



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 POZİTİF PULMONER
EMBOLİ ŞÜPHESİYLE TORAKS BT ANJİYOGRAFİ ÇEKİLEN
HASTALARIN ANALİZİ**

Dr. Simge Kpk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 POZİTİF PULMONER
EMBOLİ ŞÜPHESİYLE TORAKS BT ANJİYOGRAFİ ÇEKİLEN
HASTALARIN ANALİZİ**

Dr. Simge KÜPÇÜK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan, hekimlik sanatının ve acil tıbbın inceliklerini öğrendiğim, verdiği tavsiyeler ve nasihatlerle ufkumu genişleten, her zaman desteğini yanımda hissettiğim kıymetli hocalarım başta Sayın Doç. Dr. Halil Doğan, Prof. Dr. M. Özgür Erdoğan ve Doç. Dr. Fatih Doğanay’a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, benden asla yardımlarını ve sabrını esirgemeyen tüm Acil Tıp Uzmanı ağabey ve ablalarım,

Asistanlık sürecim boyunca yanımda olan deneyimlerinden çok şey öğrendiğim Müge Arslan olmak üzere tüm kıdemlilerime,

Birbirimizden çok şey öğrendiğimiz, dört senemi eğitici, eğlenceli kılan ve iyi ki varlar dediğim desteklerini hep hissettiğim başta eş kıdemim Alptekin Usta ve hep benim için hep eşkıdemim olarak kalacak olan Gizem Metin’e, zor anımda desteğini hissettiğim Emre Çetin olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm hemşire, veri giriş elemanı, temizlik personeli, hasta karşılama ve güvenlik görevlisi arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren emeklerini ve fedakarlıklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem Hatice Gönül Yılmazsoy ve babam Erdiñ Küpçük’e, her zaman onur duyduğum kız kardeşim Deniz Küpçük Anutgan’a,

Üniversitede birbirimizi bulduğumuz ve on küsür yıldır ayrılamadığımız, arkadaştan öte ikinci ailem, ve meslektaşlarım Ayşe Çağla Şahin, Mesut Aslan, Damla Yavuz ve Yasemin Çelik’e

Ummadığım zamanda hayatıma dahil olan ve benim için elinden geleni yaptığını bildiğim Berke Sancaklı’ya

Teşekkür ederim.

Dr.Simge Küpçük

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii-iv
TABLO LİSTESİ.....	v-vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii-ix
ABSTRACT.....	x-xi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	26
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	56
KAYNAKLAR.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	72
EKLER.....	74

KISALTMALAR

ACTIVE-4A: A Multicenter, Adaptive, Randomized, Controlled Platform Trial of the Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Hospitalized Adults with COVID-19

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut Respiruar Distres Sendromu

ATTACC: Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19

AUC: Area Under the Curve

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CI: Confident Interval

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CPAP: Continous Positive Airway Pressure

CRP: C Reaktif Protein

CTPA: Computed Tomography Pulmonary Angiogram

DIC: Dissemine İnvasküler Koagülasyon

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen

GA: Güven Aralığı

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

HCO₃: Bikarbonat İyonunun Serum Konsantrasyonu

HT: Hipertansiyon

INR: International Normalized Ratio

ISTH: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği

KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAİ: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NET: Neutrophil Extracellular Trap
OR: Odds Ratio
PABs: Pulmoner Arteriyel Basınç sistolik
PaO₂: Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı
pCO₂: Karbondioksit Basıncı
PE: Pulmoner Emboli
PESİ: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
pH: Power of Hydrogen
pO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı
PT: Protrombin Time
PVR: Pulmoner Vasküler Direnç
PTZ: Protrombin Zamanı
REMAP-CAP
RNA: Ribonükleik Asit
RV: Sağ Ventrikül
SIC: Sepsise Bağlı Koagülopati
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
sPO₂: Periferik Oksijen doygunluğu
vWF: von Willebrand faktör
V/Q: Ventilasyon Perfüzyon Oranı
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi
WBC: White blood cell

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



TABLO LİSTESİ

Tablo 1	:DIC ve COVID-19 koagülopatisinin ana pıhtılaşma parametreleri özeti
Tablo 2	: Hastaların demografik bilgileri,komorbiditeleri ve sonlanımları
Tablo 3	: Pulmoner emboli varlığına göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması
Tablo 4	: Pulmoner emboli varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırması
Tablo 5	: Pulmoner emboli varlığına göre komorbiditelerin karşılaştırması
Tablo 6	:Pulmoner emboli varlığına göre skorlamaların karşılaştırması
Tablo 7	: Pulmoner emboli varlığına göre tedavi modalitelerinin karşılaştırması
Tablo 8	: Pulmoner emboli varlığına göre mortalite türlerinin karşılaştırması
Tablo 9	: Hastane içi mortalite varlığına göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması
Tablo 10	: Hastane içi mortalite varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırması
Tablo 11	: Hastane içi mortalite varlığına göre komorbiditelerin karşılaştırması
Tablo 12	: Hastane içi mortalite varlığına göre skorlamaların karşılaştırması
Tablo 13	: Hastane içi mortalite varlığına göre tedavi modalitelerinin karşılaştırması
Tablo 14	: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması
Tablo 15	: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre laboratuvar bulgularının karşılaştırması
Tablo 16	: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre komorbiditelerin karşılaştırması
Tablo 17	: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre skorlamaların karşılaştırması
Tablo 18	: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre tedavi modalitelerinin karşılaştırması
Tablo 19	:Hastane içi mortalite, pulmoner emboli varlığı ve pulmoner emboli tanısı alan hastaların hastane içi mortalitelerinin labaratuvar bulguları, tedavi, kronik hastalıklarla korelasyonu
Tablo 20	: Pulmoner emboli hastalarında Wells skoru, D-dimer, Troponin ve SIRS skorunun ROC analizi

Tablo 21 :Pulmoner emboli gelişme riski tahmini regresyon analizi

Tablo 22 :Mortalite tahmini regresyon analizi



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1 :COVID-19'da pulmoner trombozisin iki farklı mekanizmasını gösteren illüstrasyonlar, tromboemboli kaynaklı büyük damar tıkanıklığı ve doğrudan vasküler ve endotel hasarından kaynaklanan in situ immün trombozun mikrovasküler sonucunu içermektedir.
- Şekil 2 :Eşzamanlı vazodilatasyonun, pulmoner trombozun hemodinamik etkilerini nasıl hafifletebileceğini gösteren görsel.
- Şekil 3 :Risk sınıflandırma algoritması ve tedavi stratejisi
- Şekil 4 :Akış diagramı
- Şekil 5 :Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı
- Şekil 6 :Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması
- Şekil 7 :Pulmoner emboli hastalarında Wells skorunun ROC analizi
- Şekil 8 :Pulmoner emboli hastalarında D-dimer değerinin ROC analizi
- Şekil 9 :Pulmoner emboli hastalarında troponin değerinin ROC analizi
- Şekil 10 :Pulmoner Emboli hastalarında SIRS skorunun ROC analizi

ÖZET

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 POZİTİF PULMONER EMBOLİ ŞÜPHESİYLE TORAKS BT ANJİYOĞRAFI ÇEKİLEN HASTALARIN ANALİZİ

Amaç

COVID-19 hastalığında tromboembolik durumlar sık görülmektedir. Bu çalışmada acil servise başvuran COVID-19 19 tanılı, pulmoner emboli şüphesi nedeniyle bt pulmoner anjiyografi çekilen hastalarda pulmoner emboli sıklığı ve etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH Erişkin Acil Tıp Kliniğine 11.03.2020-01.03.2022 tarihleri arasında başvuran COVID-19 pozitif pulmoner emboli şüphesi olan ve toraks bt anjiyografi çekilen 18 yaş ve üstü hastaların verileri ile yapılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vital bulguları (geliş), alınan hemogram, biyokimya, d-dimer, troponin T, prokalsitonin parametreleri, görüntüleme sonuçları, bilinen komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, uygulanan tedavi şekilleri ve hastaların sonlanımları kaydedilmiştir. Emboli varlığı ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 155'i (%49,1) kadın hasta olup 161'i (%50,9) erkektir, 360 hastanın yaş ortalaması $60,54 \pm 17,65$ 'tir (min:18-max:99). Acil servise başvuran 316 COVID-19 pozitif hastada pulmoner emboli sıklığı %13,6 olarak bulunmuştur. Pulmoner emboli gelişen hastaların yaş ortalaması daha yüksektir. Pulmoner emboli gelişen hastalarda hastane içi mortalite oranı %34,9, 30 günlük mortalite %37,2'dir. Emboli gelien hastalarda D-dimer ve troponin değerlerinin daha yüksektir. Pulmoner emboli gelişen hastalarda DM (%39,5), SIRS $\geq$ 2 olanların (%44,2) ve Wells skoru $\geq$ 4 olanların (%7), plaquanil kullanımı (%46,5), oksapap (%93), nazal O₂ kullanımı (%48,8), nazal ve rezervuarlı O₂ beraber kullanımı (%23) oranlarının daha fazla olduğu bulunmuştur. Pulmoner emboli varlığı, KAH, malignite, hemoglobin, GFR, SIRS, plaquanil kullanımı, nazal O₂ ihtiyacı, N/L oranı, üre, prokalsitonin, D-dimer, troponin ile hastane içi mortalite arasında önemli korelasyon vardır. Pulmoner emboli riskini D-dimer'daki 1 birimlik artış 1,15 kat, DM varlığı 2,03 kat, Well

skorundaki 1 birimlik artış 1,62 kat artırmaktadır. D-dimer’da 1 birimlik artış 1,20 kat, SIRS skorunda 1 birimlik artış 5,02 kat, NLR’deki bir birimlik artış 1,05 kat, plaquanil kullanımı 3,83 kat, üredeki 1 birimlik artış 1,01 kat mortalite riskini artırmaktadır. Wells skoru, D-dimer, troponin, SIRS skorunun pulmoner embolinin öngürülmesinde tanısal değerinin önemli olduğu ancak sensitif olmadıkları bulunmuştur.

Sonuç

COVID-19 hastalarında d-dimer>1,25, Wells skorundan puan alan, DM öyküsü olan hastalar pulmoner emboli gelişme riski açısından kliniklerde daha yakından takip edilmelidir ve pulmoner emboli nedeniyle takip edilen COVID-19 hastalarında üre, D-dimer, troponin, ınr yüksekliği olması mortalite yönünden uyarıcı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler; COVID-19, Pulmoner Emboli, Mortalite, Pulmoner BT Anjiyografi

ABSTRACT

ANALYSIS OF PATIENTS UNDERGOING THORACIC CT ANGIOGRAPHY WITH SUSPECTED PULMONARY EMBOLISM IN COVID-19 POSITIVE CASES APPLIED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT

Objective

The aim of this study is to evaluate the frequency of pulmonary embolism and the contributing factors in patients diagnosed with COVID-19 who applied to the emergency department and undergoing pulmonary CT angiography due to suspected pulmonary embolism. Given the frequent occurrence of thromboembolic events in COVID-19 patients, this research seeks to assess the prevalence of pulmonary embolism in this specific group and identify relevant influencing factors.

Materials And Methods

This study was conducted using data from patients aged 18 and above who tested positive for COVID-19 and applied to the Adult Emergency Medicine Clinic of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between March 11, 2020, and March 1, 2022, with suspected pulmonary embolism and undergoing thoracic CT angiography. The study collected information on patients' age, gender, vital signs (on admission), complete blood count, biochemistry, d-dimer, troponin T, procalcitonin parameters, imaging results, known comorbidities, medications, administered treatments, and patient outcomes. The presence of pulmonary embolism was assessed in relation to these factors.

Findings

Among the patients included in the study, 155 (49.1%) were female, and 161 (50.9%) were male, with a mean age of 60.54 ± 17.65 years (min:18-max:99). Among the COVID-19 positive patients presenting to the emergency department, the prevalence of pulmonary embolism was found to be 13.6%. Patients who developed pulmonary embolism had a higher average age. The in-hospital mortality rate was 34.9%, and the 30-day mortality rate was 37.2% in patients with pulmonary embolism. D-dimer and troponin values were higher in patients who developed pulmonary embolism. The presence of pulmonary embolism was associated with higher rates of diabetes mellitus (39.5%), SIRS ≥ 2 (44.2%), Wells score ≥ 4 (7%), plaquenil usage (46.5%), oxygen therapy with nasal cannula (48.8%), oxygen therapy with nasal cannula and reservoir (23%). There was a significant correlation between the presence of pulmonary embolism and coronary artery disease, malignancy, hemoglobin levels, glomerular filtration rate (GFR), SIRS score, plaquenil usage, nasal oxygen requirement, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), urea, procalcitonin, D-dimer, troponin, and in-hospital mortality. An increase of 1 unit in D-dimer elevated the risk of pulmonary embolism by 1.15 times, while the presence of diabetes mellitus increased the risk by 2.03 times. An increase of 1 unit in Wells score raised the risk by 1.62 times. Additionally, a 1-unit increase in D-dimer, a 1-unit increase in SIRS score, a 1.05-unit increase in NLR, plaquenil

usage, and a 1-unit increase in urea increased the mortality risk by 1.20, 5.02, 1.05, 3.83, and 1.01 times, respectively. The study concluded that Wells score, D-dimer, troponin, and SIRS score were significant diagnostic indicators for predicting pulmonary embolism but lacked sensitivity.

Conclusion

In COVID-19 patients, those with D-dimer levels $>1,25$, who received points from the Wells score, and a history of diabetes mellitus should be closely monitored in clinical settings due to the increased risk of developing pulmonary embolism. Moreover, elevated levels of urea, D-dimer, troponin, and INR in COVID-19 patients monitored for pulmonary embolism should serve as warning signs for mortality.

Keywords: COVID-19, Pulmonary Embolism, Mortality, Pulmonary CT Angiography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınını 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak'ta başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş, alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası Avrupa ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelerden sonra 11 Mart'ta görülmüştür (1). COVID-19 viral pnömonisi hipoksi, hiperinflamatuvar durum ve koagülopati ile ilişkilidir (2,3). Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) teşhisi konan hastalarda trombotik komplikasyonlar önemli sekeller olarak ortaya çıkmaktadır ve önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye katkı sağlamaktadır (4,5). Akciğer embolisi (PE), derin ven trombozu, iskemik inme ve miyokard enfarktüsü, artan sıklıkla tanımlanan komplikasyon örnekleridir (4,5). Son yayınlar, COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve yaygın intravasküler koagülasyonun (damar içi pıhtılaşma) trombotik bir duruma katkı sağlayıcı unsurları olarak belirtilmektedir (5,6).

COVID-19'lu hastalarda pulmoner emboli gelişme riski yüksektir (7,8). Bununla birlikte, COVID-19 ve pulmoner emboli semptomları örtüşmekte ve acil servise başvuran hastalarda tanısal zorluklara neden olmaktadır(9,10). Artan pulmoner emboli riskine ilişkin farkındalık, COVID-19 hastalarında pulmoner emboli(PE) bildiren çok sayıda çalışma sonucunda ortaya konmuştur (11,12).PE riski taşıyan COVID-19 hastalarının hızlı tanımlanması, antikoagülan tedaviye erken başlanmasıyla prognozu iyileştirebilir (13). Toraks BT, COVID-19 hastalarının tedavisini optimize etmede önemli bir rol oynar ve aynı zamanda özellikle akut pulmoner emboli için alternatif tanıları veya ilave patolojileri ortadan kaldırır (14). COVID-19 hastalarını değerlendirirken, kontrastsız BT yapılırken PE'yi kaçırma riskiyle birlikte, rutin olarak bir bt pulmoner anjiyografi yapılmasına yönelik mevcut bir öneri yoktur. Her ikisi de dispne ve/veya desatürasyondan sorumlu olan COVID-19 pnömonisi ve PE semptomları güçlü bir şekilde örtüştüğünden değerlendirme bir o kadar karmaşıktır (15).Bu

Çalışmada acil servise başvuran COVID-19 tanılı, pulmoner emboli şüphesi nedeniyle bt pulmoner anjiyografi çekilen hastalar değeriendirilerek COVID-19enfeksiyonu ile pulmoner emboli ilişkisi, COVID-19 hastalarında pulmoner emboli insidansı ve hazırlayıcı faktörlerin değeriendirilmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.COVID-19 genel yapısı

2019 yılında ortaya çıkan koronavirüs hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-2 adlı virüs tarafından tetiklenir. Bu virüs, tek zarla çevrili, pozitif zincirli RNA virüsüdür (+ssRNA). İlk olarak Çin'in Wuhan Şehri'nde tespit edilen SARS-CoV-2, insanlar arasında hızla bulaşabilen bir virüstür. Enfekte kişiler arasında yakın temas veya öksürük, hapşırık gibi solunum materyalinin yayılması yoluyla hızla dünya geneline yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Genel Direktörü, 12 Mart 2020'de COVID-19 salgınını "pandemi" olarak ilan etmiştir. SARS-CoV-2, koronavirüs ailesine aittir ve hafiften ciddiye kadar farklı insan hastalıklarına yol açan çeşitli türleri içeren Sarbecovirus alt cinsine sınıflandırılır. SARS-CoV-2, daha önce 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV ve önceki SARS-CoV gibi insanları enfekte eden koronavirüslerden sonra bildirilen yedinci koronavirüstür (16-18).

2.1.1.COVID-19'da Hematolojik Bozukluklar

COVID-19, başlıca alt solunum yolu semptomlarına ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi akciğer komplikasyonlarına yol açan bir hastalıktır. Bu hastalık, multisistemik bir tabloya neden olan çeşitli belirtilerle kendini gösterir. COVID-19'un hematolojik yönleri öncelikle Çin'deki hastaların vaka serileri ve tanımlayıcı çalışmalarla belirlenmiştir. Henüz tam olarak anlaşılmayan patogenezi, ancak hastalığın seyri üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle ciddi şekilde etkilenen COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm (VTE) ve ilişkili komplikasyonlar sıkça görülmekte ve artmış ölüm riskine önemli katkı sağlamaktadır (19). Çalışmalar, heparin tromboprofilaksisine rağmen yüksek VTE insidansının görüldüğünü göstermektedir. Otopsi çalışmaları, COVID-19 hastalarında sadece akciğer damarlarında değil, aynı zamanda diğer organlarda da mikrotrombüslerin bulunduğunu ortaya koymuştur. Hastalar arasında lenfopeni, trombositopeni ve koagülasyon testlerinde anormalliklerin daha ciddi olanlarının ölümle sonuçlandığı görülmüştür. Bu da erken tanı ve müdahalenin önemini vurgular. COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili hemostatik (kan pıhtılaşmasıyla ilgili) anormallikler giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Özellikle kritik durumda olan hastalar, immobilizasyon, sepsis veya akut pankreatit gibi kritik hastalıklar nedeniyle sistemik inflamasyon, dehidratasyon, endotel disfonksiyonu ve staz gibi faktörlerin etkisi altında venöz tromboembolizm (VTE) riski

taşımaktadır (20). Ayrıca, metabolik sendromun varlığı, kalp ve damar hastalıkları, önceki tromboembolik olaylar ve kalıtsal trombofil gibi özgün risk faktörleri de VTE oluşumunu etkileyebilir (21,22).

