaması; oksijen desteği ihtiyacı olanlarda 4.8 $\pm$ 8.4 iken olmayanlarda 0.7 $\pm$ 0.6, high flow ihtiyacı olanlarda 7.7 $\pm$ 11 iken olmayanlarda 3.1 $\pm$ 6, NIMV ihtiyacı olanlarda 6.9 $\pm$ 9.2 iken olmayanlarda 3.8 $\pm$ 7.8, IMV ihtiyacı olanlarda 9.2 $\pm$ 10.8 iken olmayanlarda 1.1 $\pm$ 2.3 saptanmıştır.

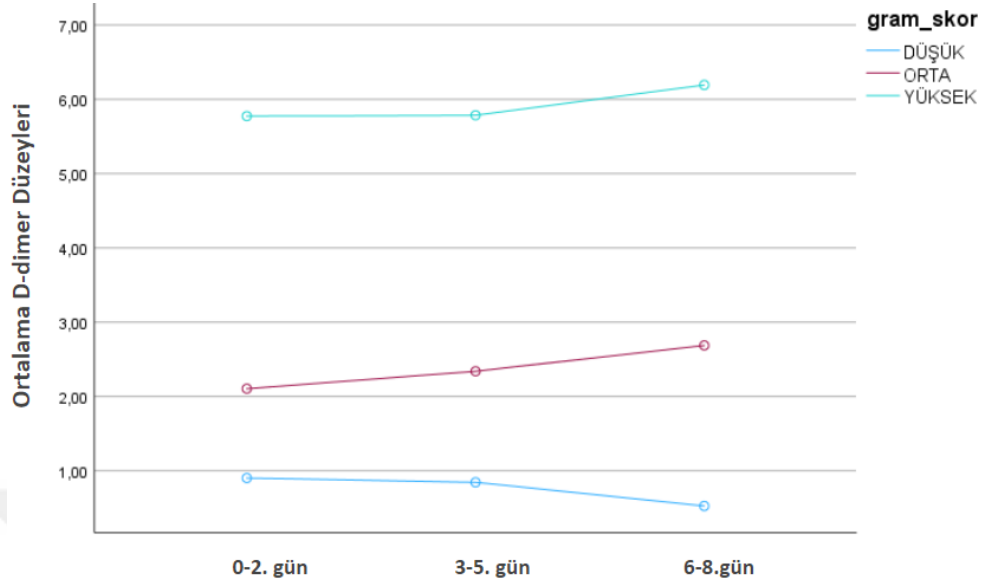
Oksijen desteği, HFO, NIMV ve IMV ihtiyacı varlığı ile son ölçülen D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p $\leq$ 0,001) (Tablo 18).

Grafik 5. CALL skorlamasıyla ilk 8 günlük ortalama D-dimer seyrinin ilişkisi



Hastalar CALL skorlamasına göre sınıflandırılıp, başvurudan itibaren ilk 8 günlük ortalama D-dimer düzeylerine bakıldığında; yüksek riskli olup hastalığın ilerleme olasılığı $>50\%$ den fazla olan C sınıfının D-dimer düzeylerinin, A ve B sınıfına göre belirgin yüksek seyrettiği görülmektedir (Grafik 5).

Grafik 6. GRAM skorlamasıyla ilk 8 günlük ortalama D-Dimer seyrinin ilişkisi



Hastalar GRAM skorlamasına göre sınıflandırılıp başvurdan itibaren ilk 8 günlük ortalama D-dimer düzeylerine bakıldığında kritik hastalığa ilerleme açısından **yüksek risk** grubunda olan hastaların D-dimer düzeylerinin; düşük ve orta risk grubundaki hastalara göre belirgin yüksek olduğunu ve seyrinin yükselme eğiliminde olduğu görülmektedir. **Düşük risk** grubunda ise ilk 8 günlük ortalama D-Dimer düzeylerinin düşük olduğu ve giderek düşme eğilimi gösterdiği izlenmektedir (Grafik 6).

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya dahil ettiğimiz 350 hastanın 230'u erkek, 120'si kadındı. Toplam mortalite oranı %40 iken cinsiyete göre mortalite oranlarını kadınlarda %22, erkeklerde %78 olarak saptadık. Yapılan çalışmalarda da benzer olarak erkek cinsiyette hastalık şiddeti ve ölüm oranı anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır. Sebep olarak androjen ve ACE-2 reseptör ekspresyonunun erkeklerde daha fazla olması, erkek cinsiyetin venöz tromboemboli gelişimi açısından risk faktörü olması; ayrıca sigara, alkol ve kötü uyku gibi sağlıksız yaşam tarzı seçimlerinin daha yaygın olması düşünülmektedir (60,67-69).

Çalışmamızda ortalama yaş 64,6 olup, hayatını kaybeden hastalarda ortalama yaş 70,8 saptandı. Çin'de yayınlanan rapor ve İtalya Ulusal Sağlık Enstitüsü verilerine göre İtalya ve Çin'de COVID-19 nedeniyle hayatını kaybedenlerin ortalama yaşı 80-81 olarak saptandı (70,71). Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise bizim çalışmamızla benzer olarak COVID-19 hastalarında en fazla ölüm oranının 70-79 yaş aralığında olduğu gösterildi (72).

Hastaların %78,9 unda en az bir komorbidite mevcuttu. Komorbiditeler arasında en sık görüleni (%56,3) hipertansiyon, ikinci en sık görülen (%33,1) diyabet idi. Hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay ve koroner arter hastalığına sahip olan hastalarda mortalite gelişimi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. COVID-19 enfeksiyonunun hafif/orta/şiddetli olarak sınıflandırıldığı bir çalışmada hipertansiyon ve diyabeti olan hastaların şiddetli hastalık grubunda daha fazla yer aldıkları gösterilmiştir (4). Zheng ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında; HT, DM, kardiyovasküler hastalık ve kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan hastalıkların mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (73). Parohan ve arkadaşlarının düzenledikleri meta-analizde ise; 65 yaş ve üzeri olmak, erkek cinsiyet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kanser gibi faktörlerin mortaliteyi arttırdığı ifade edilmiştir (74). Ersöz ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada DM, HT, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve malignite öyküsü olan COVID-19 hastalarının, yoğun bakım ünitesine sevk edilme oranları yüksek bulunmuş olup; HT, kronik solunum yolu hastalığı ve malignite

öyküsünün mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (75). On altı çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde HT, DM, kardiyovasküler sistem hastalıkları, KOAH ve KBY'nin COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (76). Diğer bir çalışmada ise COVID-19 hastaları için kötü prognozla ilişkili faktörler arasında yaşlılık, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, obezite, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve kanser varlığının yer aldığı görülmüştür (77).

Başvuru semptomları arasında dispne, öksürük, ateş ve halsizlik en sık görülen semptomlar olup, dispne, öksürük ve ishal oranları hastaneye yatırılan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Erkek hastalarda, başvuru sırasında dispne, öksürük ve ishal semptomları olanlarda ve koroner arter hastalığı gibi ciddi hastalık varlığında yoğun bakım yatışlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (78). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde en sık görülen semptomlar sırası değişmekle birlikte; ateş, dispne ve öksürük olarak bulunmuştur (79-82). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak en sık görülen ilk iki başvuru semptomu; öksürük (%66) ve dispne (%64) olup, farklı olarak bunları miyalji (%33) izlemektedir. Dispne ve eklem ağrısı semptomları çalışmamızda literatüre benzer şekilde mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Rechtman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; demografik, klinik ve komorbid faktörler analiz edilmiş, yüksek beden kitle indeksi, yüksek kalp atım hızı, yüksek solunum sayısı ve düşük oksijen saturasyonunun COVID-19 mortalitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (83). Yapılan başka bir çalışmada hastaların semptomları, vital bulguları ve fizik muayene bulguları arasında mortalite artışı ile en yüksek ilişkisi olan bulgu, solunum yetmezliği olarak saptanmıştır. Solunum yetmezliği dışında hipoksemi, düşük kan basıncı, taşikardi, dispne, takipne de aynı şekilde anlamlı mortalite artışı ile ilişkilidir (84). Bizim çalışmamızda vital bulgulardan en sık %37.7 oranla takipne görülmüş olup takipne, taşikardi ve hipotansiyon varlığının mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle benzer olarak; hastaların başvuru anındaki vital bulguları incelendiğinde nabız, solunum sayısı ve kan basıncının prognozu öngörücü bilgiler sağladığı görülmektedir.

