

COVID-19 Yoğun Bakım Hastalarında Tromboembolik Olay Sıklığı ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Skorunun Prediktif Değeri: Retrospektif Analiz

Frequency of Thromboembolic Events and Predictive Value of International Society for Thrombosis and Hemostasis Disseminated Intravascular Coagulation Score in COVID-19 Intensive Care Patients: Retrospective Analysis

 Fatma ÖZKAN SİPAHİOĞLU^a,  Eda MACİT AYDIN^a,  Jülide ERGİL^a

^aAnkara Etlik Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] hastalarında, hastalığın ciddiyetini belirleme ve sonucu tahmin etmede yardımcı olarak sepsis ilişkili koagülopati, Ardışık Organ Yetmezliği Skoru ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği [International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)] yaygın damar içi pıhtılaşma [disseminated intravascular coagulation (DIC)] skoru gibi klinik skorlama sistemleri, kullanılabilir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarında tromboembolik olay geçirme riskini belirlemek ve ISTH DIC skorlama sisteminin bu konudaki yararlılığını araştırmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Anesteziyoloji kliniği 3. düzey COVID-19 yoğun bakımlarında 1 Temmuz 2020-1 Ocak 2022 tarihleri arasında yatan tüm hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ve sağkalımları kaydedildi. Hastalar tromboembolik olay gelişen (tromboz grubu) ve gelişmeyen hastalar (kontrol grubu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. **Bulgular:** Çalışmaya toplamda 1172 hasta dâhil edildi. Tromboembolik olay gelişen 136 hasta vardı. En sık görülen tromboembolik olay akut koroner sendromdu. Tromboz grubunda mortalite oranı daha yüksekti ($p=0,012$). ISTH DIC skoru hastaların büyük çoğunluğunda 2-5 puan arasındaydı ve gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p=0,160$). **Sonuç:** COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda tromboembolik olay görülme insidansı yüksektir ve mortalite üzerinde etkilidir. ISTH DIC skoru, yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında tromboembolik olay gelişimini öngörmeye yeterli görünmemektedir.

ABSTRACT Objective: Clinical scoring systems such as the sepsis-associated coagulopathy, Sequential Organ Failure Score, and International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) disseminated intravascular coagulation (DIC) score can be used to assist in determining the severity of the disease and predicting outcomes in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). In this study, we aimed to determine the risk of thromboembolic events in patients with COVID-19 in the intensive care unit (ICU) and the usefulness of the ISTH DIC scoring system in this regard. **Material and Methods:** All patient data in the 3rd-level COVID-19 anesthesia ICUs between July 1, 2020 and January 1, 2022 were extracted. Patients' demographic, clinical, laboratory and outcome data with length of stay in the hospital and ICU were recorded. The patients were divided into two groups those who developed thromboembolic events (thrombosis group) and those who did not (control group). **Results:** A total of 1172 patients were enrolled in this study. There were 136 patients who had thromboembolic events. The most common thromboembolic event was acute coronary syndrome. The mortality rate was higher in the thrombosis group ($p=0.012$). The ISTH DIC score was between 2-5 points in the majority of patients, and there was no difference between the groups ($p=0.160$). **Conclusion:** The incidence of thromboembolic events in patients with COVID-19 in the ICU is high and effective in mortality. The ISTH DIC score does not seem sufficient to predict the development of thromboembolic events in COVID-19 patients in the ICU.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; tromboembolizm; tromboz; yaygın damar içi pıhtılaşma

Keywords: COVID-19; thromboembolism; thrombosis; disseminated intravascular coagulation

Correspondence: Fatma ÖZKAN SİPAHİOĞLU

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: ftmozkan_uzmdr@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation.