Kritik hastalarda enfeksiyonlar, endotel hasarı, nötrofil aktivasyonu ve intravasküler koagülasyonun aktivasyonu sonucu dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişebilir (23). Sepsise bağlı koagülopati (SIC), DIC'e göre daha hafif seyreder ve hastaların daha erken dönemlerinde ortaya çıkar. Ancak tedavi edilmezse SIC, DIC'e dönüşebilir (24). COVID-19 ile ilişkili koagülopati, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) tarafından belirlenen bir skorlama sistemi ile tanımlanmıştır. Ayrıca, COVID-19 ile ilişkili koagülopatinin, trombotik mikroanjiyopatiye ve endotel hasarına yol açan kompleman aktivasyonu ile daha fazla benzerlik taşıdığı görüşü de vardır (25-27).

2.2.COVID-19'da Akciğer Trombozu ve Tromboembolizm

COVID-19 hastalarının birçoğunda belirgin bir şekilde anormal pıhtılaşma parametreleri, özellikle D-dimer yüksekliği görülmekte ve bu durum ölümle ilişkilidir (28) COVID-19 hastaları, özellikle yoğun bakım ünitelerinde bulunanlar, dikkate değer bir trombotik komplikasyon yüksek oranına sahiptir (29). COVID-19 hastalarının küçük otopsi serileri, profilaktik antikoagülasyon kullanımına rağmen, hem pulmoner makrotrombüslerin hem de mikrotrombüslerin yüksek oranını göstermektedir (30) ve COVID-19 hastalarının birçoğu, solunum yetmezliği yaşadıklarında akciğer uyumundaki bozulmaya oranla orantısız bir şekilde hipoksemiye sahiptir, bu da belki de akciğer trombozlarıyla açıklanabilir. Ciddi COVID-19 ile ilişkilendirilen yüksek mortalite ve morbidite göz önüne alındığında ve hastalığın bazı yönlerinin trombozla ilgili olabileceği endişesiyle, birçok hastane sistemi, bu uygulamaları destekleyen randomize klinik denemelerin olmamasına rağmen, standart venöz tromboz profilaksisinin ötesinde agresif antikoagülasyon protokolleri başlatmıştır.

Epidemiyolojik Özellikler

COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastalardaki VTE gerçek insidansının doğru bir şekilde değerlendirilmesi hala zorlu bir süreçtir ve tahminler %4,8 ile %85 arasında değişmektedir. Bildirilen insidansın önemli ölçüde değişkenlik göstermesi, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) vs. YBÜ dışı, semptomatik vs. semptomsuz olay türleri, klinik şüphe vs. sistemik tarama gibi değerlendirme koşullarının ve tromboprofilaksinin derecesinin sonucu

olabilir. Pandeminin erken döneminde zirve yaptığı dönemde, enfeksiyon kontrolü endişeleri ve sınırlı kaynaklar nedeniyle, CT pulmoner anjiyografi (CTPA), kompresyon ultrasonografi veya her ikisi ile tanısal test yapma daha yüksektir. Jimenez ve ark. (31) tarafından yapılan 36 çalışmayı ve 11.000'den fazla hastayı içeren bir meta-analizde, COVID-19'lu hastalarda VTE insidansı %17 (DVT için %12, PE için %7,1) olarak bulunmuştur. COVID-19'lu hastalarda VTE insidansı kontrol katılımcıları ile karşılaştırıldığında yüksektir (32). Piroth ve ark. (33), Fransa'da 2 aylık bir dönemde hastaneye kabul edilen 89530 COVID-19'lu hastayı bir önceki yıl aynı dönemde hastaneye kabul edilen 45819 influenza hastasıyla karşılaştırmıştır. COVID-19'lu hastalar için VTE ve PE oranları sırasıyla %4,9 ve %3,4'tür. Ancak influenza hastaları için yalnızca sırasıyla %1,7 ve %0,9 olarak bulunmuştur. Poissy ve ark. (34), 2020'de bir aylık dönemde YBÜ'ye kabul edilen 107 ardışık COVID-19'lu hastada %20,6 PE insidansını bildirdi ve bu oran, aynı dönemde YBÜ'ye kabul edilen 196 hastada %6,1 olan PE insidansından benzer hastalık şiddet skorlarına rağmen önemli ölçüde yüksekti. Helm ve ark. (35), COVID-19'lu ARDS hastalarında %11,7 PE insidansını bildirirken, non-COVID-19 ARDS hastalarının tarihsel prospektif bir kohortunda %2,1 PE insidansını bildirdi. YBÜ'deki ağır COVID-19'lu hastalarda, servislerdeki COVID-19'lu hastalara göre VTE ve tromboz oranları önemli ölçüde daha yüksektir. Klok ve ark. (36), 184 ağır hasta üzerinde %31 trombotik olay insidansını bildirdi, trombotik olayların %81'i PE idi. Piazza ve ark. (37), YBÜ hastalarının %35,3'ünün büyük arter trombozu veya VTE deneyimlediğini bildirirken, servis hastaları için bu oran yalnızca %2,6 idi. Bu çalışmada bildirilen DVT'lerin %77'si bir kateter veya cihazla ilişkilendirildi. Sağlık bakım ekibi maruziyetini en aza indirmeye yönelik çabalar çerçevesinde, birçok kuruluş, özellikle YBÜ'de, pandeminin erken dönemlerinde yoğun bir şekilde santral venöz kateterleri kullandı(38). Helm ve ark. (35), YBÜ'deki COVID-19'lu hastaların %97'sinin prematür devre pıhtılaşması yaşadığını belirtti. COVID-19'lu hastalarda VTE varlığı, hastalığın şiddetinin artması ve artmış mortalite ile ilişkilidir.

COVID-19 hastalarında, VTE'nin önemli bir yüzdesi hastaneye kabul sırasında erken teşhis edilmektedir. Mouhat ve arkadaşları (39), 349 COVID-19 hastasında %27 PE oranını rapor etmişlerdir ve bu hastaların %20'sinin kabulde teşhis edildiğini belirtmişlerdir. Lodigiani ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada tromboembolik hadiselerin yarısı hastaneye kabulün ilk 24 saatinde meydana gelmiş ve tromboembolik olaylar 28 hastada meydana gelmiştir bu da %21'lik kümülatif orana karşılık gelmektedir. COVID-19 hastalarının hastaneye yatırılması sonrasında, hastaneden taburcu olduktan sonra PE gelişme oranları düşüktür ve taburculuktan sonraki ilk 6 hafta içinde %2 olarak rapor edilmiştir (40).

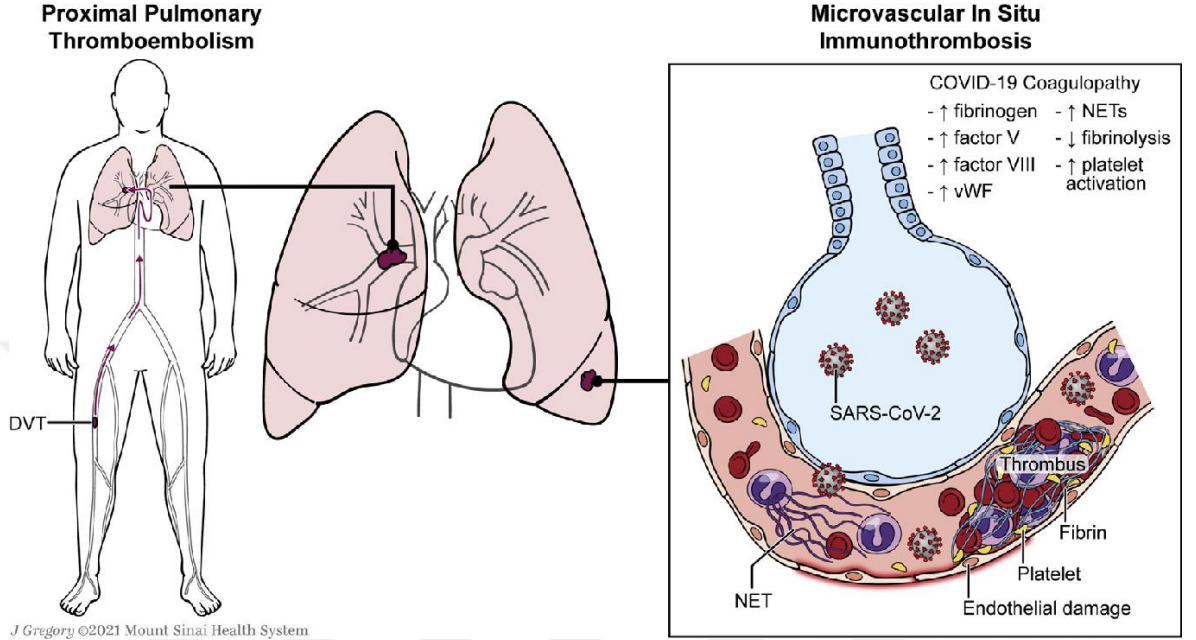
COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışın, diğer akut tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatışla karşılaştırıldığında, COVID-19 taburculuktan sonra VTE riskini artırmıyor gibi görünmektedir (41). VTE için sistemik tarama yapılmasının hastalarda tespit oranını artırdığı bilinmektedir (42). Voicu ve arkadaşları (43), COVID-19 olan mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %36'sının, kompresyon ultrasonografisi ile tarandıklarında entübasyon sonrası 3 gün içinde DVT tanısı aldığını bildirmişlerdir. Santoliquido ve arkadaşları (44), COVID-19 olan hastalarının polikliniklerde sistematik tarama ile DVT insidansını %12 olarak göstermişlerdir, yalnızca proksimal DVT'leri sayarken bu oranın %2,4 olduğu görülmüştür. Mirsadraee ve arkadaşları (45), YBÜ'ye kabul edildiklerinde 72 COVID-19 hastasında sistemik tam vücut BT taraması yapmışlar ve bu hastaların %47'sinde (34 hasta) PE tespit edildiğini, bunların sadece %7'sinde klinik olarak şüphelenildiğini belirtmişlerdir.

COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastalarda VTE varlığı, hastalığın daha ciddi seyri ve artmış mortalite ile ilişkilidir. PE'si olan hastalar daha sık mekanik ventilasyon ve YBÜ yatışı gerektirebilir ve artmış hastane yatış süresine sahip olabilirler (46). New York City'deki bir hastanede, 3.000'den fazla ardışık yatan COVID-19 hastasında çoklu değişken ayarlamasının ardından, hem venöz hem de arteriyel trombozun artmış mortalite ile ilişkilendirildiği tespit edilmiştir (ayarlanmış risk oranı, 1,82). 28 Trombozun bu daha kötü sonuçların doğrudan bir nedeni mi yoksa daha şiddetli bir hastalığın bir göstergesi mi olduğu net değildir (47). Dahil edilen çalışmaların tümünde PE poliklinik hastalarının %0,4'ünde, hastaneye yatırılan hastaların %2,3'ünde ve YBÜ'de tedavi edilen hastaların %7,3'ünde bildirilmiştir. CTPA'ya tabi tutulan hastaların analizlerinde, PE poliklinik hastalarının %34,2'sinde, daha önce taburcu edilen poliklinik hastalarının %8,3'ünde (yalnızca tek bir çalışmada), hastaneye yatırılan hastaların %18,5'inde, hastaneye yatırılan YBÜ dışı hastaların %22,1'inde ve YBÜ'de tedavi edilen hastaların %44,9'unda bildirilmiştir (48).

2.2.1. Patofizyolojik Özellikler

COVID-19'lu hastaların yatışlarında VTE oranlarının, kontrol grubundaki katılımcılardan belirgin şekilde daha yüksek olması göz önüne alındığında, muhtemelen hareketsizlik ve ciddi hastalık gibi klasik VTE risk faktörlerinin ötesinde diğer trombotik mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir (49). COVID-19'da tromboza yatkınlık, en az

iki ayrı fakat birbiriyle ilişkili süreç tarafından yönlendirilir: büyük damar trombozunu ve tromboembolizmini etkileyen hiperkoagülabl durum ile in situ mikrovasküler trombozdan sorumlu doğrudan vasküler ve endotel hasarı (Şekil 1) (50).



Şekil 1: COVID-19'da pulmoner trombozisin iki farklı mekanizmasını gösteren illüstrasyonlar, tromboemboli kaynaklı büyük damar tıkanıklığı ve doğrudan vasküler ve endotel hasarından kaynaklanan in situ immün trombozun mikrovasküler sonucunu içermektedir. NET: nötrofil dışsal tuzak; vWF: von Willebrand faktörü (50).

2.2.2.1. Hiperkoagülopatik Durum

Pandeminin başlarında, COVID-19 hastalarının anormal hemostaz profilleri gösterdiği, yükselmiş D-dimerin en sık görülen anormallik olduğu açıkça görüldü (3). 2.377 COVID-19 hastasının incelendiği bir New York hastanesindeki çalışmada, hastaların %76'sında başvuruda yüksek D-dimer saptandı (51). D-dimer, fibrinoliz parçalanma ürünüdür ve iltihaplanma süreçlerinin birçok etkileyici faktörü olsa da, kısmen yükselmesi muhtemelen COVID-19'lu hastalarda intravasküler trombozun bir yansımasıdır. Yükselmiş D-dimer düzeyinin, COVID-19'daki tromboz oranlarıyla korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (52,53). Mouhat ve arkadaşları, D-dimer'in > 2,590 ng/mL olduğunu bildirdi ve bu da COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda PE riskini ayarlamış olarak 17 kat artırdığını gösterdi (39). Lital (54), hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında %50'den fazla bir artışın D-dimer

seviyesinin, semptomatik VTE riskini bağımsız olarak en güçlü şekilde öngördüğünü belirtti. Yüksek D-dimer seviyeleri, COVID-19'da daha ciddi hastalık ve artmış mortalite ile bağımsız olarak ilişkilendirilir (55).

COVID-19'daki biyokimyasal pıhtılaşma fenotipi, muhtemelen dissemine intravasküler koagülopati (DIC) ve sepsis kaynaklı koagülopatiden farklıdır. DIC ve sepsis kaynaklı koagülopati, düşük trombosit sayıları, pıhtılaşma faktörlerinin plazma seviyelerinde azalma ve protrombin süresinin uzaması ile karakterize edilen tüketici koagülopatilerdir (56). Bunun aksine, COVID-19'de ne trombosit ne de pıhtılaşma faktörü tüketimi yaygın özellikler değildir, bu da COVID-19'daki koagülopati mekanizmasının farklı olduğunu gösterir (57). Örneğin, Huang ve arkadaşları, COVID-19 hastalarının yalnızca %8'inin yoğun bakım ünitesinde ve %4'ünün yoğun bakım ünitesi dışında, başvuruda trombosit sayısının $< 100 \times 10^9/L$ olduğunu bildirdi (58). Helm ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarının $> \%95$ 'inin yükselmiş D-dimer ve fibrinojen seviyelerine sahip olduğunu, ancak hiçbirinin Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği DIC skorunun pozitif olmadığını belirtti (35). Tablo-1, DIC ve COVID-19 koagülopatisinin ana pıhtılaşma parametrelerini özetlemekte ve karşılaştırmaktadır.

Tablo 1: DIC ve COVID-19 koagülopatisinin ana pıhtılaşma parametreleri özeti (35)

Hematolojik Parametre	COVID-19Koagülopatisi	DIC
D-dimer	↑	↑
Trombosit	↔	↓
PT, aPTT	↔	↑
Fibrinojen	↑	↓
Trombin	↑	↑
Faktör VIII, Faktör V	↑	↓

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon, PT: Protrombin zamanı

COVID-19'daki diğer yaygın olarak gözlemlenen pıhtılaşma anormallikleri arasında dramatik şekilde artmış trombin üretimi ve hem von Willebrand faktörü hem de faktör V konsantrasyonlarının yükselmesi yer alır (59). Faktör VIII, hiperkoagüloabileyi daha fazla tetikleyen etkenlerden biri olarak, COVID-19'da belirgin şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (60). Şiddetli COVID-19'un tromboelastografi çalışmaları, bozulmuş fibrinoliz ile hızlı pıhtı oluşumunu göstermektedir (61). Bunun yanı sıra, COVID-19'lu hastaların trombositleri, sağlıklı kontrol katılımcılarının trombositleri ve COVID-19 olmayan ARDS'li hastaların trombositlerinden daha etkili bir şekilde aktive olmaktadır (62).

2.2.2.3. İmmünokoagölasyon

Yüksek sistemik inflamasyon belirteçleri, özellikle C-reaktif protein ve IL-6, COVID-19 hastalarında sıkça gözlenir (63). Bağışıklık sistemi ve pıhtılaşma sistemi arasında etkili bir konak savunması sağlamak için geniş çapta bir etkileşim olur (64). İmmün hücreler ve inflamatuvar sitokinler, fibrin, monositler, nötrofiller ve trombositlerden oluşan immünotrombinlerin gelişimini teşvik eder. Bu fizyolojik trombüsler, daha fazla patojen istilasına karşı steril bir engel oluşturarak başlangıçta koruyucu bir amaca hizmet eder (65,66). Ancak, tromboz ve inflamasyonun düzensizleşmesi, zararlı bir kısır döngü haline dönüşebilir ve bunun sonucunda organ disfonksiyonu ile sonuçlanan aşırı tromboza yol açabilir (67). İmmün ve koagölasyon sistemleri aynı zamanda antimikrobiyal proteinlerle dekore edilmiş DNA ile süslenmiş ağ benzeri yapılar olan nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NET'ler) aracılığıyla da bağlıdır. Nötrofil ekstraselüler tuzaklar, patojenleri fiziksel olarak yakalamak ve etkisiz hale getirmek için nötrofillerden dışarı atılan yapılardır ve aynı zamanda immünokoagölasyonu aktive edebilirler (68). Nötrofil ekstraselüler tuzak seviyelerinin, COVID-19 hastalarında kontrol katılımcılarına kıyasla yükselmiş olduğu ve hastalık şiddeti ile ilişkilendiğı gösterilmiştir (69).

2.2.2.4. Endotel Hasarı

Pandeminin başlarında yapılan otopsi çalışmaları, yaygın olarak akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere birçok organda yaygın endotel iltihabını ve SARS-CoV-2 virüsünün endotel hücrelerini doğrudan enfekte ettiğine dair kanıtları ortaya çıkarmıştır (70). Von Willebrand faktörünün canlı organizma içindeki biyosentezi, endotel hücreleri ve megakaryositlere sınırlıdır, bu nedenle COVID-19 hastalarının yüksek plazma von Willebrand faktör konsantrasyonları önemli bir endotel hücre bozukluğunu göstermektedir (60). Bir otopsi serisinde ölenlerin neredeyse yarısında akciğerlerde immün hücre arteriti

tespit edildi. Özellikle hiperkoagülasyon ortamında endotel hasarı, muhtemelen akciğer damarlarında görülen mikrotromboz oranlarının yüksek olmasından sorumludur (71). Pulmoner mikrotromboz, klasik ARDS'de daha önce gözlemlenmiş olsa da, COVID-19'deki görünüm önemli ölçüde daha fazladır. Ackerman ve arkadaşları, COVID-19 hastalarından alınan otopsi sonuçlarının, H1N1 grip nedeniyle ARDS gelişmiş hastaların otopsilerine kıyasla dokuz kat daha fazla alveoler kapiller mikrotrombüs içerdiğini belirttiler (72). Mikrotromboz oranları sadece akciğerlerle sınırlı değildir; ayrıca kalp ve deride de rapor edilmiştir(73). Görüntüleme çalışmaları, COVID-19'daki trombotik lezyonların, non-COVID-19 akut PE'deki lezyonlara göre daha küçük ve daha periferde yerleşik olduğunu göstermektedir. Bu da bazı dolgu defektlerinin CTPA'da, özellikle izole subsegmental PE'de, tipik olarak periferik DVT'den kaynaklanan trombüs embolizasyonu yerine doğrudan pulmoner trombozu yansıtabileceğini öne sürmektedir. Mirsadraee ve arkadaşları, pulmoner tromboz taraması yoluyla belirlenen ağır hasta COVID-19 hastalarının %77'sinin radyolojik olarak periferik DVT belirtisi olmadığını bildirdiler (45).

2.2.2.5 Gaz Değişimi ve Akciğer Uyum Kapasitesi

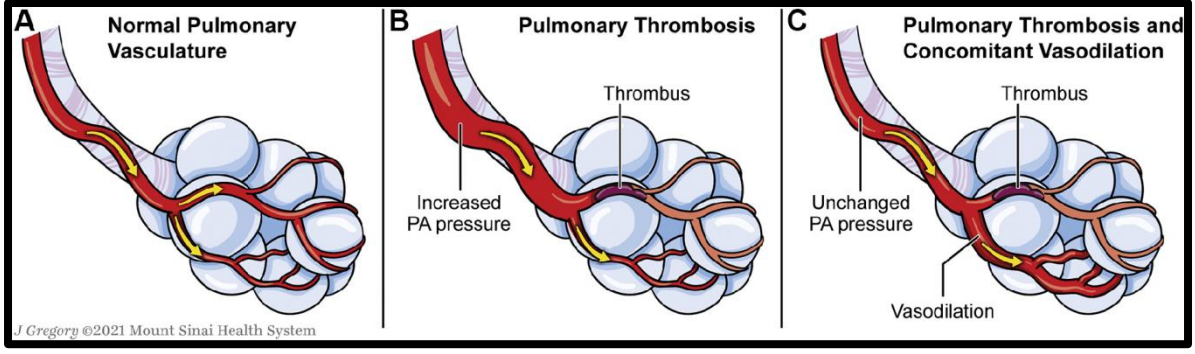
Pandeminin başlarında, Gattinoni ve arkadaşları, COVID-19'u olan birçok hastanın teknik olarak ARDS için Berlin kriterlerini karşıladığını, ancak birçoğunun hastalığın erken döneminde özellikle belirgin hipoksemi ve yüksek şant fraksiyonu ile sadece minimal ölçüde etkilenmiş akciğer uyum kapasitesine sahip olduğunu belirtti (74). Chiumello ve arkadaşları, COVID-19 ARDS hastalarında venöz karışımın, non-aerat akciğer dokusunun oranıyla ilgisiz olduğunu, ancak PaO_2/FIO_2 oranı ve uyum kapasitesi açısından eşleştirilmiş non-COVID-19 ARDS hastalarının tarihsel bir kohortunda non-aerat akciğer dokusunun oranıyla ilişkili olduğunu belirttiler (75). Ayrıca, birçok entübe edilmemiş COVID-19 hastasının belirgin hipoksemi sergilediği, ancak solunum sıkıntısı belirtilerinin orantılı olmadığı bir durum olan "mutlu hipoksemi" olarak adlandırılan bir durum olduğunu belirttiler (76). Bazıları, mikrotrombüs ve makrotrombüs olarak hem pulmoner trombüs varlığının, hem gaz değişimi ile akciğer uyum kapasitesi arasındaki bağlantısızlığı açıklamada yardımcı olabileceğini öne sürdü (77).

2.2.2.6 Hemodinamik Bozukluklar

Pulmoner emboliler pulmoner vasküler direnci (PVR) ve pulmoner arter basıncını artırırken, daha yüksek trombotik yük, daha yüksek PVR ve pulmoner arter basıncı ile ilişkilidir (78). Pulmoner emboli yeterince yüksek sağ ventriküler (RV) afterload ile RV genişlemesini ve

fonksiyon bozukluğunu indükleyebilir (79). COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon gerektiren hastaların, düşük PVR ile karakterize edilen invaziv hemodinamik profillerini göstermeleri oldukça dikkat çekicidir (80). Bu bulgu, COVID-19 hastalarında YBÜ'de PE yüksek yaygınlığına ve non-COVID-19 ARDS hastalarında yüksek PVR yaygınlığına rağmen şaşırtıcıdır (81).

COVID-19 hastalarının bir kısmında, primer pulmoner vazodilatasyon süreci ile pulmoner trombozun hemodinamik etkisi hafifletilebilir. Çift enerji CT görüntülemesi, COVID-19 pnömonisinde pulmoner damar genişlemesini göstermiştir (82). Ackerman ve arkadaşları, COVID-19'da pulmoner mikrotromboz oranlarının yüksek olmasının yanı sıra yüksek oranlarda intususseptif angiogenezis de gözlemlemişlerdir (72). Reynolds ve arkadaşları, mekanik ventilasyon gerektiren COVID-19 hastalarının %83'ünde kontrastlı transkranyal doppler görüntülemesinde pozitif baloncuk (kabarcık) bulguları olduğunu göstermiştir (83). Bu anormal bulgular içinde pulmoner kapiller genişlemesi, pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar veya her ikisi vardır. Ek olarak transpulmoner kabarcık geçişinin derecesinin PaO_2 'nin FIO_2 'ye oranıyla korele olduğu bulunmuştur. Bu bulgu pulmoner vasküler dilatasyonların, COVID-19 ARDS'de hipokseminin önemli bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Pulmoner makrotrombüs ve mikrotrombüs PVR'yi artırırken, pulmoner vazodilatasyon PVR'yi azaltır. Her iki süreç eşzamanlı olarak gerçekleştiğinde, her biri diğerinin hemodinamik etkisini siler (Şekil 3) (84). Pulmoner vasküler yapının hem obliteratif hem de vazodilatasyonlu süreçlerin bir arada bulunabileceği, kronik karaciğer hastalığında, özellikle portal pulmoner hipertansiyon (obliteratif) ve hepatopulmoner sendromun (vazodilatasyon) görülebileceği gibi, hatırlanmalıdır (85). Sonuç olarak, COVID-19 ARDS'sinde obliteratif süreçler baskın olabilir ve ciddi RV yetmezliğine ve kardiyojenik şoka yol açabilir (86). Vazodilatasyon ve obliteratif süreçler birbirini hemodinamik olarak dengeleyebilirken, bu süreçlerin bir arada bulunması COVID-19'da hipoksemiye artırabilir. Vazodilate bölgelerde artmış kan akımı oluşur, böylece düşük V/Q oranları oluşur. Diğer bölgelerdeki mikrotrombüs ve vazokonstriksiyon ise kan akımını vazodilate bölgelere daha fazla yönlendirir ve V/Q oranını daha da düşürür (84). Matematiksel modellemede COVID-19'un erken döneminde nispeten küçük parankimal tutulumda bile büyük miktarda pulmoner tromboz ve vazodilatasyonun olduğu gösterilmiştir. (87).



Şekil 2 - Eşzamanlı vazodilatasyonun, pulmoner trombozun hemodinamik etkilerini nasıl hafifletebileceğini gösteren görsel. A, Normal pulmoner damar yapısı. B, Pulmoner tromboz, pulmoner vasküler direnci artırır ve artmış pulmoner arter basıncına yol açar. C, Eşzamanlı pulmoner vazodilatasyon, potansiyel olarak pulmoner trombozun neden olduğu pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncındaki artışları iptal edebilir. PA, pulmoner arteriyel anlamına gelir (84).

2.3.Tanı

Sistemik taramanın olmadığı durumlarda, PE teşhisi klinik şüphe ile başlar. Açıklanamayan dispne ve hipoksemi, özellikle normal göğüs radyografisi bulguları ile birlikte görüldüğünde PE şüphesini artırır (88). Klinik olarak COVID-19 pnömonisi olan bir hastada PE şüphesi sıkça azalmış olabilir çünkü COVID-19 pnömonisinin belirtileri ve semptomları PE ile benzerlik gösterir; hastanın dispnesi ve hipoksemisi sadece COVID-19 pnömonisine atfedilebilir ve potansiyel bir PE için ileri teşhis testleri ertelenebilir. Wells skoru gibi klinik olasılık skorları, hastalarda PE şüphesini artırmada yardımcı olsa da, COVID-19 hastalarında doğrulanmamış ve muhtemelen COVID-19'daki PE olasılığını düşük tahmin eder (89,90). D-dimer, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte, düşük veya orta düzeyde PE olasılığı olan hastalarda PE'yi dışlamada büyük bir fayda sağlar, ancak COVID-19'daki kullanışlılığı belirsizdir (91). COVID-19'daki D-dimer düzeyleri tromboz oranları ile ilişkilidir, ancak belirli bir D-dimer değerinin PE'yi "tanıdığı" veya "ekarte ettiği" kesin değildir. Mirsadraee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19'lu hastalarda başvuru anında D-dimer düzeyleri PE olan ve olmayan hastalar arasında ayrım yapmadı (45). Li ve ark. semptomatik VTE için duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %71 olan bir üç faktör skoru geliştirdi; bu skor, başvuru anındaki fibrinojen, başvuru anındaki D-dimer ve D-dimer artışının $> 1,5$ katı olarak belirlendi (54). CTPA, PE teşhisi için ilk tercih edilen yöntemdir çünkü yüksek doğruluk, geniş erişilebilirlik ve diğer pulmoner patolojik özellikleri değerlendirebilme yeteneğine sahiptir. CTPA'nın kullanımı COVID-19 hastalarında kritik

durumda olan ve transfer için yeterince stabil olmayan hastalarda sınırlı olabilir. V/Q taraması, CTPA'nın kontrendike veya kesin sonuç vermediği hastalarda kullanılabilir (92). COVID-19 pnömonisi olan hastalarda olduğu gibi göğüs radyografisinin anormal sonuçlar verdiği durumlarda, yapılan taramaların yanıltıcı sonuçlara daha sık neden olduğuna dikkat edilmelidir. Ultrasonografi, göğüs görüntülemesi kontrendike veya belirsiz olduğunda DVT'yi değerlendirmek için yapılabilir; ancak DVT'nin yokluğu, özellikle COVID-19'da in situ pulmoner tromboz bir mekanizma olarak göz önüne alındığında, pulmoner trombozun yokluğu anlamına gelmez. DVT tanısı, tedavi edici antikoagülasyonun endikasyonu belirlendiğinde PE için değerlendirmeye ihtiyaç duymayabilir. Ekokardiyografi, sağ kalp bölgesinde pıhtı varlığı veya yeni sağ kalp genişlemesi ile PE tanısı için şüpheleri artırabilir. Sınırlı tanısal değere sahip olmasına rağmen, ekokardiyografi doğrulanmış PE'nin risk stratifikasyonu için en faydalı yöntemlerden biridir (93).

2.4.Profilaksi

PE'nin hastane ölümlerinin en yaygın önlenebilir nedenlerinden biri olması göz önüne alındığında, tromboz profilaksisi hastanede yatan hastaların bakımının önemli bir bileşenidir ve COVID-19 istisna değildir(94). Rentsch ve ark.'nın retrospektif bir çalışması, COVID-19'lu hastalarda ilk 24 saat içinde profilaktik antikoagülasyonun verilmesinin, profilaktik antikoagülasyon almayanlara göre daha düşük mortalite ile ilişkilendirildiğini gösterdi(95). Birçok toplum rehberi, tedaviye karşı bir kontrendikasyonu olmayan hastalar için ve hastanede yatan COVID-19 hastaları için profilaktik antikoagülasyonu önermektedir (96,97). Ancak, COVID-19'lu hastalarda VTE'nin önlenmesi için standart profilaktik antikoagülasyon dozlarının yetersiz olduğu düşünülmektedir; birçok VTE olayı hastaneye kabulün ardından ilk 24 saat içinde teşhis edilmektedir ve antikoagülan tromboz profilaksisi kullanımına rağmen bildirilen VTE oranları dikkate değer şekilde yüksektir (43).

Standart doz profilaktik antikoagülasyona rağmen yüksek VTE oranları göz önüne alındığında, birçok kuruluş, ara bir doz veya hatta terapötik doz içeren daha yüksek dozları kullanarak protokoller uygulamıştır. Tacquard ve ark. Fransız yoğun bakım ünitelerinde COVID-19'lu 538 hastada yapılan bir çalışmada yüksek doz profilaktik antikoagülasyonun (ara veya terapötik doz) trombotik komplikasyonlarda belirgin bir azalmayla ilişkilendirildiğini bildirdi (hazard oranı, 0,81) ve kanama riskinde artış olmadı (98). New York'taki bir hastanede agresif bir antikoagülasyon protokolü kullanılan 4000'den fazla COVID-19'lu hastada, Nadkarni ve ark. terapötik antikoagülasyonun profilaktik

antikoagölasyonla karşılaştırıldığında mortalite azalışına dair istatistiksel anlamlılığı karşılamayan ancak P değeri 0,08 olan bir eğilim tespit etti (99).

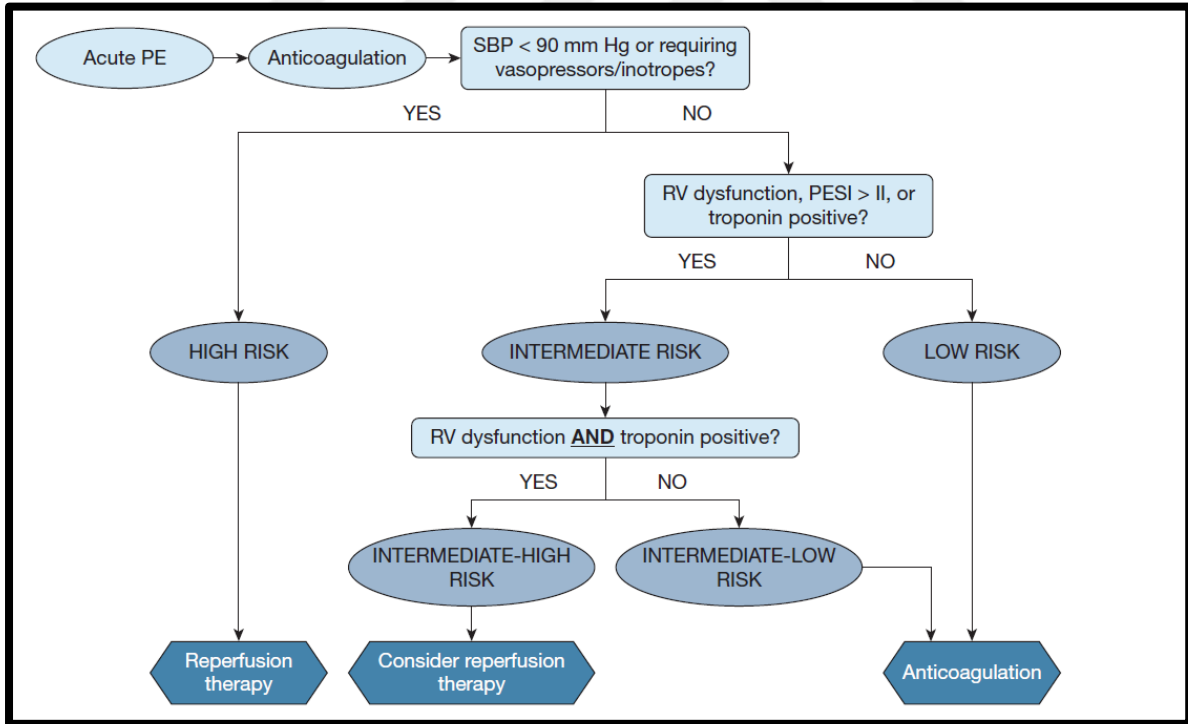
Ancak son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, COVID-19'lu kritik hastalarda standart dozların üstünde dozların profilaktik antikoagölasyon için kullanılmasını desteklememektedir. 600 kritik hastada yapılan bir çalışmada, enoksaparinle yapılan ara doz antikoagölasyonun (günlük 1 mg/kg) venöz veya arteriyel tromboz, ekstrakorporeal membran oksijenasyon ile tedavi veya 30 gün içinde mortaliteyi azaltmada günlük 40 mg enoksaparin ile standart profilaktik antikoagölasyonun üstün olmadığı bulunmuştur. Kanama olayları nadir olmasına rağmen, orta doz antikoagölasyonla (%6,2 ara doz, %3,1 standart doz) majör ve klinik olarak önemli olmayan büyük kanama olayları, ara doz antikoagölasyonla non-signifikant olarak daha sık görüldü ($P=0,08$)(98). Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin üç global ağı içeren büyük bir çok platformlu randomize kontrollü denemesi (Toplum Kaynaklı Pnömoni için Gömülü Çok Faktörlü Adaptif Platform Denemesi [REMAP-CAP], COVID-19 Komplikasyonlarını Hafifletmek İçin Antitrombotik Tedavi [ATTACC] ve COVID-19 Terapötik Müdahaleleri ve Aşıları Hızlandırma-4A [ACTIV-4A]), COVID-19'lu 1.000'den fazla kritik hastada terapötik dozla standart doz profilaktik antikoagölasyonun faydasını incelemekteydi, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar çıkınca katılımı sona erdirdi. Önemli olan, terapötik antikoagölasyonun majör trombotik olayları azaltmasına rağmen, birincil sonuç olan hayatta kalma veya organ desteğinden bağımsız günler konusunda standart doz profilaktik antikoagölasyona göre üstün olma olasılığının %89 olduğu bulundu (99). Bu olumsuz sonucun mekanizması net olmamakla birlikte, terapötik antikoagölasyonla majör kanama sadece hafif bir artış göstermiştir (%3,1'e karşı %2,4) (100). Bu bulgular, şiddetli COVID-19 geliştikten sonra terapötik antikoagölasyon başlatmanın klinik seyri olumlu yönde değiştirmek için çok geç olabileceğini göstermektedir. Öte yandan, COVID-19 hastaları için optimal antikoagölasyon dozaj stratejilerini belirlemeye kesinlikle yardımcı olacak olan bu çalışmaların tam sonuçları ve resmi yayınları büyük bir merakla beklenmektedir.

2.5.Tedavi

Akut PE için antikoagölasyon, hem COVID-19'lu hem de COVID-19 olmayan hastalar için daha fazla tromboz ve tromboembolizmi önlemek için kullanılan temel tedavidir (93). İlk tedavi seçenekleri arasında unfraksiyone heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin,

fondaparinux ve düşük riskli hastalarda doğrudan oral antikoagülanlar bulunur. Non-COVID-19 PE durumunda olduğu gibi, risk sınıflandırması, erken ölüm riski taşıyan hastaları tanımlamak ve reperfüzyon tedavisi (tromboliz veya embolektomi), mekanik dolaşım desteği veya her ikisinden fayda sağlayabilecekleri belirlemek için temel bir araçtır (93).

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarına göre, yüksek riskli PE, kardiyak arrest, sistolik kan basıncı <90 mmHg veya vazopressör, inotrop veya her ikisine ihtiyaç duyulan durumları içerir. Orta riskli PE, normotansiyonla birlikte ekokardiyografi veya CTPA'da RV disfonksiyon belirtileri, yükselmiş troponin seviyeleri veya yükseltilmiş PE şiddet indeksi skoruna sahiptir. COVID-19'da PE için prognostik bir biyobelirteç olarak troponin seviyelerinin rolü, COVID-19'lu hastalarda troponin seviyelerinin sıkça yükselmesi gibi bir durumla karmaşık hale gelir (101). Bu bağlamda, bu durum büyük olasılıkla miyokard iltihabını, kardiyak mikrotrombozu veya her ikisini yansıtmaktadır. Düşük riskli PE, normotansiyon, RV disfonksiyonunun yokluğu ve düşük PE şiddet indeksi skoruna sahiptir. Şekil 4, Avrupa Kardiyoloji Derneği risk sınıflandırma algoritması ve tedavi stratejisini özetlemektedir.



Şekil 3 - Risk sınıflandırma algoritması ve tedavi stratejisi, Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzları'ndan uyarlanmıştır. Reperfüzyon tedavisi, tromboliz ve embolektomi içerir. PE = Pulmoner Emboli; PESI = Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi; RV = Sağ Ventrikül; SBP = Sistolik Kan Basıncı (88).

Mümkünse, yüksek riskli PE'li hastalar reperfüzyon tedavisi, mekanik dolaşım desteği veya her ikisine tabi tutulmalıdır. Orta riskli PE'li hastaların klinik kötüleşme belirtileri açısından yakından takip edilmeleri, seçilmiş hastaların reperfüzyon tedavisine yönlendirilmesi gerekebilir (93). Virüsün taşınan hastalar arasında yayılma riski göz önüne alındığında, COVID-19'lu hastaların ameliyathanelere ve invaziv laboratuvarlara taşınmasıyla ilgili prosedürel temelli tedavilerin (örneğin cerrahi embolizasyon, kateter tabanlı tedaviler) kullanımı sınırlı olabilir. Sonuçta, PE müdahale ekiplerinin kurulması çoklu disiplinler önerilerin sağlanmasına ve kaynakların hızla harekete geçirilmesine yardımcı olabilir (102). COVID-19 ARDS'li hastalarda pulmoner mikrotrombozun olası patofizyolojik rolü göz önüne alındığında, tromboliz küçük vaka serilerinde kullanılmıştır. Bu raporlar, COVID-19 ARDS'li hastalarda hipoksemi ve hemodinamide iyileşme olduğunu belirtse de, terapötik yanıtların kısa ömürlü olduğu görünmektedir (101,103). Muhtemelen trombolitik ajan verilirken eşzamanlı antikoagülasyonun yapılması, anında yeniden trombozun önlenmesi için gereklidir (77).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.ÇALIŞMANIN YERİ, ZAMANI VE TİPİ

Araştırmamıza Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Tıp kliniğine COVID-19 ön tanısıyla başvurup PE şüphesiyle BT anjografi çekilen 316 hasta dahil edilmiştir.

Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil servisine 11.03.2020-01.03.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üstü COVID-19 ön tanısıyla başvurup PE şüphesiyle BT anjografi çekilen hastalarda yürütülecek olan çalışma; retrospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı.

3.2.ARAŞTIRMANIN YAPILACAĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Yıllık yaklaşık 300.000 hastanın başvurduğu 3.basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi olan Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) erişkin acil servisinde yapıldı. Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH erişkin acil servisi 3. seviye bir travma merkezi olmasının yanı sıra kardiyolojik ve nörolojik acillerin başvurduğu primer PCI ve trombolitik merkezidir.

Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH erişkin acil tıp kliniğinde; 112 ambulans kabulü yapan biri travma hastalarına yönelik olmak üzere toplam 2 adet kırmızı alan odası bulunmaktadır. Her iki odada da 6 adet sedye ve monitör bulunmakta, bu kritik bakı odaları dışında sadece kardiyak arrest hastalarının yönetimin yapıldığı resüsitasyon odası bulunmaktadır. Ayrıca ayakta başvuran tüm hastaların değerlendirildiği sarı ve yeşil alan bulunmaktadır. Kırmızı alanda hasta kabulü 112 ambulans aracılığı ile yapılabildiği gibi, ayakta başvuran hastaların triaj değerlendirilmesi ve doktor muayenesi sonrasında gerek görülmesi halinde tanı ve tedavi sürecinin yönetiminin kırmızı alana devredilmesi ile de olabilmektedir. Acil Servis 24 saat usulü ile çalıştığından çalışma 24 saat ara vermeden devam etmiştir.

3.3.ARAŞTIRMANIN EVREN VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmamıza Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH Erişkin Acil Tıp Kliniğine (11.03.2020-01.03.2022) başvuran COVID-19 pozitif pulmoner emboli şüphesi olan ve toraks bt anjiyografi çekilen 18 yaş ve üstü hastaların yaşı, cinsiyeti, vital bulguları (geliş), alınan hemogram, biyokimya, d-dimer, troponin T,prokalsitonin parametreleri, görüntüleme

sonuçları, bilinen komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, uygulanan tedavi şekilleri ve hastaların sonlanımları kaydedilmiştir.

3.4.ÇALIŞMA PLANI

Verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi için hazırlanan veri toplama formu kullanıldı. Bu formile aşağıdaki bilgiler çalışma süresince düzenli olarak kaydedildi.

- 1.Hastanın adı, soyadı ve protokol numarası,
- 2.Hastanın acil servise başvuru tarihi,
3. Hastaların cinsiyet, yaş, komorbid hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar,
4. Hastaların vital bulguları (nabız, solunum sayısı, tansiyon, ateş, SpO₂),
5. Hastaların laboratuvar bulguları,
6. Hastaların SIRS, Wells, CORADS skorları,
7. Hastalarda uygulanan tedavi modaliteleri,
8. Hastalarda Pulmoner emboli varlığı,
9. Hastaların hastane içi ve 30 günlük mortaliteleri,
10. Hastaların acil serviste ve hastanede kalış süreleri kayıt altına alındı.

Öncelikle seçilen uygun tanı almış hastaların çalışma formlarına düzenli olarak hastaların sosyodemografik verileri ve vital bulguları, acil servise başvuru tarihi, cinsiyet, yaş, komorbid hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar,vital bulguları (nabız, solunum sayısı, tansiyon, ateş, SpO₂), laboratuvar bulguları,SIRS, Wells, CORADS skorları,Hastalarda uygulanan tedavi modaliteleri, pulmoner emboli varlığı, Hastaların hastane içi ve 30 günlük mortaliteleri, acil serviste ve hastanede kalış süreleri kayıt altına alındı.

3.5.HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.5.1.Çalışmaya dâhil etme kriterleri:

- 11.03.2020-01.03.2022 tarihleri arasında acil servise başvuran COVID-19 pozitif ve toraks bt anjiyografi görüntülemesi yapılan hastalar

- 18 yaş ve üstü olan hastalar
- Verilerine sistem üzerinden ulaşılabilen hastalar
- Sistem üzerinden muayene bulgularına ulaşılabilen hastalar

3.5.2.Dışlama kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Verileri eksik ya da ulaşılamayan hastalar
- Travma hastaları
- İntoksikasyon vakaları

3.6.ARAşTIRMANIN SONLANIMI

Araştırmanın primer sonlanımı COVID-19pozitif Bt anjiyografi çekilip pulmoner emboli saptanan hastaların belirlenmesidir.

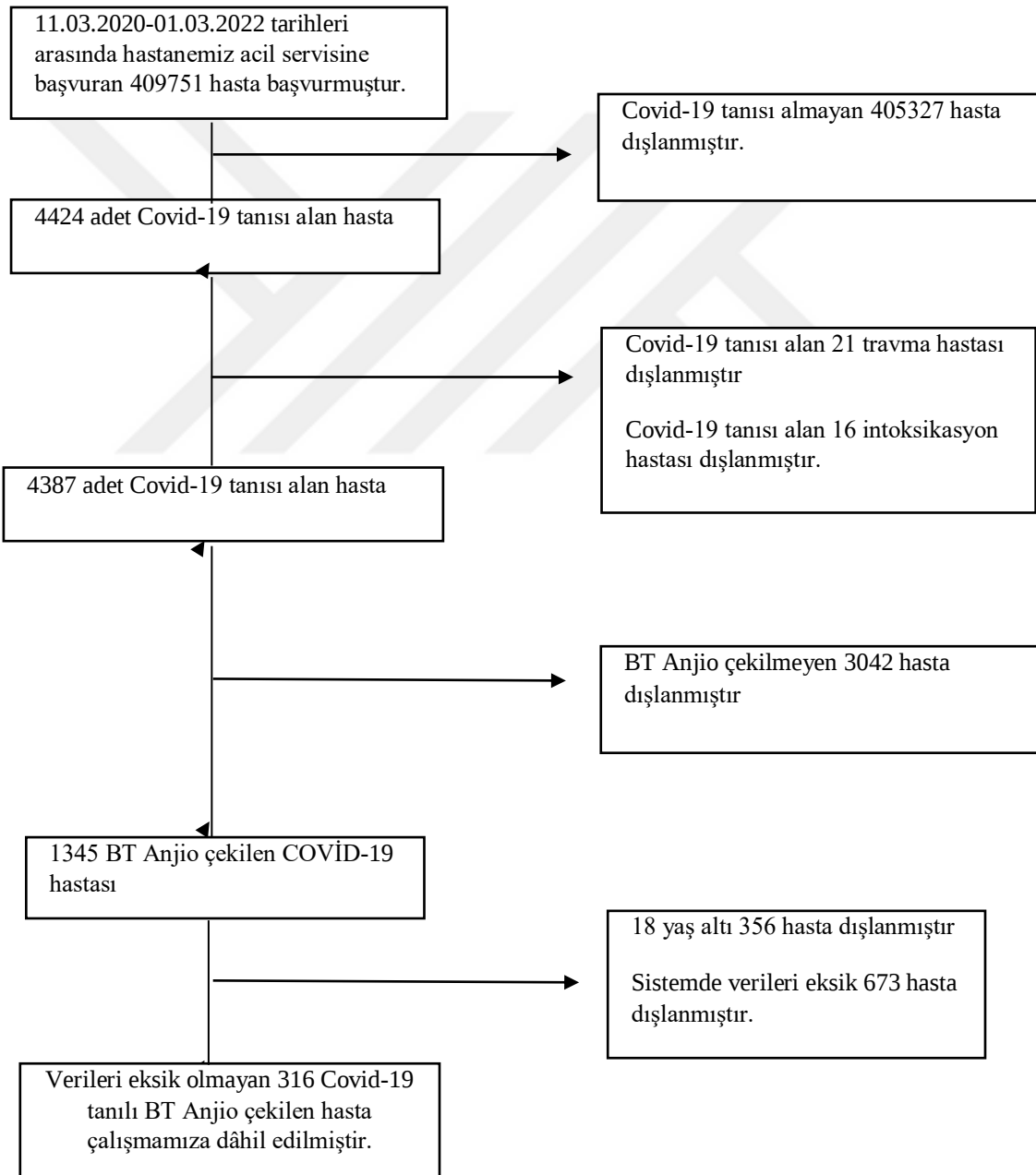
Araştırmanın sekonder sonlanımı COVID-19 pozitif d-dimer,troponin ,mortalite ilişkisinin belirlenmesidir.

3.7.İSTATİSTİK

SPSS versiyon 25 programı ile veriler kaydedilecek ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılacak. Veri dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilecek. Sürekli değişkenler, normal veya normal olmayan dağılımlara göre ortalama ve standart sapma (SD) veya medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak ifade edilecek. Kategorik değişkenler frekans ve yüzdeler şeklinde sunulacak. Demografik, klinik ve laboratuvar değişkenler akut apandisit varlığı, komplikasyon varlığı ve mortalite sonlanımlarına göre yapılacak gruplar arasında karşılaştırılacak. Sürekli değişkenlerden Normal dağılıma uyanlar Simple T test ile normal dağılıma uymayan veriler ise Mann Whitney U testi ile analiz edilecektir. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılarak karşılaştırılacak. Tüm laboratuvar parametrelerinin etki büyüklüklerini kıyaslamak için lojistik regresyon analizi yapılacaktır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ olarak alınacaktır.

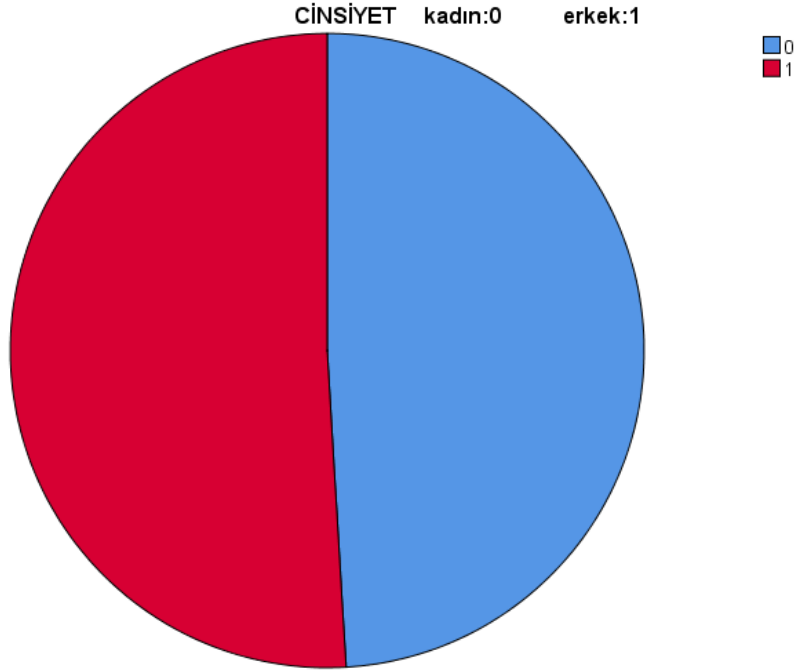
4.BULGULAR

Sbü Bakırköy Dr Sadi Konuk EAH Acil Tıp Kliniği'ne 11.03-2020- 01.03.2022 tarihleri arasında 409751 hasta başvurusu olmuştur. Bu hastaların 405327'si COVID-19 tanısı almadığından dışlanmıştır. 4424 COVID-19 tanısı almış hastanın 21 hastası travma olması sebebiyle 16 hastası intoksikasyon olması nedeniyle dışlanmıştır. 4387 COVID-19 hastasının 3042'si BT anjiyografi çekilememesi sebebiyle dışlanmıştır. 1345 BT anjiyografi çekilen COVID-19 hastasının 18 yaş altı olan 356, sistemde verileri eksik olan 673 hasta dışlanmış ve kalan 316 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir(Şekil 4).



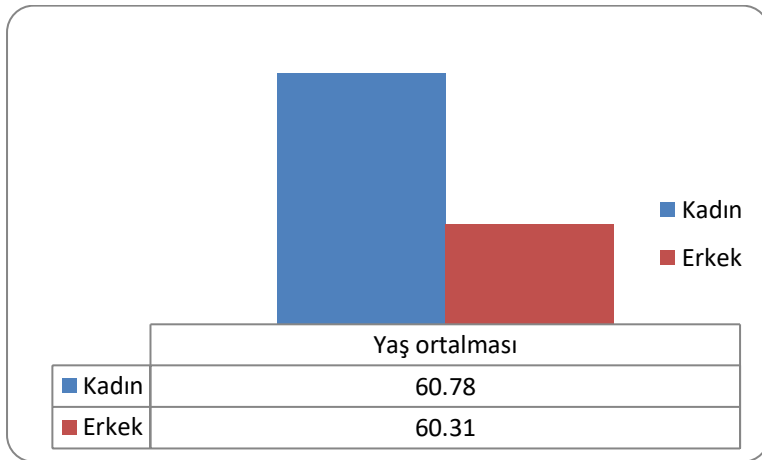
Şekil 4: Akış diagramı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 155'i (%49,1) kadın hasta olup 161'i (%50,9) erkek hasta idi (Şekil 5).



Şekil 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 316 hastanın yaş ortalaması $60,54 \pm 17,65$ idi (min:18-max:99). Kadın hastaların yaş ortalaması $60,78 \pm 18,43$ olup erkek hastaların yaş ortalaması $60,31 \pm 16,92$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması

Çalışmaya dahil edilen hastaların %49,1'i kadın, yaş ortalaması 60,54'tür. Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 127,37 mmHg, diyastolik kan basıncı 76,11 mmHg, Nabız sayısı 96,48'dir. Hastaların %24,4'ü DM, %35,4'ü HT, %22'si KAH, %57,2'si KOAH hastasıdır (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri ve sonuçları

Demografik veriler	N:316
	Ortalama±SS
Yaş	60,54±17,65
Kadın n(%)	155 (49,1)
SKB	127,37±24,92
DKB	76,11±14,82
Nabız	96,48±21,72
Solunum Sayısı	12,50 (min6,0-max36,0)*
Komorbid Hastalıklar	
DM n(%)	77 (24,4)
HT n(%)	112 (35,4)
KAH n(%)	70 (22,2)
KKY n(%)	45 (14,2)
KBY n(%)	19 (6)
KOAH n(%)	18 (5,7)
Astım n(%)	16 (5,1)
Hiperlipidemi n(%)	14 (4,4)
Malignite n(%)	49 (15,5)

Hasta sonlanımları	
Acil serviste kalış süresi(saat)	7 (min1,5-max70,0)*
Hastanede kalış süresi(gün)	0,75 (min0,08-max79,0)*
Hastane içi mortalite n(%)	63 (19,9)
30 günlük mortalite n (%)	80 (25,3)

*ortanca (min-max)

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

316 hastanın %13.6'sında (43) pulmoner emboli gelişmiştir. Pulmoner emboli varlığına göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında pulmoner emboli meydana gelen hastalarda ortalama hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur. Diğer parametrelerde önemli bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Pulmoner emboli varlığına göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması

	Pulmoner Emboli olmayanlar n:273 Ortanca (min-max)	Pulmoner Emboli olanlar n:43 Ortanca (min-max)	p	z	u
Solunum sayısı	12 (6-36)	15 (12-22)	0,127	-1,526	5072,0
sPO ₂	95 (57-100)	95 (75-100)	0,592	-0,535	5572,5
Ateş	36,3 (36,0-39,5)	36,2 (35,0-40,0)	0,350	-0,935	5367,0
Acil serviste kalış süresi/saat	7,0 (1,5-48,0)	9 (2-70)	0,182	-1,336	5126,5
Hastanede kalış süresi/gün	0,56 (0,08-79,00)	5,00 (0,13-38,00)	0,001	-3,378	3989,5
	Pulmoner Emboli olmayanlar n:273	Pulmoner Emboli olanlar n:43	p	t	%95 CI

	Ortalama±SS	Ortalama±SS			Düşük	Yüksek
Yaş	59,94±18,15	64,37±13,58	0,63	-1,891	-9,11	0,24
SKB (mmHg)	127,85±25,36	124,35±21,99	0,393	0,855	-4,55	11,54
DKB (mmHg)	75,94±14,35	77,16±17,65	0,616	-0,502	-6,01	3,56
Nabız (/dk)	96,10±21,13	98,93±25,27	0,428	-0,794	-9,84	4,18

sPO₂:periferik oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncıCI:Confident Interval

Pulmoner emboli varlığına göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında D-dimer ve troponin değerleri emboli gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer laboratuvar bulgularında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Pulmoner emboli varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırması

	Pulmoner Emboli olmayanlar n:273	Pulmoner Emboli olanlar n:43			
Laboratuvar verileri, Ortanca (min-max)			p	z	u
WBC(10e3/uL)	8,41(0,63-66,7)	10,03 (0,12-25,30)	0,053	-1,935	4792,0
Platelet(10e3/uL)	218(8-1088)	238 (40,9-608,0)	0,613	-0,506	5588,0
Nötrofil(10e3/uL)	6,14(0,01-29)	7,26 (0,01-24,03)	0,052	-1,953	4787,5
Lenfosit(10e3/uL)	1,28(0,1-10,28)	91,16 (0,1-15,7)	0,425	-0,797	5425,5
Kreatinin(mg/dL)	0,89(0,17-8,16)	0,85 (0,38-3,01)	0,931	-0,087	5821,0
Üre(mg/dL)	37(0,89-313)	39,5 (17,1-230,0)	0,122	-1,544	5009,5
CRP (mg/l)	40(0,94-425)	68 (1-383)	0,060	-1,881	4822,0

Fibrinojen(mg/dl)	512(110-1232)	559 (229-1187)	0,366	-0,904	5366,0
D-Dimer (µgFEU/ml)	0,98(0-11)	1,92 (0,39-11,37)	0,001	-3,245	4062,5
Troponin(ng/l)	11,6(0-9365)	16 (1-1784)	0,049	-1,966	4775,0
INR	1,09(0,87-4,98)	1,14 (0,89-1,57)	0,321	-0,992	5317,0
pH	7,39(6,64-7,57)	7,4 (7,13-7,57)	0,592	-0,536	5571,5
Laktat(mmol/L)	1,9(0,2-20)	2,2 (0,9-9,8)	0,092	-1,687	4931,0
Laboratuvar verileri,Ortalama±SS			p	t	%95 CI
					Düşük Yüksek
Hemoglobin(g/dL)	12,30±2,52	11,98±2,00	0,431	0,789	-0,47 1,11
Hematokrit(%)	38,14±7,27	37,03±5,33	0,339	0,957	-1,16 3,37
GFR(mL/min/1.73m2)	77,07±32,03	74,14±31,05	0,576	0,560	-7,36 13,22

WBC: White blood cell, CRP:C reaktif protein, INR:International Normalized Ratio, pH: Potential of hydrogen, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı, CI:Confident Interval

Pulmoner emboli varlığına göre komorbiditeler karşılaştırıldığında pulmoner embolisi olan hastalarda DM oranlarının (%39,5) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer komorbid durumlar açısından gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Pulmoner emboli varlığına göre komorbiditelerin karşılaştırması

	Pulmoner Emboli olmayanlar n (%)	Pulmoner Emboli olanlar n (%)	p
DM	60 (22,0)	17 (39,5)	0,013
HT	94 (34,4)	18 (41,9)	0,344
KAH	60 (22,0)	10 (23,3)	0,851
KKY	42 (15,4)	3 (7,0)	0,143
KBY	17 (6,2)	2 (4,7)	0,508*
KOAH	15 (5,5)	3 (7,0)	0,454*
Astım	14 (5,1)	2 (4,7)	0,625*

Hiperlipidemi	12 (4,4)	2 (4,2)	0,592*
Malignite	41 (15,0)	8 (18,6)	0,546

*Fisher's Exact Test

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KBY:Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Pulmoner emboli varlığına göre skorlamalar karşılaştırıldığında SIRS $\geq$ 2 olanların oranının (%44.2) ve Wells skoru $\geq$ 4 olanların (%7) emboli gelişen hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: Pulmoner emboli varlığına göre skorlamaların karşılaştırması

	Pulmoner Emboli olmayanlar n (%)	Pulmoner Emboli olanlar n (%)	p
SIRS $\geq$2	70 (25,6)	19 (44,2)	0,012
Wells Skoru$>$4	0 (0,0)	3 (7,0)	0,002*
Corads Skoru $>$ 3	234 (85,7)	34 (79,1)	0,259

SIRS:Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu

Pulmoner emboli varlığına göre tedavi modaliteleri karşılaştırıldığında emboli gelişen hastalarda plaquanil kullanımı (%46,5), oksapap (%93), nazal O₂ kullanımı (%48,8), nazal ve rezervuarlı O₂ birlikte kullanımı (%23) oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Pulmoner emboli varlığına göre tedavi modalitelerinin karşılaştırması

	Pulmoner Emboli olmayanlar n (%)	Pulmoner Emboli olanlar n (%)	p
Antibiyoterapi	190 (69,6)	35 (81,4)	0,112
Favipravir kullanımı	192 (70,3)	33 (76,7)	0,388
Plaquanil kullanımı	85 (31,1)	20 (46,5)	0,047
Steroid kullanımı	65 (23,8)	14 (32,6)	0,218
İnhaler tedavi	65 (23,8)	12 (27,9)	0,561

High Flow tedavi	5 (1,8)	0 (0,0)	0,479*
Entübasyon	39 (14,3)	4 (9,3)	0,376
Prone pozisyon	14 (5,1)	4 (9,3)	0,218
Oksapap kullanımı	199 (72,9)	40 (93,0)	0,004
Aspirin kullanımı	42 (15,4)	4 (9,3)	0,293
Rezervuarlı maske kullanımı	35 (12,8)	8 (18,6)	0,304
Nazal O₂ kullanımı	76 (27,8)	21 (48,8)	0,006
CPAP	12 (4,4)	1 (2,3)	0,451
Nazal ve rezervuarlı O ₂ birlikte kullanımı	30 (11,0)	10 (23,3)	0,025

CPAP: Continious Positive Airway Pressure, O₂:Oksijen

Pulmoner emboli varlığına göre mortalite türleri karşılaştırıldığında embolisi olan hastalarda hastane içi mortalite oranlarının (%34,9) embolisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: Pulmoner Emboli Varlığına Göre Mortalite Türlerinin Karşılaştırması

	Pulmoner Emboli olmayanlar n (%)	Pulmoner Emboli olanlar n (%)	p
Hastane içi mortalite	48 (17,6)	15 (34,9)	0,008
30 günlük mortalite	64 (23,4)	16 (37,2)	0,054

Hastane içi mortalite varlığına göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında hastane içi mortalite meydana gelen hastalarda solunum sayısı, ortalama hastanede kalış süreleri ve yaş istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla iken, sPO₂, ateş, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri daha düşük bulunmuştur. Diğer parametrelerde önemli bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Hastane içi mortalite varlığına göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması

	Hastane içi mortalite olmayan Ortanca (min-max)	Hastane içi mortalite olan Ortanca (min-max)	p	z	u	
Solunum sayısı (/dk)	12 (12-16)	18 (14-20)	<0,001	-3,631	4658,0	
sPO ₂ (%)	95 (92-97)	90 (85-95)	<0,001	-4,800	4866,5	
Ateş (°C)	36,3 (36,0-36,6)	36,0 (36,0-36,0)	0,032	-2,150	6623,5	
Acil serviste kalış süresi/saat	7 (5-11)	8 (5-12)	0,365	-0,905	7383,0	
Hastanede kalış süresi/gün	0,45 (0,20-7,00)	3 (2-10)	<0,001	-5,106	4658,0	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	p	t	%95 CI	
					Düşük	Yüksek
Yaş	58,78±17,60	67,60±16,09	<0,001	-13,619	-13,61	-4,02
SKB (mmHg)	129,57±23,31	118,52±29,13	0,006	-3,617	3,18	18,91
DKB (mmHg)	77,48±13,46	70,59±18,45	0,001	2,796	2,85	10,93
Nabız (/dk)	94,93±18,79	102,71±30,21	0,055	3,357	-15,72	0,16

sPO₂:periferik oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Hastane içi mortalite varlığına göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hastane içi mortalite olan hastalarda WBC, nötrofil, N/L oranı, AST, kreatinin, üre, CRP, ferritin, prokalsitonin, D-dimer, troponin, PTZ, aptt, INR, pO₂, laktat değerlerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek olduğu, ph, baz eksisi, HCO₃, hemoglobin, hematokrit, GFR değerlerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Hastane içi mortalite varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırması

	Hastane içi mortalite olmayan	Hastane içi mortalite olan	p	z	u	
Laboratuvar verileri, Ortanca (min-max)						
WBC(10e3/uL)	7,81 (5,81-11,12)	12,0 (9,6-17,7)	<0,001	-6,127	3993,5	
Nötrofil(10e3/uL)	5,69 (3,78-8,64)	9,71 (7,17-14,10)	<0,001	-6,127	3994,0	
Lenfosit(10e3/uL)	1,29 (0,94-1,92)	1,15 (0,68-1,77)	0,156	-1,420	7048,0	
N/L Oranı	3,95 (2,44-7,01)	9,85 (3,79-16,28)	<0,001	-4,516	5039,0	
ALT (U/L)	21,20 (14,60-35,25)	20 (13-33)	0,435	-0,781	7462,5	
AST (IU/L)	26,70 (19,00-43,50)	34 (23-64)	0,012	-2,504	6344,5	
Kreatinin(mg/dL)	0,87 (0,72-1,10)	1,21 (0,68-1,89)	0,001	-3,280	5841,5	
Üre(mg/dL)	34,0 (23,2-46,3)	61 (41-101)	<0,001	-6,903	3490,0	
CRP (mg/L)	38 (11-87)	114 (19-180)	<0,001	-4,611	4978,0	
Ferritin (ng/ml)	205,0 (88,2-389,2)	336 (120-754)	0,009	-2,605	6279,0	
Fibrinojen (mg/dl)	537,0 (415,0-637,5)	459 (317-599)	0,051	-1,951	6703,5	
Prokalsitonin (ng/ml)	0,09 (0,05-0,29)	0,63 (0,12-3,35)	<0,001	-5,786	4218,5	
D-Dimer (µgFEU/ml)	0,95 (0,63-1,98)	2,14 (1,37-6,00)	<0,001	-6,158	3974,0	
Troponin (ng/L)	9,0 (4,0-20,3)	39 (17-77)	<0,001	-6,887	3502,0	
PTZ (sn)	14,1 (13,0-15,4)	16,3 (14,5-19,0)	<0,001	-5,761	4232,0	
aPTT (sn)	30,3 (27,7-33,6)	35,4 (31,4-40,5)	<0,001	-5,905	4138,0	
INR	1,07 (0,98-1,17)	1,25 (1,12-1,48)	<0,001	-6,648	3657,0	
pCO ₂ (mmHg)	41,0 (35,9-46,1)	38,4 (32,0-49,4)	0,271	-1,101	7255,0	
pO ₂ (mmHg)	31,8 (24,6-44,3)	46,9 (31,2-64,9)	<0,001	-4,818	4843,0	
pH	7,39 (7,36-7,43)	7,36 (7,26-7,43)	0,007	-2,716	6110,0	
Baz Eksisi (mmol/L)	0,6 (-1,6-2,2)	-3,0 (-7,6-1,2)	<0,001	-4,809	4849,0	
HCO ₃ (%)	24,0 (22,1-25,6)	21,5 (18,0-24,3)	<0,001	-4,758	4882,5	
Laktat (mmol /L)	1,8 (1,4-2,5)	3,3 (1,9-7,1)	<0,001	-5,783	4220,0	
Laboratuvar verileri, ortalama±SS			p	t	%95 CI	
					Düşük	Yüksek
Hemoglobin (g/dl)	12,53±2,30	11,16±2,73	<0,001	4,053	0,70	2,03
Hematokrit (%)	38,70±6,65	35,12±7,83	<0,001	3,686	1,67	5,49
GFR (mL/min/1.73 m2)	80,36±28,91	61,86±38,52	0,001	3,570	8,19	28,81

WBC: White blood cell, N/L: Nötrofil/lenfosit, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP:C reaktif protein, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR:International

Normalized Ratio, pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, pO₂: Parsiyel oksijen basıncı, pH: Potential of hydrogen, HCO₃: Bikarbonat GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hastane içi mortalite varlığına göre komorbiditeler karşılaştırıldığında mortalite gelişen hastalarda KAH (%31,7), malignite (%31,7), oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer komorbid durumlar açısından gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11: Hastane içi mortalite varlığına göre komorbiditelerin karşılaştırması

	Hastane içi mortalite olmayan n:253 n (%)	Hastane içi mortalite olan n:63 n (%)	p
DM	56 (22,1)	21 (33,3)	0,064
HT	85 (33,6)	27 (42,9)	0,169
KAH	50 (19,8)	20 (31,7)	0,040
KKY	32 (12,6)	13 (20,6)	0,105
KBY	13 (5,1)	6 (9,5)	0,155*
KOAH	12 (4,7)	6 (6,5)	0,125*
Astım	12 (4,7)	4 (6,3)	0,339*
Hiperlipidemi	13 (5,1)	1 (1,6)	0,193*
Malignite	29 (11,5)	20 (31,7)	<0,001

*Fisher's Exact Test

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastane içi mortalite varlığına göre skorlamalar karşılaştırıldığında SIRS $\geq$ 2 olanların oranının (%81) mortalite gelişen hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Wells skoru ve CORADS skorları arasında önemli farklılık bulunamamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Hastane içi mortalite varlığına göre skorlamaların karşılaştırması

	Hastane içi mortalite olmayan n (%)	Hastane içi mortalite olan n (%)	p
SIRS ≥ 2	38 (15)	51 (81)	<0,001
Wells Skoru>4	1 (0,4)	2 (3,2)	0,102*
Corads Skoru>3	227 (89,7)	56 (88,9)	0,846

*Fisher's Exact Test

SIRS:Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu

Hastane içi mortalite varlığına göre tedavi modaliteleri karşılaştırıldığında emboli gelişen hastalarda antibiyoterapi (%100), plaquanil kullanımı (%68,3), steroid kullanımı(%34,9), inhaler tedavi(%42,9), entübasyon (%52,4), prone pozisyon (14,3), rezervuarlı maske kullanımı (%30,2), nazal O₂ kullanımı (%52,4), nazal ve rezervuarlı O₂ birlikte kullanımı (%31,7) oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: Hastane içi mortalite varlığına göre tedavi modalitelerinin karşılaştırması

	Hastane içi mortalite olmayan n (%)	Hastane içi mortalite olan n (%)	p
Antibiyoterapi	162 (64)	63 (100)	<0,001
Favipravir kullanımı	186 (73,5)	39 (61,9)	0,069
Plaquanil kullanımı	62 (24,5)	43 (68,3)	<0,001
Steroid kullanımı	57 (22,5)	22 (34,9)	0,042
İnhaler tedavi	50 (19,8)	27 (42,9)	<0,001
High Flow tedavi	4 (1,6)	1 (1,6)	0,674*
Entübasyon	10 (4,0)	33 (52,4)	<0,001
Prone pozisyon	9 (3,6)	9 (14,3)	0,003
Oksapap kullanımı	187 (73,9)	52 (82,5)	0,154
Aspirin kullanımı	40 (15,8)	6 (9,5)	0,206

Rezervuarlı maske kullanımı	24 (9,5)	19 (30,2)	<0,001
Nazal O₂ kullanımı	64 (25,3)	33 (52,4)	<0,001
CPAP	10 (4,0)	3 (4,8)	0,498*
Nazal ve rezervuarlı O ₂ birlikte kullanımı	20 (7,9)	20 (31,7)	<0,001

*Fisher's Exact Test

CPAP: Continious Positive Airway Pressure, O₂:Oksijen

Pulmoner Emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında spO₂ değerinin hastane içi mortalite gelişen pulmoner emboli hastalarında daha düşük olduğu bulunmuştur. Diğer parametrelerde farklılık bulunamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre vital bulgular ve acil servis/hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması

	Hastane içi mortalite yok Ortanca (min-max)	Hastane içi mortalite var Ortanca (min-max)	p	z	u	
Solunum sayısı (/dk)	14,5 (12-22)	18 (12-22)	0,067	-1,829	141,0	
sPO₂ (%)	96 (70-100)	88 (72-98)	0,049	-1,971	5572,5	
Ateş (°C)	36,3 (36,0-40)	36 (35,0-37,6)	0,220	-1,227	181,0	
Acil serviste kalış süresi/saat	9,5 (3-70)	6,5 (2-15,5)	0,070	-1,814	139,0	
Hastanede kalış süresi/gün	6 (0.13-38)	2,00 (1-30,00)	0,683	-0,409	194,0	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	p	t	%95 güven aralığı	
					Düşük	Yüks ek
Yaş	63,07±13,23	66,80±14,35	0,397	-0.855	-12,53	5,07
SKB (mmHg)	125,07±19,24	123,00±27,09	0,772	0,291	-12,30	16,44
DKB (mmHg)	74,57±10,31	82,00±26,28	0,192	-1,327	-18,73	3,87

Nabız (/dk)	96,71±18,89	103,07±34,63	0,439	-0,782	-22,76	10,05
-------------	-------------	--------------	-------	--------	--------	-------

sPO₂:periferik oksijen satürasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Pulmoner Emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında üre, troponin D-dimer ve INR değerlerinin mortalite gelişen emboli hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer laboratuvar bulgularında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre laboratuvar bulgularının karşılaştırması

	Hastane içi mortalite yok Ortanca (min-max)	Hastane içi mortalite var Ortanca (min-max)	p	z	u
WBC (10e3/uL)	9,22 (0,12-19,37)	11,6(5,04-25,30)	0,216	-1,236	161,500
Platelet (10e3/uL)	253(40,9-472)	190 (43-608,0)	0,117	-1,567	148,500
Nötrofil (10e3/uL)	6,74(0,01-16,99)	8,95 (3,94-24,03)	0,165	-1,389	155,500
Lenfosit (10e3/uL)	1,22(0,1-3,72)	0,83 (0,42-15,7)	0,262	-1,121	166,000
Kreatinin (mg/dl)	0,81(0,49-3,01)	1,16 (0,38-2,53)	0,139	-1,478	152,000
Üre (mg/dl)	32,2(17,1-92)	64 (27-230,0)	0,001	-3,364	78,000
CRP (mg/l)	53,5(1-383)	108 (6-217)	0,189	-1,313	158,500
Fibrinojen (mg/dl)	569(237-1187)	488(229-784)	0,339	-0,956	172,500
D-Dimer (µgFEU/ml)	1,53(0,51-11,37)	3,90 (0,39-8,37)	0,017	-2,396	116,000
Troponin (ng/l)	11,0(1-816)	35 (13-1784)	0,001	-3,262	82,000
INR	1,10(0,89-1,40)	1,2 (1,02-1,57)	0,003	-2,974	93,500
pH	7,39(7,31-7,51)	7,4 (7,13-7,57)	0,878	-0,153	93,500

Laktat (mmol/L)	2(1,3-7,5)	3,4 (0,9-9,8)	0,072	-1,801	162,000	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	p	t	%95 CI	
					Düşük	Yüksek
Hemoglobin (g/dl)	12,37±1,79	11,26±2,21	0,082	1,786	-1,45	2,37
Hematokrit (%)	38,17±4,60	34,90±6,07	0,054	1,988	-0,052	6,60
GFR (mL/min/1.73m ²)	80,71±27,12	61,87±35,00	0,057	1,960	-0,57	38,26

WBC:White blood cell, CRP:C reaktif protein, INR:International Normalized Ratio, pH: Potential of hydrogen, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Pulmoner Emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre komorbiditeler karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre komorbiditelerin karşılaştırması

	Hastane içi mortalite yok n:28 n (%)	Hastane içi mortalite var n:15 n (%)	p
DM	12 (42,9)	5 (33,3)	0,778
HT	12 (42,9)	6 (40,0)	1,000
KAH	7 (25,0)	3 (20,0)	0,512*
KKY	2 (7,1)	1 (6,7)	0,725*
KBY	1 (3,6)	1 (6,7)	0,581*
KOAH	2 (7,1)	1 (6,7)	0,725*
Astım	2 (7,1)	0 (0)	0,419*
Hiperlipidemi	2 (7,1)	0 (0)	0,419*
Malignite	4 (14,3)	4 (26,7)	0,275*

*Fisher's Exact Test

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Pulmoner emboli varlığına göre skorlamalar karşılaştırıldığında SIRS $\geq$ 2 olanların oranının (%33,3) mortalite gelişen hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre skorlamaların karşılaştırması

	Hastane içi mortalite yok n (%)	Hastane içi mortalite var n (%)	p
SIRS $\geq$ 2	2 (7,1)	5 (33,3)	0,040
Wells Skoru>4	1 (3,6)	2 (13,3)	0,275
Corads Skoru> 3	21 (75,0)	13 (86,7)	0,315

SIRS:Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu

Pulmoner Emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre tedavi modaliteleri karşılaştırıldığında mortalite gelişen hastalarda antibiyoterapi (%100), plaquanil (%80), steroid (%53,3), entübasyon (%26,7), prone pozisyon (%26,7), rezervuarlı maske (%46,7), nazal ve rezervuarlı O₂ birlikte kullanımı (%53,3) oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18: Pulmoner emboli hastalarında hastane içi mortaliteye göre tedavi modalitelerinin karşılaştırması

	Hastane içi mortalite yok n (%)	Hastane içi mortalite var n (%)	p
Antibiyoterapi	20 (71,4)	15 (100)	0,021
Favipravir kullanımı	20 (71,4)	13 (86,7)	0,451
Plaquanil kullanımı	8 (28,6)	12 (80)	0,004
Steroid kullanımı	6 (21,4)	8 (53,3)	0,046
İnhaler tedavi	5 (17,9)	7 (46,7)	0,074
Entübasyon	0 (0)	4 (26,7)	0,011*
Prone pozisyon	0 (0)	4 (26,7)	0,011*
Oksapar kullanımı	25 (89,3)	15 (100,0)	0,265
Aspirin kullanımı	3 (10,7)	1 (6,7)	0,564*
Rezervuarlı maske kullanımı	1 (3,6)	7 (46,7)	0,001*
Nazal O₂ kullanımı	11 (39,3)	10 (66,7)	0,164
CPAP	1 (3,6)	0 (0)	0,651*
Nazal ve rezervuarlı O ₂ birlikte kullanımı	2 (7,1)	8 (53,3)	0,001*

*Fisher's Exact Test

CPAP: Continious Positive Airway Pressure, O₂:Oksijen

Pulmoner emboli varlığı, KAH, Malignite, Hemoglobin, GFR, SIRS, Plaquanil kullanımı, Nazal O₂ ihtiyacı, N/L oranı, Üre, Prokalsitonin, D-dimer, Troponin ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon vardır. Hemoglobin ve GFR ile hastane içi mortalite arasında negatif diğer parametreler ile pozitif korelasyon vardır. SIRS, Plaquanil kullanımı, Nazal o₂ ihtiyacı ve D-dimer arasında pulmoner emboli ile pozitif yönde korelasyon vardır. Pulmoner emboli gelişen hastalarda SIRS, plaquanil kullanımı, Üre, D-dimer, Troponin, INR ile hastane içi mortalitesi arasında pozitif yönde korelasyon vardır (Tablo 19).

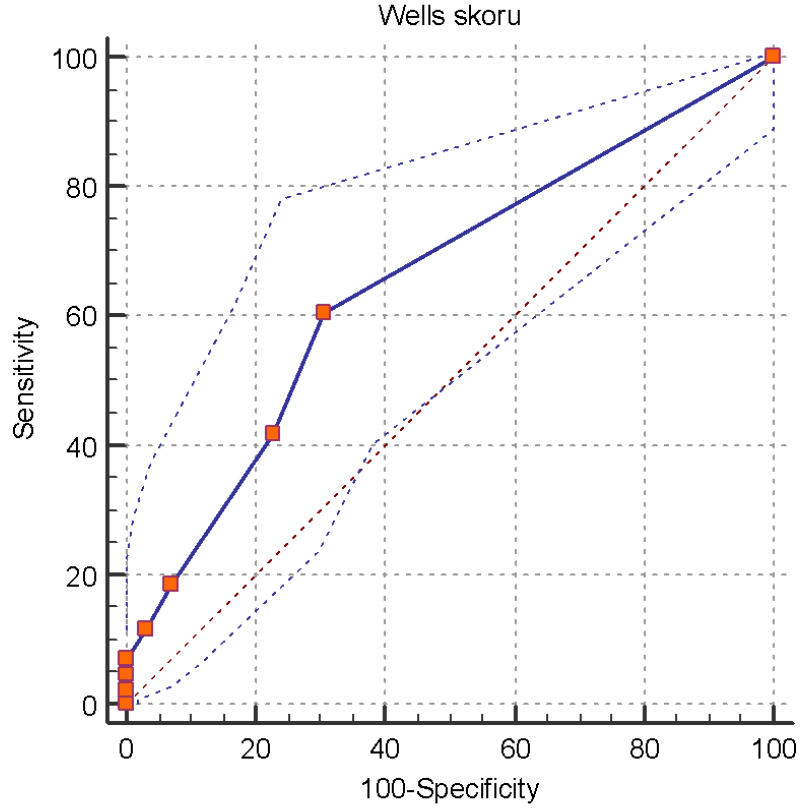
Tablo 19: Hastane içi mortalite, pulmoner emboli varlığı ve pulmoner emboli tanısı alan hastaların hastane içi mortalitelerinin laboratuvar bulguları, tedavi, kronik hastalıklarla korelasyonu

	Hastane içi mortalite		Pulmoner Emboli varlığı		P.Emboli tanısı alan hastaların hastane içi mortalitesi	
	r	p	r	p	r	p
Pulmoner emboli varlığı	0,148	0,008*				
KAH	0,115	0,041*	0,011	0,852*	-0,056	0,719*
Malignite	0,224	<0,001*	0,034	0,547*	0,152	0,332*
Hemoglobin (g/dl)	-0,223	<0,001*	-0,044	0,431*	-0,269	0,082*
GFR (mL/min/1.73m ²)	-0,232	<0,001*	-0,032	0,576*	-0,293	0,057*
SIRS	0,586	<0,001	0,141	0,012	0,724	<0,001
Plaquanil kullanımı	0,371	<0,001	0,112	0,047	0,491	0,001
Nazal O ₂ ihtiyacı	0,235	<0,001	0,156	0,005	0,261	0,091
N/L oranı	0,254	<0,001	0,085	0,132	0,267	0,083
Üre (mg/dl)	0,389	<0,001	0,087	0,123	0,519	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	0,326	<0,001	0,103	0,069	0,271	0,078
D-dimer (µgFEU/ml)	0,347	<0,001	0,183	0,001	0,370	0,015
Troponin (ng/l)	0,388	<0,001	0,111	0,049	0,503	0,001
INR	0,375	<0,001	0,056	0,322	0,459	0,002
pO ₂ (mmHg)	0,271	<0,001	0,078	0,166	0,142	0,365
Laktat (mmol/L)	0,326	<0,001	0,095	0,092	0,278	0,071

KAH: Koroner arter hastalığı, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, SIRS:Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu, O₂:oksijen, N/L: Nötrofil/Lenfosit, INR:International Normalized Ratio, pO₂: Parsiyel oksijen basıncı

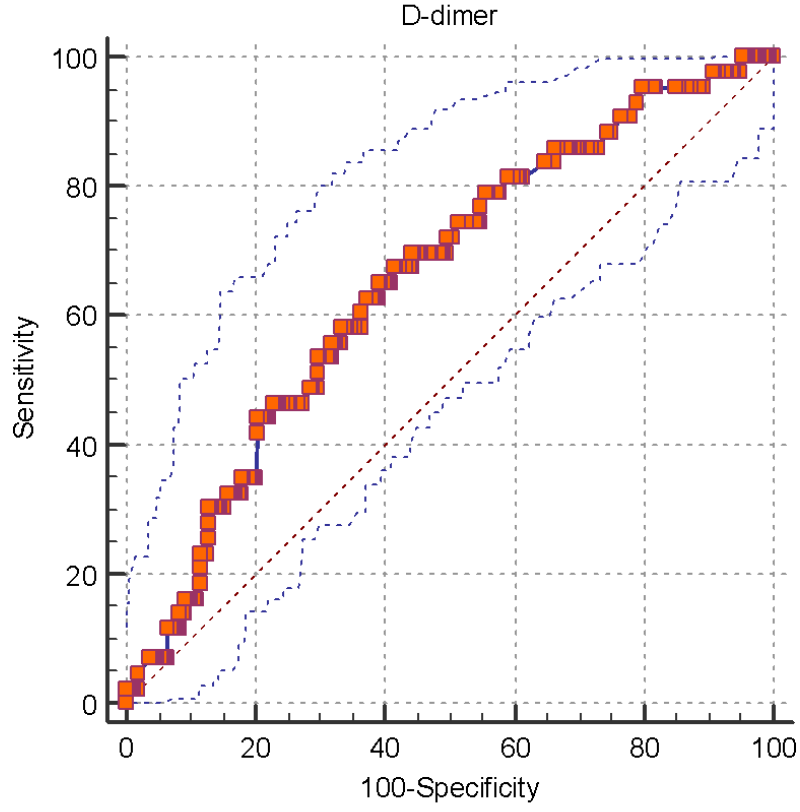
Wells skorunun pulmoner emboli tanısındaki yerini incelemek için yapılan ROC analizinde Wells skorunun 1,25 kesim değeri için eğri altında kalan alan 0,653 (%95CI

0,598-0,705) olup pulmoner emboli tanısı için sensitivite %60,47 spesifite %60,47 olarak bulunmuştur (Şekil 7) (Tablo 20).



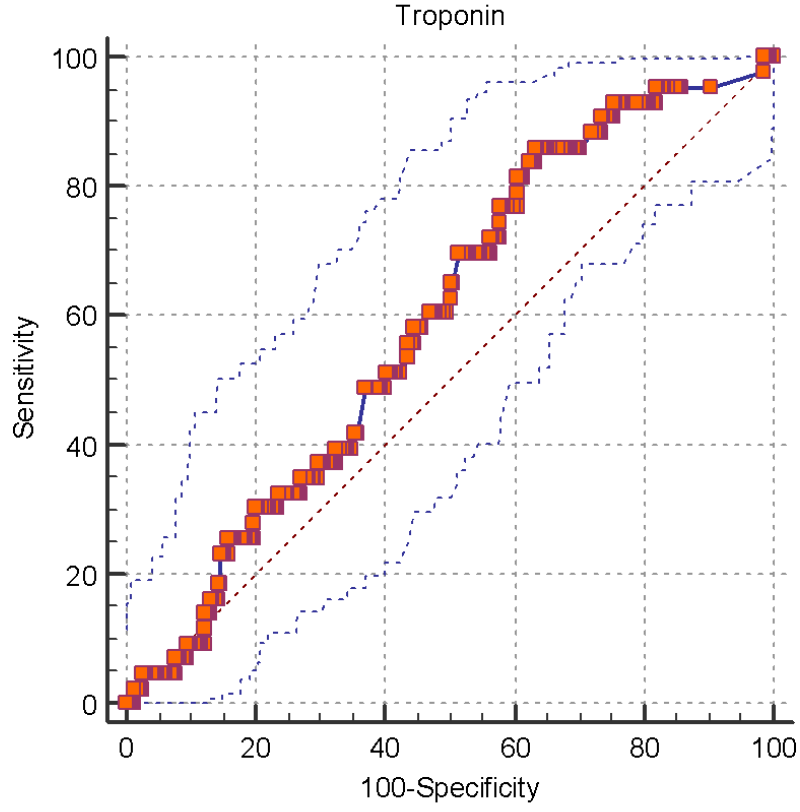
Şekil 7: Pulmoner emboli hastalarında Wells skorunun ROC analizi

D-dimer değerinin pulmoner emboli tanısındaki yerini incelemek için yapılan ROC analizinde D-dimer değerinin $>1,25$ kesim değeri için eğri altında kalan alan 0,654 (%95CI 0,599-0,706) olup sensitivite %67,44 spesifite %58,61 olarak bulunmuştur (Şekil 8)(Tablo 20).



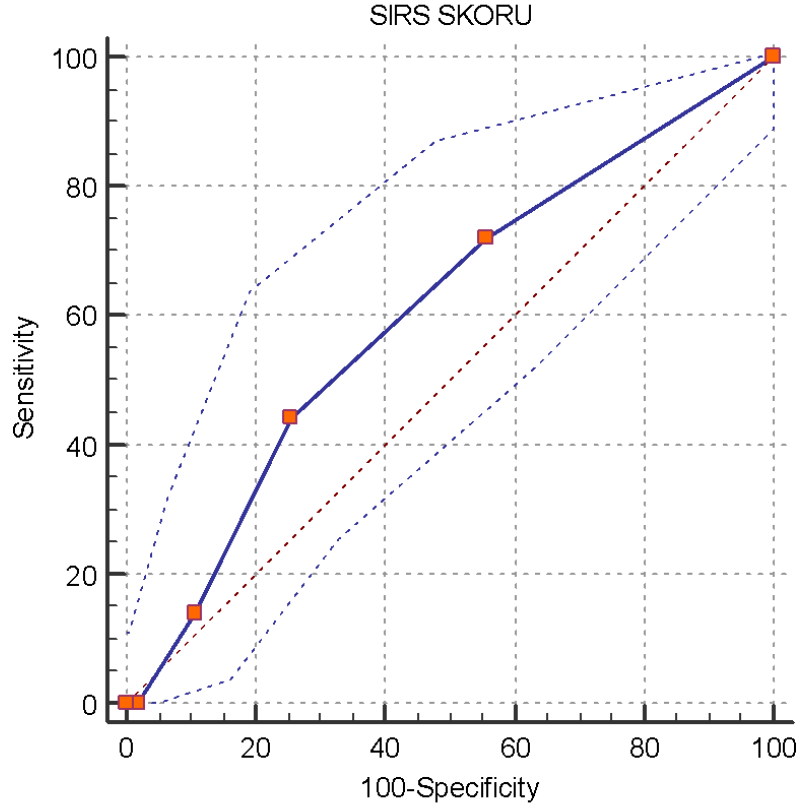
Şekil 8:Pulmoner emboli hastalarında D-dimer değerinin ROC analizi

Troponin değerinin pulmoner emboli tanısındaki yerini incelemek için yapılan ROC analizinde Troponin değerinin $>6,58$ kesim değeri için eğri altında kalan alan 0,593 (%95CI 0,537-0,648) olup sensitivite %86,05 spesifite %36,63 olarak bulunmuştur (Şekil 9)(Tablo 20).



Şekil 9: Pulmoner emboli hastalarında troponin değerin ROC analizi

SIRS skorunun pulmoner emboli tanısındaki yerini incelemek için yapılan ROC analizinde SIRS skorunun >1 kesim değeri için eğri altında kalan alan 0,606 (%95CI 0,550-0,660) olup sensitivite %44,19 spesifite %74,36 olarak bulunmuştur (Şekil 10)(Tablo 20).



Şekil 10:Pulmoner Emboli hastalarında SIRS skorunun ROC analizi

Tablo 20: Pulmoner emboli hastalarında Wells skoru, D-dimer, Troponin ve SIRS skorunun ROC analizi

	AUC	%95CI	Spesifite	Sensitivite	Cut-off	p
Wells Skoru	0,653	0,598-0,705	69,23	60,47	>0	0,0003
D-dimer (µgFEU/ml)	0,654	0,599-0,706	58,61	67,44	>1,25	0,0004
Troponin (ng/l)	0,593	0,537-0,648	36,63	86,05	>8,56	0,0285
SIRS Skoru	0,606	0,550-0,660	74,36	44,19	>1	0,0167

SIRS:Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu, AUC:Area under the curve, CI:Confidence Interval

Pulmoner emboli gelişme riski üzerine etkili faktörleri incelemek için yapılan regresyon analizinde D-dimer yüksekliği, DM öyküsü, Wells Skoru>1,25 olması COVID-19 hastalarında PE gelişmesi açısından bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. D-dimer'da 1

birimlik artışın pulmoner emboli riskinin 1,15 kat, DM olanlarda 2,03 kat, Wells skorunda 1 birimlik artış 1,62 kat artırmaktadır (Tablo 21).

Tablo 21: Pulmoner emboli gelişme riski tahmini regresyon analizi

		OR	%95 CI		p
Backward metot	D-dimer (µgFEU/ml)	1,1514	0,0396	1,0067	1,3168
	DM öyküsü	2,0361	0,0520	0,9938	4,1716
	Wells Skoru ≥4	1,6286	0,0008	1,2260	2,1636

DM: Diyabetes Mellitus, OR: Odds ratio, CI:Confidence Interval

Mortalite gelişme riskini tahmin etmek için oluşturulan regresyon analizinin önemli olduğu D-dimer’da 1 birimlik artış mortalite riskinin 1,20 kat, SIRS skorunda 1 birimlik artış 5,02 kat, N/L oranındaki bir birimlik artış 1,05 kat, plaquanil kullanımı 3.83 kat, üredeki 1 birimlik artış 1.01 kat mortalite riskini artırmaktadır (Tablo 22).

Tablo 22: Mortalite tahmini regresyon analizi

		OR	%95 CI		p
Backward metot	D-dimer (µgFEU/ml)	1,2049	1,0101	1,4371	0,0382
	SIRS Skoru ≥2	5,0234	3,1066	8,1228	<0,0001
	Solunum Sayısı (/dk)	0,9014	0,8174	0,9941	0,0377
	DKB (mmHg)	0,9781	0,9541	1,0026	0,0800
	N/L Oranı	1,0509	1,0077	1,0959	0,0204
	Plaquanil kullanım öyküsü	3,8328	1,6213	9,0611	0,0022
	Üre (mg/dl)	1,0140	1,0029	1,0252	0,0130

SIRS:Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu, DKB: Diyastolik kan basıncı, N/L:Nötrofil/Lenfosit, OR:Odds ratio, CI:Confidence Interval

5.TARTIŞMA

COVID-19 hastalarında pıhtılaşma anormallikleri ve tromboembolizm ciddi durumda olan hastalarda sıkça görülen komplikasyonlar olarak ortaya çıkmakta olup, bu komplikasyonlar morbiditeye ve mortaliteye katkıda bulunabilmektedir (104). Özellikle pulmoner emboli, COVID-19'de tromboembolik olayların çoğunluğunu oluşturmaktadır (105). Bizim çalışmamızda acil servise başvuran COVID-19 pozitif pulmoner emboli şüphesiyle toraks bt anjiyografi çekilen hastaların analizi yapılmıştır. Hastaların %13,6'sında pulmoner emboli gelişmiştir. Pulmoner Emboli gelişen hastalarda ortalama hastanede kalış süreleri, D-dimer ve troponin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. DM olan hastalarda pulmoner emboli oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Pulmoner emboli varlığına göre skorlamalar karşılaştırıldığında SIRS $\geq$ 2 olanların oranının (%44,2) ve Wells skoru >4 olanların (%7) emboli gelişen hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Pulmoner emboli varlığına göre tedavi modaliteleri karşılaştırıldığında emboli gelişen hastalarda Plaquanil kullanımı (%46,5), oksapap (%93), Nazal O₂ kullanımı (%48,8), nazal ve rezervuarlı O₂ beraber kullanımı (%23) oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Pulmoner emboli varlığına göre mortalite türleri karşılaştırıldığında embolisi olan hastalarda hastane içi mortalite oranlarının (%34,9) embolisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda Venöz tromboembolinin gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. %4,8 ile %85 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (31). Jimenez ve ark. tarafından yapılan 36 çalışmada COVID-19'lu hastalarda VTE insidansı %17 (DVT için %12, PE için %7,1) olarak bulunmuştur (31). Helms ve arkadaşları 2020 yılında yoğun bakım ünitesine kabul edilen 107 ardışık COVID-19'lu hastada pulmoner emboli insidansını %20,6 olarak bildirmişlerdir (35). Klok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 184 kritik hasta arasında meydana gelen trombotik olayların %81'i pulmoner emboli olarak bildirilmiştir (36). Bizim çalışmamızda 316 hastanın %13,6'sında pulmoner emboli gelişmiştir. Bildirilen insidansın ve çalışmamızdaki insidansın bu kadar değişken olmasının muhtemel nedenleri arasında değerlendirme ortamının (örneğin, yoğun bakım ünitesi vs. yoğun bakım dışı), sayılan olay türü (örneğin, semptomatik vs. asemptomatik), test stratejileri (örneğin, klinik şüpheyeye dayalı vs. sistemik tarama) ve tromboprofilaksinin derecesi bulunmaktadır.

Suh ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında çok merkezli bireysel hasta verileri üzerinden pulmoner emboli (PE) ve DVT insidansını incelemek ve PE için D-dimer testlerinin tanı doğruluğunu değerlendirmek amaçlanmıştır. 3342 COVID-19 hastasının bulunduğu 27 çalışma analize dahil edilmiştir. PE ve DVT birleştirilmiş insidans oranları sırasıyla %16,5 ve %14,8 olarak bulunmuştur. PE yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalarda daha sık bulunmuştur (%24,7). DVT, PE'si olan hastaların %42,4'ünde bulunmuştur. Çalışmamızdaki pulmoner emboli olan COVID-19 hastalarında DVT görülmemiştir. COVID-19 patofizyolojisi göz önüne alındığında COVID-19 hastalarında DVT olmaksızın PE insidansının arttığı düşünülebilir. D-dimer testlerinin PE için ROC analizinde eğri altındaki alan 0,737 olarak bulunmuş ve D-dimer seviyeleri 500 ve 1000 µg/L, yüksek duyarlılık (sırasıyla %96 ve %91) ancak düşük özgüllük (sırasıyla %10 ve %24) göstermiştir (106). Bizim çalışmamızda ise D-dimer değerinin pulmoner emboli tanısındaki yerini incelemek için yapılan ROC analizinde eğri altındaki alanın 0,654 olduğu ve optimum cut-off değeri >11 için sensitivite %2,33 spesifite %100 olarak bulunmuştur.

Katsoularis ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19 sonrası derin ven trombozu için insidans oranı 70 gün sonra, pulmoner emboli için 110 gün sonra ve kanama için 60 gün sonra önemli ölçüde artmış olarak bulunmuştur. Özellikle, COVID-19 sonrası ilk haftada primer pulmoner emboli için insidans oranları 36,17 (%95 güven aralığı 31,55 ile 41,47) ve ikinci haftada 46,40 (40,61 ile 53,02) idi. COVID-19 sonrası 1-30 gün içinde derin ven trombozu için insidans oranları 5,90 (5,12 ile 6,80), pulmoner emboli için 31,59 (27,99 ile 35,63) ve kanama için 2,48 (2,30 ile 2,68) olarak bulunmuştur. İnsidans hızları kritik COVID-19'lu hastalarda en yüksek iken aynı zamanda İsveç'te pandeminin ilk dalgasında en yüksek seviyede bulunmuş, ikinci ve üçüncü dalgalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları, COVID-19'un derin ven trombozu, pulmoner emboli ve kanama için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, COVID-19 sonrası venöz tromboemboliye karşı tanısal ve profilaktik stratejiler hakkındaki önerileri etkileyebilir (107). Çalışmamızda COVID-19 semptomları sırasında başvuran hastalarda pulmoner emboli gelişme insidansı değerlendirilmiştir. DVT bulgusu olan olgu saptanmamıştır. Bu sebeple ilerleyen günlerdeki insidans hızıyla bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Bu konuda daha uzun süre takiple yapılacak daha ileri çalışmalarla daha sağlıklı veriler elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Poyiadji ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19 olan hastalarda pulmoner emboli için risk faktörleri obezite, yüksek D-dimer değeri, yüksek C-reaktif protein seviyesi

ve zamanla artan D-dimer değerini bildirmişlerdir (108). Bizim çalışmamızda da D-dimer değerinin pulmoner emboli gelişen hastalarda önemli olarak daha yüksek olduğu, tanısal değerinin ise orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Pozitif D-dimer değerleri emboli lehine daha düşük yorumlanırken negatif olması emboliyi ekarte etmede daha kıymetli bulunmuştur.

Kwee ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19'lu hastalarda acil servis , genel servis ve yoğun bakım ünitesinde PE sıklığı sırasıyla %17,9 (%95 CI: %12,0-%23,8), %23,9 (%95 CI: %15,2-%32,7) ve %48,6 (%95 CI: %41,0-%56,1) olarak bulunmuştur. PE ana pulmoner arterlere göre daha yaygın olarak periferik bölgelerde bulunmuştur. PE olan hastaların D-dimer seviyeleri önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. PE'li hastalar için kullanılan D-dimer cut-off değerleri 1000 ile 4800 µg/L arasında değişmektedir. COVID-19'lu hastalarda PE sıklığı en yüksek olarak YBÜ'de, ardından genel servis ve acil serviste gözlenmektedir. Çalışmamızda acil servise başvuran COVID-19 hastalarını kaydederek başvuruda PE saptanan hastaları değerlendirdik. Sıklık acil serviste de %13,6 olarak saptanmış olup literatürle uyumlu saptanmıştır. COVID-19'da PE, merkezi pulmoner arterlere göre daha yaygın olarak periferik bölgelerde bulunmakta bu da lokal trombozun önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. D-dimer değerlendirmesi, COVID-19'lu hastaları en az 1000 µg/L seviyelerinde kullanarak CTPA için seçmekte yardımcı olabilir denmiştir (109).

Bompard ve ark. yaptığı çalışmada COVID-19 pnömonisi olan hastalarda toplamda kümülatif pulmoner emboli insidansı %24 (%95 CI 17-32), yoğun bakım ünitesinde %50 (%30-70) ve diğer hastalarda %18 (%12-27) olarak raporlanmıştır. D-dimer seviyesi, PE grubunda belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş ve bu D-dimer artışının sadece bir pnömoni şiddeti göstergesi olmadığı aynı zamanda PE riskinin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Çalışma verileri bu özel popülasyonda PE riski için kesin bir eşik tanımına izin vermemektedir. Bununla birlikte gözlemlenen yüksek kümülatif PE insidansı, COVID-19 hastalarında CT değerlendirmesinin daha sık kullanılması gerektiği önerilmiştir (110).

Bazı yazarlar, koagülasyonun aşırı aktive olduğu D-dimer değerlerinin normal üst limitinin dört katı daha yüksek olan ciddi pnömoni hastalarında düşük moleküler ağırlıklı heparin antikoagülan tedavisinin kullanılmasını önermektedir (111). Tang ve arkadaşları profilaktik dozda heparin alan ve normal üst limitin altı katı daha yüksek D-dimer değerine sahip hastalarda bu tedaviyi almayanlara kıyasla 28 günlük mortalitenin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (112). Bizim çalışmamızda pulmoner emboli hastaları arasında hastane içi mortal seyreden grupta troponin ve D-dimer değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha

yüksek bulunmuştur. Hastaneye başvurusunda yoğun bakım endikasyonu olduğu belirlenen pulmoner emboli olan COVID-19 hastalarında troponin ve D-dimer değerlerinin yüksek saptanması durumunda başlanacak erken antikoagülasyonun hastane içi mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

Elberts ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19 tanısı alan hastalarda PE için D-dimer testinin duyarlılık değerlerini değerlendirme amaçlanmıştır. Analiz için kriterlere uyan 1158 hasta bulunmaktadır. D-dimer testinin PE için performansı, COVID-19 pozitif ve negatif hastalar arasında benzer bulunmuştur. COVID-19 pozitif hastalarda duyarlılık %100 idi (%95 güven aralığı [GA] = 87,6%–100%), özgüllük %11,9 idi (%95 GA = 7,9%–17,1%) ve negatif kestirici değer (NKD) %100 idi. COVID-19 negatif hastalarda duyarlılık %97,6 idi (%95 GA = 91,5%–99,7%), özgüllük %14,4 idi (%95 GA = 12,1%–17%) ve NKD %98,3 idi (%95 GA = 93,8%–99,6%). Test 1 için COVID-19 pozitif hastalar için eğri altında kalan alan (AUC) 0,76'dır (%95 GA = 0,68–0,83) ve COVID-19 negatif hastalar için 0,73'dir (%95 GA = 0,69–0,77). Test 2 için AUC, COVID-19 pozitif hastalar için 0,85 (%95 GA = 0,77–0,92) ve COVID-19 negatif hastalar için 0,80'dir (%95 GA = 0,77–0,84). Bu çok merkezli retrospektif çalışmanın sonuçları, COVID-19 enfeksiyonu eşliğinde D-dimerin PE için duyarlılığında önemli bir fark bulmamıştır. Şüpheli veya kanıtlanmış COVID-19'lu hastalarda PE'nin yalnızca D-dimer sonuçlarına dayanarak güvenli bir şekilde dışlanıp dışlanamayacağını veya düzeltilmiş D-dimer seviyelerinin yönetimde rol oynayıp oynamayacağını belirlemek için daha fazla çalışma gereklidir denilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da D-dimer değerinin pulmoner emboli tanısındaki yerini incelemek için yapılan ROC analizinde D-dimer değerinin $>11 \mu\text{gFEU/ml}$ kesim değeri için eğri altında kalan alan 0,654 (%95CI 0,599-0,706) olup sensitivite %67,44 spesifite %58,61 olarak bulunmuştur. Spesifite ve sensitivitede daha yüksek değerler elde etmemize rağmen pulmoner emboli saptanan COVID-19 hastalarında D-dimer seviyesinin tek başına yeterli olmadığı söylenebilir.

Thoreau ve ark. tarafından yapılan çalışmada şiddetli olgularda, yoğun bakım dışında yatan COVID-19 hastalarında akciğer embolisini tahmin edici ve prognostik faktörleri belirlemeyi amaçlamıştır. Toplamda 174 hasta kaydedilmiş olup bunlardan 86'sında kabul sonrası PE şüphesi vardır ve bunlardan 30'u (%34,9) PE olarak doğrulanmıştır. PE gelişimi, uzun süreli antikoagülasyon veya tromboprofilaksi eksikliği (OR [95%CI], 72,3 [3,6–4384,8]), D-dimer $\geq 2000 \text{ ng/mL}$ (26,3 [4,1–537,8]) ve nötrofiller $\geq 7,0 \text{ G/L}$ (5,8 [1,4–29,5]) ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Bu iki biyobelirtecini varlığı, PE ($p = 0,0002$) ve ölüm

veya yoğun bakıma nakil riskini artırmıştır (HR [95%CI], 12,9 [2,5–67,8], $p < 0,01$). Klinik PE şüphesi olan yoğun bakım dışında yatan şiddetli COVID-19 hastalarında, antikoagülasyon eksikliği, D-dimer ≥ 2000 ng/mL, nötrofiller $\geq 7,0$ G/L ve bu iki biyobelirtecın bir arada bulunması, sırasıyla PE ve prognoz için faydalı tahmin edici belirteçler olabilir denilmiştir (114). PE olan COVID-19 hastalarında D-dimer yüksekliği PE ve prognoz için faydalı saptanırken, çalışmamızda nötrofil ölçümünde PE saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu farklılık bahsi geçen çalışmadaki vaka grubunun pe tanısı kesinleştirilmemiş vakalardan oluşması ve alternatif tanıları da barındırmasından kaynaklıyor olabilir.

Alonso ve ark. tarafından yapılan çalışmada on bir kadın dahil olmak üzere otuz ardışık hasta çalışmaya alınmış ve PE hastaların %50'sinde teşhis edilmiştir. PE olan hastalarda emboliler çoğunlukla segmental arterlerde (%86) ve bilateral olarak (%60) bulunmuştur. PE olan hastalar yaşça anlamlı derecede daha büyük olup, cinsiyet veya tromboembolik hastalık risk faktörleri açısından PE olmayan gruptan farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda PE saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Fakat emboli saptanan grupta mortal seyreden grubun yaş ortalamasının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılık bahsi geçen çalışmayla çalışmamız arasındaki hasta sayısı ve emboli saptanan oranın farklılığından kaynaklı olabilir. D-dimer, trombosit sayısı ve CRP değerleri PE hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. D-dimer değerleri, PE'nin radyolojik büyüklüğü ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,001$). COVID-19 pnömonisi olan ve D-dimer değeri 1 $\mu\text{g/mL}$ 'nin üzerinde olan hastalarda klinik şüphe olmaksızın yüksek bir PE prevalansı bulunmuştur (115).

Diaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada çalışmaya 242 hasta dahil edilmiştir. 205 (%96) hastada D-dimer artışı tespit edilmiştir. Hastaların 73'ünde (%30) CTPA ile PE teşhisi konmuştur. D-dimer median değeri PE pozitif grup (7872, IQR 3150–22,494 ng/mL) ile PE negatif grup (2009, IQR 5675–15,705 ng/mL) karşılaştırıldığında PE pozitif grupta anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,001$). PE'yi tahmin etmek için D-dimerin optimal kesme değeri 2903 ng/mL olarak bulunmuştur (AUC 0,76 [CI 95% 0,69–0,83], duyarlılık 81%). Toplam mortalite oranı %16'dır (39/242). D-dimer için daha yüksek bir eşik değeri (2903 ng/mL), COVID-19 hastalarında PE riskini %81 duyarlılıkla tahmin edebildiği bildirilmiştir (116).

Di minno ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında VTE için prevalans %31,3 (%95 GA: %24,3-39,2) olarak bulunmuştur. DVT prevalansı %19,8 (%95

GA: %10,5-34,0), PE prevalansı ise %18,9 (%95 GA: %14,4-24,3) olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalar ve antitrombotik profilaksi altındaki hastalar üzerine çalışmaları özel olarak analiz edildiğinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Regresyon modellerinde yaşın artışının VTE (%0,001 için Z-puanı: 3,11), DVT (%0,002 için Z-puanı: 2,33) ve PE (%0,002 için Z-puanı: 3,03) yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte vücut kitle indeksinin artışının PE yaygınlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (Z-puanı = 2,01, %0,04 için). Erkek cinsiyetinin değerlendirilen sonuçları etkilemediği belirlenmiştir (117). Bizim çalışmamızda ise pulmoner emboli gelişme riskini tahmin etmek için oluşturulan regresyon analizinde D-dimer'da 1 birimlik artışın pulmoner emboli riskinin 1,15 kat, DM olanlarda 2,03 kat, Wells skorunda 1 birimlik artışın 1,62 kat artırdığı bulunmuştur.

Roncon ve ark. tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında genel serviste yatan ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gören hastalar arasında hastane içi akut akciğer trombozu insidansı sırasıyla vakaların %14,7'si ve %23,4'tür. Segmental/sub-segmental pulmoner arterler, ana/lobar arterlere kıyasla daha sık şekilde etkilenmiştir (%6,8 vs %18,8, $p < 0,001$) (118).

Tilliridou ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19 pandemisi sırasında, yapılan bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi taramalarının sayısında azalma ve pulmoner emboli pozitifliği sıklığında artış yaşanmıştır. COVID-19 ve pulmoner emboli birlikteliği olan hastalar, COVID-19'u olmayanlara kıyasla günlük mortalite riskinde %30 artış göstermiştir. Nisan 2020'de CTPA yapılan hasta sayısında %17'lik bir azalma ve Nisan 2019'a göre pulmoner emboli tespit edenlerin oranında artış (%26, $n = 68/265$ 'e karşı %15, $n = 47/320$, $p < 0,001$) gözlemlenmiştir. 2020'deki pulmoner emboli vakalarında daha fazla komorbidite bulunmaktadır ($p = 0,026$), ancak yaş ve cinsiyet açısından benzerlik vardır. 2020'de 2019'a kıyasla pulmoner emboli şiddetinde farklılık yoktur. COVID-19'u olan emboli hastalarında %30 mortalitede artış olduğu bulunmuştur (%28 $p = 0,008$) (119). Bizim çalışmamızda da embolisi olan hastalarda hastane içi mortalite oranlarının (%34,9) embolisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu, ölen hastaların yaş ortalamasının daha büyük olduğu bulunmuştur.

Afşin ve ark. tarafından yapılan çalışmada pandemi öncesi ve sırasında bir yıllık dönemde PE sıklığında ve klinik seyrinde bir değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır. Retrospektif olarak, Ekim 2018-2019 (pandemi öncesi) ile Nisan 2020-2021 (pandemi dönemi) tarihleri arasında PE tanısı konulmuş olan tüm hastalar pulmonoloji kliniğine

başvuranlar arasından çalışmaya dahil edilmiştir. Pandeminin ilk yılında PE vakalarının yaygınlığının %43 arttığı ve semptomlar, trombusun pulmoner arterde lokalizasyonu ve yaygınlığı, DVT sıklığı, sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) değerleri, sağ kalp yükü, trombolitik tedavi sıklığı ve mortalite oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bulunmuştur (120).

Poissy ve ark. tarafından yapılan çalışmada da 27 Şubat - 31 Mart tarihleri arasında pnömoni nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan ilk 107 onaylı COVID-19 hastası arasında 22 vakada (%20,6) pulmoner emboli gözlenmiştir. COVID-19 serimizdeki hastaların YBÜ'ye kabulde benzer bir şiddet skoru olmasına rağmen, bir önceki yıldaki PE sıklığı COVID-19 dönemi için bulunan sıklığın iki katı olarak bildirilmiştir (%20,6'ya karşılık %6,1; mutlak artmış risk, %14,4) (121). COVID-19 hastalığından etkilenen hastaların en sık raporladığı solunumsal semptomların (öksürük, ateş ve nefes darlığı) yanında COVID-19 hastalarında genellikle gözlemlenen diğer önemli olaylar (yüksek tansiyon, arteriyel ve venöz tromboembolizm, böbrek hastalığı, nörolojik bozukluklar ve şeker hastalığı gibi) virüsün insan vücudundaki en büyük organlardan biri olan endotel hücrelerini hedef aldığını göstermektedir (122). Çalışmamızda da pulmoner embolisi olan hastalarda DM oranlarının (%39,5) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş olup hem Covid-19 a bağlı endotel hasarı hem DM ye bağlı endotel disfonksiyonunun bir arada olması PE ye ekstra katkı sunmuş olabilir.

Sakr ve ark. tarafından yapılan çalışmada PE insidansının hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında %2,6 ila %8,9 arasında olduğu tahmin edilmekte olup bu oran yoğun bakım ünitesine kabul gerektirenlerde üçte bire kadar çıkabilmektedir. Bu durum standart anti-trombotik tedavilere rağmen gerçekleşmektedir. Bunun nedeni, COVID-19'un doğrudan ve dolaylı sonuçları arasında yer alan, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, endotel disfonksiyonu ve çeşitli kan hücre tipleri arasındaki etkileşimler gibi süreçler olabilir. Hastaneye yatırılan şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarının hepsine tromboprofilaksi başlanmalıdır. Venöz tromboembolizm (VTE) için çoklu risk faktörleri olan hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda, bireysel bazda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya unfaksiyone heparin ile orta derecede terapötik doz düşünülebilir. Hastane taburculuğu sonrası uzatılmış DMAH profilaksisi kararı, azalmış VTE riski ile artmış kanama riskini dikkatlice dengelemelidir ve taburculuktan sonra 7-14 gün boyunca veya mevcut veya kalıcı VTE risk faktörleri varsa hastane öncesi dönemde devam ettirilmelidir. PE'li hastaların yönetiminde terapötik antikoagülasyon esastır. Uygun

ajanın seçimi ve doğru dozaj, temel sağlık durumlarının dikkate alınmasını gerektirir (123). COVID-19 hastalarında tromboembolik komplikasyon oranları yüksektir. Ölümcül ve sakatlayıcı komplikasyon riski göz önüne alındığında, uygun tarama prosedürlerinin ve antitrombotik stratejilerin uygulanması gerekmektedir.

6.KISITLILIKLAR

Çalışmamızın ilk kısıtlılığı tek merkezli bir çalışma olmasıdır.

Çalışmamız COVID-19 tanılı olmayan pulmoner emboli hastalarını kapsamadığından COVID-19 olan ve olmayan iki grup arasında karşılaştırma ve yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Çalışmamıza pcr pozitifliği bulunan hastalar dahil edilmiştir. Semptom, laboratuvar ve görüntüleme açısından COVID-19 ile uyumlu olup pcr pozitifliği bulunmayan hastaların çalışma dışı olması COVID-19 hastalarında pulmoner emboliye katkı sağlayan faktörlerin incelenmesindeki bir başka kısıtlılık olmuştur.

7.SONUÇ

COVID-19 hastalarında d-dimer>1,25, Wells skorundan puan alan ve DM öyküsü olan hastalar pulmoner emboli gelişme riski açısından kliniklerde daha yakından takip edilmelidir.

Pulmoner emboli nedeniyle kliniklerde takip edilen COVID-19 hastalarında üre, D-dimer, troponin, mr yüksekliği olması mortalite yönünden uyarıcı olmalıdır.

SIRS $\geq$ 2 olduğunda hastane içi mortalite oranları arttığından pulmoner emboli nedeniyle takip edilen hastalarda SIRS değerlendirilerek hastaların yakın takibinin sağlanması ve erken monitörizasyon yapılması hastane içi mortaliteyi azaltacaktır.

8.KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi
2. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
3. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7
4. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950–2973.
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145– 147.
6. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol* 2012;84(10):1680–1696.
7. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N (2020) Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 18(8):1995–2002
8. Jenner WJ, Kanji R, Mirsadraee S, Gue YX, Price S, Prasad S, Gorog DA (2021) Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 51(3):595–607
9. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J, Kabrhel C, Lookstein R, Merli G, Morris TA, Rivera-Lebron B, Tapon V, Todoran TM, Weinberg AS, Rosenfeld K, Consortium P (2020) Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic: a position paper from the National PERT Consortium. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2064>
10. Vandenbriele C, Gorog DA (2021) Screening for venous thromboembolism in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*.
11. Danzi GB, Lof M, Galeazzi G, Gherbesi E (2020) Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 41:1858–1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>
12. Jalaber C, Revel M-P, Chassagnon G et al (2020) Role of upfront CT pulmonary angiography at admission in COVID-19 patients. *Thromb Res* 196:138–140. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.037>

13. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–9.
14. Revel M-P, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, et al. COVID-19 patients and the Radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). 2020;11.
15. Revel MP, Beeker N, Porcher R, Jilet L, Fournier L, Rance B, Chassagnon G, Fontenay M, Sanchez O; AP-HP /Universities/Inserm COVID-19 research collaboration, AP-HP COVID-19 CDR Initiative. What level of D-dimers can safely exclude pulmonary embolism in COVID-19 patients presenting to the emergency department? *Eur Radiol*. 2022 Apr;32(4):2704-2712.
16. Khailany, R.A., Safdar, M., Ozaslan, M., 2020. Genomic characterization of a novel SARSCoV-2. *Gene Rep.* 19, 100682
17. Rosales-Mendoza, S., M´arquez-Escobar, V.A., Gonz´alez-Ortega, O., Nieto-G´omez, R., Ar´evalo-Villalobos, J.I., 2020. What Does Plant-based vaccine technology offer to the fight against COVID-19? *Vaccines* 8, 18
18. Walls, A.C., Park, Y.-J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T., Veessler, D., 2020. Structure, function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 181, 281–292
19. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):309-320
20. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR (2020) Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Thrombolysis* 50(4):814–821.
21. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I (2011) Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 9(2): 120–138.
22. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, Kwan JM, Krause DS, Lee AI, Halene S, Martin KA, Chun HJ, Hwa J (2020) Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*.
23. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, Elalamy I, Hoppensteadt D, Gerotziafas GT (2018) Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clin Appl Thromb Hemost* 24(9_suppl):8s–28s.
24. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE (2019) Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med* 8(5).

25. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 145(1):24–33
26. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M (2020) The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 24(1):360.
27. Campbell CM, Kahwash R (2020) Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation* 141(22):1739–1741.
28. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus origin at Wuhuan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-710.
29. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.
30. Klok FA, Kruip MJ HA, vander Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148-150.
31. Jimenez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182- 1196.
32. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, 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.
33. Piroth L, Cottenet J, Mariet A-S, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):251-259.
34. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-186.
35. 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;46(6):1089-1098.
36. Klok FA, Kruip MJ HA, vander Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
37. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2060-2072.

38. Ilonzo N, Rao A, Soundararajan K, et al. The importance of a centralized line service during the COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg*. 2020;72(2):403-404.
39. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001811.
40. Hall J, Myall K, Lam J L, et al. Identifying patients at risk of post-discharge complications related to COVID-19 infection. *Thorax*. 2021;76(4):408-411.
41. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-1350.
42. Pierce CA, Haut ER, Kardooni S, et al. Surveillance bias and deep vein thrombosis in the national trauma database: the more we look, the more we find. *J Trauma*. 2008;64(4):932-936; discussion 936-937.
43. Voicu S, Bonnin P, Stépanian A, et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(4):480-482.
44. Santoliquido A, Porfidia A, Nesci A, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2358-2363.
45. Mirsadraee S, Gorog DA, Mahon CF, et al. Prevalence of thrombotic complications in ICU-treated patients with coronavirus disease 2019 detected with systematic CT scanning. *Crit Care Med*. 2021;49(5): 804-815.
46. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1): 2001365.
47. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA*. 2020;324(8):799-801.
48. Overton PM, Toshner M, Mulligan C, Vora P, Nikkho S, de Backer J, Lavon BR, Klok FA; PVRI Innovative Drug Development Initiative. Pulmonary thromboembolic events in COVID-19-A systematic literature review. *Pulm Circ*. 2022 Jul 1;12(3):e12113.
49. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I9-I16.
50. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358-1364.
51. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(10):2539-2547.
52. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(suppl 1):98-103.

53. Price LC,McCabeC,Garfield B,WortJ.Thrombosisand COVID-19 pneumonia:thecloththickens! *Eur RespirJ*. 2020;56(1): 2001608.
54. Li JY,WangHF,YinP,etal.Clinicalcharacteristicsandriskfactors for symptomaticvenousthromboembolisminhospitalizedCOVID-19- 19 patients:amulticenterretrospectivestudy. *J ThrombHaemost*. 2021;19(4):1038-1048.
55. Cummings MJ,BaldwinMR,AbramsD,etal.Epidemiology,clinical course, andoutcomesofcriticallyilladultswithCOVID-19inNew York City:apropectivecohortstudy. *Lancet*. 2020;395(10239): 1763-1770.
56. Iba T,LevyJH,RajA,WarkentinTE.Advanceinthemanagement of sepsis-inducedcoagulopathyanddisseminatedintravascular coagulation. *J ClinMed*. 2019;8(5):728.
57. Umemura Y,YamakawaK,KiguchiT,NishidaT,KawadaM, Fujimi S.HematologicalphenotypeofCOVID-19-induced coagulopathy: farfromtypicalsepsis-inducedcoagulopathy. *J Clin Med*. 2020;9(9):2875.
58. Huang C,WangY,LiX,etal.Clinicalfeaturesofpatientsinfected with 2019novelcoronavirusinWuhan,China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
59. Ranucci M,SitziaC,BaryshnikovaE,etal.COVID-19-associated coagulopathy: biomarkersofthrombingenerationand fibrinolysis leading theoutcome. *J ClinMed*. 2020;9(11):3487.
60. Goshua G,PineAB,MeizlishML,etal.EndotheliopathyinCOVID-19- 19-associated coagulopathy:evidencefromasingle-centre,cross- sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575-e582.
61. Panigada M,BottinoN,TagliabueP,etal.Hypercoagulabilityof COVID-19 patientsinintensivecareunit:areportof thromboelastography findings andotherparametersofhemostasis. *J ThrombHaemost*. 2020;18(7):1738-1742.
62. Zaid Y,GuessousF,PuhmF,etal.Plateletreactivitytothrombin differs betweenpatientswithCOVID-19andthosewithARDS unrelated toCOVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):635-639.
63. Chen G,WuD,GuoW,etal.Clinicalandimmunologicalfeaturesof severe andmoderatecoronavirusdisease2019. *J ClinInvest*. 2020;130(5):2620-2629.
64. Hamilton DO,PizziR,AgenoW,WeltersID.Hypercoagulopathyin severe COVID-19:implicationsforacutecare. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1654-1667.
65. Antoniak S,MackmanN.Multiplerolesofthecoagulationprotease cascade duringvirusinfection. *Blood*. 2014;123(17):2605-2613.
66. Thachil J,SrivastavaA.SARS-2coronavirus-associatedhemostatic lung abnormalityinCOVID-19:isitpulmonarythrombosisor pulmonary embolism? *Semin ThrombHemost*. 2020;46(7):777-780.

67. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-478.
68. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652.
69. Middleton EA, He X-Y, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-1179.
70. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
71. Dorward DA, Russell CD, Um IH, et al. Tissue-specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):192-201.
72. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128.
73. Vesconi S, Rossi GP, Presenti A, Fumagalli R, Gattinoni L. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1988;16(2):111-113.
74. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299-1300.
75. Chiumello D, Busana M, Coppola S, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2187-2196.
76. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-360.
77. Poor HD, Ventetolo CE, Tolbert T, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin Transl Med*. 2020;10(2):e44.
78. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1997;38(6):980-983.
79. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4(1):49-59.
80. Caravita S, Baratto C, Di Marco F, et al. Haemodynamic characteristics of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome

- requiring mechanical ventilation. An invasive assessment using right heart catheterization. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2228- 2237.
81. Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M; National Institutes of Health/ National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1123-1128.
 82. Lang M, Som A, Mendoza DP, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: 19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(12):1365-1366.
 83. Reynolds AS, Lee AG, Renz J, et al. Pulmonary vascular dilatation detected by automated transcranial Doppler in COVID-19 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(7):1037-1039.
 84. Reynolds AS, Lee AG, Renz J, et al. Reply to Cherian et al.: positive bubble study in severe COVID-19 indicates the development of anatomical intrapulmonary shunts in response to microvascular occlusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):265-266.
 85. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: the pulmonary vascular enigma of liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(suppl1):S13-S24.
 86. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M, et al. Acute corpulmonale in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e70.
 87. Herrmann J, Mori V, Bates JHT, Suki B. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia. *Nat Commun.* 2020;11(1):4883.
 88. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991;100(3):598-603.
 89. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416-420.
 90. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, et al. Well's score to predict pulmonary embolism in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Med.* 2021;134(5):688-690.
 91. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff level to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311(11):1117-1124.

92. Hirsch JS,NgJH,RossDW,etal;NorthwellCOVID-19Research Consortium; NorthwellNephrologyCOVID-19Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-218.
93. Konstantinides SV,MeyerG,BecattiniC,etal.2019ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
94. Kahn SR,LimW,DunnAS,etal.Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e195S-e226S.
95. Rentsch CT,BeckmanJ,TomlinsonL,etal.Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021;372:n311.
96. Spyropoulos AC,LevyJH,AgenoW,etal.Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865.
97. Moones LK,TritschlerT,BrosnahanS,etal.Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020;158(3):1143- 1163.
98. Tacquard C,MansourA,GodonA,etal.Impact of high dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest.* 2021;159(6):2417-2427.
99. INSPIRATION Investigators;SadeghipourP,TalasazAH,RashidiF, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(16):1620-1630.
100. Nadkarni GN,LalaA,BagiellaE,etal. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(16):1815-1826.
101. Goligher EC,BradburyCA,McVeryBJ. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19—preliminary report. *medRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749>.
102. National Institutes of Health. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19- 19

patients. January 22, 2021. National Institutes of Health website. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/full-dose-blood-thinners-decreased-need-life-support-improved-outcome-hospitalized-COVID-19-patients>. Accessed February 26, 2021.

103. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546.

104. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e425.

105. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147

106. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, Gervaise A, Poissy J, Susen S, Hékimian G, Artifoni M, Periard D, Contou D, Delaloye J, Sanchez B, Fang C, Garzillo G, Robbie H, Yoon SH. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):E70-E80.

107. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022 Apr 6;377:e069590.

108. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, Nadig J, Keimig T, Spizarny D, Reeser N, Klochko C, Peterson EL, Song T. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020 Dec;297(3):E335-E338.

109. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021 Nov;31(11):8168-8186.

110. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, Sanchez O, Lorut C, Chassagnon G, Revel MP. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30;56(1):2001365.

111. Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 727–732.

112. 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 Haemost* 2020; 18: 1094–1099

113. Elberts, S. J., Bateman, R., Koutsoubis, A., London, K. S., White, J. L., & Fields, J. M. (2021). The impact of COVID-19 on the sensitivity of D-dimer for pulmonary embolism. *Academic Emergency Medicine*, 28(10), 1142-1149.

114. Thoreau, B., Galland, J., Delrue, M., Neuwirth, M., Stepanian, A., Chauvin, A., ... & Sene, D. (2021). D-Dimer level and neutrophils count as predictive and prognostic factors of pulmonary embolism in severe non-ICU COVID-19 patients. *Viruses*, 13(5), 758.
115. Alonso-Fernandez, A., Toledo-Pons, N., Cosio, B. G., Millan, A., Calvo, N., Ramon, L., ... & Sala-LlinaS, E. (2020). Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PloS one*, 15(8), e0238216.
116. Ventura-Díaz, S., Quintana-Pérez, J. V., Gil-Boronat, A., Herrero-Huertas, M., Gorospe-Sarasúa, L., Montilla, J., ... & Vicente-Bártulos, A. (2020). A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study. *Emergency radiology*, 27, 679-689.
117. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Oct;46(7):763-771.
118. Roncon, L., Zuin, M., Barco, S., Valerio, L., Zuliani, G., Zonzin, P., & Konstantinides, S. V. (2020). Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*, 82, 29-37.
119. Tilliridou V, Kirkbride R, Dickinson R, Tiernan J, Yong GL, van Beek EJ, Murchison JT, Williams MC. Pulmonary embolism severity before and during the COVID-19 pandemic. *Br J Radiol*. 2021 Jul 1;94(1123):20210264.
120. Afşin, E., Özsarı, E., Konuk, S., Kocadağ, D., & Bacaksız, E. (2022). Have the number of pulmonary embolism cases increased during the COVID-19 pandemic?. *Family Medicine and Primary Care Review*.
121. Poissy, J., Goutay, J., Caplan, M., Parmentier, E., Duburcq, T., Lassalle, F., ... & Susen, S. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*, 142(2), 184-186.
122. Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., Marfella, R., & Santulli, G. (2020). Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1417.
123. Sakr, Y., Giovini, M., Leone, M., Pizzilli, G., Kortgen, A., Bauer, M., ... & Antonucci, E. (2020). Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Annals of intensive care*, 10, 1-13.