Hastane yatış sürelerini etkileyen faktörler incelendiğinde; COVID-19 olgularında hastane yatış süresinin 4-53 gün arasında değiştiği, eksitus olan

hastaların anlamlı olarak daha uzun yatış sürelerine sahip olduğu gösterilmiştir (85). Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; medyan yatış süresinin 17 gün olduğu saptanmış olup hastalık öncesi kronik böbrek hastalığı veya kronik karaciğer hastalığı varlığının uzun hastane yatışları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (86). Bizim çalışmamızda ortalama hastanede yatış süresi eksitus olmayan hastalarda $12,32 \pm 9,18$ gün iken eksitus olanlarda $17,39 \pm 10,2$ gün olup daha uzun saptanmıştır ve istatistiksel olarak hastaneye yatış süresi ile mortalite arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Pandeminin ilk aşamalarından bu yana, dünyanın her yerinden değişik yoğun bakım yatış oranları bildirilmiştir. Örneğin Çin'den yapılan bir çalışmada bu oran %26 iken, ABD'de bir kohortta hastaların %14,2'si takip sırasında yoğun bakıma ihtiyaç duymuştur (78). Çalışmaya aldığımız 350 hastanın 203'ü (%58) yoğun bakımda takip edilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalara göre saptadığımız yoğun bakım yatış oranının daha yüksek olmasının sebebi; çalışmaya sadece hastane yatışı gereken ve en az beş kez D-dimer düzeyi ölçümü olan hastaların dahil edilmesi olabilir.

Literatürde COVID-19 enfeksiyonunda biyokimyasal parametrelerin araştırıldığı çalışmaları incelediğimizde; hematolojik değerlerden WBC, hemoglobin, RDW, nötrofil sayısında artış, lenfosit ve trombosit sayılarında azalma tespit edilmiştir. Biyokimya değerlerinden; sodyum, klor, kalsiyum, albumin, total protein ve GFR düzeylerinde azalma, protrombin zamanı, INR, fibrinojen, CK, AST, ALT, BUN, kreatinin, LDH, troponin ve D-dimer düzeylerinde artış, enflamatuvar belirteçlerden CRP, prokalsitonin ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) değerlerinde yükselme saptanmış olup bunların sağkalım açısından kötü prognostik göstergeler olduğu ifade edilmiştir (20,87-93). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun bakım ünitesine ihtiyacı olan olgularda özellikle D-dimer seviyesinin 2.5 kat, prokalsitonin seviyesinin 1.2 kat, AST seviyesinin 1.8 kat artış gösterdiği; ayrıca eksitus olanlarda D-dimer yüksekliği, BUN yüksekliği, lenfopeni ve lökositoz geliştiği tespit edilmiştir (94). Zhou ve arkadaşlarının mortalite açısından risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmasında lenfopeni varlığı, kreatinin yüksekliği, LDH yüksekliği, D-dimer yüksekliği ve ferritin yüksekliği mortalite ile ilişkili olarak saptanmıştır (95).

Miyokardiyal hasar belirteçleri ve laktat artışının kötü prognoz belirtici olarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (96, 97). Çalışmamızda da bunlara benzer olarak troponin, CK-MB ve kan gazı laktat düzeylerinin eksitus olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir.

Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taburcu edilen hastaların prokalsitonin seviyelerinin düşme eğiliminde olduğu, mortalite görülen hastalarda arttığı ve COVID-19 hastalarının prognozunu öngörmeye prokalsitonin seviyesinin kullanılabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca hastalığı orta düzeyde geçirenlerle kıyasla şiddetli geçirenlerin prokalsitonin seviyesinin 4 kat daha yüksek olduğu ve kritik seviyede hastalığı geçirenlerin orta derecede geçirenlerle göre prokalsitonin seviyesinin sekiz kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (98). Çalışmamızın sonuçlarında da eksitus olan olgularda prokalsitonin seviyesinin arttığı ve mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir laboratuvar parametresi olduğu görülmektedir.

CRP; karaciğerde üretilen, kardiyovasküler hastalık, inflamasyon ve enfeksiyon gibi durumlarda yükselebilen bir akut faz reaktanıdır. Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında CRP değeri, şiddetli COVID-19 vakalarında anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (99). Serum CRP seviyesinin COVID-19 tanılı hastalarda hastalığın seyrini izlemeye kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (100,101).

LDH, pirüvat ve laktatın birbirlerine dönüşümlerini sağlayan, insanlarda beş farklı izoenzim şeklinde bulunan hücre içi bir enzimdir (102). Akciğer dokusunda (izoenzim 3) LDH bulunur. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda sitokin aracılı doku hasarına ve LDH salınımına bağlı olarak LDH artışı görülmektedir (103). Henry ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında sonuçlar, LDH değerinin yüksek olduğu hastalarda, şiddetli COVID-19 hastalığı gelişme olasılığında yaklaşık 6,5 kat artış olduğunu göstermektedir (103). Hastanede prognozu öngörmeye kullanılabilecek biyobelirteçleri değerlendiren bir araştırmada; mortal seyreden hastaları ayırt etmede daha iyi olan tek belirteç olarak; 0,89 cut-off değeri ile "LDH" belirlenmiştir (104).

Ferritin, akut ve kronik inflamasyon belirtecidir ve çok sayıda inflamatuvar hastalıkta, birçok kanser türünde yüksek seyrettiği görülmektedir. COVID-19’da proinflamatuvar ve protrombotik bir sendrom olarak açıklanan Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) ferritin düzeyleri yüksek seyretilmektedir (88). Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da şiddetli hastalık ve çok şiddetli hastalık karşılaştırılması yapıldığında hastalığı çok şiddetli geçirenlerde ferritin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (99). Yapılan başka bir çalışmada yükselen ferritin seviyelerinin yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (105).

Çalışmamızda literatüre benzer olarak Troponin, CK-MB, BUN, kreatinin, CRP, LDH ve ferritin yüksekliği, GFR düşüklüğü; mortalite ile ilişkili saptanmıştır.

Mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayısı oranlanarak hesaplanan nötrofil lenfosit oranı, inflamasyon ve prognoz ile ilişkilendirilen, kolay ulaşılabilir bir değerdir. Yapılan araştırmalar sonucunda NLO’nun, majör kardiyak olaylarda mortalitenin sınıflandırılmasında, bazı malignitelerde prognostik faktör olarak, inflamatuvar ya da enfeksiyöz patolojilerin bir belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (106). Genel olarak lenfopeni hücrel immünitinin güçsüzlüğünü yansıtırken, nötrofili sistemik inflamasyona yanıtı gösteren bir parametre olarak ifade edilmektedir. Bu iki değerin birbirine oranı; hücrel immün yanıtın, sistemik inflamasyonun büyüklüğü karşısındaki yeterliliği şeklinde yorumlanabilir. Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış NLO ‘nun COVID-19 enfeksiyonu şiddetini öngörmede bağımsız bir gösterge olduğu, kötü prognostik faktör olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (107-109). NLO değerinin venöz tromboemboli yaygınlığı ile ilişkili bulunduğu bir çalışma mevcuttur (110). Başka bir çalışmada ise en önemli risk faktörü olarak "şiddetli lenfopeniye" dikkat çekilmiştir (111).

