



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE COVID-19 TANILI
HASTALARDAN ENTÜBE OLANLARLA
OLMAYANLARDA KOAGÜLASYON
BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. YUNUS EMRE AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE COVID-19 TANILI
HASTALARDAN ENTÜBE OLANLARLA
OLMAYANLARDA KOAGÜLASYON
BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yunus Emre AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Doç. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Mehmet TURĞUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ, Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Yasin SEZGİN, Uzm. Dr. Hüsna SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. İdris ORUÇ, Uzm. Dr. Hasan İNCE, Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA, Uzm. Dr. Serdar DEĞİRMENCİ, Uzm. Dr. Murat ARCAGÖK, Uzm. Dr. Çiğdem BUDAK ECE, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ'e teşekkürlerimi sunuyorum. Çalışmamı yapmamda desteğini esirgermeyen değerli arkadaşım Dr. Sıddık DİLEK'e teşekkürlerimi sunuyorum. Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocam Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na ayrıyeten teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman yanımda olan; sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim İrem AYDIN ve sevgili oğlum Mirza Asaf AYDIN'a; bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babama en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yunus Emre AYDIN

DİYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: COVID-19 hastalığının seyrinde koagülopati normal popülasyona göre daha sık görülmekte, mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Bununla birlikte ağır COVID-19 vakaları yoğun bakım ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı duymaktadır. Biz de entübe olanlar ile olmayanlar arasında koagülasyon bozukluklarını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Mart 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Pandemi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde COVID-19 tanısı almış 812 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacına göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, hastalarda gelişmiş koagülopati durumları ve sağkalımları araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen toplam 812 hastanın 459'u (%56,5) erkek 353'ü (%43,5) kadın olarak saptandı. Erkek/kadın oranı 1.3/1, ortalama yaş 66,4 (ortanca yaş 69) ve standart sapma 15,2 olarak hesaplandı. Yaş aralığı 18 ile 109 arasında bulundu. Hastaların 257'si (%31,7) invaziv mekanik ventilasyon desteği ile entübe olarak takip edilmiş olup 555 hasta (%68,3) entübe edilmeden takip edilmiştir. 552 hasta (%68) en az bir komorbiditeye sahip olup takip edilen hastaların 464'ü (%57,1) exitus, 348'i (%42,9) ise kliniklere transfer edilmiş veya taburcu olmuştur. Yoğun bakımda takip edilen hastaların 782'si (%96,3) en az bir tane antikoagülan tedavi almıştır. Bu tedavilerden en sık order edileni ise 732 hasta (%90,1) ile DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) olarak saptanmıştır.

Takip süresi boyunca 324 hastada (%39,9) en az bir koagülopati durumu gelişmiş olup 488 hastada (%60,1) araştırmaya dâhil bir koagülopati durumu gelişmemiştir. En sık gelişen koagülopati durumu 110 hasta (%13,5) ile DİC (Disemine İntravasküler Koagülopati) olup diğerleri sırası ile 83 hasta (%10,2) ile AKS (Akut Koroner Sendrom), 76 hasta ile (%9,4) vücut içi veya dışı hemoraji, 36 hasta ile (%4,4) PTE (Pulmoner Tromboemboli), 36 hasta ile (%4,4) İskemik SVO (Serebrovasküler Olay), 21 hasta ile (%2,6) HİT (heparin ilişkili trombositopeni), 10

hasta ile (%1,2) hemorajik SVO ve 7 hasta ile (%0,9) DVT (derin ven trombozu) olarak saptanmıştır.

Koagülopati ile komorbidite arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; en az bir komorbiditesi olan hastalarda, diğerlerine göre koagülopati gelişme oranı daha yüksek saptandı ($p=0,006$). Hastaların yattığı andaki laboratuvar bulguları ile koagülopati gelişme oranı arasındaki ilişkiye bakıldı ve hastaların hemoglobin, trombosit, fibrinojen, d-dimer ve INR düzeyleri ile koagülopati gelişimi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,026$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Entübe olanlarda koagülopati gelişme oranı %56,8, entübe olmayanlarda ise bu oran %32'ydi. Bu fark, istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Koagülopati gelişen hastalarda mortalite oranı %71,3 olarak saptandı. Koagülopati gelişmeyenlerde ise mortalite oranı %47,7 olarak saptandı ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Sonuç: COVID-19 pandemisi günümüzde devam etmekte olup halen ölümlere neden olmaktadır. Koagülopati de mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda 812 hastanın %39,9'unda en az bir koagülopati durumunun gelişmiş olduğu saptandı ve entübe olanlarda bu oran, entübe olmayan gruba göre anlamlı bir biçimde daha yüksekti. Aynı zamanda koagülopati gelişiminin mortaliteyi arttırdığı gözlemlendi. Yüksek d-dimer ve INR seviyeleri ile düşük hemoglobin, trombosit ve fibrinojen düzeylerinin koagülopati gelişimi ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Komorbid hastalık varlığının; entübasyon, koagülopati ve mortalite ile ilişki olduğu gözlemlendi.

ABSTRACT

Objective: Coagulopathy is seen more frequently in the course of COVID-19 disease than in the normal population and causes mortality and morbidity. However, severe cases of COVID-19 require intensive care and invasive mechanical ventilation. We also aimed to investigate the role of coagulation disorders between intubated and non-intubated patients.

Methods: The data of 812 patients, which diagnosed with COVID-19 in the Intensive Care Unit of Dicle University Pandemic Hospital, between March 2020 and September 2021 were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups according to the need for invasive mechanical ventilation. Demographic characteristics, at the time of diagnosis laboratory values, coagulopathy development status and survival of the patients were investigated.

Results: Of the 812 patients included in the study, 459 (56.5%) were male. The male/female ratio was 1.3/1, the mean age was 66.4 (median age 69), and the standard deviation was 15.2. The age range was found to be between 18 and 109. 257 of the patients (31.7%) were followed up as intubated with invasive mechanical ventilation support, and 555 patients (68.3%) were followed without being intubated. 552 patients (68%) had at least one comorbidity. Of the patients followed, 464 (57.1%) patients were died, and 348 (42.9%) were transferred to clinics or discharged. Of the patients followed in the intensive care unit, 782 (96.3%) received at least one anticoagulant treatment. Among these treatments, the most frequently ordered one was LMWH with 732 patients (90.1%).

During the follow-up period, 324 patients (39.9%) developed at least one coagulopathy condition, and 488 patients (60.1%) did not develop an included coagulopathy condition. Of the patients who developed coagulopathy, 146 (42.7%) were intubated and 178 (57.3%) were non-intubated. The most common coagulopathy was DIC (Disseminated Intravascular Coagulopathy) with 110 patients (13.5%), the others were ACS (Acute Coronary Syndrome) in 83 patients (10.2%), and 76 patients (9.4%) internal or external bleeding, 36 patients (4.4%) PTE (Pulmonary Thromboembolism), 36 patients (4.4%) Ischemic Cerebrovascular

Accident, 21 patients (2.6%) heparin associated thrombocytopenia, 10 patients (1.2%) Hemorrhagic Cerebrovascular Accident and 7 patients (0.9%) were found to be DVT (deep vein thrombosis).

When we evaluate the relationship between coagulopathy and comorbidity; coagulopathy development rate was found to be higher in patients with at least one comorbidity ($p=0.006$). The relationship between the laboratory findings at the time of hospitalization and the rate of coagulopathy development was examined, and a statistically significant correlation was found between the hemoglobin, thrombocyte, fibrinogen, d-dimer and INR levels of the patients and the development of coagulopathy ($p=0.026$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). 0.001, $p<0.001$). The rate of development of coagulopathy in intubated patients was 56.8%, and this rate was 32% in non-intubated patients. This difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). The mortality rate in patients with coagulopathy was 71.3%. In those who did not develop coagulopathy, the mortality rate was 47.7%, and this difference was statistically significant ($p<0.001$).

Conclusion: The COVID-19 pandemic continues today and still causes deaths. Coagulopathy also contributes to mortality. In our study, 39.9% of 812 patients developed at least one coagulopathy, and this rate was significantly higher in the intubated group than in the non-intubated group. At the same time, it was observed that the development of coagulopathy increased mortality. It was observed that high d-dimer and INR levels and low hemoglobin, platelet and fibrinogen levels were associated with the development of coagulopathy. It was observed that the presence of comorbid disease was associated with intubation, coagulopathy and mortality.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. VİROLOJİ	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3. PATOGENEZ.....	3
2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	4
2.4.1. Asemptomatik Hastalık	4
2.4.2. Semptomatik Hastalık	4
2.4.3. Şiddetli Hastalık İçin Risk Faktörleri.....	5
2.4.4. Laboratuvar Bulguları	8
2.4.5. Görüntüleme Bulguları	8
2.4.6. Hastalığın Seyri	13
2.4.7. Komplikasyonlar	14
2.4.8. İyileşme ve Uzun Vadeli Sekel	15
2.5. COVID-19 HASTALIĞI SEYRİNDE GÖRÜLEN KOAGÜLOPATİ 17	
2.5.1. Endotel Hasarı ve İnflamasyon	17
2.5.2. Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi (RAAS) Aktivasyonu	19
2.5.3. Staz	20
2.5.4. Hiperkoagülasyon Durumu.....	20
2.5.5. Hipoksi	21
3. MATERYAL VE METOT.....	22
2.5.6. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi	22
2.5.7. İstatistiksel Analiz	23

4. BULGULAR.....	24
5. TARTIşMA.....	33
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİř.....	HATA! YER İşARETİ TANIMLANMAMIř.



SİMGELER VE KISALTMALAR

SARS	Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
MERS-CoV	Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs
HT	Hipertansiyon
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
DM	Diyabetes Mellitus
KY	Kalp Yetmezliği
DVT	Derin Ven Trombozu
AKS	Akut Koroner Sendrom
PTE	Pulmoner Tromboemboli
VTE	Venöz Trombo Emboli
CRP	C-Reaktif Protein
LDH	Laktat Dehidrogenaz
CK	Kreatin Kinaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
NO	Nitrik Oksit
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ĐİC	Disemine İnvasküler Koagülopati

DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
SVO	Serebrovasküler Olay



TABLÖLAR

Tablo 1. COVID-19 hastalığında görülen semptomlar ve oranları	5
Tablo 2. Şiddetli COVID-19 ile ilişkili Laboratuvar Özellikleri.....	7
Tablo 3. COVID-19 BT Bulguları	11
Tablo 4. Kalıcı/Uzun Süreli COVID-19 Semptomları, Oranı ve Süresi	16
Tablo 5. Hasta Özelliklerinin Dağılımı	24
Tablo 6. Hastaların ilk başvuru laboratuvar bulguları.....	25
Tablo 7. Hastaların Aldığı Antikoagülan Tedaviler.....	25
Tablo 8. Hastaların Komorbidite Oranları Ve Hasta Grupları Arasındaki Dağılımı.....	26
Tablo 9. Değişkenler ile entübasyon ilişkisi	28
Tablo 10. Değişkenler ile sağkalım ilişkisi	30
Tablo 11. Koagülopati Gelişen Hasta Sayı Ve Oranları	31
Tablo 12. Değişkenler ile koagülopati gelişim ilişkisi	32

ŞEKİLLER

Şekil 1. Koronavirüs Virion Yapısı.....	2
Şekil 2. Covid-19 Akciğer Radyografi Bulgusu: Düzensiz Konsolide Alanlar	9
Şekil 3. COVID-19 İçin Tipik BT Görüntüleri	10
Şekil 4. COVID-19 ve Benzer Bulgulara Sahip Diğer Hastalıkların BT Görüntüleri	12
Şekil 5. COVID-19 Koagülopati Etyolojisi	17



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Hızla yayıldı, Çin genelinde bir salgına neden oldu ve ardından küresel bir salgın haline geldi. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirledi (1).

6 Aralık 2021 tarihi itibarı ile tüm dünyada 265.194.191 vaka tespit edilmiş olup 5.254.116 insan hayatını kaybetmiştir (2).

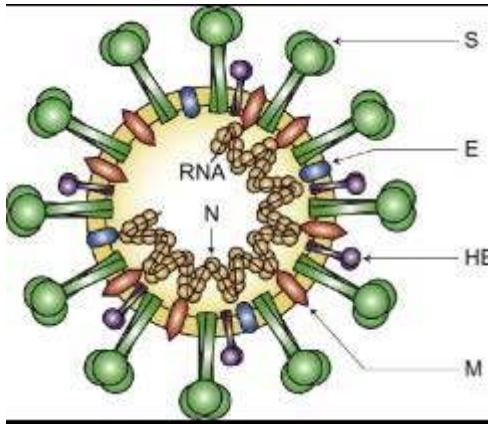
Semptomatik COVID-19 hastaları arasında; öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen şikayetlerdir. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri diğer sık görülen semptomlardır. Pnömoni, COVID-19 enfeksiyonunda sık görülen en ciddi bulgudur; başlıca ateş, öksürük, solunum güçlüğü ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterizedir (3). Kritik hastaların çoğunda solunum yetmezliği mevcut olup hastalık şiddetinin mekanizmalarını ve şiddetli hastalığa neden olan faktörleri anlamak için uluslararası bir çaba halen devam etmektedir (4). COVID-19, solunum yetmezliği dışında hiperkoagülabilité durumu ile de ilişkilidir (5). Koagülopati, d-dimer ve fibrin(ojen) yıkım ürünlerinde artış ile karakterizedir; kritik hastalıklarla ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (4).

