



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 ENFEKSİYONU SONRASI PULMONER EMBOLİ
GELİŞEN HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN VE D-DİMER
YÜKSEKLİĞİNİN PULMONER EMBOLİ TANISINA KATKISI

Dr. Melis OKŐAŐOĐLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 ENFEKSİYONU SONRASI PULMONER EMBOLİ
GELİŞEN HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN VE D-DİMER
YÜKSEKLİĞİNİN PULMONER EMBOLİ TANISINA KATKISI

Dr. Melis OKŞAŞOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sibel ARINÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde eğitimime çok büyük katkısı olan, tezimin oluşmasında çok büyük emeği olan tez hocam sayın Prof. Dr. Sibel Arınç'a,

Uzmanlık tezimin her aşamasında yardımını, desteğini esirgemeyen, bilime verdiği önemle bizlere örnek olan sayın başhekimimiz Prof. Dr. Zuhâl Karakurt'a,

Tüm asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım saygıdeğer tüm klinik şefi hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte omuz omuza çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen tüm aile bireylerime sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pulmoner Embolizm.....	2
2.2. COVID-19	11
2.3. COVID-19 ve Hiperkoagülabilité	13
2.4. COVID-19 ve Antikoagülan Tedavi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Araştırma Tipi ve Yeri.....	16
3.2. Hastaların Seçimi	16
3.3. Araştırma Metodu.....	16
3.4. İstatiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	28
KAYNAKLAR.....	33

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IV	: İntravenöz
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PE	: Pulmoner Emboli
PESI	: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
PLR	: Platelet/Lenfosit Oranı
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
sPESI	: Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VTE	: Venöz Tromboembolizm
VWF	: Von Willebrand Factor
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. VTE için risk faktörleri	3
Tablo 2. Geneva Klinik Tahmin Skorlaması.....	5
Tablo 3. Wells ve basitleştirilmiş Wells Pulmoner emboli klinik tahmin skorlaması	6
Tablo 4. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş versiyonu (sPESI)	7
Tablo 5. Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama	8
Tablo 6. Direkt etkili oral antikoagülanlar	11
Tablo 7. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması	19
Tablo 8. COVID pozitif+PTE grubunda emboli yerine göre dağılım oranları	19
Tablo 9. COVID pozitif+PTE grubunda emboli ve pnömoni lokalizasyonu arasındaki uyum oranları	20
Tablo 10. Çalışma gruplarına göre pnömoni varlığının karşılaştırılması	20
Tablo 11. Çalışma gruplarına göre kronik hastalık varlığının karşılaştırılması.....	21
Tablo 12. Çalışma gruplarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması	22
Tablo 13. Çalışma gruplarına göre inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması	22
Tablo 14. Emboli yerine göre inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 15. Pnömoni varlığına göre gruplarda inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 16. Gruplarda 65 yaş üstü bireylerde inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. G-Power analiz sonuçları..... 17



ÖZET

Amaç: Bu araştırmada C-Reaktif Protein (CRP) ve D-dimer yüksekliğinin ve hastalık Şiddeti ile ilişkili bulunan diğer inflamatuvar parametrelerin COVID-19 vakalarında Pulmoner Tromboemboli (PTE) gelişimine katkısı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma gözlemsel kesitsel retrospektif bir çalışmadır. Araştırmada 18 yaş ve üzeri ayaktan takip edilen veya servise yönlendirilen COVID PCR pozitifliği saptanan ve PTE tanısı konulan hastalar sistemden geriye dönük tespit edilmiştir. Hastalar COVID-19 olup PTE olmayan (n=100) ve COVID-19 olup PTE tanısı alan (n=85) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Hastaların COVID-19 enfeksiyonu döneminde pulmoner emboli tanısı aldıkları ilk 72 saatteki CRP, D-dimer, Laktat Dehidrogenaz (LDH), platelet sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), ferritin değerleri kaydedilmiştir. Hastaların komorbiditeleri kaydedilmiştir. Hastaların Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve BT Anjiyografileri taranarak pnömonisi olan hastalarla tromboembolinin lokalizasyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların BT Anjiyografileri değerlendirilerek ana pulmoner arter ve lobar dallarda embolisi olan hastalar proksimal emboli grubuna, segmenter-subsegmenter arter dallarında embolisi olan hastalar distal emboli grubuna ayrılarak, inflamatuvar ve hematolojik parametreler karşılaştırılmıştır. Araştırma kapsamında verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: D-dimer, CRP, LDH, trombosit sayısı, lenfosit sayısı ve Ferritin düzeyleri COVID pozitif+PTE grubunda PTE olmayan gruba göre daha yüksek olup, gruplar arasında farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Emboli ve pnömoni lokalizasyonu arasındaki uyum oranı %29,4 olarak saptanmıştır. COVID pozitif+PTE grubunda emboli hastaların %22,4'ünde proksimal ve %77,6'sında distal alanda yer almaktadır. D-Dimer değeri emboli yeri proksimal olan hastalarda distal olanlara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur ($p<0,05$). CRP, LDH, Trombosit sayısı, Lenfosit sayısı, NLR ve Ferritin seviyelerinin emboli yerine göre farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Pnömoni varlığı olan hastalar PTE olan ve olmayanlar olarak incelendiğinde D-Dimer, CRP, LDH ve trombosit sayısı PTE ve pnömoni olan hastalarda daha yüksektir ($p<0,05$). 65 yaş üstü olan hastalarda D-Dimer düzeyi ve Trombosit sayısı PTE varlığına göre farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Sonuç: D-dimer ve diğer inflamatuvar markerleri yüksek seyreden COVID pozitif hastalarda PTE varlığı olabileceği göz ününde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID pozitif, Pulmoner Tromboemboli, C-Reaktif Protein, D-dimer

ABSTRACT

Objective: The contribution of C-Reactive Protein (CRP) and D-dimer elevation and other inflammatory parameters associated with disease severity to the development of Pulmonary Thromboembolism (PTE) in COVID-19 cases was investigated in the study.

Materials and Methods: The research is an observational cross-sectional retrospective study. Patients (age >18 years) who were followed up or referred to the service with COVID PCR positivity and diagnosed with PTE were identified retrospectively from the system. Patients were divided into two groups: COVID-19 but no PTE (n=100) and COVID-19 but diagnosed with PTE (n=85). CRP, D-dimer, Lactate Dehydrogenase (LDH), platelet count, lymphocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and ferritin values were recorded when patients were diagnosed with pulmonary embolism during the COVID-19 infection period in the first 72 hours. Patients comorbidities were recorded. Thorax Computed Tomography (CT) and CT Angiographies were scanned to examine the relationship between the patients with pneumonia and the localization of thromboembolism for the patients. The patients were divided into proximal embolism group (embolism in the main pulmonary artery and lobar branches) and distal embolism group (embolism in the segmental-subsegmental artery branches) by evaluating the CT angiographies according to embolism sites. SPSS 25.0 package program was used in the evaluation of the data within the scope of the research.

Results: D-dimer, CRP, LDH, platelet count, lymphocyte count and Ferritin levels were higher in the COVID positive+PTE group than in the non-PTE group and differed between the groups ($p<0.05$). Embolism and pneumonia location concordance rate was found to be 29.4%. Emboli were located in the proximal (22.4%) and distal area (77.6%) in the COVID positive+PTE group. D-Dimer value was found to be higher in patients with proximal embolism than in patients with distal embolism ($p<0.05$). CRP, LDH, Platelet count, Lymphocyte count, NLR and Ferritin levels did not differ according to the embolism site ($p>0.05$). D-Dimer, CRP, LDH, and platelet counts were higher in pneumonia+PTE patients ($p<0.05$). D-Dimer level and Platelet count differed according to the presence of PTE in over 65 years of age patients ($p<0.05$).

Conclusions: There may be PTE in patients with high D-dimer and other inflammatory markers in COVID-positive patients.

Keywords: COVID positive, Pulmonary Thromboembolism, C-Reactive Protein, D-dimer

1. GİRİŞ

COVID-19 hastalığının seyrinde çeşitli mekanizmalarla venöz ve arteriyel tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir. Bu hastalarda trombotik komplikasyonlar morbidite ve mortaliteye neden olan tablolar ortaya çıkarmaktadır. Pulmoner emboli, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü ve iskemik inme tanımlanan komplikasyonlardır. Protrombotik duruma katkıda bulunan faktörler hiperinflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve yaygın intravasküler endotel hasarı ve pıhtılaşma olarak tanımlanmaktadır. Yayınlanmış çalışmaların analizlerinde hematolojik (lenfosit sayısı, nötrofil sayısı ve NLR), inflamatuvar (CRP, ESR, IL-6) ve özellikle biyokimyasal (D-dimer, Troponin, CK) parametrelerin COVID-19 hastalarında kötü prognozun tayini ve ciddi COVID-19 vakalarının belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Biz de çalışmamızda CRP ve D-dimer yüksekliğinin ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunan diğer inflamatuvar parametrelerin COVID-19 vakalarında Pulmoner Tromboemboli gelişimine katkısını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Embolizm

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arterde veya dallarında kan akımının farklı bir yerden kaynaklanan bir trombüs ile kesintiye uğramasıyla oluşur. Derin ven trombozu da (DVT), sıklıkla alt ekstremitelerde derin venöz damarlarında olmak üzere derin venlerde trombüs gelişmesidir. PE alt ekstremitelerde kaynaklı derin ven trombozlarının bir kısmının kopup pulmoner sirkülasyona girmesiyle oluşur. Çok nadiren de olsa, hava, yağ veya tümör hücreleri gibi diğer materyallerin pulmoner sirkülasyona karışmasıyla da PE oluşabilir. PE ve DVT'nin birlikte görüldüğü duruma venöz tromboembolizm (VTE) denir (1).