RDW, eritrositlerin boyut ve hacim değişkenliğini, heterojenitesini gösteren, basit ve ucuz bir parametredir. Klinikte çoğunlukla aneminin tanısı, türü ve derinliğinin tespitinde kullanılmaktadır (112). Yüksek RDW; kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı şiddeti, viral hepatit, ileri evre kanser, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inme, anemi gibi olayların gelişimi ile ilişkilidir (113). Retikülositlerin dolaşıma salınmasıyla sonuçlanan durumlar RDW’de artışa yol

açmaktadır. COVID-19 hastalarında RDW yüksekliği, proinflatuar süreçle yakından ilişkilidir. Proinflatuar sitokinler, eritrositlerin yarı ömrünü kısaltıp olgunlaşmasını geciktirebilir ve morfolojisini değiştirebilir. Retikülositoz oluşumuna ve fazla sayıda retikülositin periferik dolaşıma geçmesine yol açarak RDW artışına neden olmaktadır (114). ARDS tablosunda olan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda oksidatif stres, eritrositlerin yarı ömrünü azaltan serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açmaktadır. Böylece genç hücrelerin periferik dolaşıma salınımı artar. Bu durum RDW'nin mortalite ile ilişkisine katkıda bulunan faktör olarak değerlendirilebilir (115). Gong ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık şiddeti ile paralel şekilde RDW'nin arttığı belirtilmiştir (116). Bu da RDW değerinin pratik uygulamada tanısal amaçlı ve prognozu öngörmede kullanılabileceğini göstermektedir.

Biz de çalışmamızda hastalık seyrindeki hemogram parametrelerini incelediğimizde literatürle benzer şekilde, artmış lökosit ve nötrofil sayısı, artmış RDW ve artmış NLO saptadık. Yine yapılan çalışmalara benzer olarak hastalık seyrinde lenfosit sayısının azaldığını tespit ettik. Hastalık şiddetini ve mortaliteyi öngörmede lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, RDW ve NLO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koyduk.

Kumar M ve arkadaşlarının meta-analizde belirttiği gibi karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri şiddetli seyreden COVID-19 olgularında daha sık meydana gelmektedir (117). Çalışmamızda buna benzer şekilde AST, total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin değerlerinin eksitus olan hastalarda artış gösterdiği ve COVID-19 enfeksiyonunda mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

COVID-19' da; D vitamini, serum total protein düzeyi düşüklüğü, negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle serum albümin düzeyi düşüklüğü ve hipokalsemi oldukça belirgindir. Hastaneye başvuran hastaların %60'ından fazlasında hipokalsemi tespit edilmektedir (91). Çalışmamızda literatürle benzer olarak COVID-19 enfeksiyonunda serum total protein, albumin ve kalsiyum düzeylerinin düşük ve bu parametrelerin mortaliteyle ilişkili olduğunu belirledik. Bu bulgular doğrultusunda hipokalseminin çoğunlukla hipoproteinemi ve hipoalbüminemi kaynaklı oluşabileceğini düşünmekteyiz.

SARS-CoV-2 virüsünün prokoagülan özellikleri bulunmaması nedeniyle hastalardaki koagülasyon testi anormallikleri, büyük ihtimalle artmış inflamatuvar aktiviteye bağlı gelişmektedir (118-120). Yüksek D-dimer, LDH ve CRP düzeylerinin venöz tromboemboli gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmış olup bu durum, COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun ve endotel hasarı belirteçlerinin pıhtılaşma aktivasyonuna neden olarak tromboz riskini artırdığını düşündürmektedir (121-123).

Diğer ciddi hastalıklarda olduğu gibi, dissemine intravasküler koagülasyonun ortaya çıkması, COVID-19 hastalığında kötü prognoz ile ilişkilidir (124). Şiddetli COVID-19 hastalarında azalmış trombosit sayısı, yüksek D-dimer seviyeleri, uzamış protrombin zamanı ve azalmış fibrinojen seviyeleri görülebilmektedir. Çalışmamızda INR, aPTT ve PT değerleri eksitus olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmış olup, mortalite ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu durum, örneklemimizin yataklı klinikte ve yoğun bakımda takip edilen daha ağır COVID-19 hastalarından oluşmasına bağlanabilir.

Fibrinojen, pıhtı oluşumunda merkezi rolde olması dışında bir akut faz reaktanı olarak da bilinmektedir. Tang ve arkadaşlarının çalışmasında fibrinojen düzeyi mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (125). Hayiroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da fibrinojenin COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmede anlamlı bir değeri olmadığı belirtilmiştir (126). Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da fibrinojen düzeyi mortalite açısından prediktif bir faktör olarak saptanmamıştır.

ABD kayıtlarında, COVID-19 nedeniyle hastanede takip edilen ve şiddetli hastalığı olmayan hastaların %2,6'sında ve şiddetli hastalığı olan hastaların %35,3'ünde tromboembolik komplikasyonların geliştiği görülmüştür (127). İskemik inme, sistemik arteriyel emboli, akut koroner sendrom, ekstremit ve mezenterik iskemi, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli ile tüm organları etkileyebileceği bildirilmiştir (124,127). Yapılan otopsilerde incelenen akciğerlerde makrovasküler komplikasyonlara ek olarak hastaların %80'inden fazlasında pulmoner mikrovasküler tromboz varlığı gösterilmiştir (128). Tromboz oluşumu ve yüksek düzeydeki koagülasyon parametreleri, COVID-19 hastalarında prognoz

önemli belirleyicileri olarak saptanmıştır (124). Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer özellikle hastanede yatan veya yoğun bakım takibi gereken hastalarda meydana gelen hipoksi, immobilizasyon, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, pıhtılaşma aktivasyonu ve tromboembolik olay gelişimini gösteren koagülasyon parametreleri arasında çok çalışılan değerli bir biyobelirteçtir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların çoğunda D-dimer seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (129,130). D-dimer seviyeleri hastaneye yatıştan yaklaşık beş gün sonra zirveye ulaşır ve kritik hastalığı olan ya da hayatını kaybeden hastalarda daha yüksek seyrederek (131,132). D-dimer seyrini araştıran bir çalışmada, başlangıç ve zirve D-dimer düzeyleri ile şiddetli hastalık, tromboz, akut böbrek yetmezliği ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (129). COVID-19 ve VTE'li hastalarda VTE'si olmayanlara göre daha yüksek D-dimer seviyeleri olması, D-dimer değerlerinin trombozu taramak için kullanılabileceğini göstermektedir (133). Yapılan başka bir çalışmada D-dimer seviyelerine bağlı olarak düzenlenen antikoagülan tedavi ile mortalite ve böbrek yetmezliği olaylarında azalma olduğu gösterilmiştir (134). D-dimer seviyelerinin, trombotik olayların yanı sıra septik bir belirteç olup olmadığını belirlemek için COVID-19 vakalarında seri ölçümleri yapılmış olup, çalışmamızla benzer olarak yüksek D-dimer düzeylerinin yüksek mortalite riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (135).

D-dimer ölçümü venöz tromboemboliden şüphelenilen hastalarda negatif prediktif değer ile gereksiz tetkiki önlemek amacı ile rutinde sıkça kullanılmaktadır. Buna dayanarak yapılan bir çalışmada D-dimer ölçümü ile birlikte yapılan klinik değerlendirmenin DVT'yi dışlamada güvenilir olduğu gösterilmiştir. Böylece gereksiz tedavi ve hospitalizasyon ortadan kaldırılırken, radyolojik kaynaklar yüksek riskli hastalar için kullanılabilmektedir (136,137).