Received: 01 Mar 2023

Received in revised form: 12 Jun 2023

Accepted: 23 Jun 2023

Available online: 10 Jul 2023

2146-894X / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], bir koronavirüs türünün [şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 “SARS-CoV-2”)] neden olduğu sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu enfeksiyon, daha önce görülen SARS ve Orta Doğu solunum sendromu enfeksiyonları ile bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonu, sitokin fırtınası ve aşırı oksidatif stres oluşumu gibi benzer patolojiler içermektedir.^{1,2} Bunların akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok, çoklu organ yetersizliği [multiple organ dysfunction syndrome (MODS)] ve hatta ölüme neden olan ortak patofizyolojik mekanizmalar olabileceği düşünülmektedir.³⁻⁶

Oluşan aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve yaygın damar içi pıhtılaşma [disseminated intravascular coagulation (DIC)] hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olaylara zemin hazırlar.⁷⁻¹⁰ COVID-19 ilişkili koagülopati [COVID-19-associated coagulopathy (CAC)] akciğer, beyin, kalp ve ekstremiteler dâhil birçok organı etkileyebilmektedir. Derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), DIC, miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasküler olaylar (SVO) COVID-19 hastalarında en sık görülen tromboembolik komplikasyonlardandır. Yoğun bakımda yatan hastalara uygun antikoagülasyon profilaksisi verilmesine rağmen özellikle kritik hastalığı olan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda venöz tromboembolik olay görülme sıklığının %25-30 olduğu tahmin edilmektedir.¹¹

Mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinen tromboembolik komplikasyonların erken dönemde belirlenebilmesi veya tromboembolik komplikasyon gelişebilecek riskli grubun öngörülebilmesi önem taşımaktadır.¹² Bu konuda kesinleşmiş bir skorlama sistemi bulunmamakla birlikte, sepsis ilişkili koagülopati [sepsis-induced coagulopathy (SIC)], Ardışık Organ Yetmezliği Skoru ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği [International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)] DIC skoru gibi klinik skorlama sistemleri, COVID-19 hastalarında hastalığın ciddiyetini belirleme ve sonucu tahmin etmede yardımcı olarak kullanılabilir. ¹³⁻¹⁵ ISTH DIC skorlama sistemine göre DIC skoru 5 puan ve üzeri olan hastalar DIC ile uyumlu kabul edilmektedir. Ancak COVID-19 hastalarının benzersiz hemo-

statik özelliği, DIC, SIC veya hemofagositik sendrom gibi bazı hastalıklarla ortak özellikler taşısa da hiçbiri ile tam olarak örtüşmemektedir. Bu nedenle COVID-19’a bağlı gelişen koagülopatiye “CAC” tanımlaması yapılmıştır. CAC’ın karakteristik özellikleri: yüksek d-dimer ve fibrinojen düzeyi, ciddi trombositopeni, uzun pıhtılaşma süreleri ve kanamaya göre daha sık gözlenen tromboembolik komplikasyonlardır.¹⁶ CAC ile ilgili alatta yatan patofizyoloji henüz tam olarak anlaşılamamıştır. COVID-19 pandemisi ve ileride gelişebilecek benzer enfeksiyonların etkilerin anlaşılmasında yol gösterici olması açısından bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında tromboembolik olay geçirme riskini belirlemek ve ISTH DIC skorlama sisteminin bu konudaki yararlılığını araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmanın etik kurul onayı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan (24 Ocak 2022, no: 129/12) alındıktan sonra, 1 Haziran 2020-1 Ocak 2022 tarihleri arasında yapılması planlandı. Planlanan dönemde anesteziyoloji kliniği 3. düzey COVID-19 yoğun bakımlarında yatan tüm hasta dosyaları hastane veri tabanı aracılığı ile retrospektif olarak tarandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Hastalar tromboembolik olay (PE, DVT, SVO, MI veya arter-ven trombozu) gelişen (tromboz grubu) ve gelişmeyen hastalar (kontrol grubu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma kabuldeki laboratuvar bulguları, APACHE II ve ISTH DIC skorları, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ve sağkalımları kaydedildi. Tromboz grubu hastalarının solunum desteği gereksinimi, komorbiditeleri, sigara öyküsü ve COVID-19 aşısı (en az 1 kez uygulanmış) durumları ayrıca kaydedildi. Tromboembolik olaydan şüphelenilmiş ancak tanısı görüntüleme yöntemleriyle desteklenememiş, kesin tanı konulamamış hastalar bu gruba dâhil edilmedi.