Bu çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Pandemi Hastanesi Yoğun Bakımında Mart 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında yatış almış COVID-19 pozitif hastaları entübe olan ve olmayan olarak iki gruba ayırıp; önemli mortalite ve morbidite sebebi olan koagülasyon bozuklukluklarını retrospektif olarak karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİROLOJİ

Koronavirüsler zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizileme ve filogenetik analiz; COVID-19'a neden olan koronavirüsün, SARS virüsü (şiddetli akut solunum sendromu) ve birkaç yarası koronavirüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı dalda bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir (6). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesinin Koronavirüs Çalışma Grubu bu virüsün SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2) olarak adlandırılmasını önerdi (7). En yakın RNA dizi benzerliği diğer yarası koronavirüslerine benzer olmasından, yarasaların birincil kaynak olması muhtemel görünüyor. Fakat COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı (örneğin bir ara konakçı aracılığıyla) bulaştığı henüz bilinmemektedir (8). Şekil 1.'de SARS-CoV-2 virüsünün yapısı gösterilmiştir (9).



Şekil 1. Koronavirüs Virion Yapısı

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

2019'un sonunda Çin'in Hubei eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'dan gelen ilk vaka raporlarından bu yana tüm kıtalarda vakalar bildirildi. 2021 sonu itibarı ile küresel olarak 200 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir (6).

Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayıları COVID-19'un genel yükünü hafife almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans anketleri; potansiyel yanlış pozitif veya negatiflikleri hesaba kattıktan sonra, seropozitiflikle yansıtıldığı gibi SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların görülme sıklığından yaklaşık 10 kat veya daha fazla olduğunu ileri sürmüştür (10,11).

İnsandan insana yayılma, SARS-CoV-2 bulaşının ana metodur. Doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşma, SARS-CoV-2 bulaşmasının birincil yoludur. Esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas (yani yaklaşık altı fit veya iki metre içinde) yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Enfeksiyonlu bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarında bulunan virüs; solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir. Kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmesine de bir kişinin elleri bu salgılarla veya yüzeylere temas ederek kontamine olursa ve daha sonra gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa da enfeksiyon oluşabilir (12).

2.3. PATOGENEZ

SARS-CoV-2'nin hücre girişi için konak reseptörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) 'dir (13). Ayrıca hücresel proteaz TMPRSS2, SARS-CoV-2'nin hücre girişi için önemli yer tutmaktadır (14).

SARS-CoV-2 genomu dört ana proteini kodlamaktadır. Bunlar; spike (S), nükleokapsid (N), membran (M) ve zarftır (E). S proteini, hedef ACE-2 eksprese eden hücrelere viral girişten sorumludur. SARS-CoV-2 genomunun yaklaşık yüzde 75'i SARS-CoV genomu ile aynıdır ve reseptör bağlanması için gereken aminoasit kalıntıları bu iki virüs arasında aynıdır. Her iki virüs de hava yolu epitel hücrelerini ve endotel hücrelerini enfekte etmek için ACE-2 reseptörünü kullanır (15,16).

ARDS, COVID-19 hastalığında ana ölüm nedenidir ve SARS-CoV ile MERS-CoV enfeksiyonlarında da benzer immünopatojenik özelliklere neden olduğu görülmektedir (17). ARDS'nin ana özelliklerinden biri, immün efektör hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasından kaynaklanan kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıt olan sitokin fırtınasıdır. IL1- β , IL1RA, IL6,

IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α ve VEGFA dâhil olmak üzere COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda yüksek kan sitokin ve kemokin seviyeleri tespit edilmiştir. Ardından gelen sitokin fırtınası ise ARDS'ye, çoklu organ yetmezliğine ve son olarak ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan vakalarda ölüme neden olan şiddetli bir inflamatuvar bağışıklık tepkisini tetikler. SARS CoV-2 ile enfekte olan hastalarda daha yüksek lökosit sayıları, anormal solunum bulguları ve plazma proinflamatuvar sitokin seviyelerinde artış görülmektedir (15,18,19).

2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

SARS-CoV-2 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vakada hastalık, temastan yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelmektedir (20). SARS-CoV-2 Omicron varyantı (B.1.1.159) için medyan kuluçka süresi biraz daha kısa görülmektedir ve semptomlar ilk olarak yaklaşık üç günde ortaya çıkmaktadır (21,22).

COVID-19 enfeksiyonunun klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan kritik ve ölümcül hastalığa kadar değişmektedir (23).

2.4.1. Asemptomatik Hastalık

COVID-19 aşısının kullanıma sunulmasından önce yapılan bir inceleme; COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerin yüzde 33'ünde hiçbir zaman semptom gelişmediğini tahmin ediyor(24). Çalışmada; başlangıçta asemptomatik bireylerin yüzde 73'ünün takipte de asemptomatik olarak kaldığı görülmüştür (23,24).

2.4.2. Semptomatik Hastalık

Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif hastalık ile kritik hastalık arasında değişmektedir ve enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir (20).

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen belirtilerdendir. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer özellikler de sık karşılaşılan belirtiler arasında yer almaktadır. Hafif üst solunum yolu semptomları (örneğin, burun tıkanıklığı, hapşıрма) Omicron varyantında daha yaygın görülmektedir (21,23). Pnömoni ise başlıca ateş, öksürük,

solunum güçlüğü ve akciğer görüntülemelerinde bilateral infiltratlarla karakterize, enfeksiyonun sık görülen en ciddi bulgusudur (17). COVID-19 enfeksiyonunda bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları); diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olmasına rağmen, COVID-19'u güvenilir bir şekilde farklı viral enfeksiyonlardan ayırt edebilecek spesifiteye sahip değildir (25). Bununla birlikte, ilk semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra solunum güçlüğü gelişmesi COVID-19'u düşündürebilir (23).

İlişkili semptomların görülme oranı, Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen ve semptomları bilinen 370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının raporu tablo 1'de özetlenmiştir (26).

Tablo 1. COVID-19 hastalığında görülen semptomlar ve oranları

Semptom	Yüzde (%)
Öksürük	%50
Ateş (>100,4°F/38°C)	%43
Miyalji	%36
Baş Ağrısı	%34
Nefes Darlığı	%29
Boğaz Ağrısı	%20
Diyare	%19
Bulantı / Kusma	%12
Koku veya Tat Kaybı	<%10
Karın Ağrısı	<%10
Burun Akıntısı	<%10

2.4.3. Şiddetli Hastalık İçin Risk Faktörleri

Şiddetli hastalık, herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabilir. Ancak ağırlıklı olarak ileri yaşta olan insanlarda veya altta yatan belirli tıbbi komorbiditeleri

olan yetişkinlerde görülür. Bazı spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (23).

Artan Yaş: Her yaştaki birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile enfekte olabilir. Ancak en sık orta yaş ve üzeri yetişkinler etkilenir ve yaşlı yetişkinlerin ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 Şubat ve 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hastanın %67'si 45 yaş ve üzerindeydi. Çin'den gelen verilerle benzer şekilde, ölümlerin yüzde 80'ini 65 yaş ve üzerindeki hastalar oluşturmaktaydı (27).

Komorbidite: Çoklu komorbiditeler ve altta yatan diğer kronik hastalıklar, hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine kabul, mekanik ventilasyon veya ölümle sonuçlanan enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (23). Hipertansiyon, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), DM (diyabetes mellitus), koroner kalp hastalıkları, kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler olaylar; ön planda şiddetli hastalık ve yoğun bakım kabulü ile ilişkili bulunmuştur (28).

Sosyoekonomik Düzey ve Cinsiyet: Belirli demografik özellikler de daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (23). Erkekler, dünya çapında birçok çalışmada kadınlara kıyasla daha yüksek sayıda kritik vakayı ve ölümü oluşturmaktadır (28). Siyah, Hispanik ve Güney Asyalı bireylerde, muhtemelen sağlığın sosyal belirleyicilerindeki temel eşitsizliklerle ilişkili olarak, orantısız olarak daha yüksek sayıda enfeksiyon ve ölüm görülmüştür (29–31). Hapishane nüfusu gibi diğer sosyoekonomik açıdan hassas gruplar arasında da COVID 19 ile ilişkili ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32).

Laboratuvar Anormallikleri: Belirli laboratuvar özellikleri de COVID-19 seyrinde daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular Tablo 2.'de özet olarak verilmiştir (33–37). Örnek olarak bir çalışmada, hayatta kalanlara kıyasla hayatını kaybedenlerin lenfosit sayılarında progresif düşüş ve zaman içinde de d-dimerde artış gözlenmiştir (38).

Tablo 2. Şiddetli COVID-19 İle İlişkili Laboratuvar Özellikleri

Anormallik	Olası Eşik Değer
Artanlar	
D-dimer	>1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL)
CRP	>100 mg/L (normal aralık: <8.0 mg/L)
LDH	>245 birim/L (normal aralık: 110 ila 210 birim/L)
Troponin	>2 x Normalin üst sınırı (hs-Troponin için normal aralık: kadınlarda 0 ila 9 ng/L; erkeklerde 0 ila 14 ng/L)
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadınlarda 10 ila 200 mcg/L; erkeklerde 30 ila 300 mcg/L)
CK	>2 x Normalin üst sınırı (normal aralık: 40 ila 150 birim/L)
Azalanlar	
Lenfosit Sayısı	<800/microL (≥21 yaş için normal aralık: 1800 - 7700/microL)

Viral Faktörler: Ciddi hastalığı olan hastaların solunum örneklerinde, hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek viral RNA seviyeleri olduğu bildirilmiş olmasına rağmen (39,40) bazı çalışmalarda solunum yolu viral RNA seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır (41,42). Kandaki viral RNA'nın saptanması, organ hasarı (akciğer, kalp, böbrek), koagülopati ve ölüm dâhil olmak üzere ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (43–45).

Genetik Faktörler: Konak genetik faktörleri de ağır hastalıkla olan ilişkiler için değerlendirilmektedir (46,47). Örnek olarak ABO kan grubunu kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile COVID-19'dan kaynaklanan solunum yetmezliği arasında bir

ilişki tanımlamıştır (A kan grubu, daha yüksek risk ile ilişkili saptanmıştır) (46). O kan grubu ise hem enfeksiyon oluşumuyla hem de şiddetli hastalık riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (48).

2.4.4. Laboratuvar Bulguları

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasındaki yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri, artmış inflamatuvar belirteçler (ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer almaktadır (38,49,50).

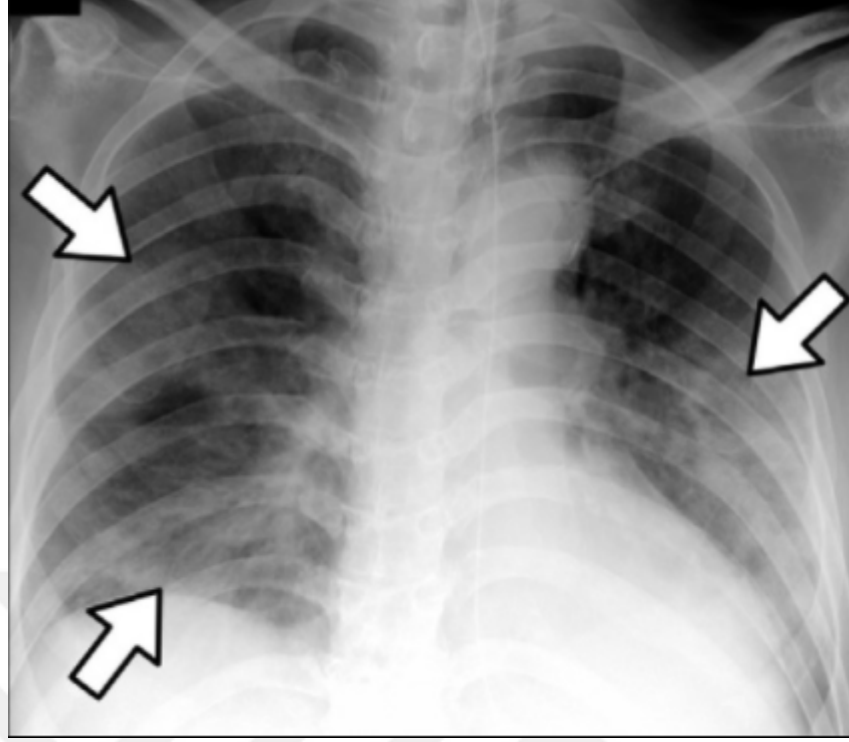
Toplam beyaz kan hücresi sayısı değişken olsa da lenfopeni özellikle yaygın olarak saptanmıştır (3,38,51).

Başvuru sırasında pnömoni birçok hastanın, normal serum prokalsitonin seviyelerine sahip olduğu görülmüş ama yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olanlarda ise yüksek olduğu saptanmıştır (3,38,51).