Pulmoner emboli gelişimindeki risk faktörlerini incelediğimizde Virchow'un hiperkoagülasyon, venöz staz ve endotel hasarı üçlüsü karşımıza çıkar (1,2). VTE'ye yatkınlık oluşturan genetik ve çevresel risk faktörleri Tablo 1'de belirtilmiştir (3).

Major travma, kanser, alt ekstremitelerde kırıkları, eklem replasmanı, omurilik yaralanması VTE için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4, 5). Pankreas kanseri, mide kanseri, akciğer kanseri, hematolojik maligniteler VTE riskini en çok arttıran kanser tipleri olarak belirtilmiştir (6). Östrojen içeren oral kontraseptif ajanların kullanımı, hormon replasman tedavisi, kan transfüzyonu, eritropoezi tetikleyici ajanlar, enfeksiyon varlığı, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği de VTE riskini arttıran faktörlerdir (2).

Tablo 1. VTE için risk faktörleri (3)

Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)

Alt ekstremitede kırık
Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda)
Kalça veya diz protezi
Majör travma
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü
Geçirilmiş VTE
Spinal kord hasarı

Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)

Artroskopik diz cerrahisi
Otoimmün hastalık
Kan transfüzyonu
Santral venöz kateter
İntravenöz kateterler
Kemoterapi
Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği
Eritropoez uyarıcı ajanlar
Hormon replasman tedavisi
İn vitro fertilizasyon
Oral kontraseptif tedavi
Postpartum tedavi
Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Kanser (metastaz varlığında risk yüksek)
Paralitik inme
Süperfisyal ven trombozu
Trombofili

Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat)

Üç günden fazla yatak istirahati
Diabetes mellitus
Arteriyel hipertansiyon
Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)
İleri yaş
Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
Obezite
Gebelik
Variköz venler
Venöz kateterler

VTE: Venöz tromboembolizm, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Patofizyolojisine baktığımızda akut PE hem dolaşım hem de gaz alışverişinde bozulmaya sebep olur. Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının %30-50 'si tromboemboli ile tıkanırsa pulmoner arter basıncı artar. Tromboksan A2 ve serotonin salınımının indüklediği ve hipoksinin de tetiklediği vazokonstriksiyon, pulmoner vasküler dirençte artışa yol açar (7, 8). Pulmoner vasküler dirençteki ani artış sebebiyle sağ ventrikül basıncı ve hacmi artar. Sağ ventrikül kasılma süresi uzar, pozitif inotrop ve kronotrop bir etkiye sebep olur. Sistemik periferik vasküler dirençteki artma, sağ ventrikül ve pulmoner vasküler yataktaki bu değişimler geçici olarak sistemik kan akımını stabilize eder (2). Sağ ventrikül kasılma süresinin uzaması ve hacminde artış olması, interventriküler septumun sola deviasyonuna sebep olur. Sağ dal bloğunun gelişmesi ve her iki ventrikül arasındaki senkronizasyonun bozulması sonucunda sol ventrikül dolum bozukluğu olur, kardiyak output (CO) azalır, sistemik hipotansiyon ve hemodinamik instabiliteye sebep olur (9, 10). Sonuç olarak akut sağ ventrikül yetmezliği pulmoner tromboembolide klinik şiddetin belirlenmesinde kritiktir ve erken mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir (2).

Akut pulmoner embolizmde hastalar nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop/presenkop, hemoptizi ile başvurabilirler (11). Hemodinamik instabilite; kardiyak resüsitasyon ihtiyacı gerektiren kardiyak arrest durumu, obstruktif şok (sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması ya da sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopressör ihtiyacının olması VE bilinç bulanıklığı, soğuk soluk cilt, oliguri/anüri, serum laktat düzeyinde artış olarak tamamlanan end organ hasarı olması), persistan hipotansiyon (sistolik basıncın 90 mmHg'nin altında olması ya da 15 dakikadan uzun süreyle yani gelişen bir aritmi, hipovolemi ya da sepsise bağlı olmaksızın sistolik kan basıncında 40 mmHg ve üzerinde düşme) olarak tanımlanmıştır (12). Hemodinamik instabilite yaygın pulmoner embolizm ile ilişkilidir ve bu hastalar senkop ile başvurabilirler (13). Bazen pulmoner emboli asemptomatik olabilir veya başka bir hastalık araştırılırken rastlantısal olarak da saptanabilir (2).

Göğüs ağrısı, Pulmoner embolizmde sık görülen semptomlardandır. Genelde pulmoner enfarktüse yol açan distal embolinin oluşturduğu plevral irritasyondan kaynaklanır (14).

Pulmoner embolisi olan hastaların yaklaşık %40'ında predispozan faktör bulunmadığı belirtilmiştir (15). Akciğer grafisi genellikle normaldir. V1-V4 deriasyonlarında T negatifliği, V1'de QR paterni ve S1Q3T3 paterni, complet ya da incomplet sağ dal bloğu gibi elektrokardiyografik değişiklikler de şiddetli pulmoner emboli vakalarında bulunur. %40 oranında sinüs taşikardisi görülebilir. En sık atrial fibrilasyon olmak üzere atriyal aritmiler de pulmoner embolide görülebilir (2, 16, 17).

Pulmoner embolizmde klinik olasılığın değerlendirilmesinde predispozan faktörler, semptomlar ve klinik bulguların oluşturduğu ön testlerin geçerliliği doğrulanmıştır (18). En sık kullanılan klinik tahmin skorlamaları Geneva ve Wells skorlamalarıdır (19), her iki skorlamanın da basitleştirilmiş versiyonları bulunmaktadır ve basitleştirilmiş versiyonları da klinik olarak doğrulanmıştır (20). Tablo 2 ve 3'te klinik tahmin skorlamaları basitleştirilmiş versiyonları ile birlikte verilmiştir.

Tablo 2. Geneva Klinik Tahmin Skorlaması (2)

	Orijinal	Basitleştirilmiş
Önceki PE veya DVT	3	1
Nabız		
75-94	3	1
≥95	5	2
Son bir ay içinde ameliyat veya kırık öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitte derin ven palpasyonunda ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
>65 yaş	1	1
Klinik olasılık		
Üç seviyeli puan		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
İki seviyeli puan		
PE olası değil	0-5	0-2
PE olası	≥6	≥3

Tablo 3. Wells ve basitleştirilmiş Wells Pulmoner emboli klinik tahmin skorlaması (3)

Bulgu	Wells puanı	Basitleştirilmiş Wells puanı
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Kanser varlığı	1	1
<p>< 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık > 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık</p>		<p>0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası</p>
<p>≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası</p>		

Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri, acil serviste PE olma olasılığı çok düşük olan ve tanısal çalışmanın başlatılmasının gereksiz olduğu hastaları belirlemek için geliştirilmiştir (21). Pulmoner Emboli Dışlama Kriterlerinin sekiz kriteri vardır. Bunlar; yaş <50, kalp atış hızı <100 vuruş/dakika, oksihemoglobin saturasyonu ≥ yüzde 95, hemoptizi olmaması, östrojen kullanımını olmaması, önceden DVT veya PE öyküsü olmaması, tek taraflı bacak şişliği olmaması, son dört hafta içinde hastaneye yatış gerektiren cerrahi/travma olmaması. Bu kriterlerin hepsinin karşılanması durumunda PE olasılığının test yapılmasını gerektirmeyecek kadar düşük olduğu belirtilmiştir (1).

Tanı öncesi Pulmoner emboli şiddeti ve Pulmoner emboli ile ilişkili erken ölüm riskinin değerlendirilmesi amacıyla oluşturulan 'Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi' (PESI) en kapsamlı ve doğrulanmış skordur, 30 günlük mortalite açısından

yüksek riskli hastaları tanımlamaktadır (22). Basitleştirilmiş versiyonu (sPESI) da geliştirilmiş ve doğrulanmıştır, sadece prospektif olarak düşük riskli hastaların tedavi yönetimlerinin değerlendirilmesinde yol gösterici olarak kullanılmamıştır (23). Tablo 4'te orijinal ve basitleştirilmiş versiyonu gösterilmiştir. Eşlik eden DVT'nin varlığı, akut pulmoner emboli tanısı sonrası ilk 3 ayda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (24).

Tablo 4. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş versiyonu (sPESI) (3)

Bulgular	PESI puanı	sPESI puanı
Yaş > 80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	1
Kalp hızı \geq 110/dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	
Solunum hızı \geq 30/dakika	+20	
Vücut ısısı < 36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SpO2 < %90	+20	1

* Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)

Düşük risk Sınıf I: \leq 65	
Sınıf II: 66-85 Yüksek risk Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: \geq 1
Sınıf V: > 125	

Akut Pulmoner embolide yüksek riskli hastaların belirlenmesi kontrendikasyonu yoksa reperfüzyon tedavisi için acil sevk gerektirdiğinden çok önemlidir (2). Tablo 5’te akut pulmoner embolide risk sınıflaması verilmiştir.

Tablo 5. Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama (2)(3)

Risk Belirteçleri				
30 Günlük Mortalite Riski	Hemodinamik instabilite	PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1	TTE veya BT anjyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek	+	+	+	+
Orta-yüksek	-	+	+	+
Orta-düşük	-	+	Biri + ya da 2’si de -	-
Düşük	-	-	-	Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalıdır.