ISTH DIC tanısı için trombosit sayısı, protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran, fib-

TABLO 1: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği DIC skoru.

Test	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
INR veya PT uzaması	INR≤1,3 <3 saniye	INR 1,3-1,7 3-6 saniye	INR > 1,7 >6 saniye	
Fibrinojen	> 100 mg/dl	< 100 mg/dl		
D-dimer	<400n g/ml		400-4000n g/ml	>4000n g/ml
Trombosit sayısı	>100.000/ml	50.000-100.000/ml	<50.000/ml	

≥5 puan ve üzeri: DIC açısından anlamlı; <5 puan: DIC değil ama 1-2 gün içinde skorlama tekrar yapılmalı.
DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; PT: Protrombin zamanı.

rinojen seviyesi ve d-dimer sonuçlarına bağlı olarak puanlama yapılan basit bir skorlama sistemi oluşturmuştur. Bu skorlamaya göre 5 puan ve üzeri DIC açısından anlamlı kabul edilmektedir (Tablo 1). Çalışmada hastalar ISTH DIC skorlaması <2 puan, 2-5 puan arası ve ≥5 puan olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics (version 22.0, Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları one-sample Kolmogorov-Smirnov testi ve grafiksel yöntemlerle incelendi. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde, numerik değişkenler normal dağılımlarına uygun olarak ortalama±standart sapma veya medyan, minimum-maksimum veya çeyrekler arası aralık [interquartile range (IQR)] olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım varsayımını sağlamadığından medyan (IQR) istatistikleri ile özetlendi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı.

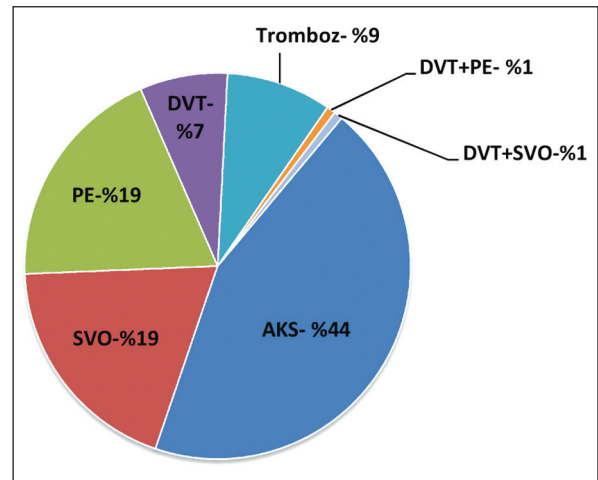
BULGULAR

COVID-19 yoğun bakımlarında tedavi gören toplam 1318 hasta dosyasına ulaşıldı. Yoğun bakımlar arası eşleşen ve verilerine tam olarak ulaşılamayan dosyalar çıkarıldı, geriye kalan 1172 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Tromboembolik olay gelişen 136 hasta (%11,6) tespit edildi. Bir hastada DVT ile birlikte PE, başka bir hastada da DVT ile birlikte SVO birlikteliği mevcuttu. Buna göre toplamda tanısı kesinleşmiş 138

tromboembolik olay kaydedildi. En sık görülen tromboembolik olay %43,5 oranıyla akut koroner sendromdu. İkinci sıklıkta SVO ve PE yer aldı. DVT ve arter trombozu da görülen diğer tromboembolik olaylardı (Şekil 1).

Tablo 2’de tromboembolik olay geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların yaş, cinsiyet, APACHE II skor, ISTH DIC skor, koagülasyon parametreleri, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırılması sunulmuştur. Tromboz grubunda mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,012$). ISTH DIC skoru ve koagülasyon parametrelerinin 2 grupta benzer olduğu görüldü. Tromboz grubunda %92,6 ve kontrol grubunda %94,2 olmak üzere hastaların çoğunluğunun ISTH DIC skoru 2-5 puan arasındaydı. Tromboz grubunda 5 hastada, kontrol grubunda ise 15 hastada ISTH DIC skoru 5 puan ve üzeriydi.

**ŞEKİL 1:** Tromboembolik olaylar.

DVT: Derin ven trombozu; PE: Pulmoner emboli; SVO: Serebrovasküler olay.