Yüksek d-dimer seviyeleri ve şiddetli lenfopeni, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir (51).

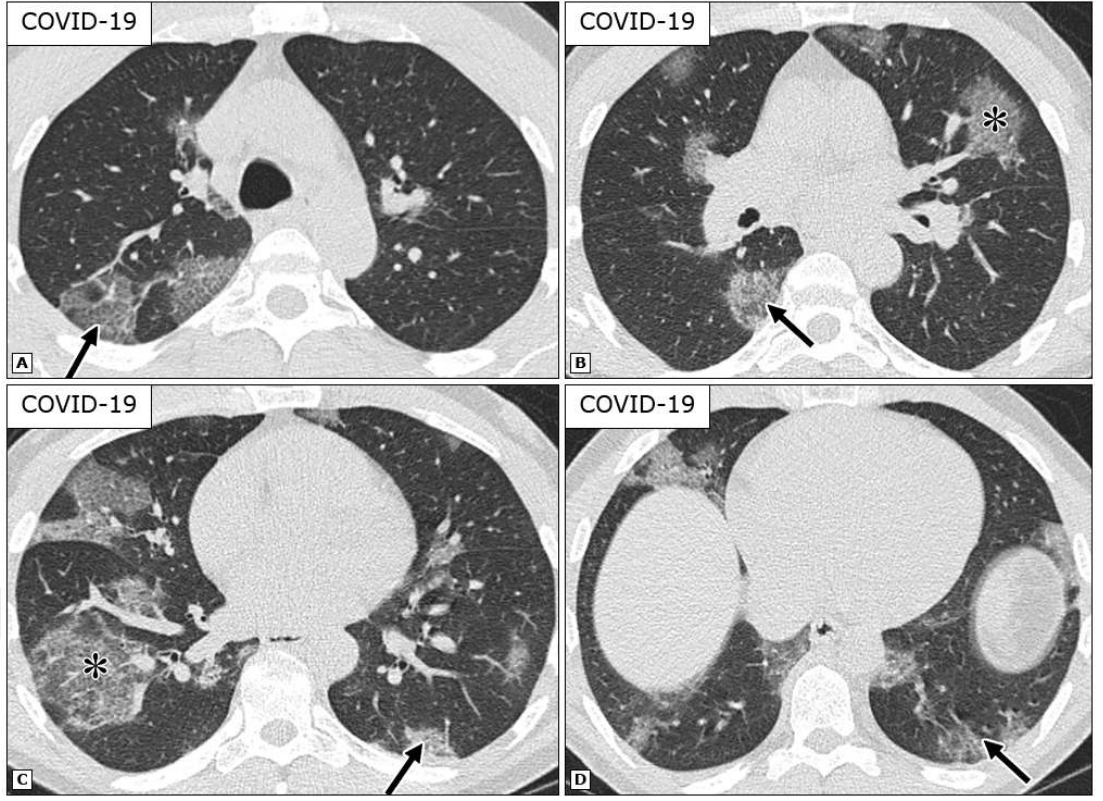
2.4.5. Görüntüleme Bulguları

Akciğer Radyografileri: Akciğer radyografileri erken dönemde veya hafif hastalıkta normal olabilir. Hastaların yüzde 20'sinde; hastalık sırasında akciğer radyografilerinde herhangi bir anormallik görülmemektedir. Bunun yanında görülebilecek yaygın anormal radyografi bulguları ise, bilateral, periferik ve akciğer alt zonlarında görülen konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir (52). Akciğer grafisinde görülebilen düzensiz konsolide alanlar şekil 2.'de gösterilmiştir (52).



Şekil 2. Covid-19 Akciğer Radyografi Bulgusu: Düzensiz Konsolide Alanlar

Bilgisayarlı Tomografi: Akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer grafisinden daha duyarlı olsa da ve bazı BT bulguları COVID-19'u ön planda düşündürebilse de, hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen ekarte etmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVID-19 taraması veya teşhisi için BT kullanılmamasını, BT'nin hastanede yatan hastaların yönetimi için kullanılmasını önermektedir (53). COVID-19 hastalığında görülen tipik BT bulguları Şekil 3.'de gösterilmiştir (54).



Şekil 3. COVID-19 İçin Tipik BT Görüntüleri

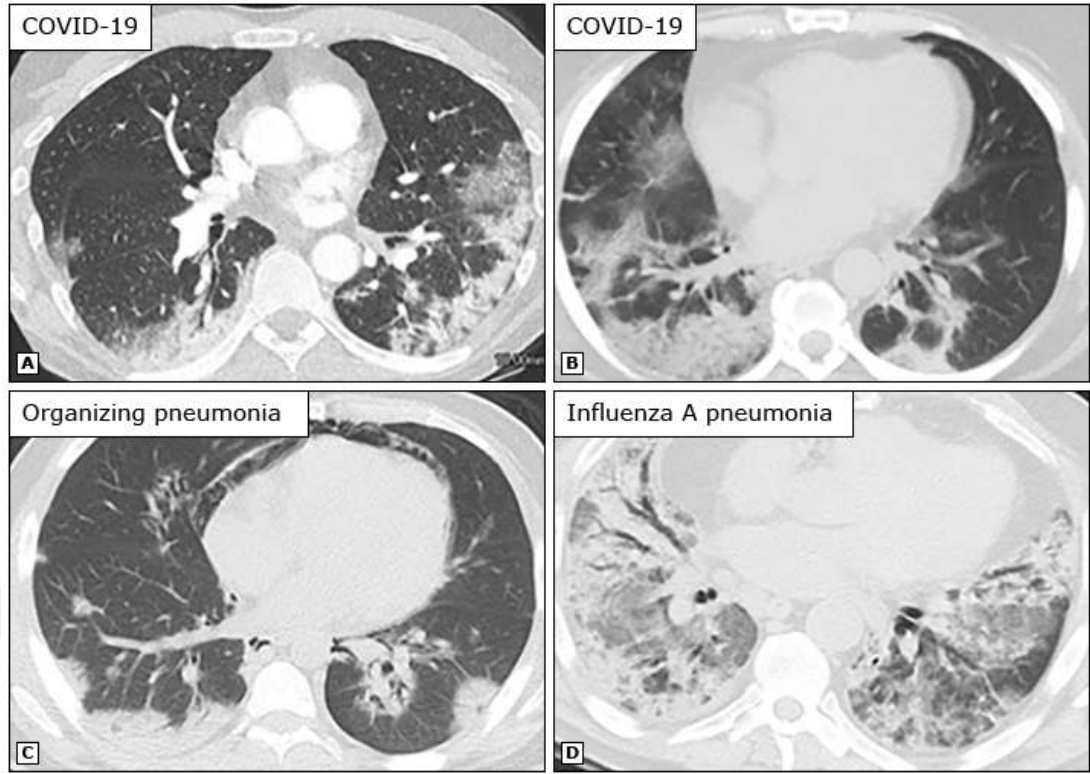
COVID-19'daki BT anormallikleri genellikle bilateral, periferik dağılıma sahiptir ve daha çok alt loblarda görülmektedir. COVID-19'lu hastalarda en sık görülen BT bulgusu buzlu cam opasiteleridir ve bu da viral pnömonilerde görülen bulgu ile benzerdir (55). SARS CoV-2 ile enfekte olan 2700'den fazla hastanın akciğer BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesi, Tablo 3'de özetlenmiştir (56).

Tablo 3. COVID-19 BT Bulguları

Bulgu	Yüzde (%)
Buzlu Cam Opasiteleri	%83
Karışık Konsolide Alanlarla Birlikte Buzlu Cam Alanları	%58
Plevral Kalınlaşma	%52
İnterlobüler Septal Kalınlaşma	%48
Hava Bronkogramları	%46

Crazy paving pattern (kaldırım deseni - üst üste septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam opasiteleri), bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopati ise daha az yaygın olan diğer bulgulardır (56).

Bu bulgular COVID-19'da yaygın olmasına rağmen, ona özgü değildir ve sıklıkla diğer viral pnömonilerde de görülür (57,58). Wuhan'da COVID-19'un değerlendirilmesi için hem PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi hem de BT görüntülemesi yapılan 1014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, COVID-19 için BT (iki radyoloğun fikir birliği ile belirlendiği üzere) yüzde 97'lik bir duyarlılığa sahipti ancak özgüllüğü yalnızca yüzde 25 olarak sonuçlandı. Düşük özgüllük, benzer BT bulgularına neden olan diğer etiyolojilerle ilişkili olabilmektedir (59). COVID-19 ve benzer bulgulara sahip diğer hastalıkların BT görüntüleri Şekil 4.'te gösterilmiştir (54).



Şekil 4. COVID-19 ve Benzer Bulgulara Sahip Diğer Hastalıkların BT Görüntüleri

Akciğer radyografilerinde olduğu gibi, BT görüntüleri de semptomların başlangıcından hemen sonra normal olabilir. Hastalığın seyrinde, görüntüleme bulgularının zamanla ortaya çıkması daha olasıdır (60). Bununla birlikte, BT’de saptanan anormallikler, hastalarda semptomların gelişmesinden ve hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA’nın saptanmasından da önce de tanımlanabilmektedir (61).

Klinik olarak düzelen hastaların radyografik anormalliklerin gerilemesi, ateş ve hipoksideki iyileşmelerin genelde gerisinde kalmaktadır (62).

Akciğer Ultrasonu: Diğer görüntüleme kaynaklarına ulaşım olmadığında, COVID-19 şüphesi olan hastalarda akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için akciğer ultrasonografi bulguları tanımlanmıştır. Belgelenmiş COVID-19’lu hastalarda plevral hattın kalınlaşması, devamlılığının bozulması ve kesilmesi; ayrık, çok odaklı veya birleşik görüntülenen plevranın altında görünen B çizgileri; yamalı, şeritli ve nodüler

konsolidasyonlar ve konsolidasyonlarda hava bronkogram işaretleri tanımlanan akciğer ultrason bulgularıdır (63–65).

Ultrason, COVID-19 tanısı için nispeten duyarlı görünse de, bazı çalışmalar düşük özgüllük bildirmiştir. Beş çalışmanın sistematik bir incelemesinde, birleştirilmiş duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 86 ve yüzde 55 olarak saptanmıştır (57).

2.4.6. Hastalığın Seyri

Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif ile kritik arasında değişmektedir ve COVID-19 enfeksiyonunun çoğu şiddetli değildir (3,20,51). Spesifik olarak, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden pandeminin ilk aylarında yayımlanan bir raporda; yaklaşık 44.500 onaylanmış COVID-19 enfeksiyonu yer aldı ve bu raporda:

- Hastaların %81'inde hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni) bildirilmiştir.
- Hastaların %14'ünde şiddetli hastalık (örneğin, solunum güçlüğü, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde görüntülemeye >%50 akciğer tutulumu) rapor edilmiştir.
- Hastaların %5'inde kritik hastalık (örneğin, solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu) rapor edilmiştir.

Genel vaka ölüm oranı ise % 2,3 olarak bulunmuş olup kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir (66).

Benzer şekilde, Mayıs 2020'nin sonuna kadar Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) bildirilen 1,3 milyon vakanın bulunduğu bir raporda;

- Hastaların %14'ü (184.673 hasta) hastaneye kaldırılmış
- Hastaların %2'si (29.837 hasta) yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılmış
- Hastaların %5'i (71.116 hasta) COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ex olmuş.

Bireysel ciddi hastalık riski; yaşa, altta yatan komorbiditelere ve aşılama durumuna göre değişmekte olarak rapor edilmiştir (26).

Ek olarak, farklı COVID-19 varyantları, değişen ciddi hastalık riskleri ile ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak, Omicron varyantı (B.1.1.529) daha hafif hastalıklarla ilişkili görünmektedir (67,68).

2.4.7. Komplikasyonlar

Solunum Yetmezliği: ARDS, şiddetli hastalığı olanlarda en önemli komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük çalışmalarda, hastanede yatan hastaların yüzde 12 ila 24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (23,69,70).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar: COVID-19'lu hastalar geniş bir klinik kardiyak sunum yelpazesi sunmaktadır. Bazı hastalarda kalp hastalığına dair klinik bir kanıt yoktur, bazılarında kalp hastalığı semptomları yoktur ancak kardiyak test anormallikleri vardır (serum kardiyak troponin yükselmesi, asemptomatik kardiyak aritmiler veya kardiyak görüntülemelerde anormallikler) ve bazılarının semptomatik kalp hastalığı vardır. Kardiyak komplikasyonlar arasında miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği (KY), kardiyojenik şok ve ani kalp durması dâhil kardiyak aritmiler bulunmaktadır (71).

Tromboembolik Komplikasyonlar: Derin ven trombozu ve pulmoner emboli dâhil olmak üzere venöz tromboembolizm, COVID-19'lu ağır hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarda, %2 ile %40 arasında bildirilmiştir (72–75). Akut inme (risk faktörleri olmaksızın 50 yaşından küçük hastalarda bile) ve ekstremitelerde iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da %0,8 ile %5 arasında bildirilmiştir (76–79).