"VTE tanısı konulduktan sonra hastalarda D-dimer düzeyinin seri ölçümleri ile yapılacak monitorizasyonun, hastalık seyrini öngörme ve klinik karar vermede katkısı var mıdır ?" sorusuna henüz net bir cevap verilememiştir. D-dimer seri ölçümü ile ilgili literatürde değişik alanlarda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma kabul edilip en az 7 gün yoğun bakım izlemi olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada, hastaların D-dimer ölçüm sonuçları kaydedilmiştir. D-dimer düzeyi seyrinin, gelişen tromboembolileri saptamada önemli olduğu, ancak yatan hastalarda sıklıkla daha yüksek saptanması nedeniyle tanısal eşiğin belirlenmesinin zorluğuna değinilmiştir. Bu nedenle yatan hastalarda seri D-dimer ölçümlerinde cut-off değer yerine, zamana bağlı değişimlerin dikkate alınmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir (138).

Başka bir çalışmada; serum D-dimer seviyelerini ölçerek, kardiyak disritmilerin tedavisinde kullanılan radyofrekans (RF) uygulamasının endojen trombotik mekanizmaları aktive edip edemeyeceği araştırılmıştır. Kateter yerleştirilmeden önce, RF ablasyonundan önce, RF ablasyonundan hemen sonra ve hastaneden taburcu edilmeden önce (48 saatte) D-dimer düzeylerinin seri ölçümleri yapılmıştır. Sonuçlar kardiyak disritmilerin yönetilmesinde, kateter uygulanması sırasında D-dimer seviyelerinin arttığını göstermektedir. İşlemin tromboembolik potansiyeli uzun zamandır bilinmesine rağmen tromboembolik komplikasyonlar hem perioperatif dönemde hem de takip sırasında (3 ayda) rapor edilmiştir. Buna RF akımının uygulandığı bölgede gerçekleşen endotelial bozulmanın, trombüs ve emboli oluşumuna ortam hazırladığı düşünülmektedir (139).

İntraventriküler hemoraji tanılı hastalarda intraventriküler fibrinolitik aktivite ile prognoz arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak amacıyla BOS D-dimer konsantrasyonunu ölçen bir çalışmada; BOS D-dimer seviyeleri ile BT taramalarında günlük olarak değerlendirilen Graeb skorunun iyi bir korelasyon gösterdiği ve 30 günlük mortaliteyi eşit derecede tahmin ettikleri bildirilmiştir. BOS D-dimer düzeyi seri ölçümünün, hematoma ilerlemesi ve kötü sonuçların erken belirlenmesi için alternatif bir yöntem olabileceği ifade edilmiştir (140).

Tek bir DVT epizodu ve/veya pulmoner embolisi olan ve standart bir kür (>3 ay) antikoagülan tedavi almış veya tekrarlayan venöz tromboemboli durumunda en az 12 ay boyunca tedavi görmüş olan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada; seri D-dimer ölçümü ile; "antikoagülan tedavi güvenli bir şekilde sonlandırılabilir mi" ya da "düşük nüks riski taşıyan hasta kümesi belirlenebilir mi" soruları araştırılmıştır. Seri D-dimer ölçümüne dayanan bu prosedürün, tek idiyopatik VTE

hastalarında veya düşük risk faktörleriyle ilişkili VTE hastalarının %50'den fazlasında antikoagülan tedavinin güvenle sonlandırılabilirdiği gösterilmiştir (141).

Yapılan başka bir çalışmada; izole pulmoner emboli atağı geçiren hastalarda antikoagülan tedavinin kesilmesi sonrasında, seri D-dimer ölçümü yapılmasının, etkin ve güvenli bir prosedür olduğu gösterilmiştir. Seri değerlendirme sırasında D-dimer sonucu pozitif çıkan hastalarda pulmoner embolinin tekrarlama riski yüksektir ve antikoagülasyona devam etmeleri şiddetle tavsiye edilmelidir. D-dimer düzeyi sürekli negatif olanlarda ise nüks riskinin, yalnızca 70 yaşın altındaki hastalarda güven verici derecede düşük olduğu görülmektedir (142).

Benzer bir çalışmada, düşük risk faktörleriyle ilişkili ilk VTE olayı olan 65 yaşından genç erkek ve kadın hastalarda, hem VTE nüksü riskinin tahmin edilmesinde hem de antikoagülan tedavi süresinin belirlenmesinde "seri D-dimer ölçümünün" yararlı olabileceği görüşü ileri sürülmüştür (69). Bunun için antikoagülan tedavi kesildikten sonra süreç içinde oluşabilecek tekrarlayan VTE riskini öngörmeye yarayan; cinsiyet, ilk VTE yeri ve seri D-dimer ölçümlerini entegre eden güncellenmiş "**Viyana Tahmin Modeli**" geliştirilmiştir. Böylece antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonraki 3 hafta ile 15 ay arası sürenin daha net değerlendirilmesine olanak sağlanmıştır (143).

DIC'te D-dimer seyrine bakan bir çalışmada ise; D-dimer düzeyindeki artışların genellikle aşikar DIC'den birkaç gün önce ortaya çıktığı, DIC geliştikçe artışın devam ettiği saptanmıştır. Hastaları DIC gelişmeden önce belirlemek, önleyici tedaviye fırsat tanıyacaktır. Aynı zamanda tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılabilecektir (144).

Tip B Abdominal Aort Diseksiyonunda D-dimer yükselmesinin re-diseksiyon veya VTE ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, izlemde seri D-dimer ölçümü yapılmıştır. D-dimerin iki fazlı yükselmesinin re-diseksiyon veya VTE gelişimini öngörebileceği varsayılmıştır. Her ne kadar tek başına bunların ayrımını net olarak yapamasa da, bu iki ölümcül komplikasyonun doğrulanmasına veya dışlanmasına olanak tanıyacak erken BT taraması yapma fırsatı sağlayacağı belirtilmiştir (145).

Ölümçül pulmoner tromboemboli gelişimini önlemek için asemptomatik DVT gelişimini saptamayı amaçlayan bir çalışmada; seri D-dimer ölçümü ve alt ekstremitte doppler ultrasonografi birlikte kullanılmış olup, seri D-dimer ölçümü VTE için ilk basamak tarama yöntemi olarak uygulanmış, artış durumlarında DVT'yi saptamak için Doppler ultrasonografi yapılmıştır. Bu tarama prosedürü düşük invazivlik, yüksek duyarlılık/özgüllük ile semptomatik VTE ve pulmoner tromboemboli insidansının düşük olduğu etkili sonuçlar vermiş ve kanama komplikasyonu olmadan antikoagülan tedaviye başlamak için uygun zamanlamayı sağlamıştır (146). Bu prosedürün aynı zamanda en uygun maliyete sahip olduğu tespit edilmiştir (147).

Başka bir çalışmada ise ameliyat öyküsü olmayan akut DVT hastalarında, seri D-dimer ölçümü yapılmış ve D-dimer düzeyleri belirgin yüksek izlenmiştir. Kronik DVT de ise D-dimer düzeylerinin orta düzeyde seyrettiği gözlenmiştir (148).

Jinekolojik malignitesi olan hastalarda postoperatif 4 haftalık dönemde seri D-dimer düzeyi ölçümünün, VTE için prediktif olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada; D-dimer değerlerinin kademeli olarak arttığı, postoperatif 7-10. günlerde zirveye ulaştığı ve daha sonra azaldığı tespit edilmiştir. VTE gelişen hastalarda postoperatif 3, 5 ve 7. günlerde D-dimer değerlerinin daha yüksek, 21. günde ise düzenli antikoagülan tedavi uygulanmasına bağlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca postoperatif 3. günde yüksek D-dimer düzeyinin jinekolojik malignitelerde VTE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (149).

Sitotoksik kemoterapi ile tedavi edilen over kanseri tanılı olgularda yapılan bir çalışma; seri D-dimer düzeylerinin, subklinik hastalığı olan hastalarda tümör tespitinde (%91) ve hastalığın ilerlemesini tahmin etmede (%100) yüksek duyarlılığa sahip olduğunu, tümör varlığından ziyade tümör yokluğunu öngörmeye daha etkili olduğunu göstermektedir (150).