TABLO 2: Gruplar arası karşılaştırma.

Grup	Tromboz (n=136)	Kontrol (n=1.036)	p değeri
Yaş [yıl, medyan (minimum-maksimum)]	72 (42-96)	69 (27-96)	0,212
Erkek cinsiyet (n,%)	68 (50)	498 (48)	0,455
APACHE II [medyan (minimum-maksimum)]	19 (7-36)	16 (6-38)	0,320
Koagülasyon parametreleri (medyan-IQR)			
• PT (sn)	10,20 (1,69)	9,87 (1,73)	0,253
• APTT (sn)	33,90 (10,10)	36,10 (10,15)	0,083
• INR	1,12 (0,18)	1,10 (0,18)	0,256
• Trombosit ($\times 10^9/\text{mL}$)	224,50 (116)	200,50 (118)	0,070
• D-dimer (mcg/mL)	1,57 (2,11)	1,86 (2,59)	0,072
• Fibrinojen (mg/dL)	566,50 (216)	519 (272,8)	0,064
ISTH DIC skor grup (n,%)			
• <2	5 (3,7)	45 (4,3)	
• 2-5	126 (92,6)	976 (94,2)	0,160
• ≥ 5	5 (3,7)	15 (1,4)	
Mortalite (n,%)	82 (60,3)	506 (48,8)	0,012
Yoğun bakımda yatış süresi [gün, medyan (minimum-maksimum)]	10 (1-57)	9 (1-49)	0,196
Hastanede yatış süresi [gün, medyan (minimum-maksimum)]	14 (2-90)	15 (2-120)	0,504

IQR: Çeyrekler arası aralık; PT: Protrombin zamanı; APTT: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; ISTH DIC: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği-Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma.

Tromboz grubunun yaş ortancası 72 olup, hastaların %91’inde komorbidite mevcuttu. En yaygın görülen ek hastalık hipertansiyon ve diyabetti. Tromboz grubunun ayrıntılı demografik ve klinik özellikleri Tablo 3’te verilmiştir. Bu grubun %60,3’ü yaşamını yitirmişti ve sağkalanlar ile aralarında sigara kullanımı, COVID-19 aşı durumu ve ISTH DIC skoru açısından fark bulunmadı. Ayrıca cinsiyet ve ileri yaş (≥ 65) da mortalitede etkili değildi ($p>0,05$). Yoğun bakıma kabulde mevcut olan veya yattığı süre boyunca MODS gelişen 46 hastadan (%34) 14’ü taburcu olurken, 32’si hayatını kaybetti. Ancak MODS varlığının mortalite üzerine etkisi saptanmadı ($p>0,05$). Mortal seyreden hastalarda oksijen desteği ihtiyacının daha fazla olduğu ($p<0,001$), yoğun bakım ve hastanede yatış sürelerinin ise daha kısa olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,18$, $p<0,001$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Sonuçlarımız COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda tromboembolik olay görülme insidansının yüksek olduğunu ve en sık görülen tromboembolik olayın akut koroner

sendrom olduğunu gösterdi. Tromboembolik olay geçiren hastalarda mortalite daha yüksekti. ISTH DIC skorunun tromboembolik olay gelişimini öngörmeye yeterli olmadığı görüldü.

Yoğun bakıma kabul edilen COVID-19 hastalarında tromboembolik olay görülme sıklığı %16-69 arasında bildirilmektedir.¹⁷⁻²⁰ Llitjos ve ark. bildirdikleri yüksek insidansı (%69) rutin uyguladıkları ultrasonografik venöz tromboemboli taramalarına bağlamışlardır.¹⁹ Klok ve ark. venöz ve arteriyel tromboz oranlarının yeterli tromboprofilaksiye rağmen %31 olduğunu bildirirken, 388 hastanın dâhil edildiği bir başka çalışmada genel insidans %25, venöz tromboembolik olay oranı %16,7 olarak raporlanmıştır.²¹ Aynı çalışmada iskemik SVO %6,3 iken akut koroner sendrom oranı %2,1 bulunmuştur.²² Çalışmamızda tromboembolik olay insidansı literatüre kıyasla daha düşük bulunmuştur. COVID-19 yoğun bakımlarının sıkı izolasyon şartları, görüntüleme yöntemlerinin hastaların hemodinamik bozukluk, yüksek oksijen gereksinimleri gibi nedenlerle yeterli uygulanamaması ve kesin tanısı konulamayan tromboembolik olayların çalışmaya dâhil edilmemesi

TABLO 3: Tromboembolik olay görülen hastaların klinik özellikleri.

