



## KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID-19) İLE İLİŞKİLİ KOAGÜLOPATİ

### COVID-19 Related Coagulopathy

Seval AKPINAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, TÜRKİYE.

#### Öz

2019 yılı sonunda Çin'in Wuhan eyaletinde "ağır akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak adlandırılan, zoonotik kaynaklı yeni bir koronavirus ortaya çıkmıştır. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırılan infeksiyon Dünya Sağlık Örgütü tarafından global bir pandemi olarak tanımlanmıştır. COVID-19; endotel hasarı, staz ve dolaşan protrombotik faktörlerin artmış düzeylerinin sonucu olan pıhtılaşmanın arttığı bir durumdur. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda profilaktik antikoagülan tedaviye rağmen venöz tromboemboli riski artmıştır. Bu derlemede, COVID-19 ilişkili koagülopatinin patofizyolojisine, koagülasyon parametrelerine, değerlendirme ve yaklaşımına ilişkin güncel verileri özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, tromboembolizm, tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma.

#### Abstract

A novel coronavirus of zoonotic origin named "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" emerged at the end of 2019, in Wuhan province of China. The infection called COVID-19 was declared by World Health Organization a global pandemic. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is frequently associated with a hypercoagulable state as a result of endothelial injury, stasis and increased levels of circulating protrombotic factors. Especially patients in intensive care units have an increased risk for venous thromboembolism despite prophylactic anticoagulant treatment. In this review, we summarized current data regarding pathophysiology, coagulation parameters, evaluation and management of COVID-19 associated coagulopathy.

**Keywords:** COVID-19, thromboembolism, thrombosis, intravascular coagulation.

#### GİRİŞ

2019 yılının sonlarında Çin'de etiyolojisi bilinmeyen viral pnömoni olgularının boğaz sürüntü örneklerinde yeni tip koronavirus tespit edildi. Ağır akut solunum sendromuna (severe acute respiratory syndrome; SARS) yol açan koronavirüslere benzerliği nedeniyle yeni saptanan virüs SARS-CoV-2 adını alırken, neden olduğu hastalık koronavirus-2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı. Tüm dünyada hızlı bir yayılım gösteren COVID-19 hastalığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak tanımlandı. 18 Temmuz 2020 itibarı ile tüm dünyada 14.007.791 olgu görülmüş ve bu süreçte COVID-19 ilişkili 597.105 ölüm meydana gelmiştir<sup>1</sup>. Vakaların yaklaşık %80'i hastalığı hafif şekilde geçirmektedir<sup>2</sup>. Ancak yaşlılarda, malign hastalığı olanlarda ve Diyabetes Mellitus,

hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, obezite gibi kronik hastalığı bulunanlarda COVID-19 ilişkili mortalite ve morbidite artmaktadır. Hastalarda değişen derecelerde solunum yetersizliği, kardiyovasküler komplikasyonlar, sekonder enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar, inflamatuvar komplikasyonlar gelişebilmektedir<sup>2-4</sup>.

Bu makalede, COVID-19'un sık görülen komplikasyonlarından ve hastalıkla ilişkili mortalitenin önde gelen sebeplerinden olan olan koagülopatinin patofizyolojisine ve yönetimine ilişkin güncel verileri özetlenmiştir.

#### Covid-19 ilişkili koagülopatinin patofizyolojisi

COVID-19 seyri sırasında tromboz riskinin yükseldiğini gösteren çalışmaların sayısı