Nörolojik Komplikasyonlar: Ensefalopati, özellikle kritik hastalar arasında, COVID-19'un yaygın bir komplikasyonudur (80). Örnek olarak, hastanede yatan hastaların bir serisinde, hastanede yatan 509 hastanın üçte birinde ensefalopati rapor edilmiştir (81). İnme, hareket bozuklukları, motor ve duysal eksiklikler, ataksi ve nöbetler de görülebilmektedir. Diğer nörolojik komplikasyonlar, ensefalopatiye oranla daha az sıklıkta görülmektedir (80).

İnflamatuvar Komplikasyonlar: Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda; inatçı ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (d-dimer, ferritin gibi) ve artmış proinflamatuvar sitokinlerle desteklenen aşırı inflamatuvar yanıt mevcuttur. Bu durum kritik ve

ölümcül hastalıkla ilişkilendirilmiştir (3,82,83). Bu özellikler sitokin salınım sendromuna benzetilmiş olsa da (örneğin, T hücresi immünoterapisine yanıt olarak), COVID-19'daki proinflatuar sitokin seviyeleri, sepsiste görülen sitokin salınım sendromundan önemli ölçüde daha düşük saptanmış (84). Diğer inflamatuvar komplikasyonlar ve Myastenia Gravis gibi oto-antikör aracılı belirtiler de tanımlanmıştır. Guillain-Barré sendromu, ilk semptomlardan 5 ila 10 gün sonra ortaya çıkabilmektedir (85–87). COVID-19'lu çocuklarda Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip multisistem bir inflamatuvar sendrom da tanımlanmıştır. Bazı nadir erişkinlerde de bildirilen bu sendrom, belirgin şekilde yükselmiş inflamatuvar belirteçler ve çoklu organ disfonksiyonu (özellikle kardiyak disfonksiyon) ile karakterize edilmiştir (88,89).

İkincil Enfeksiyonlar: İkincil enfeksiyonlar, COVID-19 hastalarının çok azında görülür (90–93). 118 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, bakteriyel koenfeksiyonların oranı (COVID-19 teşhisi sırasında tanımlanan) %8, bakteriyel süperenfeksiyonların oranı (COVID-19 bakımı sırasında tanımlanan) ise %20 olarak saptanmıştır (93). *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*, en sık koenfekte eden patojenler olarak saptanmıştır. *Acinetobacter* spp. ise, en yaygın süperenfeksiyon nedeni olan patojen olarak tespit edilmiştir (90–93). Mantar süperenfeksiyonları da belirli popülasyonlarda bir risk olarak saptanmıştır. Bazı raporlar; COVID-19 ile enfekte, ARDS ile takip edilen ve bağışıklığı yeterli hastalarda invaziv aspergilloz tanımlamıştır. Ancak sıklık, kısmen tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle tam olarak belli değildir (94–97). Yakın zamanda özellikle Hindistan'da, COVID-19 olan hastalarda mukormikoz vakaları da bildirilmiştir. Bu hastalar için tanımlanan risk faktörleri ise diabetes mellitus ve glukokortikoid kullanımı olarak tanımlanmıştır (98,99).

2.4.8. İyileşme ve Uzun Vadeli Sekel

COVID-19 enfeksiyonunda iyileşme süresi oldukça değişkendir. Bu süre hastalığın ciddiyetine ek olarak hastanın yaşına ve önceden var olan komorbiditelerine bağlıdır. Hafif enfeksiyonlu bireylerin nispeten hızlı bir şekilde iyileşmesi beklenirken (örn. iki hafta içinde), şiddetli hastalığı olan birçok kişinin

iyileşme süresi daha uzundur (2 ile 3 ay arasında). En yaygın kalıcı semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve bilişsel eksiklikler olarak tanımlanmıştır. Verilerde ayrıca bazı hastalarda, devam eden solunumsal fonksiyonlarda bozukluk ve kardiyak sekel potansiyeli tanımlanmıştır (23,100–105). Bazı çalışmalardan elde edilen; uzun sürebilen veya kalıcı olabilen COVID-19 semptomları, bunların oranı ve süresi tablo 4’de özetlenmiştir (106–122).

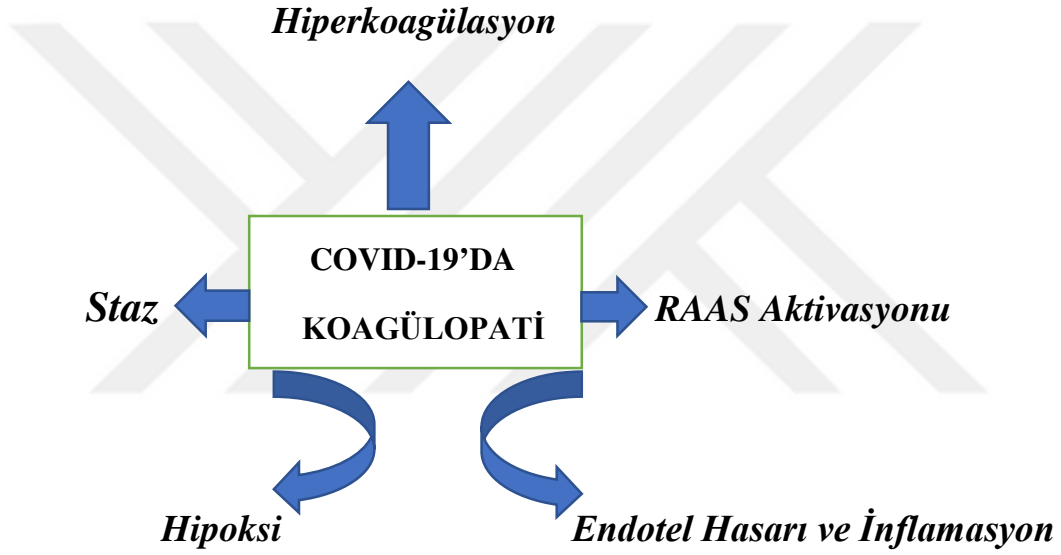
Tablo 4. Kalıcı/Uzun Süreli COVID-19 Semptomları, Oranı ve Süresi

KALICI SEMPTOM	HASTALARIN ORANI (%)	SEMPTOMLARIN ÇÖZÜLMESİ İÇİN GEÇEN YAKLAŞIK SÜRE
Yaygın Fiziksel Semptomlar		
Yorgunluk	%15 - %87	3 ay veya daha uzun
Nefes Darlığı	%10 - %71	2 - 3 ay veya daha uzun
Göğüs Rahatsızlığı	%12 - %44	2 – 3 ay
Öksürük	%17 - %34	2 – 3 ay veya daha uzun
Anosmi	%10 - %13	1 ay, nadiren daha uzun
Daha Az Yaygın Fiziksel Semptomlar		
Eklem ağrısı, baş ağrısı, rinit, tat alma bozukluğu, iştahsızlık, baş dönmesi, kas ağrısı, uykusuzluk, saç dökülmesi, terleme ve ishal	< %10	Net bilinmiyor (muhtemelen haftalar ile aylar arasında)
Psikolojik ve Nörobilişsel Semptomlar		
Post Travmatik Stres Bozukluğu	%7 - %24	6 hafta – 3 ay veya daha uzun
Bellekte Zayıflama	%18 - %21	Haftalar ile aylar arasında
Konsantrasyonda Azalma	%16	Haftalar ile aylar arasında
Anksiyete / Depresyon	%22 - %23	Haftalar ile aylar arasında
Yaşam Kalitesinde Azalma	> %50	Bilinmiyor

2.5. COVID-19 HASTALIĞI SEYRİNDE GÖRÜLEN KOAGÜLOPATİ

Hiperkoagülabilitede tanımlanan Virchow triadının tamamı şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda da geçerlidir (5). Bunlarla birlikte hipoksi ve RAAS (reni – anjiyotensin – aldosteron sistemi) aktivasyonu da COVID-19 seyrinde görülen koagülopatiyeye katkıda bulunabilmektedir (123,124).

Şekil 5. COVID-19 Koagülopatisi Etyolojisi



2.5.1. Endotel Hasarı ve İnflamasyon

SARS-CoV-2 virüsü tarafından endotel hücrelerinin doğrudan istila edildiğine ve potansiyel olarak hücre hasarına yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur. Bazı uzmanlar şiddetli COVID-19 hastalarında ARDS ve organ yetmezliğinin patogeneğinde; endotel hasarı, mikrovasküler inflamasyon, endotelial ekzositoz ve/veya endotelitisin merkezi bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir (125–127).

Endotel hücreleri, içerdikleri ve salgıladıkları moleküller ile trombüs formasyonun oluşmasına müsaade etmemektedir. Bulundurdıkları glikokaliks tabakası, aktive trombositlerden salınan adenosin difosfatı katalize eden CD39 gibi ektonükleotidazlara sahip olmaları, prostasiklin I2 ve prostaglandin E2 gibi potent trombosit antagonistleri ve trombosit aktivasyonu/adezyonunu inhibe eden NO'yu (nitrik oksit) salgılamaları, RNase1 (ribonükleaz 1) enzimleri aracılığı ile hücre dışı pro-koagulan RNA'yı parçalamaları endotel hücrelerinin temel anti-trombotik etkileridir (128).

Endotel membranına bağlı proteoglikanlar, glikozaminoglikan zincirleri, glikoproteinler ve yapışkan plazma proteinlerinin oluşturduğu glikokaliks tabakası; vasküler permeabilite ve mikrovaskülerin tonusun kontrolü, mikrovasküler trombozun önlenmesi, lökosit adezyonunun düzenlenmesi gibi görevlere sahip olup, vasküler homeostazı korumakla görevlidir (129). Trombozu engelleyici etkileri; negatif yüklü olmalarının yanında, antitrombin III ve doku faktörü yolağı inhibitörleri gibi bazı moleküller için bağlanma bölgeleri içermeleriyle ilişkili olabilir (130). Hiyaluronik asit, glikokaliksin bir komponenti olup; kritik COVID-19 hastalarında başvuru kan seviyelerinin, ciddi hastalık grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (131).

COVID-19'un pnömoni olarak ilk karakterizasyonu, düzensiz endotelyal fonksiyon kavramını içerir. Düzensiz endotelyal fonksiyon, Tip I ve II pnömositlerin ve alveolar makrofajların ilk enfeksiyonu; başka yerlerde olduğu gibi, akciğerde de devam eden COVID-19 tahribatına kesinlikle katkıda bulunur. Bozulmuş endotelyal bariyer; alveolar boşlukta protein birikimine, sıvı birikimine ve kanın bozulmuş oksijenasyonuna katkıda bulunabilir. IL-1 uyarımı, endotelin bütünlüğünün koruyucusu olarak adlandırılan VE-cadherini azaltır. Bu da; sitokin fırtınasına, doğrudan kapiller sızıntıya ve ilerlemiş COVID-19'un sonucu olan ARDS tablosunun alevlenmesiyle ilişki olabilmektedir. Endotelin protrombotik/antitrombotik özelliklerindeki dengesizlik, pulmoner vaskülatürde tromboza katkıda bulunabilmektedir (127).

Ancak artık SARS-CoV-2'nin yıkıcı eylemlerinin pulmoner parankimin çok ötesine geçtiğini biliyoruz. SARS-Cov2; akciğer, kalp, böbrek ve bağırsak dâhil olmak üzere birçok organda yaygın olarak eksprese edilen ACE-2'ye bağlanır. ACE-

2 reseptörleri ayrıca kan damarlarının endotelyumunda da eksprese edilmektedir. Bu da virüsün dolaşım sistemine girmesine olanak sağlanmaktadır. Tüm dokularda, iskemi ile birlikte, mikrovasküler disfonksiyona da sebep olabilir. İnflamatuar sitokinler tarafından indüklenen NET'ler (Neutrophil Extracellular Traps), endotel hücrelerinin prokoagülan fonksiyonlarını aktive eder ve COVID-19'da pıhtılaşmaya ve tipik olarak sıkıca organize edilmiş trombüs oluşumuna katkıda bulunur. Bu nedenle sitokinler tarafından tetiklenen düzensiz endotelial homeostaz, COVID-19'un sayısız komplikasyonunda ortak bir nokta olarak görülmektedir (127,132).

2.5.2. Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi (RAAS) Aktivasyonu

Diğer bakteriyel ve viral pnömonilerle karşılaştırıldığında, COVID-19'un renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ile ilişkisi; inflamasyon ve hiperkoagülasyon ile bir şekilde bağlantılı olabilir. SARS-CoV-2 ile enfeksiyon, SARS-CoV ile benzer şekilde, ACE2'ye bağlandığında tetiklenir. ACE2, akciğerler, ince bağırsak, kalp, beyin, yağ dokusu ve endotel dâhil olmak üzere vücudun birçok bölgesinde bulunan zara bağlı bir proteindir. Özellikle akciğerlerde, kalpte, atardamarlarda ve toplardamarlarda dağılımı yüksektir. RAS'ta, anjiyotensinojen, renin tarafından anjiyotensin (Ang) I'e dönüştürülür, Ang I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından Ang II'ye dönüştürülür ve Ang II, Anjiyotensin II tip I (AT1R) ve Anjiyotensin II reseptörü tip IV (AT4R) reseptörü aracılığıyla pleiotropik etki ile vazokonstriktif, proinflamatuvar ve protrombotik etkileri azaltıcı yönde destekler. ACE2, iki mekanizma yoluyla RAS'ın etkinliğine zıt etki sağlar. İlk olarak, ACE2, klasik RAS kaskadı yoluyla AT1R'nin aktivasyonu için mevcut olan substratı tüketerek Ang I ve Ang II'nin bozulmasına yol açar. İkinci olarak, Ang II, Mas reseptörü aracılığıyla vazodilatör ve anti-inflamatuar etkilere sahip olan vazoaaktif bir peptit olan Ang(1–7)'ye doğrudan indirgenir (123,133–135).