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi TTE: Transtorasik ekokardiyografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

Klinik olasılığı yüksek olan ve hemodinamisi stabil olmayan hasta grubunda ayırıcı tanıda akut koroner sendrom, tamponad, aort diseksiyonu, akut kalp kapak disfonksiyonu, hipovolemi bulunur. Tanı için en yararlı başlangıç testi, yatak başı transtorasik ekokardiyografidir. EKO’da RV/LV çap oranının >1.0 olması sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Hemodinamisi instabil olan hastada, EKO’da sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi ek test yapılmadan reperfüzyon tedavisine başlanması için yeterlidir, nadiren de olsa sağ kalpte trombus de görülebilir (2, 25). Yardımcı yatak başı testlerinden olan transözefagial ekokardiyografi de trombusün doğrudan görünülmesini sağlayabilir. Yatak başı

kompresyon ultrasonografisi ile derin ven trombozu tespit edilebilir, hasta stabil olur olmaz kesin tanı için BT anjiyografi çekilmelidir (2).

Hemodinamisi stabil olan hastalarda öncelikle Wells ya da Geneva skorlamasına göre klinik olasılık değerlendirmesi yapılmalıdır, değerlendirmede hasta orta-düşük risk grubunda ya da pulmoner emboli olası olmayan grupta ise önerilen ilk adım D-dimer bakılmasıdır, negatif prediktif değeri yüksektir ve %30 hastada pulmoner embolinin dışlanmasını sağlar (2). Bu hasta grubunda D-dimer negatifse ileri tetkik önerilmemektedir. D-dimer pozitifse BT Anjiyografi çekilmesi önerilir, emboli saptanması durumunda da antikoagülan tedavi önerilir, BT Anjiyografi’de dolum defekti saptanmayan bu hasta grubuna tedavi önerilmemektedir (2).

Ön klinik değerlendirmede yüksek klinik olasılık ya da olası pulmoner emboli grubunda olan hemodinamisi stabil hastalar için D-dimer bakılması önerilmemektedir (26). Bu hasta grubunda BT Anjiyografi ilk basamak tanı testidir, segmental pulmoner arter seviyesinde görülen trombus tanı koydurucudur (2). Bu hasta grubunda BT Anjiyografide yanlış negatiflikler nadiren de olsa bildirilmiştir ancak bu hastalarda 3 aylık tromboembolik risk düşük bulunmuştur. BT Anjiyografinin bu hasta grubundaki negatifliği durumunda ileri tetkik yapılması tartışmalıdır (27, 28).

BT Anjiyografi için kontrendikasyonu olan ve D-dimer seviyesi yüksek olan hastalarda tanıda Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi kullanılabilir. Akciğer grafisi normal hastalarda tanı oranı daha yüksektir. Genç hastalarda ve BT Anjiyografinin yaşam boyu meme kanseri riskini arttırabileceği kadın hastalarda birinci görüntüleme testi olarak kullanılabilir (29,30).

Hemodinamik instabilitesi olmayan hasta grubunda genellikle oral veya parenteral antikoagülasyon tedavisi yeterli olmaktadır, Tablo 4’te gösterilen puanlamaya göre PESI sınıf 3-4 olan ya da sPESI ≥ 1 olan hastalar ile ekokardiyografide ya da BT Anjiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalar, hastaneye yatırılarak izlenmelidir (2). Sağ ventrikül disfonksiyonuna troponin yüksekliğinin de eşlik ettiği hemodinamisi stabil olan hastalar, dekompanseasyon ve dolaşım kollapsı riski olması nedeniyle yakın takip edilmelidir (31). Hemodinamik

instabilite gelişmediği sürece bu hasta grubunda reperfüzyon tedavisi kanama komplikasyonları nedeniyle önerilmemektedir (31). Hemodinamik instabilite geliştiği takdirde hastalar reperfüzyon tedavisi, cerrahi embolektomi, perkutan kateter tedavisi için yönlendirilmelidir (2).

Tablo 5'teki veriler ışığında düşük risk grubunda tanımlanan hastalar (hemodinamisi stabil olup yüksek risk kriterleri taşımayan, sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan ve kardiyak biyobelirteç yüksekliği olmayan hastalar), erken taburculuk ve evde oral antikoagülan tedavi almak açısından değerlendirilebilir (2). Erken taburculuk açısından hastaların uygun olup olmadığını değerlendirmek üzere Hestia kriterleri tanımlanmıştır; hasta hemodinamik olarak stabilse, trombolitik tedavi veya embolektomi ihtiyacı yoksa, aktif kanama yok ve kanama riski düşükse, oksijen saturasyonunu %90' nın üzerinde tutmak için 24 saatten fazla oksijen desteği gerekmiyorsa, PE tanısı sırasında hasta antikoagülan tedavi altında değilse, 24 saatten uzun süre intravenöz tedavi gerektirecek bir ağrı şikayeti yoksa, 24 saatten uzun süre hastanede tedavi gerektirecek medikal veya sosyal nedenler yoksa, hastanın kreatinin klirensi 30 mL/dakikanın üzerindeyse, hastada ciddi karaciğer yetmezliği yoksa, hamilelik durumu yoksa, hastada heparin ilişkili trombositopeni öyküsü yoksa bu kriterlerin tümü karşılanıyorsa bu hastalar ayaktan tedavi için uygun görülmüştür, 3 aylık tekrarlayan VTE oranı çok düşük bulunmuştur (2)(32)(33).

Antikoagülan tedavinin amacı, akut dönemde tedavinin tamamlanması ve nüksün önlenmesidir. Antikoagülan tedavinin süresini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda akut pulmoner embolizm tanısı alan her hastanın en az 3 ay antikoagülan tedavi alması önerilmiştir (34). Oral antikoagülan tedavi kesildikten sonra 3-6 ay ve daha uzun süreli 12-24 ay tedavi sürelerinin kıyaslanmasında nüks riskinin benzer olduğu görülmüştür, uzun süreli oral antikoagülasyon tedavisi süresinde nüks riski yaklaşık %90 azalmış olmakla beraber kanama riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (35-37).

Kanser olmayan hastalarda akut pulmoner embolide antikoagülasyon tedavisi için düşük molekül ağırlıklı heparinler, fondaparinux, unfraksiyone heparin, rivaroksaban, dabigatran, edoksaban, apiksaban, vitamin K antagonistleri

kullanılabilir (1, 2). Böbrek yetmezliği olan ve trombolitik tedavi ihtiyacı olabilecek hastalarda unfraksiyone heparin tercih edilirken, düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinuxs daha az majör kanama ile ilişkilidir, heparinin indüklediği trombositopeni riskinin daha az olduğu belirtilmiştir (38,39). Tablo 6’da direkt etkili oral antikoagülanların özellikleri verilmiştir.

Tablo 6. Direkt etkili oral antikoagülanlar (3)

	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Yarılanma ömrü,saat	5-13	8-15	9-11	12-14
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Renal eliminasyon	%33	%25	%35	%80
VTE dozu	3 hafta 2 x 15 mg,sonra 20 mg/gün	7 gün 2 x 10 mg,sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x 150 mg
Yiyecek etkileşimi	Yok	Yok	Yok	Yok
IV: İntravenöz, VTE: Venöz tromboembolizm				

Gastrointestinal tümörü olan, ileri derecede böbrek yetmezliği olan akut pulmoner emboli tanısı alan hastaların en az 3-6 ay düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi edilmesi önerilmiştir (2). Kanama riski düşük olan ve gastrointestinal tümörü olmayan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile edoksaban veya rivaroksaban arasındaki tercih hekime bırakılmıştır (40, 41).

2.2. COVID-19

Coronavirus ailesinden SARS-CoV-2, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır, %2 ölüm oranı ile akut ve ölümcül hastalığa neden olabilir. İnsanlarda hafif ila şiddetli solunum yolu hastalığı ile ilişkilidir (42).

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi komorbiditeler ve yaş, ciddi enfeksiyon ve mortalite açısından ana risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (43, 44).

Hastalık kuluçka döneminin ardından daha çok genç hastalarda görülüp daha iyi bir prognoza sahip olan rinit, şiddetli baş ağrısı, anosmi, aguzi gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde veya alt solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni ile prezente olabilir (43).

Yapılan çalışmalarda komorbiditeleri olan, lenfopeni, eozinopeni, artmış D-dimer değeri, troponin, laktat dehidrojenaz (LDH) veya C-reaktif protein (CRP) gibi parametreleri yüksek olan hastaların yakın takip edilmesi önerilmiştir ve bu hastalar şiddetli Covid-19 enfeksiyonu açısından risklidir (45). Venöz tromboemboli riski normal popülasyona nispeten yüksektir (46). Özellikle kritik seyreden vakaların 1/3'ünde pulmoner emboli gelişebileceği belirtilmiştir (47).

Hastaların %10-20'sinde semptom başlangıcından 7-10 gün sonra ani kötüleşme, solunum yetmezliği, organ desteği ihtiyacı ve ölüme giden bir seyir, hastalığın ayırt edici özelliklerindedir. Lenfopeni, nötrofili ve azalmış eozinofil ve monosit sayıları, nötrofil-lenfosit oranı ciddiyetle ilişkili ve klinik ciddiyetin öngörücüsü olarak ifade edilmiştir (48, 49). Nötrofili, inflamasyona katkıda bulunarak sitokin disregülasyonu, otoimmün ve trombotik manifestasyonlarla ilişkili bulunmuştur (50). Yüksek D-dimer kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilidir (51).