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Seval AKPINAR

**Adres:** Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ/TÜRKİYE

**E-posta:** seakpinar@nku.edu.tr

#### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 21.07.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 10.09.2020

artmaktadır. COVID-19'lu hastalarda hiperkoagülabilitenin nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, Virchow tarafından tanımlanan temel süreçlerin etkili olduğu kabul edilmektedir. Endotel hücrelerinin virüs ile doğrudan invazyonu, başta IL-6 olmak üzere sistemik enflamatuvar yanıtı neden olan sitokinler ve hastaların takip süreçlerinde sıkça kullanılan intravasküler kateterler endotel hasarının temel belirleyicileridir<sup>5</sup>. Yüksek faktör VIII ve fibrinojen düzeyleri, protrombotik mikropartiküller, nötrofil hücre dışı tuzakları ve hiperviskozite, hiperkoagülabiliteye neden olurken; COVID-19 hastalığından bağımsız olarak hastaların özellikle yoğun bakım yatışı nedeniyle immobilizasyonu da vasküler stazi arttırmaktadır<sup>5-7</sup>. COVID-19 seyriinde D-dimer düzeylerinin aşırı artışı dikkat çekicidir ve kötü prognozla ilişkilidir. Yukarıda tanımlanan venöz-arteriyel tromboemboli riskini arttıran hiperkoagülabl durum, COVID-19 ilişkili koagülopati olarak adlandırılmaktadır. Fibrinojen ve D-dimer düzeylerinde belirgin artış gözlenirken PT (protrombin zamanı) ve aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) normal veya hafif uzamıştır. Trombosit sayısı ise normal veya yüksektir. Hastaların büyük çoğunluğunda tromboelastografi ile fibrin jenerasyonunun artışı yansıtan pıhtı oluşma zamanı kısalmıştır. Artmış pıhtı gücünü yansıtan maksimum amplitüd uzamış olup, fibrinolizde azalmaya işaret eden 30. dakikada pıhtı erimesi (LY 30) azalmıştır<sup>8</sup>.

Çin'in Wuhan Bölgesinden bildirilen ilk olgu serilerinde trombositopeni ile belirgin PT ve aPTT uzaması pandeminin başlangıcında hasta başvurularındaki ve/veya tedavide gecikme ile ilişkili olabilir. COVID-19 ilişkili koagülopati fibrinojen ve faktör VIII düzeylerinin yüksek olması ve genellikle trombositopeni izlenmemesi tabloyu dekompanse yaygın damar içi

pihtılaşmadan (YDP) ayırmaktadır. Olguların çoğunda kanamadan daha çok trombozun belirgin olması COVID-19 ilişkili koagülopatinin daha çok kompanse YDP ile benzerliğine işaret etmektedir. COVID-19 tanılı hastaların otopsi incelemelerinin yapıldığı toplam 33 hastanın değerlendirildiği iki ayrı seride yaklaşık %58 oranında derin ven trombozu (DVT), akciğer histolojik incelemesi yapılan olgularınise %42-45'inde pulmoner tromboz saptanmıştır<sup>9-12</sup>. Bu bulgular COVID-19 hastalarında hiperkoagülopatinin mortalite üzerine anlamlı katkısı olduğuna işaret etmektedir. Öte yandan hastaların çoğunluğunun erkek, ileri yaşta, obez olması ve ciddi kronik hastalıklarının bulunması, Virchow's triadına uygun olarak venöz tromboemboli gelişiminin multifaktöriyel bir süreç olduğunu göstermektedir.

### **Covid-19 ilişkili koagülopati sıklığı**

Yoğun bakımda yatmakta olan COVID-19 hastalarında %25-43 oranında venöz tromboemboli derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil), %14-20 oranında pulmoner emboli saptanmıştır<sup>13-15</sup>. Öte yandan bilateral bacak doppler ultrasonografi (USG) yöntemiyle rutin surveyans yapılan çalışmalarda COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan hastalarda bu oran %65-69 düzeyine yükselmektedir<sup>16-17</sup>. Yoğun bakım üniteleri dışında hastanede yatan 314 ve 124 COVID-19'lu hastanın değerlendirildiği iki ayrı çalışmada sırası ile %6,4 ve %3 oranında VTE geliştiği bildirilmiştir<sup>14,18</sup>. Bir başka çalışmada ise COVID-19 tanısıyla 48 saatten fazla yoğun bakım ünitesi dışında yatan, hemen tümü (%98.5) profilaktik antikoagülan tedavi alan ve taburculuk sırasında ekstremitte Doppler USG yapılan 71 hastada %21 oranında DVT saptanması, çoğu olguda VTE kliniğinin asemptomatik seyrettiğini düşündürmektedir<sup>19</sup>.