SARS-CoV-2, hücrel giriş için ACE2'den yararlanır. Bu işlem yoluyla, zara bağlı ACE2'nin pulmoner ekspresyonunun downregüle edilmesi mümkündür. ACE2'nin virüs aracılı downregülasyonu daha sonra normal dengeyi Ang II ve AT1R'nin aracılık ettiği proinflamatuvar ve protrombotik etkilere doğru kaydırır (123,136).

Ang II'nin COVID-19'u ağırlaştırabilecek birkaç proinflatuar ve protrombotik etkisi vardır. Ang II ile aşılınmış fare modellerinde hızlandırılmış mikrovasküler tromboz gösterilmiştir. Ang II, tümü protrombotik olabilen, vasküler ve endotelial hücre disfonksiyonu, hipertrofi ve oksidatif strese rol oynar. Ang II ile AT1R aktivasyonu, trombosit aktivasyonunu artırır ve fibrinolizi bozarak hiperkoagülasyon ile sonuçlanır. Birkaç modelde, Ang II'nin, doku plazminojen aktivatörünün başlıca endojen inhibitörü olan plazminojen-aktivatör inhibitörü 1'e (PAI-1) ek olarak, ekstrinsik koagülasyon kaskad yolunu aktive edecek doku faktörünün ve ürokinazın ekspresyonunu arttırdığı da gösterilmiştir. Artmış doku faktörü hem protrombotik hem de hipofibrinolitik duruma yol açabilir (123,137–139).

2.5.3. Staz

İmmobilizasyon; COVID-19 olup olmadığına bakılmaksızın hastanede yatan ve kritik durumdaki tüm hastalarda, mevcut olan bir risk faktörüdür. COVID-19 enfeksiyonunda gördüğümüz uzun süreli yatak istirahati, yoğun bakım ünitesinde immobilizasyon, katı izolasyon kuralları ve sınırlı fizyoterapi staza neden olmakta ve bu da koagülatiye katkı sağlamaktadır. (132)

2.5.4. Hiperkoagülasyon Durumu

SARS-CoV-2, bir kez dolaşım sisteminde mevcut olduğunda, endotel hasarı, sistemik vaskülit, miyokardit, ensefalit ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. İnflame ve hasarlanmış kan damarları, bağışıklıkta önemli rolleri olan lökosit, makrofaj ve mast hücrelerinin geçişini kolaylaştırır. Hastalık ne kadar agresif olursa, geçiş o kadar büyük olur. Agresif enfeksiyon, lenfositlerin apoptozunu ve bunun sonucunda lenfopeniyi de indükler. Bağışıklık sistemi, C-reaktif protein, fibrinojen, ferritin, D-dimer gibi moleküllerin ve interlökin-6 (IL-6) dâhil proinflatuar sitokinlerin salınmasına yol açar. SARS-CoV-2 viral enfeksiyonuna progresif bir düzensiz pıhtılaşma tepkisi ile sonucu sentezlenen IL-6 ve diğer inflamatuvar mediatörler (sitokin fırtınası olarak adlandırılan), sırayla kompleman sistemini ve koagülasyon kaskadını aktive eder ve böylece bir hiperkoagülasyon durumuna neden olur. (132)

2.5.5. Hipoksi

Hipoksi, tek başına değerlendirildiğinde trombotik etkisi olduğu düşünülmesine de; HIFs (hipoksi ile uyarılan transkripsiyon faktörleri) aracılığıyla PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1), doku faktörü yolu inhibitörü ve protein S üzerinden etki göstererek direkt; TNF- α ve IL-1 üzerinden ise indirekt olarak pro-trombotik etkiler oluşturduğu bilinmektedir (124).

Bununla beraber fareler üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada, hipoksinin mononükleer fagositleri aktive ederek tek başına fibrin depolanmasına neden olabileceği de gösterilmiştir (140).

Hipoksinin tek risk faktörü olarak değerlendirildiği ve diğer risk faktörlerinin elimine edildiği veya gruplar arası dengenin oluşturulduğu insan çalışmalarını pratikte yapmak zor olsa da; Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışma, yüksek rakımda yaşayanlarda venöz tromboemboli sıklığını daha fazla saptanmış ve hipoksiyi bunun için bir risk faktörü olarak değerlendirmiştir (141).

3. MATERYAL VE METOT

2.5.6. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışmamızda Mart 2020- Eylül 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Pandemi Hastanesi Yoğun Bakımında 18 yaşından büyük, 1 günden daha uzun yatış süresi olan ve Covid-19 tanısı doğrulanmış 812 hastanın hasta kayıt sisteminde mevcut bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri, mevcut komorbid hastalıkları, yoğun bakım yatış süreleri, vital bulguları, ilk başvuru anında hastalardan gönderilmiş olan tam kan sayımı, ferritin, d-dimer, fibrinojen, INR değerleri kaydedildi. Hastaların geriye doğru değerlendirilen bilgileri değerlendirilerek, ISTH DIC Skorlama sistemi ile DIC skorları hesaplandı, 5 ve üzeri puan alan hastalar (skorlama sistemini etkileyebilecek karaciğer hastalığı gibi ek hastalıkları olanlar dışarıda bırakılarak) kaydedildi. Antikoagülan tedavi sonrası trombositopeni gelişen hastalar 4 T skorlama sistemi ile puanlandı. Skorlama sonucunda 'HIT olasılığı yüksek' çıkan hastaların, DMAH tedavilerinin stoplanıp heparin dışı antikoagülan ajan tedavilerine başladıktan sonraki trombosit değerleri değerlendirildi. Tedaviye yanıt veren hastalar HIT olarak değerlendirilip kaydedildi. Hastaların geriye dönük kardiyoloji, göğüs hastalıkları, nöroloji ve diğer kliniklerden istenen konsültasyon sonuçları değerlendirildi. Kardiyoloji tarafından AKS tanısı alan (kardiyak enzim, EKG ve klinik değerlendirme ile) ve girişimsel veya medikal tedavi planlanan hastalar kaydedildi. Göğüs hastalıkları tarafından değerlendirilip (görüntüleme yöntemleri, laboratuvar ve klinik değerlendirme ile) 'Pulmoner Tromboemboli' tanısı alan hastalar kaydedildi. Ayrıca görüntüleme bulguları ile kanıtlanmış venöz trombozu olan hastalar kaydedildi. Kraniyal görüntüleme ile birlikte Nöroloji tarafından değerlendirilmiş olup 'SVO (Serebrovasküler Olay)' tanısı alan (İskemik SVO, Hemorajik SVO) hastalar kaydedildi. Geriye doğru incelen ve kaydedilen verilerde vücut içi veya dışı kanaması olan hastalar (Gastro intestinal sistem kanaması, Alveolar kanama vs) kaydedildi.

Geriye dönük incelen verilerde entübe edilen ve invaziv mekanik ventilatör desteği ile takip edilen hastalar 'Entübe', diğer hastalar 'Entübe olmayanlar' şeklinde iki gruba ayrıldı.

2.5.7. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler Ki-kare ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler Student T testi ile analiz edildi ve ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (ortanca) ve minimum-maximum değerleri ile ifade edildi. Normal dağılıma uymayan hasta ve kontrol grubu arasındaki farka ise Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Tüm testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen toplam 812 hastanın 459'u (%56,5) erkek 353'ü (%43,5) kadın olarak saptandı. Erkek/kadın oranı 1.3/1 olarak hesaplandı. Ortalama yaş $66,4 \pm 15,2$ ve ortalama yaş 69 (en küçük – en büyük; 18 – 109) olarak bulundu. Bu hastaların 257'si (%31,7) entübe, 555'i (%68,3) entübe olmayan olarak saptandı. Entübe olan hastaların yaş ortalaması $69 \pm 13,8$, olmayanların ise $65,5 \pm 15,5$ olarak bulundu. 552(%68) hastada en az bir komorbid hastalık saptandı ve hipertansiyon en sık saptanan komorbid hastalık oldu. 812 hastanın 464'ü (%57,1) ex olurken, 348'i (%42,9) ise kliniklere transfer edildi veya taburcu oldu. Ölüm oranı entübe hastalarda %97,7 (251), entübe olmayanlarda %38,4 (213) olarak saptandı.

Tablo 5. Hasta Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	
Yaş, ortalama (en küçük – en büyük)	69 (18 – 109)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	459 (%56,5)
Kadın	353 (%43,5)
Entübasyon, n (%)	
Entübe	257 (%31,7)
Entübe Olmayan	555 (%68,3)
YB Yatış Gün Sayısı, Ortanca (en kısa - en uzun)	6 (1 – 38)
Entübe	8 (1 – 38)
Entübe Olmayan	4 (1 -36)

Hastaların başvuru laboratuvar bulguları tablo 6’da özetlenmiştir. Hastaların CRP, ferritin, fibrinojen, d-dimer değerleri normal aralığın üstünde olarak saptandı. Hemoglobinin değeri normal değerin altında, trombosit sayısı ve INR değeri normal aralıkta saptandı.

Tablo 6. Hastaların ilk başvuru laboratuvar bulguları

	Saptanan Değer	Normal Aralık
Hemoglobin (g/dL)	11,9 ± 2,4	12,9 – 14,2
Trombosit Sayısı (10³/uL)	232 ± 115	155 - 366
CRP (mg/dL)	10 (<0,1 – 54)	0 – 0,5
Ferritin (ng/ml)	670,5 (6,6 – 9956)	10 - 291
Fibrinojen (mg/dL)	502 ± 203	170 - 420
D-dimer (mg/L)	1,46 (0,1 - >100)	0,08 – 0,58
INR	1,1 (0,72 – 13,9)	0,8 – 1,2

Hastaların aldıkları antikoagülan tedaviler ve oranları tablo 7’de özetlenmiştir. Hastaların 782’si (%96,3) en az bir antikoagülan tedavi almış olarak saptandı.

Tablo 7. Hastaların Aldığı Antikoagülan Tedaviler

	Alanlar, sayı (n)	Alanlar, yüzde (%)
DMAH	732	90,1
Asetilsalisilik Asit	344	42,4
Klopidogrel	61	7,5
Oral Antikoagülan	27	3,3
Pnömotik Kompresyon	23	2,8

Hastaların komorbid hastalık oranları tablo 8’de özetlenmiştir. 260 hastada (%32) herhangi bir ek komorbid durum saptanmadı. 262 hastada (%32,9) tek bir komorbid durum, 285 hastada (%35,1) ise iki veya daha fazla komorbid saptandı.

Tablo 8. Hastaların Komorbidite Oranları Ve Hasta Grupları Arasındaki Dağılımı

Ek Hastalık	Entübe		Entübe Olmayan		Toplam	
	Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)
Yok	73	%28,4	187	%33,7	260	%32
Hipertansiyon	120	%46,7	232	%41,8	352	%43,3
Diyabetes Mellitus	84	%32,7	150	%27	234	%28,8
Kalp Yetmezliği	54	%21	86	%15,5	140	%17,2
Malignite	33	%13,9	77	%12,8	110	%13,5
KOAH	18	%7	37	%6,7	55	%6,8
Atriyal Fibrilasyon	16	%6,2	32	%5,8	48	%5,8

Hastaların ortalama yaşı; entübe olanlarda $69 \pm 13,8$, olmayanlarda ise $65,5 \pm 15,5$ olarak saptandı. Yaş ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$). Hastaların cinsiyeti ile entübasyon oranlarını incelediğimizde, entübasyon oranı erkeklerde %30,7 iken, kadınlarda %32,9 olarak saptandı. Cinsiyet ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,515$). Hastaların yatış anındaki hemoglobin değeri; entübe olanlarda ortalama $11,94 \pm 2,46$, olmayanlarda $11,88 \pm 2,38$ olarak saptandı. Hastaların hemoglobin düzeyi ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,753$). Hastaların yatış anındaki trombosit sayıları; entübe olanlarda ortalama 226 ± 105 , olmayanlarda 234 ± 119 olarak saptandı. Hastaların trombosit düzeyi ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p=0,355$). Hastaların yatış anındaki CRP düzeyi; entübe olanlarda ortalama değer 12 (0,2-54), olmayanlarda 8,65 ($<0,1-41,9$)

olarak saptandı. Hastaların CRP düzeyi ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hastaların yatış anındaki ferritin düzeyi; entübe olanlarda ortalama 795 (6,6–9956), olmayanlarda 573 (9,6–9452) olarak saptandı. Hastaların ferritin düzeyi ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,006$). Hastaların yatış anındaki fibrinojen düzeyi; entübe olanlarda ortalama 513 ± 212 , olmayanlarda 499 ± 200 olarak saptandı. Hastaların fibrinojen düzeyi ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,381$). Hastaların yatış anındaki d-dimer düzeyi; entübe olanlarda ortalama 2,09 (0,3–100), olmayanlarda 1,3 (0,1–100) olarak saptandı. Hastaların d-dimer düzeyi ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hastaların yatış anındaki INR düzeyi; entübe olanlarda ortalama 1,14 (0,9–5,5), olmayanlarda 1,1 (0,72–13,9) olarak saptandı. Hastaların INR düzeyi ile entübasyon arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). En az bir komorbid hastalığı olanlarda; entübasyon oranı %33, komorbid hastalığı olmayanlarda entübasyon oranı %28,1 olarak saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0,133$). Değerlendirmeye aldığımız değişkenlerin entübasyon ile ilişkisi tablo 9.'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Değişkenler ile entübasyon ilişkisi