Yaş [yıl, medyan (minimum-maksimum)]	72 (42-96)
Erkek cinsiyet (n, %)	68 (50)
Komorbidite (n, %)	124 (91,2)
• Hipertansiyon	97 (71,3)
• Diyabet	70 (51,5)
• Koroner arter hastalığı	48 (35,3)
• Kalp yetersizliği	33 (24,3)
• KOAH	30 (22,1)
• Kronik böbrek hastalığı	25 (18,4)
• SVO	20 (14,7)
• Malignite	16 (11,8)
• Atriyal fibrilasyon	15 (11)
• Kronik böbrek yetersizliği	7 (5,1)
APACHE II [medyan (minimum-maksimum)]	19 (7-36)
Çoklu organ yetersizliği varlığı (n, %)	46 (33,8)
COVID-19 aşı durumu* (n, %)	47 (34,6)
Sigara durumu (n, %)	
• İçiyor	21 (15,4)
• İçmiyor	87 (64)
• Bırakmış	28 (20,6)
Oksijen desteği (n, %)	
• Basit oksijen maskesi	45 (33,1)
• NİMV	79 (58,1)
• İMV	12 (8,8)
Yoğun bakımda yatış süresi (gün, medyan, minimum, maksimum)	10 (1-57)
Hastanede yatış süresi (gün, medyan, minimum, maksimum)	14 (2-90)

*En az bir kez COVID-19 aşısı yapılmış; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SVO: Serebrovasküler olay; NİMV: Noninvasif mekanik ventilatör; İMV: İnvaziv mekanik ventilatör.

insidansın daha düşük bulunmasında etkili olduğu kanaatindeyiz.

Literatürde DVT ve PE COVID-19'da en sık görülen tromboembolik komplikasyonlar olarak bildirilirken, çalışmamızda akut koroner sendrom ilk sırada yer aldı.²¹ COVID-19'da PE gelişen bir hastada henüz ekokardiyografik değişiklikler oluşmadan, sağ ventrikülde oluşan yük ve dilatasyonun troponin yüksekliği, kardiyojenik şok ve ani ölüme neden olabileceği düşünülmektedir.¹² Yoğun bakımımızda rutin DVT taraması yapılmaması ve gelişen ani ölümler DVT ve PE tanısını koymada engel oluşturmuş olabilir.

COVID-19'lu hastalarda bağışıklık sisteminin aşırı aktive olmasıyla sitokin fırtınası denilen ciddi

bir inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Buna bağlı gelişen koagülasyon sisteminin aktivasyonu trombosit agregasyonunu teşvik eder, tromboz ve DIC tablosuna zemin hazırlanır. Dolayısıyla CAC, DIC gelişiminde dinamik bir değişim süreci gösteren erken bir belirtidir.¹³ Yüz seksen üç hastanın retrospektif analiz edildiği bir çalışmada, ölen 21 hastadan %71,4'ünün, yaşayan hastalardan ise sadece %0,6'sının ISTH DIC kriterlerini karşıladığı (DIC \geq 5) görülmüş. Bu nedenle DIC'in COVID-19'da yaygın ölüm nedenlerinden olduğunu ve prognoz değerlendirmede önemli olabileceği belirtilmiştir.²³ Luan ve ark. ISTH skoru \geq 2 olan hastaların taburculuk oranlarının daha düşük, yoğun bakıma yatış ve mekanik ventilasyon uygulanma oranlarının ise 4-5 kat daha fazla olduğunu göstermişler ve kritik COVID-19 hastasını erken dönemde belirlemede bu skorlama sisteminin kullanılabilirliğini bildirmişlerdir.¹³ Benzer şekilde bir başka retrospektif analizde ise DIC ve SIC skorlarının kritik hastayı belirleme, PE gelişimi ve mortaliteyi öngörmeye yararlı olabileceği raporlanmıştır.¹⁵

Yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında tromboembolik komplikasyon riski yüksek hastaları belirlemede, bu skorlama sistemlerinin kullanılabilirliğini araştırdığımız çalışmamızda; hastalarımızın büyük çoğunluğunun ISTH DIC skoru 2-5 puan arasında idi. Ancak toplamda sadece 20 hastada ISTH DIC skorunun 5 puan ve üzerinde olması ve gruplar arasında ISTH DIC skoru açısından farklılık gözlenmemesi, ISTH DIC skorunun tromboembolik olay geçirme riskini öngörmeye yeri olmadığını gösterdi.

Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, ISTH DIC skoru ile herhangi bir komplikasyon arasında ilişki bulunamadı. Şüpheli DIC hastasının tespitinde ISTH DIC skorlamasının takip edilmesi ve tekrarlanması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, hastaların yoğun bakıma kabul verileri ile tek bir skorlama yapılmasının bu konuyu olumsuz etkilemiş olabileceği düşünüldü.

COVID-19'a bağlı genel hastane mortalitesi %15-20 arasında seyretmektedir ancak yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda bu oran %40'a kadar yükselebilmektedir. Kırk yaşından küçük hastalarda mor-

TABLO 4: Tromboembolik olay geçiren hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler.

Grup	Yaşayan (n=54)	Yaşamayan (n=82)	p değeri
İleri yaş (n, %)			
• <65 yaş	15 (11,0)	24 (17,6)	0,851
• ≥65 yaş	39 (28,7)	58 (42,6)	
Cinsiyet (n, %)			
• Kadın	30 (22,1)	38 (27,9)	0,293
• Erkek	24 (17,6)	44 (32,4)	
COVID-19 aşısı* (n, %)			
• Var	20 (14,7)	27 (19,9)	0,622
• Yok	34 (25)	55 (40,4)	
Sigara (n, %)			
• İçiyor	9 (6,6)	12 (8,8)	0,868
• İçmüyor	35 (25,7)	52 (38,2)	
• Bırakmış	10 (7,4)	18 (13,2)	
ISTH DIC skor grup (n, %)			
• <2	3 (2,2)	2 (1,5)	0,123
• 2-5	51 (37,5)	75 (55,1)	
• ≥5	0	5 (3,7)	
Çoklu organ yetersizliği (n, %)			
• Var	14 (10,3)	32 (23,5)	0,114
• Yok	40 (29,4)	50 (36,8)	
Oksijen desteği (n, %)			
• Basit oksijen maskesi	27 (19,9)	18 (13,2)	<0,001
• NİMV	26 (19,1)	53 (39,0)	
• İMV	1 (0,7)	11 (8,1)	
Yoğun bakımda yatış süresi (medyan, IQR)	11,50 (14)	8,00 (11)	0,018
Hastanede yatış süresi (medyan, IQR)	19,50 (26)	12,50 (12)	<0,001

En az 1 kez COVID-19 aşısı yapılmış; ISTH-DIC: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği-Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma; NİMV: Noninvasif mekanik ventilatör; İMV: İnvaziv mekanik ventilatör; IQR: Çeyrekler arası aralık.

talite %5'den az iken, ileri yaş varlığında bu oran %60'lara kadar ulaşmaktadır.^{20-22,24} Bununla birlikte pandemi sırasında hayatını kaybeden tüm insanlara COVID-19 testi uygulanamadığından gerçek ölüm sayılarının çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Nitekim COVID-19 yoğun bakıma kabul edilen hastalarımızda genel mortalite oranının %50 ile oldukça yüksek olduğu görüldü. Tromboembolik komplikasyon gelişen hastalarda bu oran %60'a kadar yükselmişti. Yüksek mortalite oranında hastaların büyük kısmının birden çok komorbiditeye sahip, ileri yaşlı hastalardan oluşmasının katkısı olduğu düşünüldü. COVID-19'da solunum yetersizliğinden sonra en yaygın ölüm nedenleri arasında tromboz, DIC ve çoklu organ yetersizliği yer almaktadır.²⁵ Literatürle benzer şekilde tromboembolik komplikas-

yonların kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve mortaliteyi artırdığını gördük.²³