COVID-19 zemininde arteriyel trombozlara da rastlanmaktadır. Tek merkezden yapılan bir bildirimde 50 yaş üzerindeki hastalarda iki haftalık dönemde beş akut iskemik inme rapor edilmiştir. Pandemi öncesi dönemde ise aynı yaş grubunda iki haftalık periyotlarda ortalama 0.7 olguda akut iskemik inme görülmüştür<sup>20</sup>. 3 aylık süreçte COVID-19 ilişkili akut ekstremitte iskemisi saptanan 20 olgunun değerlendirildiği başka bir tek merkezli çalışmada ise, pandemi öncesi dönemde olgu sıklığı %2 iken, pandemi sürecinde bu oranın %16'ya yükseldiği bildirilmiştir<sup>21</sup>.

### Değerlendirme

COVID-19 ilişkili koagülopati şüphesi olan hastalara yaklaşım ile ilgili veriler sınırlıdır. Bununla birlikte bu aşamada Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH), Amerikan Hematoloji Derneği (American Society of Hematology; ASH) ve Amerikan Kardiyoloji Derneği (American College of Cardiology; ACC) önerileri doğrultusunda hareket edilmesi akılcı olacaktır<sup>22-24</sup>.

COVID-19 tanısıyla hastanede yatmakta olan hastalarda tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer değerlendirilmelidir. Bu testlerin izlem sıklığına hastanın klinik durumu temelinde karar verilmelidir. Kanıta dayalı verilerin henüz yetersiz olması nedeniyle merkezlerin kendi protokollerini oluşturması ya da yerel sağlık otoritelerinin önerileri doğrultusunda hareket etmesi kabul görmektedir. 14 Nisan 2020'de yayınlanan ve 1 Haziran 2020'de güncellenen T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, COVID-19 tanısı alan erişkin hastalarda koagülopati izleminin (trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen, D-Dimer düzeyi) en fazla iki gün ara ile yapılmasını önermektedir<sup>25</sup>.

Hastalarda sıklıkla D-dimer ve fibrinojen düzeyleri yüksek izlenir. PT ve aPTT normal veya hafif uzamıştır. Trombosit sayısı normal olabileceği gibi hafif trombositopeni veya trombositoz da rastlanabilir. Klinik endikasyon olmadıkça sadece koagülasyon anormalliklerine dayalı tedavi yapılmamalıdır. Ancak bu bulgular hastanın prognozu hakkında bilgi verdiği için karar verme süreçlerini etkileyebilir. Rutin olarak trombotik trombositopenik purpura ile ilişkili ADAMTS 13, antifosfolipid testleri ve tarama amaçlı görüntüleme uygulanmaz. Öte yandan, ayaktan takip edilen hastalarda rutin koagülasyon testlerine gerek yoktur. DVT şüphesi olan olgularda ise, hastanın klinik durumu uygunsa doppler USG yapılmalıdır. Pulmoner emboli olasılığı düşük veya orta düzeyde olan olgularda normal D-dimer düzeyi pulmoner emboli tanısını dışlamak için yeterlidir. Ancak D-dimer yüksekliği VTE için spesifik olmadığından yüksek pulmoner emboli olasılığı olan hastalarda D-dimer değerlendirmesi fayda sağlamaz. Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda tanının doğrulanması ve dışlanması için bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi uygulanmalıdır. BT anjiyografi yapılamıyorsa veya sonuçlar şüpheli ise ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi alternatif tanı yöntemidir. Ancak, COVID-19 pnömonisi olan olgularda ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin faydalı olmayabileceği unutulmamalıdır.

### Tedavi yaklaşımı

Hiperkoagülabilitenin prognozu kötüleştirdiği bilinmekle birlikte, antitrombotik tedavilerin getireceği kanama riski düşünüldüğünde, standart endikasyonların ötesinde yaklaşımı destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Ulusal rehberde erişkin hastalar için koagülopati yönetimindeki öneriler aşağıda özetlenmiştir<sup>25</sup>.