Seri D-dimer düzeylerinin Trousseau sendromu (TS) için prognostik bir belirteç olarak kullanımını değerlendiren başka bir onkolojik çalışmada ise TS'lu çoğu hastanın subakut dönemde antikoagülan tedaviye rağmen D-dimer değerlerinin arttığı bildirilmiştir. D-dimer değerinin $>1,3 \mu\text{g/mL}$ olması, subakut faz sırasında

TS'nu atriyal fibrilasyon tanılı hastalardan ayırt edebileceği tespit edilmiştir. Seri D-dimer düzeylerinin TS için prognozu öngörebileceği saptanmıştır (151).

D-dimer düzeyinin iskemik inmenin araştırılması ve tedavisindeki klinik faydasını göstermeyi amaçlayan bir çalışmada bulgular kansere bağlı felçte tanı ve tekrarlayan felç riskinin değerlendirilmesinde veya kriptojenik felçte D-dimer testinin yararlı olabileceğini göstermektedir. Yüksekliği gizli maligniteyi veya paradoksal emboliye sebep olan VTE kaynağı varlığını düşündürmektedir (152).

Literatürdeki bu örnek çalışmalardan da anlaşıldığı üzere D-dimer düzeyinin monitorizasyonu; çoğunlukla pıhtılaşma bozukluklarında, tromboemboli tanısında veya antikoagülan tedavi alan hastaların takibinde kullanılmaktadır. Bu durumlarda D-dimer düzeyleri, tedavinin etkinliğini değerlendirmek veya ilerleyici bir tromboembolik olayın olup olmadığını kontrol etmek için izlenebilir. Örneğin, bir hasta antikoagülan tedavi alıyorsa ve DVT veya PTE gibi bir tromboemboli geçirdiyse, D-dimer düzeyleri tedavinin başarısını belirlemek için düzenli olarak takip edilebilir. Tedavi başarılı ise, D-dimer düzeyleri zamanla düşmeye başlar. Aksi takdirde, yükselen veya sabit kalan düzeyler ilerleyen bir tromboemboli olayının işareti olabilir. Ancak, D-dimer düzeyleri tek başına tanı koymak veya tedaviyi yönetmek için yeterli değildir. Her hasta için uygun tanı yöntemleri ve izleme stratejileri hekimi tarafından belirlenmelidir.

Çalışmamızda eksitus olan olgularda D-dimer düzeylerinin yükselip, bir süre yüksek olarak stabil devam ettiğini ve son dönemde tekrar yükselişe geçtiğini gösteren bulgular saptadık. Eksitus olmayan olgularda ise daha düşük düzeylerde seyrettiğini ve genel olarak düşme trendi gösterdiğini tespit ettik.

PTE gelişen hastaların D-dimer düzeylerinin başvuru sırasında belirgin yüksek olduğunu, ilerleyen günlerde düşüş gösterdiğini; takipte PTE geliştiği gösterilemeyen olguların ise “başvuru anında D-dimer düzeylerinin” daha düşük olduğunu, ilk 14 günde yükseliş gösterdiğini ve sonrasında stabil seyrettiğini belirledik. Seyirdeki düşüşün antikoagülan tedavi kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. “Başvurudaki D-dimer” ve “ ilk 8 gündeki ortalama D-dimer” düzeylerinin, takipte PTE gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini tespit ettik.

Hastalık şiddetini gösteren CALL ve GRAM skorlamalarıyla D-dimer seyrini kıyasladığımızda; bulgular CALL ve GRAM skorları arttıkça son ölçülen D-dimer düzeyinin bunlarla ilişkili olarak arttığına işaret etmektedir. GRAM skor artışı ve son ölçülen D-dimer düzeyi arasındaki ilişkinin; CALL skor artışı ve son ölçülen D-dimer düzeyi arasındaki ilişkiye göre pozitif anlamda daha güçlü olduğu görülmektedir. Hastalar CALL skorlamasına göre sınıflandırılıp başvurudan itibaren ilk 8 günlük ortalama D-dimer düzeylerine bakıldığında; yüksek riskli olup, hastalığın ilerleme olasılığı >%50 den fazla olan C sınıfının D-dimer düzeylerinin A ve B sınıfına göre belirgin yüksek seyrettiği belirlenmiştir. GRAM skorlamasına göre sınıflandırılıp başvurudan itibaren ilk 8 günlük ortalama D-dimer düzeylerine bakıldığında ise kritik hastalığa ilerleme açısından yüksek risk grubunda olan hastaların D-dimer düzeyleri, düşük ve orta risk grubundaki hastalara göre belirgin yüksek saptanmıştır ve seyri yükselme eğilimindedir. Düşük risk grubunda ise ilk 8 günlük ortalama D-Dimer düzeyleri düşük olup giderek düşme eğilimi göstermektedir.

COVID-19 hastalarının yaklaşık beşte birinde solunum yetmezliği tablosu gelişebilmektedir. Solunum desteği, yüksek akım oksijen, noninvaziv mekanik ventilasyon veya trakeal entübasyon yoluyla invaziv olarak sağlanabilir. Hangi hastaların erken aşamada invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğunu ve hangilerinin non- invaziv destekten fayda göreceğini öngörmek önem arz etmektedir. D-dimer seyrini incelemenin bu kararı vermede faydalı olabileceği düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda oksijen desteği, HFO, NIMV veya IMV ihtiyacı varlığı ile son ölçülen D-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Komorbiditesi olmayan genç hastalarda, ilk başvuruda COVID-19 pnömonisinin BT özelliklerinin prognostik değerini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada BT şiddet skorunun mortaliteyi öngörmede güvenilir bir skorlama sistemi olduğu saptanmıştır. Buna dayanarak COVID-19 hastalarının BT raporlarında morfolojik paternin yanı sıra hastalık yayılımının da değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (153). Benzer olarak bizim çalışmamızda da radyolojik ağırlık skorunun mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilmiş olup, mortaliteyi öngörmede kullanılabileceği düşünülmüştür. Ayrıca radyolojik ağırlık skoru ile başvuru esnasında ve son ölçülen D-dimer düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir

ilişki saptamış bulunmaktayız. Bu da bize radyolojik skor arttığında, D-dimer düzeylerinde de artış olduğunu ve bu bulguların kötü prognozu öngörmeye değerli olduğunu göstermektedir.