COVID-19 hastalarının klinik özelliklerinin belirlemek amacıyla araştırmalar yapılmış olsa da net bir profil çizilememiştir. Ancak genel olarak yoğun bakım ihtiyacı olan kritik hastaların 40-65 yaşları arasında, komorbiditeleri olan, daha çok erkek cinsiyette hastalar olduğu, büyük çoğunluğunda D-dimer ve fibrinojen yıkım ürünleri düzeylerinin artmış olduğu ve hastanede yatış sürelerinin ortalama 13-16 gün olduğu raporlanmıştır.^{8,15,21} Hastalarımızın genel olarak klinik özellikleri literatürle benzer özellikler taşımakla beraber %52'si kadındı. Ayrıca tromboembolik olay geçiren hastalar ile geçirmeyen hastalar benzer klinik özelliklere sahipti.

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli oluşu, uzun dönem sonuçların takip edilememesi kısıtlayıcı faktörlerdendi. Ayrıca hayatını kaybeden hastalara otopsi yapılabilseydi mortalite nedenleri ve tromboembolik olay insidansı daha net şekilde ortaya konabilirdi. Ancak çalışmamızın diğer çalışmalara göre oldukça geniş hasta popülasyonuna sahip olması güçlü özelliklerindedir.

SONUÇ

COVID-19 hastalarında tromboembolik olay görülme insidansı yüksektir ve mortaliteyi artırır. ISTH DIC skorunun yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında tromboembolik olay gelişimini öngörmede yeterli olmadığı düşünüldü.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Fatma Özkan Sipahioğlu, Eda Macit Aydın, Jülide Ergil; **Tasarım:** Fatma Özkan Sipahioğlu, Eda Macit Aydın, Jülide Ergil; **Denetleme/Danışmanlık:** Jülide Ergil; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Fatma Özkan Sipahioğlu, Eda Macit Aydın; **Analiz ve/veya Yorum:** Fatma Özkan Sipahioğlu, Eda Macit Aydın; **Kaynak Taraması:** Fatma Özkan Sipahioğlu; **Makalenin Yazımı:** Fatma Özkan Sipahioğlu, Eda Macit Aydın; **Eleştirel İnceleme:** Jülide Ergil; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Fatma Özkan Sipahioğlu, Eda Macit Aydın; **Malzemeler:** Fatma Özkan Sipahioğlu, Eda Macit Aydın.

KAYNAKLAR

1. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:129-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res*. 2017;137:82-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Che XY, Di B, Zhao GP, Wang YD, Qiu LW, Hao W, et al. A patient with asymptomatic severe acute respiratory syndrome (SARS) and antigenemia from the 2003-2004 community outbreak of SARS in Guangzhou, China. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):e1-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):660-94. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. [PubMed] [PMC]
9. 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;323(11):1061-9. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(11):1113. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038. [Crossref] [PubMed]
11. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(3):143-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1578-89. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Luan YY, Liu Y, Liu XY, Yu BJ, Chen RL, Peng M, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated coagulopathy and its impact on outcomes in Shenzhen, China: A retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2020;195:62-68. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Pluta J, Pihowicz A, Horban A, Trzebicki J. DIC, SIC or CAC - the haemostatic profile in COVID-19 patients hospitalised in the intensive care unit: a single-centre retrospective analysis. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021;53(2):108-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Kapoor M, Panda PK, Saini LK, Bahurupi Y. Disseminated intravascular coagulation score and sepsis-induced coagulopathy score in prediction of COVID-19 severity: a retrospective analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(12):1357-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98. [Crossref] [PubMed] [PMC]

18. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Naqvi IH, Alam MT, Rehan M, Mahmood K, Aurangzeb M, Talib A. COVID-19-associated coagulopathy and thromboembolism: determination of their patterns and risk factors as predictors of mortality among severe COVID-19 patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(1):77-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]