**Tromboz profilaksisi:**

Aktif kanama, ağır trombositopeni (trombosit sayısı  $<25.000-30.000/\text{mm}^3$  gibi) yoksa, COVID-19 nedeniyle yatırılan tüm hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi önerilir. Profilaksi yaklaşımının, D-dimer düzeyi, kreatinin klirensi (CrCl) ve beden kitle endeksi (bodymass index; BMI) temelinde yapılması önerilir.

**D-dimer  $<1000$  ng/ml olan hastalarda;**

CrCl  $\geq 30$  ml/dk ve  $\text{BMI} <40 \text{ kg/m}^2$ ; Enoksaparin 40 mg/gün

CrCl  $\geq 30$  ml/dk ve  $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ; Enoksaparin 40 mg 2x1, sc

CrCl  $<30$  ml/dk; genellikle DMAH önerilmez. Standart heparin 5000 IU, 2x1 veya 3x1 SC veya düşük doz DMAH önerilir.

**D-dimer  $\geq 1000$  ng/ml olan hastalarda;**

CrCl  $\geq 30$  ml/dk: Enoksaparin: 0,5 mg/kg/doz, 2x1, sc

CrCl  $<30$  ml/dk: Standart heparin 5000 IU, 2x1 veya 3x1 sc veya düşük doz DMAH

Standart heparin kullanılan hastalarda doz ayarlanırken koagülopati ve akut faz proteinleri (özellikle yüksek fibrinojen düzeyi) ile etkileşimi olduğundan aPTT ile değil, anti-FXa ile izlem yapılması önerilmektedir.

**Daha önce venöz tromboz öyküsü olanlar hastalarda;**

Tromboz atağından itibaren 90 gün geçmişse heparin dozunda değişiklik yapılması önerilmemektedir. Ancak 90 gün içinde tromboz atağı varsa heparinin tedavi dozunda verilmesi önerilir.

**Heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve HİT ilişkili tromboz öyküsü olan hastalarda DMAH yerine fondaparinuks ( $>50$  kg hasta için);**

CrCl  $>50$  ml/dk; fondaparinuks 2,5 mg 1x1, sc

CrCl 50-30 mL/dk; fondaparinuks 1,25 mg 1x1, sc CrCl  $<30$  ml/dk ise önerilmez.

**Daha önce atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı nedeni ile oral antikoagülan kullanmakta olan hastalarda;**

COVID-19 hastalığının seyri açısından düşük risk grubunda yer alan ve ilaç etkileşimi olasılığı bulunmayan hastalarda oral antikoagülanın değiştirilmesi önerilmez.

COVID-19 hastalık seyri açısından düşük riskli grupta yer alan ancak ilaç etkileşimi olan hastalarda veya yüksek riskli gruptaki hastalarda DMAH önerilmektedir.

Bu genel yaklaşımlara ek olarak; yeni kuşak oral antikoagülanların (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) ilaç etkileşimlerinin fazla olduğu unutulmamalıdır. Apixaban renal yetmezlikte doz ayarı gerektirmediğinden önemli bir seçenektir. CrCl  $<30$  ml/dk olan hastalarda rivaroxaban ve dabigatran kullanılmamalıdır. Standart profilaksi dozları şu şekildedir: apixaban 2x2.5 mg po, rivaroxaban 1x10 mg po, dabigatran 2x110 mg po.

Aktif kanama veya trombosit sayısı düşüklüğü ( $<30.000/\text{mm}^3$ ) nedeniyle heparin profilaksisi alamayan hastalarda mekanik profilaksi önerilir. Doppler USG ile doğrulanamamış ama DVT için güçlü klinik şüphesi bulunanlarda kontrendikasyon yoksa tam doz DMAH'a geçilmesi önerilmektedir. Pulmoner emboli şüphesi güçlü ise DVT açısından doppler USG ve sağ kalp yetmezliğinin değerlendirilmesi amacı ile ekokardiyografi yapılması gerekir. Ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği

bulgularının saptanması durumunda veya her iki görüntülemenin de yapılamadığı durumda tam doz antikoagülasyon önerilmektedir.