Çalışmadaki her hastaya Toraks BT anjiyo tetkiki rutin olarak yapılmamıştır. Bu nedenle örneklemimiz; kliniği COVID-19 semptomları ile maskelenen, sadece kontrastsız Toraks BT görüldüğü için net tespit edilemeyen pulmoner emboli vakaları içeriyor olabilir. Saptadığımız pulmoner tromboemboli oranının düşük olmasını bununla ilişkilendirmekteyiz. Aynı zamanda sadece hastane yatışı yapılan hastaların değerlendirilmesi nedeniyle, çalışmamızda ağır hastalık tablosundaki hastalar çoğunluktadır. Ayaktan takip edilen hastaların da dahil edildiği daha geniş bir örneklem ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanında çalışmamızın retrospektif nitelikte olması diğer bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, COVID-19 olguları özelinde, “seri D-dimer düzey ölçümü” yapılmasının prognozu öngörmeye değerli ve yararlı olabileceği, bu stratejik yaklaşımın tüm tromboembolik hastalık süreçlerinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
2. Milenkovic M, Hadzibegovic A, Kovac M, et al. D-dimer, CRP, PCT, and IL-6 Levels at Admission to ICU Can Predict In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Feb 28;2022:8997709. doi:10.1155/2022/8997709. PMID: 35237386; PMCID: PMC8884120.
3. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32220112.
4. Srivastava S, Garg I, Dogra V, Bargotya M, Bhattar S, Gupta U, Jain S, Hussain J, Hembrom AA, Ghosh N, Kumar V, Varshney R, Ganju L. Implications of COVID-19 on Thrombotic Profile of Severely Affected Patients. *Pathobiology*. 2022;89(6):407-417. doi: 10.1159/000522543. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35344951; PMCID: PMC9059048.
5. Nasif WA, El-Moursy Ali AS, Hasan Mukhtar M, Alhuzali AMH, Yahya Alnashri YA, Ahmed Gadah ZI, Edrees EAA, Albarakati HAM, Muhji Aloufi HS. Elucidating the Correlation of D-Dimer Levels with COVID-19 Severity: A Scoping Review. *Anemia*. 2022 Mar 8;2022:9104209. doi: 10.1155/2022/9104209. PMID: 35310133; PMCID: PMC8924600.
6. Abdel-Bakky MS, Amin E, Ewees MG, Mahmoud NI, Mohammed HA, Altowayan WM, Abdellatif AAH. Coagulation System Activation for Targeting of COVID-19: Insights into Anticoagulants, Vaccine-Loaded Nanoparticles, and Hypercoagulability in COVID-19 Vaccines. *Viruses*. 2022 Jan 24;14(2):228. doi: 10.3390/v14020228. PMID: 35215822; PMCID: PMC8876839.
7. Chocron R, Duceau B, Gendron N, et al. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021 May;114(5):381-393. doi: 10.1016/j.acvd.2021.02.003. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33846096; PMCID: PMC7942155.
8. Teimury A, Khameneh MT, Khaledi EM. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. *Eur J Med Res*. 2022 Feb 15;27(1):25. doi: 10.1186/s40001-022-00655-6. PMID: 35168674; PMCID: PMC8845229.
9. Caesario J, Hertanto DM, Hernugrahanto KD, Utomo DN, Budhiparama NC, Santoso D, Hogendoorn PCW. Case Report: Asymptomatic COVID-19 patient with a subtle hypercoagulable state and fluctuating D-dimer level. *F1000Res*. 2021 Nov 3;10:1112. doi: 10.12688/f1000research.74009.1. PMID: 35251595; PMCID: PMC8861469.
10. Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 19;23(6):3338. doi: 10.3390/ijms23063338. PMID: 35328761; PMCID: PMC8955234.

11. Sharma S, Mishra A, Ashraf Z. COVID-19 Induced Coagulopathy (CIC): Thrombotic Manifestations of Viral Infection. *TH Open*. 2022 Mar 10;6(1):e70-e79. doi: 10.1055/s-0042-1744185. PMID: 35280973; PMCID: PMC8913175.
12. Smadja DM, Bory OM, Diehl JL, Mareau A, Gendron N, Jannot AS, Chocron R. Daily Monitoring of D-Dimer Allows Outcomes Prediction in COVID-19. *TH Open*. 2021 Nov 30;6(1):e21-e25. doi: 10.1055/a-1709-5441. PMID: 35088023; PMCID: PMC8786558.
13. COVID-19 enfeksiyonu genel bilgiler epidemiyoloji ve tanı, antitoksin ve antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi T.C. Sağlık Bakanlığı, 7 Aralık 2020 Ankara
14. Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical journal*, 2020; 43(4), 328–333.
15. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research*. Vol 81: Elsevier. 2011:85-164.
16. Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, pii: S0092-8674(20)30338-X.
17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID- 19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*, 2020 ;7(1):11.
18. Schoeman D, Fielding BC . Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*, 2019 ;16(1):69.
19. Foust, Alexandra M., et al. "International Expert Consensus statement on chest imaging in pediatric COVID-19 patient management: imaging findings, imaging study reporting, and imaging study recommendations." *Radiology: cardiothoracic imaging* (2020): e200214.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
21. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2):E15-E25.
22. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
23. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Kean S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-73.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.

25. Wu Z, Andersen PL, Moraes T, McKenna SA, Zhang Y, Zhang W, et al. Uev1A amino terminus stimulates poly-ubiquitin chain assembly and is required for NF- κ B activation. *Cell Signal*. 2020;74:109712.
26. Sakthivadivel V, Bohra GK, Maithilikarpagaselvi N, Khichar S, Meena M, Palanisamy N, et al. Association of Inflammatory Markers with COVID-19 Outcome among Hospitalized Patients: Experience from a Tertiary Healthcare Center in Western India. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(4):620-7.
27. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-30.
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
29. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):818-24.
30. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020;69(3):379-88.
31. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47.
32. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-1.
33. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-9.
34. Kang Z, Li X, Zhou S. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4356-7.
35. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82.
36. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020; 35:219-227.
37. National Institution of Health (NIH) Therapeutic Management COVID-19 Treatment Guidelines, COVID-19 Treatment Guidelines.
38. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5; 383(19):1813-1826.

39. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7; 382(19):1787-1799.
40. Jirjees F, Saad AK, Al Hano Z, Hatahet T, Al Obaidi H, Dallal Bashi YH. COVID-19 Treatment Guidelines: Do They Really Reflect Best Medical Practices to Manage the Pandemic?. *Infect Dis Rep*. 2021;13(2):259-284. Published 2021 Apr 1. doi:10.3390/idr13020029
41. Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Jul-Aug; 34(3):1241-1243
42. Yang JW, Yang L, Luo RG, Xu JF. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Sep; 26(9):1171-1177.
43. Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F., Barquero J.G., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C., Mora V., Hernández A.C., Hernández J.L., López-Muñoz G., et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv*. 2020
44. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep - Oct; 14(5):971-978
45. National Center for New Infections SARS-CoV-2 /COVID-19—Antiviral and Immunomodulatory Treatment Considerations. Guidelines.
46. Chinese Pharmaceutical Association Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19. Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19
47. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec; 72(12):1990-1997
48. Federal Ministry of Health and Nigeria Center for Disease Control National Interim Guidelines for Clinical Management of COVID-19 and Surveillance Sop.
49. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ*. 2020 Jul 1; 98(7):442-442A.
50. Dwiputra Hernugrahanto K, Novembri Utomo D, Hariman H, et al. Thromboembolic involvement and its possible pathogenesis in COVID-19 mortality: lesson from post-mortem reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Feb;25(3):1670-1679.
51. Seitz R, Schramm W. DIC in COVID-19: implications for prognosis and treatment *J Thromb Haemostasis* 2020; 18: 1798-1799
52. Agnès Ribes, Fanny Vardon-Bounes, Vincent Mémier, Michael Poette, Jonathan Au-Duong, Cédric Garcia, Vincent Minville, Pierre Sié, Alessandra Bura-Rivière, Sophie Voisin, Bernard Payrastre, Thromboembolic events and 43 Covid-19, *Advances in Biological Regulation*, Volume 77,2020,100735,ISSN 2212-4926 [84]. Dwiputra Hernugra

53. Berthelot JM, Drouet L, Lioté F. Kawasaki-like diseases and thrombotic coagulopathy in COVID-19: delayed over-activation of the STING pathway? *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 1514-1522
54. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089–1098.
55. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019 Sep;181:77–83.
56. Wauthier L, Favresse J, Hardy M, et al. D-dimer Testing in Pulmonary Embolism with a Focus on Potential Pitfalls: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 12;12(11):2770. doi: 10.3390/diagnostics12112770. PMID: 36428830; PMCID: PMC9689068.
57. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *ACP.163*(9), 701-711 (2015).
58. World Health Organization Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020
59. Jimenez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive treatment of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism *Clin Chest Med*, 2018;39:569-581.
60. Palaodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., Southern, W. N., & Mantzoros, C. S. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism: clinical and experimental*, 2020: 108, 154262.
61. Dentali F, Mumoli N, Prisco P, Fontanella A, Di Minno MN. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials *Thromb Haemost*, 2017;117:606-617
62. Dong Ji, Dawei Zhang, Jing Xu, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, Pages 1393–1399.
63. Liang W, Liang H, Ou L, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033. PMID: 32396163; PMCID: PMC7218676.
64. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology* 2005;236(3):1067–1075.
65. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715-721. doi: 10.1148/radiol.2020200370. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32053470; PMCID: PMC7233367.