Standart dozda VTE profilaksisi alırken, Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) hastalarında venöz tromboembolik olaylarda %20-30 artış bildirilmiştir (52). Yapılan otopsielerde incelenen akciğerlerde makrovasküler komplikasyonlara ek olarak hastaların %80 ila %100 'ünde meydana gelen pulmoner mikrovasküler trombozun varlığı gösterilmiştir (53). Covid-19'un intrinsik prokoagülan etkinliğinin olmadığı düşünülse de, sitokin fırtınası olarak tanımlanan ve sitokinlerde artışla ilişkili olan durumun, immun sistem hücrelerindeki ve endotel hücrelerindeki doku faktörü ekspirasyonunu arttırarak koagülasyon kaskadını tetiklediği belirtilmiştir. Von Willebrand factor (VWF) ve faktör 8 artışı da endotel hasarıyla ilişkilendirilmiş, mikrovasküler trombüs oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir (54). Solunum yetmezliğinin indüklediği hipoksi de kan viskozitesini arttırarak ve hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörlerini arttırarak tromboza neden olabilir (55)

Genel olarak Covid-19 enfeksiyonunda pıhtılaşmanın aktivasyonu, inflamatuvar yanıtla ilişkilendirilmiştir (56).

Tedavide antiviraller, sistemik kortikosteroidler ve antisitokinler bulunmaktadır. Son kılavuzlarda antimalaryal olan klorokin ve hidroksiklorokin önerilmemektedir (57). Antiviral tedavilerden remdesivir yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olup ağır vakalarda da kullanılabileceği belirtilmiştir (58). Lopinavir/Ritonavir tedavisinin yapılan çalışmalarda standart bakıma üstünlüğü gösterilememiştir (59) (60).

Sistemik kortikosteroidler, proinflamatuvar faktörlerin sentezini düzenler tepkisini hafifletir, yararlı potansiyellerinin yanı sıra olumsuz bir etkileri de olabilir (61). Viral yükü arttırabileceği ve viral eliminasyon süresini uzatabileceği belirtilmiştir (62). Yapılan çalışmalarda steroid tedavisinin solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda ölümlerde azalmaya sebep olduğu, yoğun bakım ünitesine yatışları ve ventilatör ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (63, 64). İmmunmodulator tedavilerden tocilizumab IL-6 reseptör inhibitörü olan bir monoklonal antikordur, birçok ülkede sitokin fırtınası olan hastalarda endikasyon dışı kullanımı önerilmiştir (60). İsviçre kılavuzunda hem erken dönemde hem de sonraki aşamada antiviral ve immünomodulator bir tedavi olarak kabul edilmiştir (65). Çin’de de her iki akciğerde yaygın lezyonları olan ve/veya yüksek IL-6 değerleri olan hastalarda önerilmiştir (66). Anakinra da hipoksik solunum yetmezliği, sitokin fırtınası olan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını önlemede etkili bulunmuştur (67). Hafif vakalarda veya ayaktan takip edilen olgularda antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (68). Antibiyotikler sadece orta ya da şiddetli vakalarda klinik şüphe varlığında önerilmiş olup kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinin deeskalasyonu önerilmiştir (69).

2.3. COVID-19 ve Hiperkoagülabilite

COVID-19 hastalarında yukarıda da bahsettiğimiz üzere lenfopeni, LDH yüksekliği, CRP yüksekliği, D-dimer, ferritin ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar markerlarda yükselme görülür (70). IL-6 seviyesindeki yüksekliğin hastalık şiddeti ve prokoagülasyon açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir (71). Trombositopeni ve D-dimer yüksekliği yoğun bakım yatışı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (72, 73). İleri yaşta olan ve komorbiditeleri olan

hastalar daha yüksek D-dimer değerleri ve ciddi Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (74). Sepsis hastalarında yapılan araştırmalarda inflamasyon ile tromboz arasında yakın ilişki saptanmıştır (75, 76). Troponin değerlerindeki yükseklik kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (77).

Yapılan çalışmalarda inflamasyonla ilişkili olan nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve CRP venöz tromboembolide yüksek saptanmış, NLR venöz tromboembolinin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur (78). Yine akut pulmoner embolizm ile ilgili yapılan başka bir çalışmada platelet/lenfosit oranı (PLR), NLR ykseklıği ve lenfopeni pulmoner embolizmde yüksek riskle ilişkili ve tüm sebeplere bağlı mortalite için öngörücü olarak bulunmuştur (79, 80). PLR ve NLR ykseklıği Covid-19 hastalarında hastalık ciddiyeti için bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (81). D-dimer Covid-19 hastalarında tromboembolik olaylar ve sağkalım için bağımsız bir prediktör olarak kabul edilmiştir (82).

Covid-19'un direkt prokoagülan etkisi dışlanamasa da, hemostaz bozukluklarının inflamatuvar yanıtla ilgili olduğu düşünülmektedir (83). Nötrofiller ve trombositler arasındaki etkileşim sonucunda, nötrofil ekstraselüler trap proteinlerde artış olur, bu proteinler de trombosit aktivasyonunu ve koagülasyon kaskadını tetikleyerek mikrovasküler trombüs formasyonunun oluşumuna sebep olur (83). Yine alveoler dokudaki trombositlerin COVID-19 patofizyolojisinde rol oynayabileceği, virüsü potansiyel fagositozdan koruma ve lokal inflamatuvar yanıtı tetikleyerek pulmoner vasküler okluzyona sebep olabileceği belirtilmiştir (83, 84). Diğer virüsler gibi Covid-19 da generalize inflamasyonu tetikler, proinflamatuvar sitokinler de (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-18) vasküler disfonksiyon ve tromboembolik hadiselerle ilişkili bulunmuştur (84). Ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu da meydana gelir, adhezyon moleküllerinin upregülasyonuna sebep olur. Bu da doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü salınımını arttırarak fibrinolizis yolağını inhibe ve koagülasyon yolağını aktive eder (84, 85). SARS CoV-2'nin ACE reseptörlere bağlanarak interferon genlerinin stimülasyonunu aktive ettiği, monosit ve makrofajlar üzerinden interferon- β ve doku faktörü salınımını indükleyerek hiperkoaglabiliteye sebep olduğu sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (83, 86).

2.4. COVID-19 ve Antikoagülan Tedavi

Komorbit hastalığı, solunum yetmezliği olan, yoğun bakım ihtiyacı olan ve immobil olan COVID-19'lu hastalara kontrendikasyon yoksa venöz tromboembolizm için profilaksi önerilmiştir (83). Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisine göre profilakside önerilen ajanlar düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve unfraksiyone heparin (UFH)'dir (87). Eve taburculuk sırasında DMAH ya da direkt oral antikoagülanlarla uzun süreli profilaksinin, kanama riskini arttırmakla beraber venöz tromboemboli riskini azaltacağı belirtilmiştir (88). Hafif COVID-19'u olan veya ayaktan takip edilen hastalarda tromboprofilaksinin rolü belirsizdir, daha önce VTE öyküsü olan ya da malignitesi olanlara önerilebilir (83). Bazı çalışmalar Covid-19 hastalarında teröpatik dozda antikoagülan tedaviyi öne çıkarsa da bu konuda veriler çok sınırlıdır (89)(90).

COVID-19 ve kanıtlanmış VTE'si olan hastalarda COVID-19 tedavileriyle bilinen bir ilaç etkileşimi olmadığından unfraksiyone heparin tercih edilir, DMAH da tercih edilebilir. Direkt oral antikoagülanlar taburculuk sonrası izlem ihtiyacının olmaması nedeniyle ayaktan tedavide kullanılabilir. Vitamin K antagonistleri INR takibi için hastaların sağlık hizmetleriyle temasını azaltmak için tercih edilmemektedir (83). Pandemi döneminde kateter tedavilerinin en kritik durumlarla sınırlandırılması önerilmiştir (91). ESC kılavuzuna göre COVID-19 hastalarında da geçerli olarak orta-yüksek ve orta-düşük riskli hastalara öncelikle antikoagülan tedavi başlanmalı, hemodinamik bozulma olması durumunda reperfüzyon ya da kateter tedavisi açısından değerlendirilmelidir, yüksek riskli hastalar reperfüzyon tedavisi veya kateter tedavisi için yönlendirilmelidir (92). Yüksek riskli COVID-19 olan yani yüksek viral yükü olup öksürme, hapsirme veya solunumsal semptomları olan ve entübasyon ve viral partikül içeren aerosol oluşturma riski taşıyan yüksek riskli pulmoner emboli hastaları öncelikle sistemik fibrinolitik tedavi açısından değerlendirilmeli, hasta sistemik fibrinolitik tedavi açısından uygun değilse ancak o zaman kateter tedavileri açısından değerlendirilmelidir (83). Diğer kritik hastalıklarda da olduğu gibi COVID-19'da da DIC gelişebilmektedir, DIC'te ilk adım altta yatan hastalığın tedavisidir, DMAH profilaksisi trombüs oluşumunu azaltarak sonuca olumlu katkıda bulunabilir, genel olarak uzun etkili antiplatelet ajanların DIC'te kesilmesi önerilir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi ve Yeri

Araştırma gözlemsel kesitsel retrospektif bir çalışmadır. Araştırma 01.04.2021-31.08.2021 tarihleri arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları biriminde tek merkezli olarak yapılmıştır. Çalışma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak ve hastanemizin etik kurulundan izin alınarak uygulanmıştır.

3.2. Hastaların Seçimi

Araştırmaya merkezimize başvuran 18 yaş ve üzeri ayaktan takip edilen veya servisimize interne edilen COVID PCR pozitifliği saptanan veya radyolojik olarak COVID-19 tanısı alan hastalardan ilk 6 ayda Pulmoner Emboli klinik şüphesi ile BT Anjiyografi veya Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi çekilip Pulmoner Emboli tanısı konulan hastalar sistemden geriye dönük tespit edilmiştir.

Dâhil edilme kriterleri:

- 1) 1 Mart 2020-31 Mart 2021 tarihleri arasında merkezimize başvuran ayaktan takip edilen veya servisimize interne edilen,
- 2) 18 yaş ve üzerinde olan,
- 3) COVID-19 enfeksiyonu geçirip ilk 6 ayda pulmoner emboli tanısı alan,
- 4) COVID-PCR pozitifliği ile ve radyolojik olarak COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan hastalar

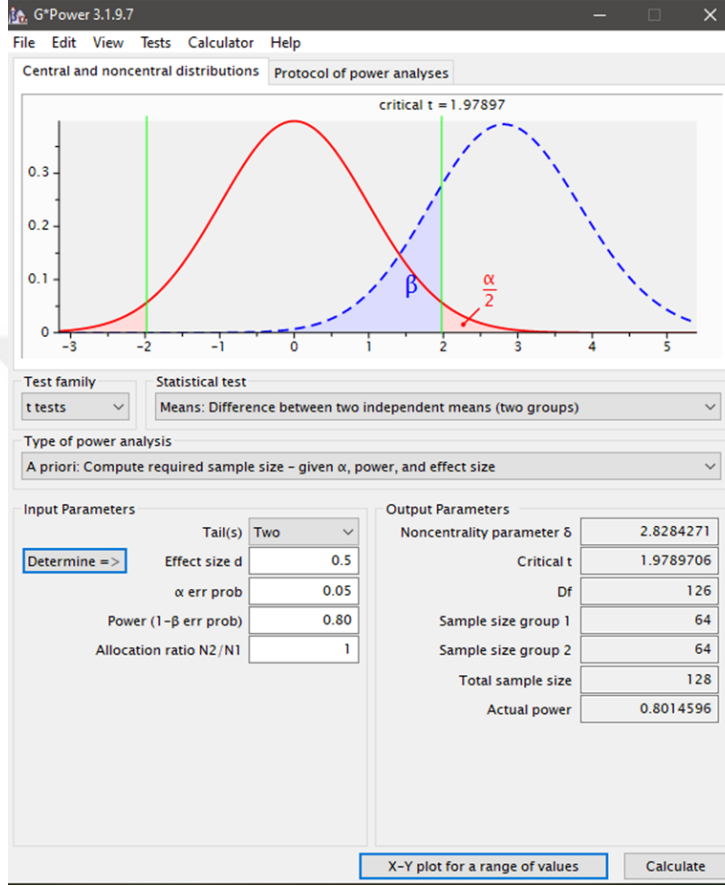
Dâhil edilmeme kriterleri:

- 1) 18 yaş altı hastalar
- 2) Gebe hastalar
- 3) Kalıtsal Trombofilisi olan hastalar
- 4) Daha önce geçirilmiş PTE tanısı olan hastalar

3.3. Araştırma Metodu

COVID-19 olup Pulmoner Embolisi olan ve olmayan hastalar olarak iki grup oluşturulmuştur. Çalışmanın gücü %80, effect size 0.5, anlamlılık düzeyi %5 (tip 1

hata payı), standart deviasyon 1 alınarak iki gruptan her grup için hasta sayısı minimum 64 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya COVID-19 olup Pulmoner Tromboembolisi olmayan 100 hasta kontrol grubu olarak, COVID-19 olup Pulmoner Tromboemboli tanısı alan 85 hasta dâhil edilmiştir.



Şekil 1. G-Power analiz sonuçları

Bu hastaların sistemden geriye dönük olarak aktif COVID-19 enfeksiyonu döneminde Pulmoner Emboli tanısı aldıkları ilk 72 saatteki CRP, D-dimer, LDH, platelet sayısı, lenfosit sayısı, NLR, ferritin değerleri sistemden geriye dönük olarak taranmıştır. Hastaların komorbiditeleri kaydedilmiştir. Her iki grup karşılaştırılarak CRP, D-dimer ve diğer inflamatuvar-hematolojik parametrelerin COVID-19 vakalarında Pulmoner Tromboemboli gelişimine katkısı araştırılmıştır. Sistemden geriye dönük olarak hastaların Toraks BT ve BT Anjiyografileri taranarak pnömonisi olan hastalarla tromboembolinin lokalizasyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların BT Anjiyografileri değerlendirilerek ana pulmoner arter ve lobar dallarda

embolisi olan hastalar proksimal emboli grubuna, segmenter-subsegmenter arter dallarında embolisi olan hastalar distal emboli grubuna alınarak her iki grup inflamatuvar ve hematolojik parametre farkı olup olmaması açısından kıyaslanmıştır. Değerlendirmede COVID-19 tanısı alıp pnömonisi olan Pulmoner Tromboembolisi olan ve olmayan hastalar inflamatuvar-hematolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır. COVID-19 tanısı alıp Pulmoner Tromboembolizmi olan ve olmayan hastalardan 65 yaş ve üzeri olanlar seçilerek inflamatuvar ve hematolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

Araştırma kapsamında toplanan verilerin analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve anlam çıkarıcı istatistik yöntemlerine başvurulmuştur. Tanımlayıcı bilgiler belirlenirken frekans analizi ile ortalama ve standart sapma gibi dağılım analizleri kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi ise %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde yapılmıştır. Parametrik verilerin değerlendirmesinde ikili gruplarda t- testi ve Ki-kare analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 7. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması

		Grup		p*
		COVID pozitif	COVID pozitif+PTE	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kadın	56 (56,0)	40(47,1)	0,225
	Erkek	44 (44,0)	45 (52,9)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	

*p<0,05 Ki-kare testi PTE: Pulmoner tromboemboli

COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta hastaların %56'sı kadın ve %44'ü erkektir. COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta hastaların %47,1'i kadın ve %52,9'u erkektir. COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan ve olan gruplar arasında cinsiyet değişkeni istatistiksel anlamda farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 8. COVID pozitif+PTE grubunda emboli yerine göre dağılım oranları

		COVID pozitif+PTE
		n (%)
Emboli yeri	Proksimal Emboli	19 (22,4)
	Distal Emboli	66 (77,6)
	Toplam	85 (100)

COVID pozitif+PTE emboli grubunda emboli hastaların %22,4'ünde proksimal ve % 77,6'sında distal alanda yer aldığı bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 9. COVID pozitif+PTE grubunda emboli ve pnömoni lokalizasyonu arasındaki uyum oranları

		COVID pozitif+PTE
		n(%)
Uyum	Yok	60 (70,6)
	Var	25 (29,4)
	Toplam	85 (100)

COVID pozitif+PTE grubunda emboli ve pnömoni lokalizasyonu arasındaki uyum oran %29,4 olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 10. Çalışma gruplarına göre pnömoni varlığının karşılaştırılması

		Grup		p*
		COVID pozitif	COVID pozitif+PTE	
		n(%)	n(%)	
Pnömoni	Var	58 (58)	69 (81,2)	0,001*
	Yok	42 (42)	16 (18,8)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	

*p<0,05 Ki-kare testi

COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta hastaların %58'inde, COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta hastaların %81,2'sinde pnömoni varlığı bulunmuş olup, gruplar arasında pnömoni varlığının istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 10).

Tablo 11. Çalışma gruplarına göre kronik hastalık varlığının karşılaştırılması

		Grup		p*
		COVID pozitif	COVID pozitif+PTE	
		n(%)	n(%)	
Astım	Yok	98 (98)	78(91,8)	0.083
	Var	2 (2)	7 (8,2)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	
Siroz	Yok	99 (99)		
	Var	1 (1)		
	Toplam	100 (100)		
KOAHA	Yok	92 (92)	73 (85,9)	0.182
	Var	8 (8)	12 (14,1)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	
IAH	Yok	99 (99)		
	Var	1 (1)		
	Toplam	100 (100)		
KKY	Yok	99 (99)	81 (95,3)	0.121
	Var	1 (1)	4 (4,7)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	
KAH	Yok	90 (90)	70 (82,4)	0.129
	Var	10 (10)	15 (17,6)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	
DM	Yok	89 (89)	71 (83,5)	0.278
	Var	11 (11)	14 (16,5)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	
SVH	Yok	100	83 (97,6)	0.123
	Var	0	2(2,4)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	
MALİGNİTE	Yok	98 (98)	80 (94,1)	0.168
	Var	2 (2)	5 (5,9)	
	Toplam	100 (100)	85 (100)	

*p<0,05 Ki-kare testi

COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan ve olan grup arasında kronik hastalık varlığı oranları istatistiksel anlamda farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 12. Çalışma gruplarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması

		N	ort	SS	Min.	Max.	t	p*
Yaş	COVID pozitif	100	50,97	18,37	20,00	112,00	-3,362	0,000*
	COVID pozitif+PTE	85	59,92	14,49	29,00	90,00		

*p<0,05 t- test

COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta hastaların yaş ortalamaları 50,97±18,37 yıl olarak bulunmuştur. COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta hastaların yaş ortalamaları 59,92±14,49 yıl olarak bulunmuştur. COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta yaş ortalaması ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan gruba göre daha yüksek olup, gruplar arasında yaş değişkeni istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 12).

Tablo 13. Çalışma gruplarına göre inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması

		N	ort	SS	t	p*
D-Dimer (µg/L FEU)	COVID pozitif	100	0,53	0,46	-8,499	0,000*
	COVID pozitif+PTE	85	2,88	2,71		
CRP (mg/L)	COVID pozitif	97	25,14	42,06	-3,895	0,000*
	COVID pozitif+PTE	84	64,93	89,92		
LDH (U/L)	COVID pozitif	100	213,48	79,77	-5,182	0,000*
	COVID pozitif+PTE	77	305,16	151,85		
Trombosit sayısı (hücre/ml)	COVID pozitif	100	240310,00	77620,64	-3,728	0,000*
	COVID pozitif+PTE	85	293141,18	114041,26		
Lenfosit sayısı (mcL)	COVID pozitif	100	1505,80	767,18	-2,202	0,029*
	COVID pozitif+PTE	85	1774,27	891,41		
NLR	COVID pozitif	100	4,10	3,93	0,102	0,919
	COVID pozitif+PTE	85	4,04	3,43		
Ferritin (ml/ng)	COVID pozitif	93	213,10	309,59	-2,210	0,029*
	COVID pozitif+PTE	66	318,03	272,98		

*p<0,05 t- test

D-Dimer seviyesi COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $0,53 \pm 0,46$ $\mu\text{g/L}$ FEU ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $2,88 \pm 2,71$ $\mu\text{g/L}$ FEU bulunmuş olup, gruplar arasında D-Dimer seviyesinin istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

CRP seviyesi COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $25,14 \pm 42,06$ $\mu\text{g/L}$ ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $64,93 \pm 89,92$ $\mu\text{g/L}$ bulunmuş olup, gruplar arasında CRP seviyesinin istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

LDH değeri COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $213,48 \pm 79,77$ $\mu\text{g/L}$ ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $305,16 \pm 151,85$ $\mu\text{g/L}$ bulunmuş olup, gruplar arasında LDH değerinin istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

Trombosit sayısı COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $240310,00 \pm 77620,64$ hücre/ml ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $293141,18 \pm 114041,26$ hücre/ml bulunmuş olup, gruplar arasında trombosit sayısının istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

Lenfosit sayısı COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $1505,80 \pm 767,18$ mL ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $1774,27 \pm 891,41$ mL bulunmuş olup, gruplar arasında lenfosit sayısının istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

NLR oranı COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $4,10 \pm 3,93$ $\mu\text{g/L}$ ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $4,04 \pm 3,43$ $\mu\text{g/L}$ bulunmuş olup, gruplar arasında NLR oranının istatistiksel anlamda farklılık göstermediği bulunmuştur ($p > 0,05$).

Ferritin değeri COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $213,10 \pm 309,59$ ml/ng ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $318,03 \pm 272,98$ ml/ng bulunmuş olup,

gruplar arasında ferritin değerinin istatiksels anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 14. Emboli yerine göre inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması

		N	ort	SS	t	p*
D-Dimer ($\mu\text{g/L FEU}$)	Proksimal emboli	19	63,89	12,30	2,478	0,015*
	Distal emboli	66	58,77	14,95		
CRP (mg/L)	Proksimal emboli	19	4,20	4,28	-0,137	0,892
	Distal emboli	66	2,50	1,95		
LDH (U/L)	Proksimal emboli	19	62,44	65,27	0,141	0,888
	Distal emboli	65	65,66	96,36		
Trombosit sayısı (hücre/ml)	Proksimal emboli	17	309,76	146,18	-0,552	0,583
	Distal emboli	60	303,85	154,60		
Lenfosit sayısı (mcL)	Proksimal emboli	19	280368,42	128134,57	-1,729	0,088
	Distal emboli	66	296818,18	110448,72		
NLR	Proksimal emboli	19	1466,32	768,50	1,614	0,110
	Distal emboli	66	1862,92	909,75		
Ferritin (ml/ng)	Proksimal emboli	19	5,15	4,16	-0,274	0,785
	Distal emboli	66	3,72	3,15		

* $p<0,05$ t- test

D-Dimer değeri emboli yeri proksimal olan hastalarda ortalama $63,89\pm 12,30$ $\mu\text{g/L FEU}$ ve distal olan hastalarda ortalama $58,77\pm 14,95$ $\mu\text{g/L FEU}$ bulunmuş olup, gruplar arasında D-Dimer değerinin istatiksels anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$).

CRP, LDH, Trombosit sayısı, Lenfosit sayısı, NLR ve Ferritin seviyelerinin emboli yerine göre istatiksels anlamda farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 15. Pnömoni varlığına göre gruplarda inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması

		N	ort	SS	t	p*
D-Dimer (µg/L FEU)	COVID pozitif+PTE	69	3,16	2,84	6,582	0,000*
	COVID pozitif	58	0,66	0,56		
CRP (mg/L)	COVID pozitif+PTE	68	74,41	94,55	2,843	0,005*
	COVID pozitif	58	34,99	50,80		
LDH (U/L)	COVID pozitif+PTE	64	304,39	148,61	3,019	0,003*
	COVID pozitif	58	235,83	92,86		
Trombosit sayısı (hücre/ml)	COVID pozitif+PTE	69	297681,16	118216,84	3,706	0,000*
	COVID pozitif	58	229431,03	82271,72		
Lenfosit sayısı (mcL)	COVID pozitif+PTE	69	1700,48	938,62	3,458	0,000*
	COVID pozitif	58	1201,03	624,83		
NLR	COVID pozitif+PTE	69	4,49	3,60	-0,928	0,355
	COVID pozitif	58	5,15	4,48		
Ferritin (ml/ng)	COVID pozitif+PTE	56	341,41	280,73	0,899	0,371
	COVID pozitif	57	286,53	362,30		

*p<0,05 t- test

Pnömoni varlığı olan hastalarda D-Dimer değeri COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $0,66 \pm 0,56$ µg/L FEU ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $3,16 \pm 2,84$ µg/L FEU bulunmuş olup, gruplar arasında D-Dimer değerinin istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

Pnömoni varlığı olan hastalarda CRP değeri COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $34,99 \pm 50,80$ µg/L ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $74,41 \pm 94,55$ µg/L bulunmuş olup, ikinci grupta CRP değeri belirgin olarak daha yüksektir ($p < 0,05$).

Pnömoni varlığı olan hastalarda LDH değeri COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $235,83 \pm 92,86$ µg/L ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $304,39 \pm 148,61$ µg/L bulunmuş olup, gruplar arasında LDH değerinin istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

Pnömoni varlığı olan hastalarda Trombosit sayısı COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $229431,03 \pm 82271,72$ hücre/ml ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $297681,16 \pm 118216,84$ hücre/ml bulunmuş olup, gruplar arasında trombosit sayısının istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

Pnömoni varlığı olan hastalarda Lenfosit sayısı COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $1201,03 \pm 624,83$ mcL ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $1700,48 \pm 938,62$ mcL bulunmuş olup, gruplar arasında lenfosit sayısının istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$).

Pnömoni varlığı olan hastalarda NLR oranı ve Ferritin düzeyinin gruplara göre istatistiksel anlamda farklılık göstermediği bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 16. Gruplarda 65 yaş üstü bireylerde inflamatuvar parametre ortalama değerlerinin karşılaştırılması

		N	ort	SS	t	p*
D-Dimer ($\mu\text{g/L FEU}$)	COVID pozitif+PTE	35	3,19	3,21	3,227	0,002*
	COVID pozitif	22	0,92	0,64		
CRP (mg/L)	COVID pozitif+PTE	35	53,79	74,76	0,922	0,361
	COVID pozitif	22	36,59	57,07		
LDH (U/L)	COVID pozitif+PTE	31	325,35	171,72	1,941	0,058
	COVID pozitif	22	250,09	69,86		
Trombosit sayısı (hücre/ml)	COVID pozitif+PTE	35	256428,57	90366,67	2,387	0,020*
	COVID pozitif	22	200681,82	77944,66		
Lenfosit sayısı (mcL)	COVID pozitif+PTE	35	1587,23	1033,74	1,810	0,076
	COVID pozitif	22	1144,55	620,36		
NLR	COVID pozitif+PTE	35	4,26	3,75	1,233	0,223
	COVID pozitif	22	5,67	4,88		
Ferritin (ml/ng)	COVID pozitif+PTE	25	249,24	262,01	-0,221	0,826
	COVID pozitif	22	267,79	313,56		

* $p < 0,05$ t- test

65 yaş üstü olan hastalarda D-Dimer değeri COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $0,92\pm0,64$ $\mu\text{g/L}$ FEU ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $3,19\pm3,21$ $\mu\text{g/L}$ FEU bulunmuş olup, gruplar arasında D-Dimer değerinin istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$).

65 yaş üstü olan hastalarda Trombosit sayısı COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olmayan grupta ortalama $200681,82\pm77944,66$ hücre/ml ve COVID pozitif olup pulmoner tromboemboli varlığı olan grupta ortalama $256428,57\pm90366,67$ hücre/ml bulunmuş olup, gruplar arasında trombosit sayısının istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$).

65 yaş üstü hastalarda CRP, LDH, Lenfosit sayısı, NLR ve Ferritin seviyelerinin çalışma gruplarına göre istatistiksel anlamda farklılık yoktur ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Yeni koronavirüsün neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) veya akut koronavirüs sendromu 2 (SARS-CoV-2) genellikle hafif semptomlarla ortaya çıkar; ancak vakaların %14'ünde hastaneye yatış gerektiren ciddi bir hastalığa yol açabilir (93). Çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonunun artmış dissemine intravasküler koagülasyon, inflamasyon, hipoksemi ve immobil hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) riskini artırdığını göstermiştir (43,74). COVID-19'da VTE insidans oranı hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, ortaya çıkan veriler, özellikle daha ciddi vakalarda COVID-19'da artan venöz tromboembolizm insidansını göstermektedir (94). Aktive edilmiş bir bağışıklık tepkisi veya vasküler endotelin COVID-19 ile enfeksiyonu nedeniyle koagülasyona yol açabileceği öne sürülmüştür (95). Bununla birlikte, koronavirüs ile ilişkili pıhtılaşmanın patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. COVID-19 hastalarında artmış pulmoner emboli (PE) insidansı, başta Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere birçok ülkede bildirilmiştir (96). Alanda geniş prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle, COVID-19 ile ilişkili PE'nin epidemiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Araştırmamızda COVID-19 vakalarında Pulmoner Tromboemboli gelişimine CRP ve D-dimer yüksekliğinin ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunan diğer inflamatuvar parametrelerin katkısı değerlendirilmiştir.

Araştırmada cinsiyet değişkeninde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cinsiyet açısından her iki grup homojen dağılım göstermiştir. COVID+PTE grubunda yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yaşla PTE riskinin arttığı bilinmekte olup, çalışmamızdaki veriler de literatür ile uyumludur (97). Araştırma grupları arasında komorbiditeler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

D-dimer bir fibrin bozunma ürünüdür. Araştırmacılar, yüksek D-dimer düzeylerinin COVID-19 hastalığının şiddetinin, akciğer komplikasyonlarının ve tromboembolik olayların tahmininde kullanılabileceğini öne sürdüler (51) Araştırmamıza göre D-Dimer seviyesinin gruplar arasında farklılık gösterdiği ve pulmoner tromboemboli varlığında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Zhou ve ark.

(43), Çin'de yürütülen retrospektif, çok merkezli bir kohort çalışması, başvuru sırasında 1 µg/mL'den yüksek d-dimer ile ilişkili hastane içi ölüm olasılığının arttığını tanımladı. Doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan 183 hastayı içeren bir seride, yüksek D-dimer seviyeleri olan hastaların daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu bulundu (98). Yine ciddi COVID-19 hastalığı olan veya D-dimer seviyeleri belirgin şekilde yükselmiş hastalarda antikoagülan tedavinin mortalitede azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (99). Yapılan bir kohort çalışmasında 2247 mcg/L'lik bir D-dimer değerinin, COVID-19 hastalarında PTE gelişimi için sırasıyla %72 ve %74'lük bir duyarlılık sağladığı tespit edilmiştir (100). Leonard-Lorant ve ark. (47) tarafından bildirilen COVID-19 hastalarındaki D-dimer düzeylerinin kesme değeri 2660 mcg/L olarak belirtilmiştir. Araştırmamızda COVID-19+PTE grubunda ortalama değer 2880 mcg/L olarak saptandı. Literatürde de COVID-19 Pulmonerembolizm olan hasta grubunda D-dimer seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiş olup, çalışmamız literatürdeki bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

CRP, karaciğer tarafından üretilen ve inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyon gibi çeşitli durumlarda yükselebilen bir akut faz reaktanıdır (101). Yapılan bir metaanalizde yüksek CRP değeri (≥ 10 mg/L eşik değeri kullanmıştır) ciddi COVID enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (102). Son çalışmalar serum CRP seviyesinin COVID-19'lu hastalarda hastalığın ilerlemesi ve iyileşmesini izlemede kullanılabilir bir belirteç olabileceğini göstermiştir (103). Yüksek C-reaktif protein (≥ 150 mg/mL) düzeylerinin PTE gelişiminin en güçlü öngörücülerinden olduğu belirtilmiş olup bu da Covid-19 ile ilişkili inflamasyonun daha sonra pıhtılaşma aktivasyonuna ve daha yüksek tromboz riskine yol açtığı hipotezini desteklemektedir (104). Araştırmamızda da COVID 19+PTE grubunda CRP seviyesi ortalama 64,93 µg/L olarak daha yüksek saptandı. İnflamasyon marker yüksekliğinin damar duvarındaki endotel hasarı ile emboli oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmüştür.

LDH, pirüvat ve laktatın birbirlerine dönüşümlerini sağlayan ve hemen hemen tüm organ sistemlerinde bulunan hücre içi bir enzimdir. Enzim iki ana alt birimden (A ve B) oluşur ve insanlarda beş ayrı izozim şeklinde bulunur (105). Şiddetli enfeksiyonların sitokin aracılı doku hasarına ve LDH salınımına neden olabileceği belirtilmiştir (106). Artan D-dimer, LDH ve CRP seviyeleri, daha yüksek

VTE geliştirme olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (107). Bu durum bilinen inflamasyon ve endotel hasarı belirteçlerinin tromboemboliye yatkınlık oluşturan bir ortamı yansıtır olmasına bağlanmıştır (108). Akciğer dokusunda (izoenzim 3) LDH bulunduğundan, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların dolaşımında daha fazla miktarda LDH bulunması beklenir (109). Neo Poyiadji ve ark. (110) COVID-19'lu hastalarda akut PTE olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığı çalışmada LDH değerinin PTE grubunda daha yüksek bulunduğunu, fakat PTE varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını belirtmiştir. Yine yapılan çalışmalarda akut PTE'nin, yüksek LDH seviyeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (111). Araştırmamızda da LDH seviyesi COVID-19+PTE grubunda literatürle uyumlu olarak daha yüksek bulundu, tromboemboliye eşlik eden yüksek inflamasyonun düzeyini destekledi.

Ferritin, akut inflamasyon belirteçidir ve COVID-19'da proinflamatuvar, protrombotik bir sendrom olarak açıklanan Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) yüksek seyretmektedir (112). COVID-19'un sistemik hiperinflamasyon fazının interlekin (IL)-2, IL-6, IL-7, granülosit-koloni uyarıcı faktör, makrofaj inflamatuvar protein 1- α , tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), CRP, ferritin ve D-dimer değerlerinde yükseklikle ilişkili olduğu belirtilmiştir (113). Yaptığımız çalışmada bir inflamasyon belirteci olan ferritin değeri COVID-19+PTE olan hasta grubunda daha yüksek saptandı, bu durum COVID+PTE grubunda hiperinflamasyonla ilişkilendirildi.

Yapılan çalışmalarda COVID pnömonisi ve PTE'si olan hasta grubunda PTE'si olmayanlara kıyasla inflamasyon belirteci olarak kabul edilen CRP ve trombosit değerleri daha yüksek bulunmuş, trombosit sayısı normal sınırlarda olmakla beraber PTE grubunda daha yüksek ortalama olması daha yüksek seviyede inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (114). Çalışmamızda her iki grup ortalaması da normal sınırlarda olmakla beraber COVID+PTE olan grupta ortalama trombosit sayısı literatürle uyumlu olarak daha yüksek bulundu. Bu durum COVID+PTE grubundaki inflamasyona ve hipoksemiye bağlı olarak gelişmiş olabilir.

Araştırmamızda BT anjiyografide hastaların PTE lokalizasyonlarına bakıldığında hastaların % 9'unda (8 kişi) ana pulmoner arterde, % 12'sinde lobar pulmoner arterde (11 kişi), %76'sında segmental-subsegmental arterlerde dolum defekti varlığı bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda emboli lokalizasyonunun daha çok distal dallarda saptandığı belirtilmiştir (115). Çalışmamızda ana pulmoner arterde veya lobar pulmoner arterde emboli içeren hastalar, daha distal dallarda embolisi olan hastalarla kıyaslandığında D-dimer ortalaması distal dallara kıyasla daha yüksek bulundu.

COVID+ ve COVID+PTE gruplarında pnömonisi olan hastalar kıyaslandığında D-dimer, CRP, LDH değerleri COVID+PTE grubunda daha yüksek saptandı. Bu durum PTE+Pnömonisi olan hastalarda daha yüksek inflamasyon varlığına bağlandı.

65 yaş ve üzerinde olan COVID+PTE'si olan hastalarda D-Dimer değeri $3,19\pm 3,21$ olarak saptandı, 65 yaş ve üzeri PTE olmayan COVID grubuna kıyaslandığında da D-Dimer değerinin anlamlı olarak daha yüksek olması PTE grubundaki komorbiditeler ve daha şiddetli inflamasyonla ilişkilendirildi.

Araştırmada pnömoni lokalizasyonu ile emboli lokalizasyonu arasında bir korelasyon bulunmadı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da segmental-subsegmental emboli (116) daha çok olmakla beraber pnömoni lokalizasyonu ile uyumlu olmadığından doku inflamasyonu ve trombozu için yorum yapmanın doğru olmadığı düşünülmektedir. Bu alanda daha fazla vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lenfosit sayısı ve NLR, COVID+ ve COVID+PTE grupları arasında belirgin farklılık göstermemektedir. Bu durumun COVID enfeksiyonunun lenfosit sayısı ve NLR oranı üzerindeki etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

6- SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonunun inflamasyon markerleri ile ve dolayısı ile emboli insidansını artırmada katkısının olduğu düşünülmüştür. Lenfosit sayısı ve NLR,

COVID+ ve COVID+PTE grubunda benzer olup bu durum COVID enfeksiyonunun lenfosit sayısı ve NLR üzerindeki etkilerine bağlanmıştır. Yaş artışı ile birlikte D-dimer, CRP, LDH, ferritin gibi inflamatuvar markerların artışının da tromboemboli oluşumunda etkili olabileceği düşünülmüştür. D-Dimer değeri emboli yeri proksimal olan hastalarda distal olanlara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Pnömoni varlığı olan hastalar PTE olan ve olmayanlar olarak incelendiğinde D-Dimer, CRP, LDH ve trombosit sayısı PTE ve pnömoninin beraber var olduğu hastalarda daha yüksek bulunmuş, hiperinflamasyonla ilişkilendirilmiştir.



KAYNAKLAR

- [1]. Vyas V, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—. PMID: 32809386.
- [2]. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, Héctor Bueno, Geert-Jan Geersing, Veli-Pekka Harjola, Menno V Huisman, Marc Humbert, Catriona Sian Jennings, David Jiménez, Nils Kucher, Irene Marthe Lang, Mareike Lankeit, Roberto Lorusso, Lucia Mazzolai, Nicolas Meneveau, Fionnuala Ní Áinle, Paolo Prandoni, Piotr Pruszczyk, Marc Righini, Adam Torbicki, Eric Van Belle, José Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603
- [3]. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboemboli Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu 2021
- [4]. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092–2099.
- [5]. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I9–I16.
- [6]. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712–1723
- [7]. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288–294

- [8]. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23–33.
- [9]. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750–757.
- [10]. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473–478.
- [11]. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700–706.
- [12]. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouira S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147–163.
- [13]. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides SV, Klok FA. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:4186–4195.
- [14]. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–979.

- [15]. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I4–I8
- [16]. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33–38.
- [17]. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015;22:1127–1137.
- [18]. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233.
- [19]. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
- [20]. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709–718.
- [21]. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Pulmoner emboli şüphesi olan acil servis hastalarında gereksiz tanı testlerini önlemek için klinik kriterler. *J Tromb Haemost*. 2004 Ağustos; 2 (8):1247-55.
- [22]. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943–948.

- [23]. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010324.
- [24]. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD; RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983–991
- [25]. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, Kuch-Wocial A, Petris A, Zaborska B, Stefanović BS, Hugues T, Torbicki A, Konstantinides S, Pruszczyk P, RiHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J* 2016;47:869–875.
- [26]. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:2483–2487.
- [27]. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KVJr, Popovich JJr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–2327.
- [28]. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–179.
- [29]. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistolesi M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK; Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140–149.

- [30]. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–2759.
- [31]. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402–1411.
- [32]. Ipekci A. Pulmonary Embolism 2019. *Phnx Med J.* 2019;1(1):51-63.
- [33]. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruij MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV; Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500–1507
- [34]. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
- [35]. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674.
- [36]. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661–1665.
- [37]. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral

- anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19–25.
- [38]. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med.* 2009 Oct;122(10):919-30.
- [39]. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun;44(6):994-1002.
- [40]. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–624.
- [41]. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–2023
- [42]. Chan J.F.-W. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–523
- [43]. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 11;395(10229):1054–1062.
- [44]. Wang B, Li R, Lu Z, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020 Apr 8;12(7):6049–6057

- [45]. Lagier JC, Million M, Gautret P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101791.
- [46]. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5;18(8):1995–2002
- [47]. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020 Apr 23;296(3):E-189-E-191.
- [48]. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12;71(15):762–768
- [49]. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
- [50]. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020 Apr 17;27:992–1000.e3.
- [51]. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020 May;120:876–878
- [52]. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Apr;10(191):145–147.
- [53]. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8:681–686
- [54]. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089–1098.

- [55]. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019 Sep;181:77–83.
- [56]. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020 Sep;48(9):1358–1364.
- [57]. National Institution of Health (NIH) Therapeutic Management COVID-19 Treatment Guidelines, COVID-19 Treatment Guidelines.
- [58]. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5; 383(19):1813-1826.
- [59]. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7; 382(19):1787-1799.
- [60]. Jirjees F, Saad AK, Al Hano Z, Hatahet T, Al Obaidi H, Dallal Bashi YH. COVID-19 Treatment Guidelines: Do They Really Reflect Best Medical Practices to Manage the Pandemic?. *Infect Dis Rep.* 2021;13(2):259-284. Published 2021 Apr 1. doi:10.3390/idr13020029
- [61]. Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Jul-Aug,; 34(3):1241-1243
- [62]. Yang JW, Yang L, Luo RG, Xu JF. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep; 26(9):1171-1177.
- [63]. Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F., Barquero J.G., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C., Mora V., Hernández A.C., Hernández J.L., López-Muñiz G., et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv.* 2020
- [64]. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep - Oct; 14(5):971-978

- [65]. National Center for New Infections SARS-CoV-2 /COVID-19—Antiviral and Immunomodulatory Treatment Considerations. Guidelines.
- [66]. Chinese Pharmaceutical Association Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19. Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19
- [67]. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec; 72(12):1990-1997
- [68]. Federal Ministry of Health and Nigeria Center for Disease Control National Interim Guidelines for Clinical Management of COVID-19 and Surveillance Sop.
- [69]. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ.* 2020 Jul 1; 98(7):442-442A.
- [70]. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, Siau E. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *Journal of general internal medicine,* 2021; 36(1), 17-26.
- [71]. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens *Circulation,* 2001;103:1718-1720
- [72]. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis *Clin Chim Acta,* 2020;506:145-148.
- [73]. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, Hu B. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care,* 2020;8(1), 1-11.
- [74]. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.

- [75]. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb; 16(2):231-241.
- [76]. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019 Feb 28; 133(9):906-918
- [77]. Lippi G, Lavie CJF. Sanchis-Gomar Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis *Prog Cardiovasc Dis,* 2020;10.
- [78]. Bakirci EM, Topcu S, Kalkan K. The Role of the Nonspecific Inflammatory Markers in Determining the Anatomic Extent of Venous Thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* March 2015:181-185.
- [79]. Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *Int Angiol.* 2019 Feb;38(1):4-9. doi: 10.23736/S0392-9590.18.04028-2. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30618227.
- [80]. Phan T, Brailovsky Y, Fareed J, Hoppensteadt D, Iqbal O, Darki A. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029619900549.
- [81]. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020 Jul;12(7):448-453. doi: 10.14740/jocmr4240. Epub 2020 Jun 25.
- [82]. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020;296(3):E189–E191
- [83]. Agnès Ribes, Fanny Vardon-Bounes, Vincent Mémier, Michael Poette, Jonathan Au-Duong, Cédric Garcia, Vincent Minville, Pierre Sié, Alessandra Bura-Rivière, Sophie Voisin, Bernard Payrastre, Thromboembolic events and

Covid-19, *Advances in Biological Regulation*, Volume 77,2020,100735,ISSN 2212-4926

- [84]. Dwiputra Hernugrahanto K, Novembri Utomo D, Hariman H, Budhiparama NC, Medika Hertanto D, Santoso D, Hogendoorn PCW. Thromboembolic involvement and its possible pathogenesis in COVID-19 mortality: lesson from post-mortem reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Feb;25(3):1670-1679.
- [85]. Seitz R, Schramm W. DIC in COVID-19: implications for prognosis and treatment *J Thromb Haemostasis* 2020; 18: 1798-1799
- [86]. Berthelot JM, Drouet L, Lioté F. Kawasaki-like diseases and thrombotic coagulopathy in COVID-19: delayed over-activation of the STING pathway? *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 1514-1522
- [87]. World Health Organization Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020
- [88]. Dentali F, Mumoli N, Prisco P, Fontanella A, Di Minno MN. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials *Thromb Haemost*, 2017;117:606-617
- [89]. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2019;7:317-324
- [90]. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 *Thromb Res* 2020;10
- [91]. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1587-1597

- [92]. Jimenez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive treatment of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism *Clin Chest Med*, 2018;39:569-581.
- [93]. Greenan-Barrett J, Perera A. COVID-19 and pulmonary emboli: a case series and literature review. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020;4(3):299–303.
- [94]. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e362–3.
- [95]. 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;191:9–14
- [96]. Akiyama Y, Horiuchi K, Kondo Y, Kabata H, Ishii M, Fukunaga K. A case of non-severe COVID-19 complicated by pulmonary embolism. *Respirol Case Rep*. 2020;8(7):e00622
- [97]. Stein PD, Huang HL, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest*. 1999 Oct;116(4):909-13. doi: 10.1378/chest.116.4.909. PMID: 10531152
- [98]. Gao Y. Li T. Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol*. 2020 Mar 17;
- [99]. Tang N. Bai H. Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020 Mar 27;
- [100]. Ooi MWX, Rajai A, Patel R, Gerova N, Godhamgaonkar V, Liong SY. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *Eur J Radiol*. 2020 Nov;132:109336.
- [101]. Sproston NR, Ashworth JJ. Review Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018; 9():754

- [102]. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175.
- [103]. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, Long H, Wang Q, Wu Q. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect*. 2020 Jun; 80(6):646-655
- [104]. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul; 18(7):1559-1561
- [105]. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*. 2008;134(5):703–707.
- [106]. Martinez-Outschoorn UE, Prisco M, Ertel A. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via metabologenomics. *Cell Cycle*. 2011;10(8):1271–1286.
- [107]. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Sep 25
- [108]. Kumar G, Patel D, Odeh T, Rojas E, Sakhuja A, Meersman M, Dalton D, Nanchal R, Guddati AK. Incidence of Venous Thromboembolism and Effect of Anticoagulant Dosing in Hospitalized COVID-19 Patients. *J Hematol*. 2020 Aug;10(4):162-170. doi: 10.14740/jh836. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34527112; PMCID: PMC8425807
- [109]. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1722-1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073. Epub 2020 May 27. PMID: 32738466; PMCID: PMC7251362
- [110]. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, Song T. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology*, 2020; 297(3), E335-E338

- [111]. Zhang Y, Yang YH, Pang BS, Wang C. The changes of serum enzymes and cardiac troponin I in patients with acute pulmonary thromboembolism. 2007 Sep;30(9):667-72.
- [112]. Henry BM, De OMHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58:1021-1028
- [113]. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May; 39(5):405-407.
- [114]. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, Sala-Llinas E. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. PLoS One, 2020;15(8), e023821
- [115]. Budimir Mršić D, Perković-Tabak L, Čavar M, Luetić A, Petričević M, Dolić K. Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Occurs in Predominantly Elderly Patients with Comorbidities: A Single Center Retrospective Study. Gerontol Geriatr Med. 2021 May 18;7:23337214211017398.
- [116]. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, Muscarella G, Orlandi M. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? Thromb Haemost. 2020 Aug;120(8):1230-1232.