		Entübe	Entübe Olmayan	p
	Yaş	69 ± 13,8	65,5 ± 15,5	p=0,002
Cinsiyet	Erkek	%30,7	%69,3	p=0,515
	Kadın	%32,9	%67,1	
	Hemoglobin (g/dL)	11,94 ± 2,46	11,88 ± 2,38	p=0,753
	Trombosit (10³/uL)	226 ± 105	234 ± 119	p=0,355
	CRP (mg/dL)	12 (0,2 - 54)	8,65 (<0,1 – 41,9)	p<0,001
	Ferritin (ng/ml)	795 (6,6 – 9956)	573 (9,6 – 9452)	p=0,006
	Fibrinojen (mg/dL)	513 ± 212	499 ± 200	p=0,381
	D-dimer (mg/L)	2,09 (0,3 – 100)	1,3 (0,1 – 100)	p<0,001
	INR	1,14 (0,9 – 5,5)	1,1 (0,72 – 13,9)	p<0,001
Komorbid	Var	%33	%66,7	p=0,133
Hastalık	Yok	%28,1	%71,9	

Sağkalım ile değişkenler arasındaki ilişkiyi inceledik ve ortalama yaş ölen hastalarda 69,4 ± 13, yaşayan hastalarda ise 62,9 ± 16,8 olarak saptandı. Yaş ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0,001). Hastaların cinsiyeti ile sağkalım oranlarını incelediğimizde, mortalite oranı erkeklerde %58,6 iken, kadınlarda %55,2 olarak saptandı. Cinsiyet ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,337). Hastaların yatış anındaki hemoglobin değeri; ölen hastalarda, olanlarda ortalama 11,81 ± 2,42, yaşayanlarda ise 12,02 ± 2,38 olarak saptandı. Hastaların hemoglobin düzeyi ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,213). Hastaların yatış anındaki trombosit sayıları; ölen hastalarda ortalama 220 ± 107, yaşayan hastalarda 247 ± 123 olarak saptandı. Hastaların trombosit düzeyi ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı. (p<0,001). Hastaların yatış anındaki CRP düzeyi; ölen hastalarda ortanca değer 11 (0,2-54), yaşayan hastalarda 7,7 (<0,1–

41,9) olarak saptandı. Hastaların CRP düzeyi ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hastaların yatış anındaki ferritin düzeyi; ölen hastalarda ortalama 823 (6,6–9956), yaşayan hastalarda 478 (9,6–9452) olarak saptandı. Hastaların ferritin düzeyi ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hastaların yatış anındaki fibrinojen düzeyi; ölen hastalarda ortalama 501 ± 214 , yaşayan hastalarda ise 505 ± 191 olarak saptandı. Hastaların fibrinojen düzeyi ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,785$). Hastaların yatış anındaki d-dimer düzeyi; ölen hastalarda ortalama 1,8 (0,1–100), yaşayan hastalarda 1,22 (0,2 – 100) olarak saptandı. Hastaların d-dimer düzeyi ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hastaların yatış anındaki INR düzeyi; ölen hastalarda ortalama 1,13 (0,72–5,5), yaşayan hastalarda 1,08 (0,85–13,9) olarak saptandı. Hastaların INR düzeyi ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). En az bir komorbid hastalığı olanlarda mortalite oranı %60,9 olarak saptandı. Komorbid hastalığı olmayanlarda ise mortalite %49,2 olarak saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Koagülopati gelişen hastalarda mortalite %71,3 olarak saptanırken, koagülopati gelişmeyenlerde mortalite %47,7 olarak saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Değerlendirmeye aldığımız değişkenlerin sağkalım ile ilişkisi tablo 10.'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Değişkenler ile sağkalım ilişkisi

		Ölen	Yaşayan	p
	Yaş	69,4 ± 13	62,9 ± 16,8	p<0,001
Cinsiyet	Erkek	%58,6	%41,4	p=0,337
	Kadın	%55,2	%44,8	
	Hemoglobin (g/dL)	11,81 ± 2,42	12,02 ± 2,38	p=0,213
	Trombosit (10³/uL)	220 ± 107	247 ± 123	p<0,001
	CRP (mg/dL)	11 (0,2 - 54)	7,7 (<0,1 – 41,9)	p<0,001
	Ferritin (ng/ml)	823 (6,6 – 9956)	478 (9,6 – 9452)	p<0,001
	Fibrinojen (mg/dL)	501 ± 214	505 ± 191	p=0,785
	D-dimer (mg/L)	1,8 (0,1 – 100)	1,22 (0,2 – 100)	p<0,001
	INR	1,13 (0,72 – 5,5)	1,08 (0,85 – 13,9)	p<0,001
Komorbid	Var	%60,9	%39,1	p=0,002
Hastalık	Yok	%49,2	%50,8	
Koagülopati	Evet	231 (%71,3)	233 (%28,7)	p<0,001
Gelişimi	Hayır	233 (%47,7)	255 (%52,3)	

Çalışmaya alınan hastaların 324'ünde (%39,9) en az bir koagülopati durumu geliştiği saptanmış olup, 488 hastada (%60,1) ise gelişmemiştir. 86 hastada (%10,6) hemorajik olay gerçekleşirken, 258 hastada (%31,7) non-hemorajik olay gerçekleştiği görülmüştür. En sık gelişen koagülopati DIC olup, 110 hastada (%13,5) geliştiği saptandı. Koagülopati gelişen hasta sayısı ve oranları tablo 11'de özetlendi.

Tablo 11. Koagülopati Gelişen Hasta Sayı Ve Oranları

	Hasta sayısı, n	Yüzde, %
DIC	110	13,5
AKS	83	10,2
Vucüt İçi Veya Dışı Hemoraji	76	9,4
İskemik SVO	36	4,4
PTE	36	4,4
HIT	21	2,6
Hemorajik SVO	10	1,2
DVT	7	0,9

Koagülopati gelişen hastaların ortalama yaşı $67,1 \pm 14,9$, koagülopati gelişmeyenlerin ise $66 \pm 15,4$ olarak saptandı. Yaş ile koagülopati gelişimi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=373$). 189 erkek hastada (%41,2) koagülopati geliştiği saptanırken, 135 kadın hastada (%38,2) koagülopati geliştiği saptandı. Koagülopati gelişimi ile cinsiyet arasındaki bu fark, istatistiki olarak anlamlı değildi. ($p=0,398$) Koagülopati gelişimi ile sırası ile hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, fibrinojen düzeyi, d-dimer düzeyi ve INR düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,026$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). CRP ve ferritin düzeyleri ile koagülopati gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,807$, $p=0,305$). En az bir komorbid hastalığı olanlarda koagülopati gelişim oranı %43,1 olarak saptanırken, komorbid hastalığı olmayanlarda bu oran %33,1 olarak saptandı. Koagülopati gelişimi ile komorbidite mevcudiyeti arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,006$). Entübe takip edilen 257 hastanın 146'sında (%56,8) koagülopati geliştiği saptandı. Entübe olmayan 555 hastadan ise 178'inde (%43,2) koagülopati geliştiği saptandı. Bu fark, istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Tablo 12. Değişkenler ile koagülopati gelişim ilişkisi

		Koagülopati Gelişen (+)	Koagülopati Gelişmeyen (-)	p
Yaş		67,1 ± 14,9	66 ± 15,4	p=0,373
Cinsiyet	Erkek	189 (%41,2)	270 (%58,8)	p=0,398
	Kadın	135 (%38,2)	218 (%61,8)	
Hemoglobin (g/dL)		11,6 ± 2,6	12 ± 2,2	p=0,026
Trombosit (10³/uL)		214 ± 119	244 ± 111	p<0,001
CRP (mg/dL)		11,6 (0,1 - 54)	10,7 (<0,1 – 39)	p=0,807
Ferritin (ng/ml)		1092 (6,6 – 9956)	945 (13 – 9452)	p=0,305
Fibrinojen (mg/dL)		460 ± 207	531 ± 196	p<0,001
D-dimer (mg/L)		1,9 (0,12 – 100)	1,3 (0,1 – 100)	p<0,001
INR		1,14 (0,9 – 5,1)	1,1 (0,72 – 13,9)	p<0,001
Komorbid	Var	238 (%43,1)	314 (%56,9)	p=0,006
Hastalık	Yok	86 (%33,1)	174 (%66,9)	
Entübasyon	Evet	146 (%56,8)	111 (%43,2)	p<0,001
	Hayır	178 (%32)	377 (%68)	

5. TARTIŞMA

2019 Aralık ayında ilk olarak tespit edilen ve günümüze kadar milyonlarca insanın ölümünden sorumlu olan COVID-19 pandemisi halen sürmekte olup hastalığa yönelik aşı, ilaç çalışmaları devam etmektedir. Genelde hafif semptomlarla seyreden COVID-19 hastalığı, bazı hastalarda (özellikle ileri yaştaki hastalarda ve ek hastalıkları olanlarda) ağır seyretmekte ve ölüme neden olabilmektedir. Ağır hastalıkta ön planda görülen ARDS tablosu ve solunum yetmezliğinin yanında, COVID-19'un seyrinde görülebilen mikro ve makrovasküler trombozlar ile diğer koagülopatiler; mortaliteye katkıda bulunmaktadır.

Yaptığımız çalışmada COVID-19 nedeni ile yoğun bakımda tedavi gören hastalarda, hastalık seyrinde görülebilen koagülopati durumlarının entübasyon ile ilişkisini değerlendirdik.

Çalışmamıza dâhil olan 812 hastanın %56,5'si erkek olarak saptandı. Erkek/kadın oranı 1.3/1 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı $66,4 \pm 15,2$, ortanca yaşı 69 olarak saptandı (min-max,18-109). Kadınlarda mortalite %5,8 daha az olarak saptandı ama bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Hastalarımızın 257'si (%31,7) entübe, 555'i (%68,3) ise invaziv mekanik ventilasyon desteği almadan takip edildiği saptandı. Çalışmaya aldığımız 812 hastanın %57'sinin ex olduğu belirlendi. Entübe olanlarda bu oran %97,7, olmayanlarda ise %38,4 olarak saptandı. Yaş ile entübasyon ve sağkalım ilişkisini değerlendirdiğimizde yaş artışının entübasyon oranlarında ve mortalite oranlarında artışla ilişkili olduğunu saptadık ($p=0,002$, $p<0,001$). Literatürde yer alan COVID-19 yoğun bakım hastalarının değerlendirildiği çalışmalar ile bulgularımız karşılaştırıldığında, mevcut bulgularımızın çoğunun literatür ile uyumlu olduğu, mortalite oranımızın ise dünyadaki diğer yoğun bakımlar ile kıyas yapıldığında daha iyi oranda olduğunu saptadık. COVID-19 hastalığının takibinde invaziv mekanik ventilasyonun endikasyonları net olarak belirlenmediğinden ve genel olarak bir tedavi aracından ziyade en son çare olarak acil müdahale aracı olarak kullanıldığından; invaziv mekanik ventilasyon desteği alan hastaların mortalite oranları, bizde olduğu gibi tüm dünyada da çok yüksek oranlarda seyrettiği görüldü. Bayrak ve arkadaşlarının 86 COVID-19 tanılı, yoğun

bakımda takip edilen hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaların ortalama yaşlarını 71,1 $\pm$ 14,1 , erkeklerin oranını ise %70,9 olarak saptamışlar. Genel mortaliteleri %62,8, entübe hastaların mortalite oranı %86 olarak saptamışlar (142). Silvio ve arkadaşlarının Mexica'da, 12018 COVID-19 tanılı yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; ortalanca yaş 60 (min-max,18-108) ve %66,3 ile erkek dominansı tespit etmişler. Yoğun bakım genel mortalite oranları %73,7 olarak bulunmuş (143). İngiltere kaynaklı literatürlerde COVID-19 ile yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalite oranı %67,4 (144), Almanya kaynaklı literatürlerde ise mortalite oranları %53 olarak saptanmış (145). Meijs ve arkadaşlarının 2022 yılında 551 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastalar erkek çoğunluğunda (%71) olarak tespit edilmiş ve hastaların ortalama yaşları 65,4 $\pm$ 11,2 olarak saptanmış. Kadınlarda mortalite %12 daha az saptanmış (146). Benzer şekilde Pandit ve arkadaşlarının 2021 Eylül ayında, 514 COVID-19 tanılı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaların %74,3'ü erkek olarak saptamışlar ve kadınlarda mortalite oranının erkeklere göre %20 daha az olduğunu saptamışlar. Aynı çalışmada 50 yaş üzerindeki hastaların, 50 yaşından küçüklere oranla 3,13 kat daha fazla ex olduğunu saptamışlar (147).

Hastaların yatış anındaki laboratuvar parametrelerini değerlendirdiğimizde; hastaların hemoglobin düzeyini, normal aralığın altında saptadık (ortalanca değer, 12 mg/dL). Hemoglobin düzeyi ile mortalite ve entübasyon ilişkisini değerlendirdiğimizde, her ikisi arasında da istatistiki olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p=0,753, p=0,213$). Bulgularımız ile literatürü karşılaştırdığımızda, mevcut bulgularımız literatür ile uyumlu görüldü. Petek ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı, 189 çalışmanın ve 57,563 hastanın değerlendirildiği meta analizde; COVID-19 tanısı alan hastaların ortalama hemoglobin değeri 12,9 g/dL olarak saptanmış (148). Ayaz ve arkadaşlarının 2020 Kasım ayında, COVID-19 tanısı olan ve yoğun bakımda yatan 66 hastayla yaptıkları çalışmada; hemoglobin düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (149). Çalışmamızda, hastaların trombosit düzeyine baktığımızda normal aralıkta olduğunu saptadık (ortalanca değer, 217 $10^3/uL$). Trombosit düzeyi ile mortalite ve entübasyon ilişkisini değerlendirdiğimizde, trombosit sayısı ile entübasyon arasında anlamlı ilişki saptamadık ama trombosit sayısındaki azalma ile mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,355, p<0,001$). Ölen hastaların yatış anındaki trombosit

sayılarını, yaşayan hastalardan %12,3 daha düşük saptadık. Bulgularımız ile literatürü karşılaştırdığımızda, mevcut bulgularımız literatür ile uyumluydu. Elhadi ve arkadaşlarının 2021 Nisan ayında, COVID-19 tanılı 465 hasta ile yaptıkları çalışmada; azalmış trombosit sayısının, mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlar (150). Çalışmamızda, hastaların CRP düzeyini normal aralığın üstünde olduğunu saptadık (ortanca değer, 10 mg/dL). CRP düzeyi ile mortalite ve entübasyon ilişkisini değerlendirdiğimizde, CRP ile entübasyon ve mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptadık ($p<0,001$, $p<0,001$). Bulgularımız ile literatürü karşılaştırdığımızda, mevcut bulgularımız literatür ile uyumluydu. Zhang ve arkadaşlarının yayınladıkları, 1106 çalışmanın meta analizinde; COVID-19 hastalarında CRP düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlar ve artmış CRP düzeyi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmış (151). Elhadi ve arkadaşlarının 2021 Nisan ayında, COVID-19 tanılı 465 hasta ile yaptıkları çalışmada; artmış CRP düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlar (150). Çalışmamızda, hastaların ferritin düzeyinin normal aralığın üstünde olduğunu saptadık (ortanca değer, 670,5 ng/ml). Ferritin düzeyi ile mortalite ve entübasyon ilişkisini değerlendirdiğimizde, ferritin düzeyi ile entübasyon ve mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptadık ($p<0,001$, $p<0,001$). Bulgularımız ile literatürü karşılaştırdığımızda, mevcut bulgularımız literatür ile uyumluydu. Petek ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; hastaların ortalama ferritin düzeyini 777,3 ng/ml olarak saptamışlar (148). Elhadi ve arkadaşlarının 2021 Nisan ayında, COVID-19 tanılı 465 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların ferritin düzeyini, normal popülasyondan yüksek saptamışlar ve ferritin artışı ile mortalite artasında anlamlı ilişki bulmuşlar (150). Çalışmamızda, hastaların fibrinojen düzeyinin normal aralığın üstünde olduğunu saptadık (ortanca değer, 477,5 mg/dL). Fibrinojen düzeyi ile mortalite ve entübasyon ilişkisini değerlendirdiğimizde, fibrinojen düzeyi ile entübasyon ve mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptamadık. ($p=0,381$, $p=0,785$). Bulgularımızı, literatür ile karşılaştırdığımızda; mevcut bulgularımız literatür ile uyumluydu. Elhadi ve arkadaşlarının 2021 Nisan ayında, COVID-19 tanılı 465 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların fibrinojen düzeyini 491,4 mg/dl olarak bulmuşlar ve normal aralığın üzerinde, yüksek olarak saptamışlar. Aynı çalışmada fibrinojen düzeyi ile mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı bir bulgu saptanmamış (150). Han ve

arkadaşlarının Haziran 2020 yılında yayımladıkları çalışmada, COVID-19 tanıılı hastaların fibrinojen düzeylerini normal popölasyondan yüksek saptamışlar ama fibrinojen düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlar (152). Çalışmamızda, hastaların d-dimer düzeyinin normal aralığın üzerinde olduğunu saptadık (ortanca değeri, 1,46 mg/L). D-dimer düzeyi ile mortalite ve entübasyon ilişkisini değerlendirdiğimizde, d-dimer ile entübasyon ve mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptadık ($p<0,001$, $p<0,001$). Bulgularımız ile literatürü karşılaştırdığımızda, mevcut bulgularımız literatür ile uyumluydu. Hayiroğlu ve arkadaşlarının Haziran 2020 tarihinde yayımladıkları meta analizde, d-dimer seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptamışlar (153). Bir başka çalışmada, Han ve arkadaşları; COVID-19 tanıılı hastaların d-dimer düzeylerini, normal popölasyondan yüksek saptamışlar ve hastalık ciddiyeti ile ilişkili bulmuşlar (152). Çalışmamızda, hastaların INR düzeyine baktığımızda; hastaların INR düzeyi normal aralıktaydı (ortanca değeri, 1,1). INR düzeyi ile mortalite ve entübasyon ilişkisini değerlendirdiğimizde, INR düzeyinde artış ile entübasyon ve mortalite arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptadık ($p<0,001$, $p<0,001$). Bulgularımız ile literatürü karşılaştırdığımızda, mevcut bulgularımız literatür ile uyumluydu. Ayaz ve arkadaşlarının 2020 Kasım ayında, COVID-19 tanıılı ve yoğun bakımda yatan 66 hastayla yaptıkları çalışmada; hastaların INR ortalamasını $1,1\pm0,1$ olarak saptamışlar ve INR artışı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptamışlar (149). Deng ve arkadaşlarının COVID-19 tanıılı ve yoğun bakım takipli 100 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların ortanca INR değerini 1.15 (min-max, 1.07–1.32) olarak saptamışlar. Aynı çalışmada INR yüksekliği ile hastalığın şiddeti ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptamışlar (154).

Çalışmaya aldığımız hastaların %68'inde en az bir komorbid hastalık, %35,1'inde ise iki veya daha fazla komorbid hastalığın mevcut olduğunu gördük. En sık saptadığımız komorbid hastalık; %43,3 ile hipertansiyonu. Onu %28,8 ile diyabetes mellitus, %17,2 ile kalp yetmezliği, %13,5 ile malignite, %6,8 ile KOAH ve %5,8 ile atriyal fibrilasyon takip etti. Komorbid hastalık ile entübasyon ve mortalite ilişkisine baktığımızda; komorbid hastalığın olması, entübasyon oranında %5,2'lik bir artışa sebep olduğunu not ettik ama bu fark istatistiki anlamlı bulunmadı ($p=0,133$). Komorbid hastalık mevcudiyeti ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde,

komorbid hastalığı olanlarda mortalite %11,7 oranında artmıştı ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Elhadi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %70,6'sında en az bir komorbid hastalık mevcut olduğunu saptamışlar (150). Ayaz ve arkadaşlarının yayınladıkları meta analizde; hastaların komorbid oranları sırası ile %46 HT, %38 DM , %15 iskemik kalp hastalığı ve %6 malignite olarak saptanmış. Aynı çalışmada; tüm bu komorbid durumlar ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptamışlar (149). Azoulay ve arkadaşlarının 85 COVID-19 tanılı yoğun bakım hastası ile yaptıkları kohort çalışmasında; hastaların %48'i HT, %31'i DM olarak saptamışlar. Çalışmada komorbidite mevcudiyeti, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ilişkili bulunmamış ama mortalite ilişkisi anlamlı bulunmuş (155).

Çalışmamızdaki 812 hastanın 324'ünde (%39,9) en az bir koagülopati durumunun geliştiğini saptadık. Bu hastaların %26,5'ini hemorajik, %73,5'ini non-hemorajik koagülopati olarak saptadık. Bu koagülopati durumlarından en sık saptadığımız durum; 110 hasta ile DİC oldu. (Tüm hastalar arasında oranı %13,5). Onu; 83 hasta (%10,2) ile AKS, 76 hasta (%9,4) ile vücut içi veya dışı hemoraji, 36 hasta (%4,4) ile iskemik svo, 36 hasta (%4,4) ile pulmoner tromboemboli, 21 hasta (%2,6) ile HIT, 10 hasta ile hemorajik svo (%1,2) ve 7 hasta (%0,9) ile DVT takip etti. Literatür ile bulgularımızı kıyasladığımızda, bulgularımız ile literatür çoğunlukla benzerdi. COVID-19 ile PTE ilişkisini bildiren çalışmalarda ortalama PTE oranı %1,9-12,6 aralığında saptanmış ve çalışmamızla uyumluydu (156–160). Tromboz ve COVID-19 ilişkisini inceleyen, Jenner ve arkadaşlarının yayımladığı, 2929 COVID-19 tanılı hastanın yer aldığı meta analizde; hastaların %34'ünde trombotik bir olay gerçekleştiği tespit edilmiş. Bu hastaların %12,6'sinde PTE, %3'ünde SVO, %8'inde AKS görülmüş (160).

Koagülopati gelişen 324 hastada mortalite oranını %71,3 olarak saptadık. Herhangi bir koagülopati gelişmeyen hastalarda bu oran %47,7 olarak saptandı ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Aynı şekilde entübasyon ile koagülopati gelişimini karşılaştırdığımızda, entübe olanlarda daha fazla koagülopati durumu geliştiğini saptadık. Entübe olanlarda koagülopati gelişim oranı %56,8 iken, olmayanlarda %32'ydi ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Cinsiyet ile koagülopati gelişimini karşılaştırdığımızda erkek hastalarda %58,3,kadın hastalarda %55,3 koagülopati geliştiğini saptadık ve istatistiki olarak anlamlı bir fark

bulamadık. Komorbidite ile koagülopati gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; en az bir komorbid hastalığı olanlarda koagülopati gelişim oranı %43,1 iken, komorbid hastalığı olmayanlarda %33,1'di ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Literatür taramalarında, COVID-19 olsun veya olmasın, koagülopati gelişimi ile mortalite arasında anlamlı ilişkinin mevcut olduğunu gördük. Lyons ve arkadaşlarının 648 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, koagülopati gelişiminin mortaliteyi 2 kattan daha fazla arttırdığı saptanmış (161). Literatürde, COVID-19 hastalarında, koagülopati gelişimi ile entübasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar kısıtlıydı. Yine de mevcut bulgularımız ile literatür uyumluydu. Daughety ve arkadaşlarının 192 hasta ile yaptıkları kohort çalışmasında; COVID-19 tanılı, yoğun bakımda tedavi gören hastaların %12'sinde trombotik olay, %6,3'ünde ise hemorajik bir olay meydana geldiği saptanmış ve entübasyon ile koagülopati gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuş ($p<0,001$). Hastaların cinsiyet farkı ile koagülopati gelişimi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamış (162).

Hastaların yatış laboratuvar değerleri ile koagülopati gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; sırasıyla düşük hemoglobin düzeyi, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısı ile yüksek ferritin düzeyi, d-dimer düzeyi ve INR değeri ile koagülopati gelişim oranı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,026$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastaların CRP ve ferritin düzeyleri koagülopati gelişenlerde daha yüksek olarak saptamamıza rağmen ama bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,807$, $p=0,305$). Literatür ile bulgularımızı karşılaştırdığımızda bulgularımız fibrinojen dışında benzerlik göstermekteydi. Literatürde, çoğunlukla artmış fibrinojen düzeyleri koagülopati ile ilişkilendirilmiş olup; bizim çalışmamızda düşük fibrinojen düzeyleri ile koagülopati gelişim oranı anlamlı bulundu. Daughety ve arkadaşlarının 192 hasta ile yaptıkları kohort çalışmasında; COVID-19 tanılı ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların d-dimer yüksekliği ile koagülopati gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmış (162). Helms ve arkadaşlarının 150 COVID-19 hastası ile yaptıkları çalışmada; koagülopati gelişimi ile yüksek d-dimer, fibrinojen, PT ve aPTT düzeyleri anlamlı bulunmuş (75). Long ve arkadaşlarının 108 COVID-19 tanılı, yoğun bakım hastası ile yaptıkları çalışmada; yüksek CRP, ferritin, INR ve d-dimer düzeyi ile koagülopati gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamışlar (163). Iba ve arkadaşlarının çalışmasında, COVID-19'da

görülen koagülopatide; yüksek fibrinojen, yüksek d-dimer ve düşük trombosit sayısı saptamışlar (164). Chi ve arkadaşlarının yayımladığı, tromboz ile COVID-19 ilişkisini araştıran 11 kohort çalışmasının meta analizinde; yüksek d-dimer seviyesi ve düşük hemoglobin seviyesi ile tromboz ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptamışlar (165).



6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 812 hastanın %39,9'unda en az bir koagülopati durumu gelişmişti. Koagülopati gelişen hastalarda mortalite oranları, anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Bu bulgu, COVID-19 hastalığının seyrinde koagülopatinin mortaliteye katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Bu da halen tedavi seçenekleri araştırılan COVID-19 hastalığında, antikoagülan tedavinin önemini bize kanıtlamaktadır.

Anormal laboratuvar bulgularının, COVID-19 hastalığının seyrinde koagülopati gelişimi ile ilişkili olduğunu saptadık. Yüksek d-dimer, INR düzeyleri ile düşük trombosit sayısı, hemoglobin ve fibrinojen düzeylerinin koagülopati gelişim oranını istatistiksel olarak arttırdığını saptadık. Hastaların başlangıç laboratuvar değerlendirmelerinin, COVID-19 hastalığının takibinde, hastalarda koagülopati gelişme olasılığı açısından bize fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

Aynı şekilde komorbidite varlığı da entübasyon, mortalite ve de koagülopati gelişimi ile ilişkiliydi. Bu da hastaların ek komorbiditelerinin olmasının, COVID-19'da mortaliteye katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Elde edilen bu veriler, neden bazı hastalarda COVID-19 daha ağır bir hastalık olarak görülmektedir sorusunun cevaplarından en önemlisinin komorbid hastalık olduğunu ortaya koymaktadır.

Takip edilen yoğun bakım hastalarında; entübe olanlarda, entübe olmayanlara göre daha yüksek oranlarda koagülopati durumu geliştiğini saptadık. Bu veri, entübasyonun COVID-19 hastalarında koagülopati için bir predispozan faktör olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda, entübe takip edilen hastalarda koagülopati gelişim oranının yüksek olması; bu hastaların günlük takibinde solunum fonksiyonlarının ve vital bulgularının takibinin yanında, koagülopati açısından da yakın takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. 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. *The lancet*. 2020;395(10223):497–506.
4. Colling ME, Kanthi Y. <? covid19?> COVID–19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471–8.
5. COVID-19: Hypercoagulability - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/search?search=COVID-19:%20Hypercoagulability&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=tr&max=10&index=&autoCompleteTerm=
6. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jan 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/search?search=COVID-19:%20Epidemiology,%20virology,%20and%20prevention&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=en&max=10&index=&autoCompleteTerm=
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536–44.
8. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):760–2.
9. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85–164.
10. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Aug 1;396(10247):313–9.
11. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 21;

12. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69–79.
13. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270–3.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
15. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610120300708#bib0015>
16. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May 1;55(5):105951.
17. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China - The Lancet [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
18. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May 1;109:102433.
19. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020 Apr 1;10(2):102–8.
20. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl.* 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
21. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2021 Dec;26(50).
22. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Dec 31;70(5152):1782–4.
23. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=COVID-19:%20Clinical%20features&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
24. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):655–62.

25. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 7;7:CD013665.
26. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
27. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 9;
28. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020 Jul 13;12(13):12493–503.
29. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2534–43.
30. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430–6.
31. Moore JT, Ricaldi JN, Rose CE, Fuld J, Parise M, Kang GJ, et al. Disparities in Incidence of COVID-19 Among Underrepresented Racial/Ethnic Groups in Counties Identified as Hotspots During June 5-18, 2020 - 22 States, February-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 21;69(33):1122–6.
32. Marquez N, Ward JA, Parish K, Saloner B, Dolovich S. COVID-19 Incidence and Mortality in Federal and State Prisons Compared With the US Population, April 5, 2020, to April 3, 2021. *JAMA*. 2021 Nov 9;326(18):1865–7.
33. 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 Lond Engl*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
34. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934–43.
35. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802–10.
36. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020 Sep;7(9):e671–8.

37. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636–43.
38. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
39. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):656–7.
40. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Dec 6;73(11):e4197–205.
41. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565–74.
42. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson L-M, Lindh M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021 Jan 4;223(1):15–8.
43. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Jul 1;73(1):68–75.
44. Veyer D, Kernéis S, Poulet G, Wack M, Robillard N, Taly V, et al. Highly Sensitive Quantification of Plasma Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Sheds Light on its Potential Clinical Value. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Nov 2;73(9):e2890–7.
45. Hogan CA, Stevens BA, Sahoo MK, Huang C, Garamani N, Gombar S, et al. High Frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and Association With Severe Disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 May 4;72(9):e291–5.
46. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1522–34.
47. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 18;324(7):663–73.
48. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):308–15.

49. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
50. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372–4.
51. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
52. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E72–8.
53. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Internet]. [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
54. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr;2(2):e200152.
55. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6129–38.
56. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol JACR*. 2020 Jun;17(6):701–9.
57. Islam N, Salameh J-P, Leeftang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 26;11:CD013639.
58. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed T-L, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6485–96.
59. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32–40.
60. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463.

61. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E41–5.
62. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul 28;71(15):723–31.
63. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med*. 2020 Sep;59(3):403–8.
64. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, Goldberg E, Bourbon C, Arnaud E, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia*. 2020 Dec;75(12):1620–5.
65. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):849–50.
66. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
67. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2021 Dec 28;116:38–42.
68. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):583–4.
69. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–9.
70. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966.
71. COVID-19: Cardiac manifestations in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cardiac-manifestations-in-adults?search=Cardiac%20manifestations%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

72. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145–7.
73. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest.* 2020 Nov;158(5):2130–5.
74. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):799–801.
75. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089–98.
76. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38.
77. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683–90.
78. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):e60.
79. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;
80. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=COVID-19:%20Neurologic%20complications&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
81. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov;7(11):2221–30.
82. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.
83. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 15;173(6):499–501.
84. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and

- comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233–44.
85. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574–6.
 86. Berzuini A, Bianco C, Paccapelo C, Bertolini F, Gregato G, Cattaneo A, et al. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood*. 2020 Aug 6;136(6):766–8.
 87. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 15;173(12):1027–8.
 88. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 9;69(40):1450–6.
 89. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2126456.
 90. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 3;71(9):2459–68.
 91. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol*. 2020 Jul 23;58(8):e00875-20.
 92. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun;8(6):ofab201.
 93. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16(5):e0251170.
 94. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Duse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020 Jun;63(6):528–34.
 95. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin A-G, Thellier M, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1636–7.
 96. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):132–5.

97. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Dec 6;73(11):e3606–14.
98. Joshi S, Telang R, Tambe M, Havaladar R, Sane M, Shaikh A, et al. Outbreak of Mucormycosis in Coronavirus Disease Patients, Pune, India. *Emerg Infect Dis*. 2022 Jan;28(1):1–8.
99. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Aug;15(4):102146.
100. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020 Jun 29;21(1):163.
101. You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti M-Y-L, Zhang J, Hu F, Chen L, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e150–2.
102. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020 Jun;55(6):2001217.
103. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Sep 7;73(5):e1089–98.
104. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1;5(11):1265–73.
105. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021 Jan 1;6(1):116–8.
106. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603–5.
107. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;27(1):89–95.
108. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2020 May 4;49(1):26.

109. Cho RHW, To ZWH, Yeung ZWC, Tso EYK, Fung KSC, Chau SKY, et al. COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunction. *The Laryngoscope*. 2020 Nov;130(11):2680–5.
110. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2020 Dec;277(12):3519–23.
111. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013–22.
112. Bowles KH, McDonald M, Barrón Y, Kennedy E, O'Connor M, Mikkelsen M. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):316–25.
113. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 Nov;56(5):2003276.
114. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):723–5.
115. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb 1;8(2):130–40.
116. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e210830.
117. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. “Long-COVID”: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):396–8.
118. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2036142.
119. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1525–34.
120. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3245–53.

121. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):559–65.
122. Clinical features of MIS-C - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F128294&topicKey=ID%2F128323&source=see_link
123. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1578–89.
124. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019 Sep 1;181:77–83.
125. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):389–91.
126. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):1609–11.
127. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038–44.
128. Role of Endothelial Cells in Acute and Chronic Thrombosis - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620989/>
129. Liu H, Li J, Xuan C, Ma H. A review on the physiological and pathophysiological role of endothelial glycocalyx. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;34(11):e22571.
130. Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016 Apr 12;24:48.
131. Ding M, Zhang Q, Li Q, Wu T, Huang Y. Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020 Jun;167:105981.
132. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. *Clin Cardiol*. 2020;43(12):1362–7.
133. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasley D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
134. Senchenkova EY, Russell J, Esmon CT, Granger DN. Roles of Coagulation and fibrinolysis in angiotensin II-enhanced microvascular thrombosis. *Microcirc N Y N* 1994. 2014 Jul;21(5):401–7.

135. Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2010 Dec;56(6):1089–95.
136. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364–74.
137. Nadar S, Lip GYH. The prothrombotic state in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *Curr Pharm Des*. 2003;9(21):1715–32.
138. Brown NJ, Vaughan DE. Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med*. 2000;45:419–29.
139. Sun T, Ghosh AK, Eren M, Miyata T, Vaughan DE. PAI-1 contributes to homocysteine-induced cellular senescence. *Cell Signal*. 2019 Dec;64:109394.
140. Lawson CA, Yan SD, Yan SF, Liao H, Zhou YS, Sobel J, et al. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *J Clin Invest*. 1997 Apr 1;99(7):1729–38.
141. Algahtani FH, AlQahtany FS, Al-Shehri A, Abdelgader AM. Features and incidence of thromboembolic disease: A comparative study between high and low altitude dwellers in Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci*. 2020 Jun;27(6):1632–6.
142. Bayrak V, Durukan NŞ, Aydemir FD, Ergun B, Gezer NS, Kutsoylu OÖE, et al. Risk factors associated with mortality in intensive care COVID-19 patients: the importance of chest CT score and intubation timing as risk factors. *Turk J Med Sci*. 2021 Aug 30;51(4):1665–74.
143. Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med*. 2020 Nov 1;46(11):2086–8.
144. House N, Holborn H, Wc L. ICNARC report on COVID-19 in critical care. 2020;26.
145. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep 1;8(9):853–62.
146. Meijs DAM, van Bussel BCT, Stessel B, Mehagnoul-Schipper J, Hana A, Scheeren CIE, et al. Better COVID-19 Intensive Care Unit survival in females, independent of age, disease severity, comorbidities, and treatment. *Sci Rep*. 2022 Jan 14;12(1):734.
147. Pandit RA, Gagana B, Vaity C, Mulakavalupil B, Choudhary JS, Jain V, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2021 Sep;25(9):992–1000.

148. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug 1;35(8):763–73.
149. Ayaz A, Arshad A, Malik H, Ali H, Hussain E, Jamil B. Risk factors for intensive care unit admission and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Acute Crit Care*. 2020 Nov;35(4):249–54.
150. Elhadi M, Alsoufi A, Abusalama A, Alkaseek A, Abdeewi S, Yahya M, et al. Epidemiology, outcomes, and utilization of intensive care unit resources for critically ill COVID-19 patients in Libya: A prospective multi-center cohort study. *PLOS ONE*. 2021 Apr 30;16(4):e0251085.
151. Zhang Z-L, Hou Y-L, Li D-T, Li F-Z. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Oct 1;80(6):441–7.
152. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1116–20.
153. Hayiroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020 Jul 20;66:842–8.
154. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clínica Engl Ed*. 2021 Apr 9;156(7):324–31.
155. Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020 Aug 1;46(8):1651–2.
156. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):E186–8.
157. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9–14.
158. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM, Alonso-Muñoz J, Del Toro-Cervera J, di Natale M, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:113–5.
159. Stoneham SM, Milne KM, Nuttall E, Frew GH, Sturrock BR, Sivaloganathan H, et al. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study. *Clin Med*. 2020 Jul;20(4):e76–81.

160. Jenner WJ, Kanji R, Mirsadraee S, Gue YX, Price S, Prasad S, et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr 1;51(3):595–607.
161. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality*. *Crit Care Med*. 2018 May 1;46(5):736–42.
162. Daughety MM, Morgan A, Frost E, Kao C, Hwang J, Tobin R, et al. COVID-19 associated coagulopathy: Thrombosis, hemorrhage and mortality rates with an escalated-dose thromboprophylaxis strategy. *Thromb Res*. 2020 Dec 1;196:483–5.
163. Long X, Zhang Z, Zou W, Ling J, Li D, Jing L, et al. Coagulopathy of Patients with COVID-19 is Associated with Infectious and Inflammatory Markers. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020 Oct 7;13:1965–75.
164. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360.
165. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Aug;9(8):2489.