66. Francone M, Iafrate F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6808-6817. doi: 10.1007/s00330-020-07033-y. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32623505; PMCID: PMC7334627.

67. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, Li Y. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211010976. doi: 10.1177/10760296211010976. PMID: 33926262; PMCID: PMC8114749.

68. Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;319(3):E562-E567. doi: 10.1152/ajpendo.00295.2020. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32726128; PMCID: PMC7473885.

69. Palareti G, Legnani C, Antonucci E, et al. DULCIS (D-dimer and ULtrasonography in Combination Italian Study) Investigators. D-dimer testing, with gender-specific cutoff levels, is of value to assess the individual risk of venous thromboembolic recurrence in non-elderly patients of both genders: a post hoc analysis of the DULCIS study. *Intern Emerg Med*. 2020 Apr;15(3):453-462. doi: 10.1007/s11739-019-02216-y. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691119; PMCID: PMC7165144.

70. Weekly CC. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19), 2020. p. 113-22.

71. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395(10231):1225-8.

72. Elife ÖZKAN- . 2021 . COVID-19 YAŞ, CİNSİYET, OBEZİTE İLE MORTALİTE İLİŞKİSİ . JOURNAL OF SOCIAL, HUMANITIES AND ADMINISTRATIVE SCIENCES (JOSHAS).DOI:10.31589/JOSHAS.512

73. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect [Internet]*. 2020;81(2):e16–25.

74. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416-24.

75. Ersöz A, Yılmaz TE. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: A single-center experience from Turkey. *International Journal of Clinical Practice* 2021;75(6):e14078.

76. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate

the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes & Metabolic Syndrome* 2020;14(5):1017.

77. Alharthy, A., Aletreby, W., Faqihi, F., Balhamar, A., Alaklobi, F., Alanezi, K., Jaganathan, P., Tamim, H., Alqahtani, S. A., Karakitsos, D., & Memish, Z. A. (2021). Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Journal of epidemiology and global health*, 11(1), 98–104. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.200928.001>
78. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. (2020) 395:1763–70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31 189-2
79. Rodriguez-Morales, A.J., et al., Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020. 34: p. 101623.
80. Satıcı, C., et al., Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. 2020. 98: p. 84-89.
81. Pullen M. F, Skipper C. P, Hullsieck K. H, Bangdiwala A. S, Pastick K. A, Okafor E. C, Boulware D. R, et al. (2020, July). Symptoms of COVID-19 outpatients in the United States. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 7, No. 7, p. ofaa271). US: Oxford University Press, 22, 3-7.
82. Qiu P, Zhou Y, Wang F, Wang H, Zhang M, Pan X, Liu J, et al. (2020). Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. *Aging clinical and experimental research*, 32(9), 1869-1878.
83. Rechtman E, Curtin P, Navarro E, Nirenberg S, Horton MK. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict COVID-19 mortality in an NYC hospital system. *Sci Rep*. 2020 Dec 9;10(1):21545.
84. Elshazli, R. M., Toraih, E. A., Elgaml, A., El-Mowafy, M., El-Mesery, M., Amin, M. N., Hussein, M. H., Killackey, M. T., et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PloS one*, 2020;15(8), e0238160.
85. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B Pearson CA, Group CW, Jombart T, Procter SR, Knight GM. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med*. 2020 Sep 3;18(1):270.
86. Guo A, Lu J, Tan H, Kuang Z, Luo Y, Yang T, Xu J, Yu J, Wen C, Shen A. Risk factors on admission associated with hospital length of stay in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021 Mar 31;11(1):7310.
87. P. Malik, U. Patel, D. Mehta et al., “Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and metaanalysis,” *BMJ evidence-based medicine*, vol. 26, no. 3, pp. 107-108, 2021.
88. Henry, B. M., de Oliveira, M., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1021–1028.

89. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, Aghemo A, Greco M, Ciccarelli M, et al. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med*. 2020;9(5).
90. Chen, N., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020. 395(10223): p. 507-513.
91. Bennouar, S., et al., Vitamin D deficiency and low serum calcium as predictors of poor prognosis in patients with severe COVID-19. 2021. 40(2): p. 104-110.
92. Kar F, Yılmaz S, Musmul A, and Şentürk H, “COVID-19 ilişkili Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler: Tek merkezli Popülasyon İndeks Çalışması,” *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilim. Derg.*, vol. 8, no. 1, pp. 54–58, Mar. 2022.
93. Şen P and Demirdal T, “COVID-19 Enfeksiyonunda Mayıs-Ağustos 2020 Döneminde Yoğun Bakıma Yatış ve Mortalite ile İlişkili Faktörler”, *Türkiye Klinik Derg.*, vol. 35 (2), p.7-11, 2022.
94. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
95. Zhou F et al., “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, Mar. 2020.
96. Danwang, C., Endomba, F. T., Nneck, J. R., Wouna, D., Robert, A., & Noubiap, J. J. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomarker research*, 2020; 8, 37.
97. Mehraeen, E., Karimi, A., Barzegary, A., Vahedi, F., Afsahi, A. M., Dadras, O., et al. Predictors of mortality in patients with COVID-19-a systematic review. *European journal of integrative medicine*, 2020; 40, 101226.
98. Hu X, Deng H, Wang Y, Chen L, Gu X, Wang X. Predictive value of the prognostic nutritional index for the severity of coronavirus disease 2019. *Nutrition*. 2021;84:111123.
99. Zhou B, She J, Wang Y, and Ma X, “Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease,” *Research Square*, p. 1-13, Mar. 2020.
100. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175.
101. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, Long H, Wang Q, Wu Q. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect*. 2020 Jun; 80(6):646-655
102. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*. 2008;134(5):703–707.

103. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1722-1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073. Epub 2020 May 27. PMID: 32738466; PMCID: PMC7251362
104. Pulido-Arenas J, Saa-González D, Muñoz OM, Cañas-Arboleda A. Serial measurements of lymphocytes, D-dimer, LDH, and CRP do not improve the ability to predict COVID-19 adverse outcomes. *J Int Med Res*. 2023 May;51(5):3000605231173795. doi: 10.1177/03000605231173795. PMID: 37170749; PMCID: PMC10184212.
105. Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni RL, Zee J, Vanholder R, Jacobson SH, et al. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33(12):2234–2244.
106. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes* 2017;10(1):1–4.
107. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
108. Chen, R., et al., Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. 2020. 146(1): p. 89-100.
109. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020 Jul;12(7):448-453. doi: 10.14740/jocmr4240. Epub 2020 Jun 25.
110. Bakirci EM, Topcu S, Kalkan K. The Role of the Nonspecific Inflammatory Markers in Determining the Anatomic Extent of Venous Thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. March 2015:181-185.
111. Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive care medicine*. 2020; 46(7), 1472–1474.
112. Duran M, Uludağ Ö. Can Platelet Count and Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width Be Used as a Prognostic Factor for Mortality in Intensive Care Unit? *Cureus* 2020;12:e11630.
113. Hornick A, Tashtish N, Osnard M, Shah B, Bradigan A, Albar Z, et al. Anisocytosis is Associated With Short-Term Mortality in COVID19 and May Reflect Proinflammatory Signature in Uninfected Ambulatory Adults. *Pathog Immun* 2020;5:312–26.
114. Martínez-Velilla N, Ibáñez B, Cambra K, Alonso-Renedo J. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *Age (Dordr)* 2012;34:717–23.