### **Tromboz tedavisinde parenteral antikoagülan önerileri;**

Standart heparin; akut koroner sendromda 60 Ü/kg bolus, devamında 12 Ü/kg/saat infüzyon; venöz tromboemboli ve atriyal fibrilasyonda 80Ü/kg bolus, devamında 16 Ü/kg/saat infüzyon önerilmektedir. Böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir.

Enoxaparin 1 mg/kg 2x1 sc uygulanır. CrCl 15-29 ml/dk ise günde tek doza düşülmesi önerilmektedir.

Fondaparinux <50kg 5mg SC 1x1, 50-100kg 7,5 mg 1x1 SC, >100 kg 10mg 1x1 SC önerilmektedir. CrCl<30 olanlarda kullanılmamalıdır.

**Aspirin:** Düşük doz antiagregan olarak COVID-19'lu hastalarda kullanılabilir. Ancak kanama riski yüksek hastalarda etkisi uzun sürdüğünden, genellikle kullanımı önerilmemektedir.

### **Yaygın damar içi pıhtılaşma yönetimi:**

YDP, iyileşen hastalarda oldukça nadir iken (%0,4), hayatını kaybetmiş hastalarda %21 sıklığında bildirilmiştir. Serum fibrinojen düzeyinde azalma sıklıkla 7. günden itibaren gözlenmektedir. YDP gelişen olgularda kan ürünü verilme endikasyonu, majör kanama gelişmesidir. Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça yapılmamalıdır. Trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup>'ün altında ise 1 aferez ünitesi veya dördü 1-2 havuzlanmış trombosit süspansiyonu kullanılır. Kanama ve PT (>3 sn) ve/veya aPTT uzaması (>5 sn) durumunda taze donmuş plazma, 10-15 ml/kg, yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şekilde verilir. Hipofibrinojenemi (<150 mg/dl) gelişmesi halinde, 4 ünite taze donmuş plazma veya 1 Ü/10

kg kriyopresipitat veya 3-4 g fibrinojen verilebilir.

COVID-19 ilişkili koagülopati enfeksiyon hastalığının seyri üzerinde önemli etkileri yanında mortaliteyi artıran bir durumdur. Koagülopatinin önlenmesi, erken tanısı ve doğru tedavisi hastaların prognozu üzerine anlamlı katkı yapacaktır. COVID-19 pandemisi süresince kanıta dayalı bilgilerimizin artması ile koagülopati yönetimi konusunda daha sağlıklı önerilerde bulunmak mümkün olacaktır.

### **Kaynaklar**

1. <https://covid19.who.int> (19.07.2020 tarihinde erişilmiştir)
2. 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.
3. 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; 369:m1966.
4. 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; 395:1054.
5. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol 2020; 20:389.
6. Begbie M, Notley C, Tinlin S, Sawyer L, Lillicrap D. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. Thromb Haemost 2000; 84:216.
7. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res 2020; 220:1.
8. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul Vet al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost 2020; 18:1738.
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18:844.
10. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. J Thromb Haemost 2020; 18:1514.
11. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18:1020.
12. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020; 18:1094.
13. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020; 46:1089.
14. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020.
15. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F . Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel

- coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1421.
16. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillat JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2010478.
  17. 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; 18:1743.
  18. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9. Epub 2020 Apr 23.
  19. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211.
  20. 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;382(20):e60. Epub 2020 Apr 28.
  21. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;
  22. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>(Accessed on July 20, 2020).
  23. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
  24. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/17/14/42/thrombosis-and-coronavirus-disease-2019-covid-19-faqs-for-current-practice>
  25. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Rehberi (Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi). Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, 1 Haziran 2020, Ankara.