115. Safdar SA, Modi T, Sriramulu LD, Shaaban H, Sison R, Modi V, et al. The Role of Red Cell Distribution Width as a Predictor of Mortality for Critically Ill Patients in an Inner-city Hospital. *J Nat Sci Biol Med* 2017;8:154–8.
116. Gong, J., et al., A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. 2020. 71(15): p. 833-840.
117. Kumar-M P et al., “Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis,” *Hepatol. Int.*, vol. 14, no. 5, pp. 711–722, Sep. 2020.
118. McFadyen, J. D., Stevens, H. & Peter, K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ. Res.* 127, 571–587 (2020).
119. O'Donnell, J. S., Peyvandi, F. & Martin-Loeches, I. Pulmonary immuno-thrombosis in COVID-19 ARDS pathogenesis. *Intens. Care Med.* 47, 899–902 (2021).
120. Yılmaz H and Topçuoğlu P, “COVID-19 ilişkili Koagülopati ve Yönetimi,” *LLM Dergi*, vol. 4, no. 4, pp. 55–60, Dec. 2020.
121. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul; 18(7):1559-1561
122. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Sep 25
123. Zhang Y, Yang YH, Pang BS, Wang C. The changes of serum enzymes and cardiac troponin I in patients with acute pulmonary thromboembolism. 2007 Sep;30(9):667-72.
124. Lodigiani, C. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 191, 9–14 (2020).
125. Tang N, Li D, Wang X, and Sun Z, “Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 4, pp. 844–847, Apr. 2020.
126. Hayiroğlu M İ, Çınar T, and Tekkeşin A İ, “Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review,” *Rev. Assoc. Med. Bras.*, vol. 66, no. 6, pp. 842–848, Jun. 2020.
127. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *JAMA.* 2020 Dec 22;324(24):2548-2549. doi: 10.1001/jama.2020.23422. PMID: 33226423.
128. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8:681–686

129. Leentjens, J., Haaps, T. F., van, Wessels, P. F., Schutgens, R. E. & Middeldorp, S. COVID-19- associated coagulopathy and antithrombotic agents — lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 8, e524–e533 (2021).
130. Berger, J. S. et al. Prevalence and outcomes of d-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 40, 2539–2547 (2020).
131. Shah, S. et al. Elevated d-dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol. Rev.* 28, 295–302 (2020).
132. Levi, M., Thachil, J., Iba, T. & Levy, J. H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 7, e438–e440 (2020).
133. Kollias, A. et al. Venous thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Vasc. Med.* 26, 415–425 (2021).
134. Tassiopoulos, A. K. et al. d-dimer-driven anticoagulation reduces mortality in intubated COVID-19 patients: a cohort study with a propensity-matched analysis. *Front. Med.* 8, 631335 (2021).
135. Tahir MJ, Yasmin F, Naeem U, et al. Association of d-dimer levels with in-hospital outcomes among COVID-19 positive patients: a developing country multicenter retrospective cohort. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Apr 13;85(5):1527-1533. doi: 10.1097/MS9.0000000000000633. PMID: 37228954; PMCID: PMC10205196.
136. Bates SM, Kearon C, Crowther M, et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2003 May 20;138(10):787-94. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00006. PMID: 12755550.
137. Walsh K, Kelaher N, Long K, Cervi P. An algorithm for the investigation and management of patients with suspected deep venous thrombosis at a district general hospital. *Postgrad Med J.* 2002 Dec;78(926):742-5. doi: 10.1136/pmj.78.926.742. PMID: 12509692; PMCID: PMC1757931.
138. Hardy M, Michaux I, Bulpa P, et al. Serial fibrin monomer and D-dimer plasma levels measurements can capture thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients: A prospective observational study. *Thromb Res.* 2023 Jan;221:69-72. doi: 10.1016/j.thromres.2022.11.026. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36476478; PMCID: PMC9712142.
139. Manolis AS, Melita-Manolis H, Vassilikos V, Maounis T, Chiladakis J, Christopoulou-Cokkinou V, Cokkinos DV. Thrombogenicity of radiofrequency lesions: results with serial D-dimer determinations. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Nov 1;28(5):1257-61. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00324-5. PMID: 8890824.
140. Chen CW, Wu EH, Huang J, Chang et al. Dynamic evolution of D-dimer level in cerebrospinal fluid predicts poor outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage combined with intraventricular hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2016 Jul;29:149-54. doi: 10.1016/j.jocn.2015.10.036. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27050917.

141. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. DULCIS (D-dimer and ULtrasonography in Combination Italian Study) Investigators. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):196-203. doi: 10.1182/blood-2014-01-548065. Epub 2014 May 30. PMID: 24879813.
142. Palareti G, Cosmi B, Antonucci E, Legnani C, Erba N, Ghirarduzzi A, Poli D, Testa S, Tositto A, Pengo V, Prandoni P; DULCIS investigators. Duration of anticoagulation after isolated pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1429-35. doi: 10.1183/13993003.01126-2015. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917615.
143. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jan 2;3(1):e000467. doi: 10.1161/JAHA.113.000467. PMID: 24385451; PMCID: PMC3959721.
144. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med*. 2007 Aug 7;147(3):165-70. doi: 10.7326/0003-4819-147-3-200708070-00005. PMID: 17679704.
145. Jo Y, Anzai T, Ueno K, et al. Re-elevation of D-dimer as a predictor of re-dissection and venous thromboembolism after Stanford type B acute aortic dissection. *Heart Vessels*. 2010 Nov;25(6):509-14. doi: 10.1007/s00380-010-0028-x. Epub 2010 Oct 9. PMID: 20936292.
146. Kawaguchi T, Kumabe T, Kanamori M, et al. Early detection of venous thromboembolism in patients with neuroepithelial tumor: efficacy of screening with serum D-dimer measurements and Doppler ultrasonography. *J Neurooncol*. 2011 Feb;101(3):495-504. doi: 10.1007/s11060-010-0276-8. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20585833.
147. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*. 2001 Jan;110(1):33-40. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00598-2. PMID: 11152863.
148. Ohmori H, Kanaoka Y, Murata Y, et al. Deep Vein Thrombosis in Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities, Especially Diagnosis and Prevention of Recurrence for Chronic Thrombosis-Serial Changes of Sonography and D-Dimer. *Ann Vasc Dis*. 2015;8(4):290-6. doi: 10.3400/avd.oa.15-00102. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26730253; PMCID: PMC4691502.
149. Kodama J, Seki N, Masahiro S, et al. D-dimer level as a risk factor for postoperative venous thromboembolism in Japanese women with gynecologic cancer. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1651-1656. doi: 10.1093/annonc/mdq012. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20129998.
150. Khoo SK, Rylatt DB, Parsons P, et al. Serial D-dimer levels in the assessment of tumor mass and clinical outcome in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1988 Feb;29(2):188-98. doi: 10.1016/0090-8258(88)90213-2. PMID: 3338671.

151. Ito S, Kikuchi K, Ueda A, et al. Changes in Serial D-Dimer Levels Predict the Prognoses of Trousseau's Syndrome Patients. *Front Neurol*. 2018 Jul 3;9:528. doi: 10.3389/fneur.2018.00528. PMID: 30018592; PMCID: PMC6037767.
152. Ohara T, Farhoudi M, Bang OY, Koga M, Demchuk AM. The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2020 Feb;15(2):122-131. doi: 10.1177/1747493019876538. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31537182.
153. Tabatabaei SMH, Rahimi H, Moghaddas F, Rajebi H. Predictive value of CT in the short-term mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in nonelderly patients: A case-control study. *Eur J Radiol*. 2020 Nov;132:109298. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109298. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32987252; PMCID: PMC7505070.



7.EKLER

7.1 Ek-1.Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ				
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Prof.Dr. Can Sevinç				
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ			
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
E-POSTA	0 232 412 22 43			
	etikkurul@deu.edu.tr			

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6210-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 Tanılı Olgularda Seri D-Dimer Ölçüm Sonuçlarının; Klinik Ve Radyolojik Bulgular, Laboratuvar Verileri Ve Hastalık Seyri İle İlişkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Can Sevinç Göğüs Hastalıkları A.D.		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu