T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

COVİD-19 İLE ENFEKTE OLAN PULMONER EMBOLİ HASTALARI İLE COVİD-19 İLE ENFEKTE OLMAYAN PULMONER EMBOLİ HASTALARI ARASINDAKİ TROMBOTİK YÜKÜ FARKI

Dr. Mert GÖÇMEN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ataman KÖSE

MERSİN - 2022

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

COVİD-19 İLE ENFEKTE OLAN PULMONER EMBOLİ HASTALARI İLE COVİD-19 İLE ENFEKTE OLMAYAN PULMONER EMBOLİ HASTALARI ARASINDAKİ TROMBOTİK YÜKÜ FARKI

Dr. Mert GÖÇMEN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ataman KÖSE

MERSİN - 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarını beraber yürüttüğüm ve tezimin her aşamasındaki ilgi ve desteğini esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardımlarından dolayı anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Ataman KÖSE'ye eğitimim süresince katkılarından dolayı anabilim dalı öğretim üyelerimiz Prof.Dr.Cüneyt AYRIK'a, Prof.Dr.Hüseyin NARCI'ya Prof.Dr.Seyran BOZKURT BABUŞ'a,desteklerinden dolayı Dr.Öğr.Üyesi Yüksel BALCI'ya,saygıdeğer çalışma arkadaşlarım,hemşirelerim ve personellerden oluşan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ailesine,bana her zaman destek olan ve bugünlere gelmemde büyük bir pay sahibi olan sevgili aileme,teyzeme,amcama,anneanneme,değerli dostum Ahmet YALTIR'a ve patili dostum Çakıl'a teşekkür ederim.

Dr. Mert GÖÇMEN

Mersin-2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
BULGULAR	33
TARTIŞMA	38
SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	55
TABLOLAR DİZİNİ	56

ÖZET

COVİD-19 ile Enfekte Olan Pulmoner Emboli Hastaları ile COVİD-19 ile Enfekte Olmayan Pulmoner Emboli Hastaları Arasındaki Trombotik Yükü Farkı

Bu araştırmanın amacı COVİD-19 ile enfekte olan pulmoner emboli tanısı alan hastalar ile COVİD-19 ile enfekte olmayan pulmoner emboli tanısı alan hastalar arasındaki trombotik yük farkını incelemek ve analizini yapmaktır.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini içeren toplam 85 hasta dahil edilmiştir. Bunlardan 54'ü COVİD-19 negatif olan grupta (grup 1) iken 31'ü COVİD-19 pozitif olan (grup 2) gruptadır.

Grup 1'deki hastaların pulmoner arter çapı ortalama 22,87 ± 3,85 mm, pulmoner arter çapının aorta çapına oranı (PA/AO) ortalama 0,82 ± 0,17, sağ ventrikül çapı ortalama 38 ± 9,02 mm, sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı (RV/LV) 1,12 ± 0,37, pulmoner arter obstrüksiyon skoru (PAOS) 38,75 (5-100)' tir. Grup 2'deki hastaların pulmoner arter çapı ortalama 24,9 ± 4,33 mm, pulmoner arter çapının aorta çapına oranı (PA/AO) ortalama 0,74 ± 0,12, sağ ventrikül çapı ortalama 41,68 ± 8,03 mm, sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı (RV/LV) 1,25 ± 0,41, pulmoner arter obstrüksiyon skoru 17,5 (2,5 - 82,5)'tir. Ek olarak BT skoru 7 (0-20) olup 23 (%74,2) hastanın pulmoner embolisi olan segmentte COVİD-19 tutulumu vardır.

Pulmoner emboli, COVİD-19 pandemisi sırasında nispeten yaygın bir komplikasyondur. Çeşitli laboratuvar parametreleri ile pulmoner emboli ilişkisi araştırılmış olsa da etyolojiye özgü bir parametre saptanamamıştır. Ancak kalp ve pulmoner vasküler sisteme ait anatomik ve fonksiyonel görüntülemeler hem pulmoner emboli tanısında hem de etyolojik faktörün ortaya konmasında faydalıdır.

Anahtar kelimeler: Akciğer, COVİD-19, Emboli, Pulmoner, Trombozis

ABSTRACT

Difference in Thrombotic Liability Between COVİD-19 Infected pulmonary Embolism Patients and COVİD-19 Not Infected Pulmonary Embolism Patients

The aim of this study was to investigate and analyze the difference in thrombotic liability between COVID-19 infected pulmonary embolism patients and COVID-19 not infected pulmonary embolism patients.

A total of 85 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. Of these, 54 patients were in the COVID-19 negative group (group 1) and 31 patients were in the COVID-19 positive group (group 2).

The mean pulmonary artery diameter of the patients in group 1 was 22.87 ± 3.85 mm, the ratio of pulmonary artery diameter to aorta diameter (PA/AO) was 0.82 ± 0.17, the mean right ventricular diameter was 38 ± 9.02 mm, the ratio of right ventricular diameter to left ventricular diameter (RV/LV) was 1.12 ± 0.37, and the pulmonary artery obstruction score (PAOS) was 38.75 (5-100). In Group 2, the mean pulmonary artery diameter was 24.9 ± 4.33 mm, the ratio of pulmonary artery diameter to aorta diameter (PA/AO) was 0.74 ± 0.12, the mean right ventricular diameter was 41.68 ± 8.03 mm, the ratio of right ventricular diameter to left ventricular diameter (RV/LV) was 1.25 ± 0.41, and the pulmonary artery obstruction score was 17.5 (2.5 - 82.5). In addition, CT score was 7 (0-20) and 23 (74.2%) patients had COVID-19 involvement in the segment with pulmonary embolism.

Pulmonary embolism is a relatively common complication during the COVID-19 pandemic. Although the relationship between various laboratory parameters and pulmonary embolism has been investigated, no etiology-specific parameter has been identified. However, anatomical and functional imaging of the heart and pulmonary vascular system is useful both in the diagnosis of pulmonary embolism and in identifying the etiologic factor.

Keywords: COVID-19, Embolism, Lung, Pulmonary, Thrombosis

GİRİŞ ve AMAÇ

Aralık 2019 tarihindea Çin'in Wuhan kentinde bir dizi akut atipik solunum yolu hastalığı nedeniyle pek çok kişi hastanelere başvurdu. Koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı bu salgın daha sonra Wuhan'dan diğer bölgelere yayıldı.

Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS- CoV-2) olarak adlandırılan 2019 yeni CoV, beta-CoV cinsine aittir. Beta-CoV ayrıca Şiddetli Akut Solunum Sendromu CoV (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu CoV (MERS-CoV) virüslerini de içermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 11 Şubat 2020 tarihinde SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık için yeni bir isim açıkladı: CoV hastalığı (COVİD-19) ve tam bir ay sonra, 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edildi. SARS-CoV-2 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve ilk vaka bir deniz ürünleri pazarıyla ilişkilendirilmiştir. O zamandan beri virüs çok hızlı bir şekilde yayıldı ve 17 Ocak 2021 itibariyle 93 milyondan fazla insanı enfekte etti ve 2 milyondan fazla can aldı. SARS- CoV-2'nin ölüm oranı SARS-CoV ve MERS-CoV'dan daha düşük gibi görünse de, karşılaştırıldığında çok daha hızlı ve yaygın bir şekilde bulaşarak küresel birsağlık ve mali krize neden olmaktadır. Ayrıca salgının yayılmasında insandan insana bulaşın önemli bir rol oynadığı anlaşıldı[1].

SARS-CoV-2 virüsü, diğer organ sistemlerini de tutabilmesine rağmen öncelikle damlacık yoluyla bulaşı neticesinde nazofarenks ve solunum sistemini etkiler. Çin'in Wuhan kentinde yapılmış ilk vaka serilerinde ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı semptomlar bildirilmiştir[2]. Pulmoner emboli yaygın bir durumdur ve önemli morbidite ve mortalite kaynağı olabilir. Pulmoner emboli tanısına yardımcı olmak için çeşitli klinik karar kuralları ve algoritmalar mevcuttur ve bu makalede Wells skoru ve Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri kuralı sunulmuştur. D-dimer testinin faydası ve tanıyı doğrulamak için görüntülemenin rolü de tartışılmaktadır. İlk olarak 1800'lerde Virchow tarafından tanımlanan pulmoner emboli genellikle ölümcül bir olaydır. Pulmoner embolide heparinin etkinliği üzerine 1960 yılında yapılan bir çalışmada mortalite oranı %17 olarak bulunmuş ve “pulmoner embolinin

ölümden önce nadiren teşhis edildiği" belirtilmiştir. Terapötik Kılavuzlar pulmoner emboliyi "sıklıkla yetersiz tanı konulan" ve "tedavi edilmediği takdirde yüksek mortaliteye sahip bir hastalık" olarak tanımlamaktadır. Bu nedenle pulmoner emboliden şüphelenmeye devam edilmesi ve acil tedavi uygulanması gerekmektedir. Bu gibi iddialar, pulmoner emboli tanısı konusunda aşırı ihtiyatlı davranılmasına yol açmıştır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, ABD'de pulmoner emboli nedeniyle yılda 60.000-100.000 ölüm olduğunu tahmin etmektedir. Avustralya ve Birleşik Krallık'taki mortalite verileri bu rakamları desteklememektedir. Avustralya'da 2015 yılında pulmoner emboli nedeniyle 340 ölüm (tüm ölümlerin %0,2'si) gerçekleşmiştir. Birleşik Krallık'ta ise 2012 yılında pulmoner emboli nedeniyle 2300 ölüm gerçekleşmiş ve bu sayı tüm ölümlerin %0,4'ünü oluşturmuştur.

Hemodinamik tehlikeye neden olacak kadar büyük pulmoner emboliler önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Bununla birlikte, modern testler, özellikle de çok kesitli bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), klinik bir antite olarak pulmoner embolinin doğasını değiştirmiştir. ABD'de 1998'den 2006'ya kadar pulmoner emboli tespit oranı, mortalitede herhangi bir değişiklik olmaksızın neredeyse iki katına çıkmıştır.

Büyük bir pulmoner embolinin varlığı ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir olay olsa da, artık daha iyi bir teknolojiyle, daha önce gözden kaçan ancak klinik olarak önemli olmayan pulmoner embolileri tespit edebildiğimizin giderek daha fazla farkına varıyoruz.

Potansiyel pulmoner emboli vakalarında karşılaşılan zorluk, teşhisin uygunluğunu ve tedavinin faydalarını, sadece tedavinin değil aynı zamanda araştırmanın da zararlarına karşı tartmaktır. Tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden sorumlu olan pulmoner emboli (PE), pıhtı ya da pıhtıların sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yatağa göçünü ifade eder[3]. Enfeksiyon, sepsis ve derin ven trombozu akut pulmoner emboli (PE) için geleneksel risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinin temeli ise hiperkoagülobilitedir. Bu konuda yapılan son çalışmalarda, şiddetli COVİD-19 pnömonisinin pıhtılaşmaya yatkınlık yaratan ve artmış venöz tromboembolizm riski ile ilişkili bir patogenez içerdiği düşünülmektedir[4].

Görüntüleme gerekiyorsa, bu mümkün olan en kısa sürede ve takipne, hipotansiyon, taşikardi veya hipoksi gibi önemli kardiyak veya solunum bulguları varsa acil olarak (acil servis aracılığıyla) yapılmalıdır. Daha az acil olduğu düşünülüyorsa veya görüntülemeye erişim kısıtlıysa (örneğin uzak konum, hafta sonları), düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) başlanması ve görüntülemenin bir sonraki uygun gün için ayarlanması makuldür.

Akciğer röntgeni, uygun klinik vakalarda alternatif tanıların (örn. pnömotoraks, pnömoni) belirlenmesinde faydalı olmaya devam etmektedir. Kesin tanı için BTPA veya sintigrafi taraması gerekecektir. BTPA en yaygın kullanılan yöntemdir, ancak tarama cihazı hazırsa gebelikte ventilasyon perfüzyon (V/Q) taraması tercih edilen yöntem olarak düşünülmelidir.

Ciddi risk altındaki hastalarda yatak başı ekokardiyografide sağ ventrikül genişlemesi, sağ ventrikül hipokinezisi ve yüksek sağ atriyal basınç bulguları masif pulmoner emboli varlığını doğrulayabilir.

Bu araştırmanın amacı COVİD-19 ile enfekte olan pulmoner emboli tanısı alan hastalar ile COVİD-19 ile enfekte olmayan pulmoner emboli tanısı alan hastalar arasındaki trombotik yük farkının incelemek ve analizini yapmaktır.

GENEL BİLGİLER

1. Koronavirüs

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesi içinde yer alan küresel, zarflı, tek sarmallı, pozitif RNA virüsleridir ve virion yüzeyindeki spike proteinlerinin ultrastrüktürel "taç benzeri" (korona) görünümünden dolayı adlandırılmıştır. Coronavirüsler insanları ve diğer birçok memeli ve kuş türünü enfekte etmekte ve genellikle değişken derecede şiddetli bağırsak, solunum, nörolojik veya sistemik hastalık sendromlarına neden olmaktadır[5-8]. Genomik olarak, koronavirüsler RNA virüslerinin en büyükleri arasındadır ve genomları 27,6 ila 31 kilobaz (kb) uzunluğundadır, bu da çoğu retrovirüsün yaklaşık üç katı büyüklüğündedir[9].

Karşılaştırmalı genom dizisi analizlerine dayanarak, koronavirüsler dört alt türe ayrılır: alfacoronavirüs, betacoronavirüs, gammacoronavirüs ve deltacoronavirüs. Alfa ve betakoronavirüsler yarasalardan kaynaklanır ve ağırlıklı olarak memelileri enfekte ederken, gama ve deltakoronavirüsler kuşlardan kaynaklanır ve hem kuş hem de memeli türlerini enfekte edebilir[10].

Betakoronavirüs cinsine ait diğer koronavirüsler arasında SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2, yakın zamanda hayvanlardan insan popülasyonlarına aktarılan ve ciddi hastalık ve ölüme neden olabilen zoonotik koronavirüsler bulunmaktadır[11]. SARS-CoV-2'nin evcil hayvanlarda enfeksiyon başlatma yeteneği şu anda tam olarak anlaşılamamıştır, ancak ön çalışmalar gelincik ve kedilerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve replikasyonu için izin verdiğini gösterirken, virüsün köpeklerde, domuzlarda, tavuklarda ve ördeklerde zayıf bir şekilde replike olduğu gösterilmiştir[12].

1.1. Epidemiyoloji

Coğrafi dağılım ve vaka sayıları - 2019'un sonunda Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'dan ilk vaka raporlarından bu yana, tüm kıtalarda vakalar bildirilmiştir. Küresel olarak 500 milyondan fazla doğrulanmış COVİD-19 vakası bildirilmiştir. Dünya genelinde teyit edilmiş vakaları gösteren

interaktif bir haritaya buradan ulaşabilirsiniz.

Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayıları COVİD-19'un genel yükünü olduğundan az göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans araştırmaları, potansiyel yanlış pozitifler veya negatifler hesaba katıldıktan sonra, seropozitifliğin yansıttığı gibi SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 kat veya daha fazla aştığını öne sürmüştür. Vaka sayıları, COVİD-19 ile ilişkili ölümler ve seroprevalans veri tabanları dahil olmak üzere birden fazla veri kaynağının kullanıldığı bir çalışmada, Kasım 2021 itibariyle 3 milyardan fazla kişinin veya dünya nüfusunun yüzde 44'ünün en az bir kez SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu tahmin edilmiştir. Toplam vakaların yaklaşık üçte birinin Güney Asya'da (Hindistan dahil) meydana geldiği tahmin edilmektedir.

1.2. Tanı

COVİD testinin standart yöntemi real-time polimeraz zincir reaksiyonudur (RT-PCR) ve test örneği nazofarengeal sürüntü veya orofarengeal sürüntü yoluyla toplanabilir. RT-PCR, Ribonükleik asidin (RNA) tamamlayıcı Deoksiribonükleik aside (DNA) ters transkripsiyonunu ve RT-PCR kullanılarak spesifik DNA hedeflerinin amplifikasyonunu birleştiren genetik bir testtir. RT-PCR testi, COVİD-19 enfeksiyonunun kesin tanısını koymada referans standart olmaya devam etse de, bu testin zorlu laboratuvar özellikleri vardır ve sonuçların raporlanması uzun zaman alır. Birkaç çalışma, COVİD-19 enfeksiyonu olan hastalar için ilk RT-PCR sonuçlarının yanlış negatif olduğunu bulmuştur. Bu yanlış negatif bulgular, özellikle COVİD-19 ile enfekte olduğundan şüphelenilen semptomatik kişiler için göz ardı edilemez.

Toraks BT taramaları pnömoni teşhisi için rutin bir test olarak kullanılmaktadır; bu nedenle COVİD-19 teşhisinde faydalı olabilir. Toraksın geliştirilmemiş yüksek çözünürlüklü BT'si (HRCT) tek bir nefes tutma sırasında elde edilir. BT görüntüleri daha sonra yeniden yapılandırılır ve sonraki yorumlama ve tanı için iletilir. Ai ve arkadaşları, COVİD-19 tanısında toraks BT taramalarının değerini ve tutarlılığını değerlendirmek için bir çalışma yürütmüş

ve hastaların çoğunun (%98, n = 56/57) ilk pozitif RT-PCR bulgularından önce veya altı gün içinde ilk pozitif toraks BT taramalarına sahip olduğunu bulmuştur. Bu durum diğer çalışmalarla da uyumludur; bu çalışmalarda COVİD-19 pozitif tanısının RT-PCR testine kıyasla toraks BT taramalarıyla üç gün önce konulabildiği tespit edilmiştir. Bu durum, toraks BT taramalarının enfeksiyonun erken bir aşamada hızla tespit edilmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çeşitli çalışmalar, toraks BT taramalarının COVİD-19'lu tüm hastalarda tipik radyografik özellikler gösterdiğini bildirmiştir. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, toraks BT'sinin COVİD-19 tanısı koymada, hastalığın ilerlemesini izlemede ve tedavi planlarını değerlendirmede büyük bir değere sahip olduğunu bildirmiştir.

Lee ve arkadaşları, Çin'deki kliniklerin çoğunun şu anda diğer araştırma araçlarına kıyasla BT kullanmayı tercih ettiğini iddia etmektedir. Bu tercih, Çin'deki BT ünitelerinin erişilebilirliğinden, BT'nin hastaları erken aşamada teşhis etme kabiliyetinden, diğer testlerin özgüllüğüyle ilgili endişelerden ve virüs test kitlerinin eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVİD-19 hastalığı şüphesi olan hastaları teşhis etmek için ilk basamak araştırma aracı olarak toraks BT'sinin kullanılmasına karşıdır. Bunun nedeni, BT'nin COVİD-19'u diğer benzer hastalıklardan ayırt etmedeki düşük özgüllüğü olabilir.

Benzer şekilde Royal College of Radiologists (RCR), BT'nin şiddetli solunum sıkıntısı ile başvuran hastaların, özellikle de klinik olarak kötüleşenlerin değerlendirilmesinde köklü bir role sahip olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, BT'nin koronavirüs enfeksiyonu şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesi olarak kullanılmaması gerektiğini doğrulamışlardır. Hijyenle ilgili diğer zorluklar da BT'nin COVİD-19 hastaları için tek tanı aracı olarak düşünülmemesinin bir başka nedeni olabilir. Buna havalandırma, hava akışı ve radyoloji departmanlarındaki tarayıcı odalarının sterilize edilmesi ve temizlenmesi de dahildir.

Son çalışmalar, RT-PCR'nin COVİD-19 enfeksiyonu olan hastaların teşhisinde BT göğse kıyasla düşük duyarlılığa (%60-71) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Fang ve arkadaşları, 167 hastayı değerlendiren ve hastaların %3'ünün (n = 5) başlangıçta negatif RT-PCR nazofarengeal ve/veya boğaz sürüntüleri gösterdiğini ancak aynı anda toraks BT taramalarında pozitif

sonuçlar gösterdiğini tespit eden Xie ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur. Bu bulgu, bir laboratuvar testinin negatif RT-PCR tahlili ile normal beyaz kan hücresi sayısı gösterdiğini, ancak toraks BT taramasının lingual segmentlerde çoklu periferik buzlu cam opasiteleri gösterdiğini tespit eden Huang ve arkadaşları tarafından desteklenmiştir. Bu tür yanlış negatif sonuçlar, test örneklerindeki düşük viral yüke ve/veya laboratuvar hatalarına bağlanabilir, ve hastanın yeniden test edilmesi gerekebilir. Bununla birlikte, test kitleri yetersizdir veya bazı yerlerde mevcut değildir. Bu nedenle, bazı hastaneler COVİD-19 teşhisi için toraks BT taramalarını birincil araç olarak kullanmaya başlamıştır, ancak ACR, radyologlara bu uygulamada son derece dikkatli olmalarını tavsiye etmektedir.

1.3. Tedavi

COVİD-19 için immünoterapi, hücresel tedavi, antiviral tedavi ve Çin bitkisel ilaçları gibi bazı potansiyel tedaviler bulunmaktadır. Ancak, bunların hepsi hala geliştirilme veya araştırma aşamasındadır ve COVİD-19 için tedavi kılavuzları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Hem MERS-CoV hem de SARS-CoV, SARS-CoV-2 ile yakından bağlantılı olan β-koronavirüsler olduğundan, benzer özellikler gösterirler. COVİD-19'un tedavi fikirlerinin çoğu, MERS ve SARS'ın önceki tedavi araştırmalarından gelmektedir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile genel tedaviye ek olarak, COVİD-19 hastalarına hizmet etmek için anti-viral tedavi, anti-inflamatuar tedavi, immünoterapi ve yardımcı tedavi dahil olmak üzere farklı potansiyel tedaviler önerilmiştir. Bu tedavilerin COVİD-19 üzerindeki etkinliği ve klinik faydaları halen araştırılmaktadır.

Genel tedaviler destekleyici tedavileri ve dinlenmeyi içerir. Bu eylemler, günlük enerji alımının yeterli olduğundan emin olunmasını ve oksijen satürasyonu, solunum hızı ve kalp atış hızı gibi hayati belirtilerin izlenmesini sağlar. Hafif COVİD-19 hastalarına gelince, ateş ve ağrı için ateş düşürücüler, yeterli beslenme ve rehidrasyon gibi semptomatik tedavi DSÖ tarafından önerilmektedir. Bununla birlikte, antibiyotiklerin yaygın kullanımı daha yüksek direnç oranına yol açabileceğinden ve COVİD-19 pandemisi sırasında hastalık

yükünü ve ölümleri artırabileceğinden antibiyotik tedavisi veya profilaksisi önerilmemektedir. Hastalar dirençli hipoksemiden muzdaripse, DSÖ onlar için ekstrakorporeal membran oksijenasyonunu (ECMO) önermektedir.

1.3.1. Glukokortikoidler

COVİD-19, düzensiz ve aşırı inflamasyonla ilişkilidir ve yaygın akciğer hasarına neden olur. Glukokortikoidler SARS, Orta Doğu solunum sendromu (MERS), şiddetli grip ve toplum kökenli pnömoni gibi COVİD-19'a benzer sendromlarda kullanılmıştır. Glukokortikoidlerin sistemik veya lokal olarak uygulanması, inflamasyon aracılı akciğer hasarını modüle edebilir ve solunum yetmezliği ve ölüme ilerlemeyi azaltabilir. COVİD-19 ile hastaneye yatırılan 9.355 hastayı içeren kontrollü, açık etiketli bir çalışmada, deksametazon kullanımı, invaziv mekanik ventilasyon veya oksijen gibi solunum desteği alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azaltmıştır. Bununla birlikte, solunum desteği olmadan tek başına deksametazon kullanımının COVİD-19 hastaları arasında fayda sağlayabileceğini gösteren bir kanıt yoktu. Bununla birlikte, kortikosteroid tedavisinin SARS, MERS ve COVİD-19 hastaları üzerindeki etkisine ilişkinbirkaç sistematik inceleme ve meta-analiz, ölüm riskinin yanı sıra hastanede yatış süresinde de önemli bir azalma olmadığını ortaya koymuştur. Kortikosteroid tedavisinin etkinliğine ve olası zararlarına ilişkin kanıtların yetersiz olması nedeniyle DSÖ, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), septik şok veya ARDS gibi başka nedenlerle endike olmadıkça rutin kortikosteroid tedavisinden kaçınılmasını tavsiye etmiştir.

Antenatal kortikosteroid tedavisi, 24 ila 34. haftalar arasında erken doğum riski taşıyan ve maternal enfeksiyona dair klinik kanıt bulunmayan kadınlar ile yeterli doğum ve yenidoğan bakımı alan kadınlar için önerilmektedir. Klinisyenler, COVİD-19 hastaları için kortikosteroidleri değerlendirirken potansiyel fayda ve zararı dengelemelidir.

1.3.2. Tocilizumab

SARS-CoV-2 enfeksiyonu aşırı sitokin salınımına neden olur, bunu

akciğer hasarı takip eder ve COVİD-19 ile sonuçlanır. Yüksek serum interlökin-6 (IL-6) seviyesi, COVİD-19 hastalarında daha kötü sonuçla ilişkilidir. Tocilizumab, IL-6 reseptörünün hem çözünür hem de membrana bağlı formlarını hedefleyen rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Tocilizumab, şiddetli romatoid artrit, sistemik juvenil idiyopatik artrit, dev hücreli artrit ve yaşamı tehdit eden sitokin salınım sendromunun tedavisi için önerilmektedir. Anti-IL-6 doğası nedeniyle tosilizumab ile tedavinin klinik bir yararı olabileceği öne sürülmektedir. Çok merkezli, retrospektif bir çalışmada (n = 544), intravenöz veya subkutan olarak uygulanan tocilizumab ile tedavi edilen hastaların invaziv mekanik ventilasyon veya ölüm riskini azaltabileceği görülmüştür. Başka bir çalışmada (n = 100), tocilizumab (2 gün boyunca 12 saat arayla 8 mg/kg intravenöz infüzyon) ile tedavi edilen hastalarda solunum durumunda önemli klinik iyileşme görülmüştür. Bununla birlikte, şiddetli COVİD-19 tedavisi için tocilizumabın etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde, tocilizumab ile tedavinin şiddetli COVİD-19 hastalarına ek fayda sağlayacağına dair kesin bir kanıt yoktur. Bu nedenle, COVİD-19 tedavisinde tocilizumabın klinik sonuçlar üzerindeki etkileri belirlenmeyi beklemektedir.

1.3.3. Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin, otoimmün ve antimalaryal hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Wang ve arkadaşları, klorokinin COVİD-19'u in vitro olarak etkili bir şekilde baskılamak için potansiyel bir ilaç olabileceğini bildirmiştir. Klorokin, koronavirüsler ve dang virüsü dahil olmak üzere birçok virüse karşı etkili bulunmuştur. Viral enfeksiyonu engellemek için virüs veya hücre füzyonunu önleyen endozomal pH'ı artırabilir ve fosfolipidozu indükleyerek bis (mono asil glisero) fosfat (BMP) birikimine yol açabilir. Klorokin'in endozomal pH üzerindeki kombine etkilerinin yanı sıra BMP birikiminin SARS-CoV-2 endozomal:lizozomal trafiğinin bozulmasına neden olabileceğine inanılmaktadır. Ayrıca, klorokin virüs füzyon proteininin olgunlaşmasında rol oynayan asidik proteazları inhibe edebilir ve klorokinin SARS-CoV'deki hücresel reseptörlerin glikozilasyonuna müdahale edebileceği gösterilmiştir. Antiviral yeteneğinin yanı sıra, antiviral etkiyi sinerjik olarak arttırmak için bağışıklık modüle edici yeteneğe de sahiptir.

Gao ve arkadaşları, klorokin tedavisinin pnömoninin alevlenmesini durdurmada, akciğer görüntülemesini iyileştirmede ve kontrol tedavisine kıyasla hastalık seyrini kısaltmada üstün olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, klorokinin kardiyovasküler toksisitesi ve diğer güvenlik endişeleri ışığında, klorokinin tedavilerde kullanımı sınırlıdır. Sonuç olarak, hidroksiklorokin adı verilen alternatif bir bileşik önerilmiştir. Hidroksiklorokin, COVİD-19 hastalarında sitokin fırtınasını kontrol etmek için önerilmektedir.

Klorokin'den biraz farklıdır, ancak klorokin'den daha iyi tolere edilebilirlik gösterir ve romatolojik hastalıkları olan hastalarda zaten uzun süreli bir kullanımdır. Bir klinik çalışmada, azitromisinin COVİD-19 hastalarının tedavisinde hidroksiklorokinin etkinliğini artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, COVİD-19 tedavisinde azitromisin ile kombinasyon halinde hidroksiklorokin rejiminin etkinliği son zamanlarda birkaç büyük klinik çalışma tarafından sorgulanmıştır ve artık WHO tarafından COVİD-19 için tedavi veya profilaksi olarak önerilmemektedir.

1.3.4. Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) replikasyonunu ve sentezini engellemek için kullanılan bir proteaz inhibitörleri kombinasyonudur. LPV/RTV'nin etkisi altında sadece olgunlaşmamış ve enfeksiyöz olmayan virüs üretilebilir. Bu nedenle, koronavirüsler farklı bir enzimatik proteaz sınıfı kodlamasına rağmen, COVİD-19 hastalarında SARS-CoV-2'nin viral protein sentezini inhibe etmek için kullanılması önerilmiştir. Lim ve arkadaşları tarafından bildirilen bir vakada, LPV/RTV kullanımından sonra, SARS-CoV-2'nin viral yükü önemli ölçüde azalmış ve tedavi sırasında klinik semptomlar iyileşmiştir. Bununla birlikte, şiddetli COVİD-19 ile hastaneye yatırılan yetişkinlerde yapılan başka bir randomize, kontrollü, açık etiketli çalışmada Cao ve arkadaşları, LPV/RTV tek başına kullanıldığında standart bakımın ötesinde gözlemlenebilir bir tedavi faydası olmadığını bulmuştur. COVİD-19 ile hastaneye yatırılan 7.825 hastayı içeren başka bir randomize, kontrollü, açık etiketli platform çalışmasında, lopinavir-ritonavir (lopinavir 400 mg artı ritonavir 100 mg oral olarak 10 gün boyunca her 12 saatte bir) ile olağan

bakım arasında randomize bir karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçlar, lopinavir-ritonavirin COVİD-19 hastaları için etkili bir tedavi olmadığını göstermiştir. Lopinavir-ritonavir tahsisi hastanede kalış süresini veya 28 günlük mortaliteyi azaltmamıştır. Lopinavir-ritonavir monoterapisi, COVİD-19 ile hastaneye yatırılan hastalar için klinik sonuçları iyileştirmemektedir.

1.3.5. Plazma tedavisi

İyileşen hastalardan toplanan nekahet plazması (CP) çeşitli antiviral antikorlar içerir. CP, Ebola gibi bulaşıcı hastalıkların iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CP tedavisi nötralize edici antikor içeren pasif bir immünoterapidir. CP türevi antikorlar, virüs replikasyonunu önlemek için kompleman aktivasyonuna ve fagositoz sürecine yardımcı olabilir.

COVİD-19'dan iyileşen hastalardan alınan kan, SARS-CoV-2'ye karşı spesifik antikorlar içerir. Spesifik antikorlar içeren plazma elde edilir ve tedavi amacıyla başka bir COVİD-19 hastasına veya profilaktik amaçla SARS- CoV-2'ye maruz kalma riski yüksek olan kişilere aktarılabilir SARS ile ilgili önceki araştırmalardan Wong ve arkadaşları, hastalığın erken evresinde 24 saat sonra CP transfüzyonu aldıktan sonra hastaların plazmadaki viral yükü ~105 kopya/mL'den tespit edilemez seviyelere düşürdüğünü bulmuştur. Nötralizasyon antikor titresinin tedavi için yeterince yüksek kalması için iyileşen hastalardan nekahat plazması iyileşmeden sonraki 2 hafta içinde toplanmalıdır. Ancak, nekahat döneminde uygun plazma elde etmenin zorluğu bir çıkmazdır. Bu nedenle, daha fazla araştırma ve tasarım etkinliğinin yanı sıra güvenlik CP'si de gereklidir.

2. Koronavirüs Salgını (COVİD-19)

Aralık 2019'un sonlarında, nedeni bilinmeyen pnömonili bir hasta topluluğu, Çin'in Wuhan kentindeki bir deniz ürünleri ve hayvan toptancı pazarından yayılan bir ajanla ilişkilendirildi[13].

Ocak 2020'nin başlarında, virüse bağlı pnömonisi olan bu hastalardan yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2 izole edildi ve kısa süre sonra SARS-

CoV-2'nin neden olduğu klinik sendrom Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVİD-19 olarak bildirildi[14].

Pandemi sürecinin başlarında COVİD-19 ile ilgili birkaç önemli gözlem yapılmıştır.

a) COVİD-19'lu birçok hasta belirgin düzeyde yüksek koagülasyon parametrelerine sahiptir ayrıca mortalite ile korelasyon gösteren D-dimer yüksekliği de vardır[15].

b) COVİD-19'lu hastalarda, özellikle de yoğun bakım ünitesindekilerde (YBÜ) trombotik komplikasyonların görülme sıklığı oldukça yüksektir[16].

c) COVİD-19'lu hastaların otopsi serileri, profilaktik antikoagülan kullanılmasına rağmen hem pulmoner makrotrombüs hem de mikrotrombüs insidansının yüksek olduğunu göstermiştir[17,18] ve

d) Solunum yetmezliği yaşayan birçok COVİD-19 hastasında, akciğer kompliyansındaki bozuklukla orantılı olmayan hipoksemi olduğu görülmüştür. Bu bulgu da muhtemel pulmoner tromboz ile açıklanabilecek bir bozukluktur[19].

Şiddetli COVİD-19 ile ilişkili yüksek mortalite ve morbidite, hastalığın bazı yönlerinin trombozdan kaynaklanabileceği endişesi göz önüne alındığında, birçok hastane, standart venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisinin ötesinde agresif antikoagülan protokoller oluşturmuştur[20-23].

2.1. Epidemiyoloji

Hastanede yatan COVİD-19 hastalarında gerçek VTE insidansının doğru bir şekilde değerlendirilmesi zor olmaya devam etmektedir. Bu oran farklı çalışmalarda %4,8 ile %85 arasında değişmektedir[24]. Bildirilen insidanstaki önemli değişkenlik, muhtemelen değerlendirme ortamı (örn. YBÜ'ye karşı YBÜ dışı), hesaplanan olayların türü (örn. semptomatik vs asemptomatik), test stratejileri (örneğin. klinik şüphe vs sistematik tarama) ve tromboprofilaksi derecesinden kaynaklanmaktadır.

Enfeksiyon kontrolüne ilişkin endişeler ve pandeminin başlarındaki yoğun dalgalanma dönemlerinde kaynakların kısıtlı olması nedeniyle, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), kompresyon ultrasonografisi veya her ikisiyle birlikte tanısal test eşiği yüksekti ve bu da test sıklığının düşük olmasına

yol açmıştır[25].

Jimenez ve arkadaşları tarafından yapılan 36 çalışma ve 11.000'den fazla hastayı içeren bir meta-analizde, COVİD-19 hastalarında VTE insidansı %17 (derin ven trombozu (DVT) için %12, pulmoner emboli (PE) için %7,1) olarak bulunmuştur[24].

Piroth ve arkadaşları, Fransız Ulusal veri tabanını kullanarak, Fransa'da2 aylık bir süre içinde COVİD-19 ile hastaneye başvuran 89.530 hastayı, bir önceki yıl benzer bir 2 aylık süre içinde influenza ile hastaneye başvuran 45.819 hasta ile karşılaştırmıştır. VTE ve PE oranları COVİD-19 hastaları için sırasıyla %4,9 ve %3,4 iken, influenza hastaları için sırasıyla yalnızca %1,7 ve %0,9'dur[26].

Poissy ve arkadaşları, 2020'de 1 aylık bir dönemde YBÜ'ye kabul edilen COVİD-19'lu 107 hastada %20,6'lık bir PE insidansı kaydetmiştir. 2019 yılında aynı aralıkta YBÜ'ye kabul edilen 196 hastada ise PE insidansı, benzer hastalık şiddeti skorlarına rağmen %6,1'dir[27].

Helms ve arkadaşları, COVİD-19 pozitif akut respiratuvar distress sendromlu (ARDS) hastalarda %11,7 PE insidansı bildirirken, COVİD-19 negatif ARDS'li hastaların kohortunda %2,1 PE insidansı bildirmiştir[28].

3.Pulmoner Emboli

COVİD-19 ile hastaneye yatırılan hastalardaki VTE oranlarının kontrol katılımcılarından önemli ölçüde daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, hareketsizlik ve ağır hastalık gibi klasik VTE risk faktörlerinin ötesinde muhtemelen başka trombotik mekanizmalar da bir faktördür[29]. COVİD-19'da tromboza yatkınlık en az iki farklı, ancak birbiriyle ilişkili süreçten kaynaklanır. Bunlar büyük damar trombozu ve tromboembolizminden sorumlu hiperkoagülobilite durum ve in situ mikrovasküler trombozdan sorumlu doğrudan vasküler ve endotelyal hasardır[30].

3.1. Hiperkoagülabilite

COVİD-19'lu hastaların anormal hemostaz profilleri gösterdiği pandemi-

nin erken dönemlerinde ortaya çıkmıştır. Ayrıca, D-dimer yüksekliği en sık görülen anormalliktir[3]. New York'taki bir hastanede yatan 2.377 COVİD-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %76'sında başvuru sırasında D-dimer yüksekliği görülmüştür[31]. D-dimer, fibrinolizin bir bozunma ürünüdür veçok sayıda inflamatuvar süreç D-dimer seviyelerini etkileyebilse de, yüksekliğinin bir dereceye kadar COVİD-19 hastalarında intravasküler trombozu yansıtması muhtemeldir[32,33].

Li ve arkadaşları, hastaneye yatış sırasında D-dimer seviyesinde >%50 artışın COVİD-19 hastalarında semptomatik VTE'nin en güçlü bağımsız belirleyicisi olduğunu belirtmiştir[34]. Yüksek D-dimer seviyeleri ayrıca COVİD-19'da daha şiddetli hastalık ve artmış mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir[9,35].

COVİD-19'daki biyokimyasal koagülasyon fenotipi muhtemelen yaygın damar içi koagülopati (DİK) ve sepsis kaynaklı koagülopatiden farklıdır. DİK ve sepsis kaynaklı koagülopati, düşük trombosit sayısı, pıhtılaşma faktörlerinin plazma seviyelerinde azalma ve protrombin zamanında uzama ile karakterize tüketim koagülopatileridir[36]. Buna karşılık, COVİD-19'da ne trombosit ne de pıhtılaşma faktörü tüketimi yaygın özelliklerdir ve bu durum COVİD-19'da farklı bir koagülopati mekanizması olduğunu düşündürmektedir[37].

Örneğin, Huang ve arkadaşları hastanede yatan COVİD-19 hastalarında, YBÜ'deki hastaların yalnızca %8'inde ve YBÜ'de olmayan hastaların %4'ünde başvuru sırasında trombosit sayısının $<100x10^9$/L olduğunu bildirmiştir[38].

Helms ve arkadaşları YBÜ'deki COVİD-19 hastalarının >%95'inin yüksek D-dimer ve fibrinojen seviyeleri göstermesine rağmen, hiçbirinin pozitif Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği DİK skoru göstermediğini bildirmiştir[16].

COVİD-19'da yaygın olarak görülen diğer koagülasyon anormallikleri arasında trombin üretiminin önemli ölçüde artması ve hem von Willebrand faktörü hem de faktör V konsantrasyonlarının yükselmesi yer almaktadır[39,40].

Hiperkoagülabilitenin en güçlü tetikleyicilerinden biri olan faktör VIII'in COVİD-19'da önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir[41]. Şiddetli COVİD-19'un tromboelastografi çalışmaları, bozulmuş fibrinoliz ile hızlı pıhtı oluşumunu göstermektedir. Ek olarak, COVİD-19 hastalarından alınan trombositler, hem

sağlıklı kontrol katılımcılarından hem de COVİD-19 olmayan ARDS hastalarından alınan trombositlerden daha verimli bir şekilde aktive olurlar[42].

3.2. İmmünotromboz

COVİD-19 hastalarında özellikle C-reaktif protein ve IL-6 olmak üzere sistemik enflamasyon belirteçlerinde artış yaygın olarak gözlenmektedir[43]. Etkili konak savunması sağlamak için bağışıklık ve pıhtılaşma sistemleri arasında kapsamlı çapraz iletişim meydana gelir[44]. Bağışıklık hücreleri ve enflamatuar sitokinler fibrin, monositler, nötrofiller ve trombositlerden oluşan immünotrombüs gelişimini teşvik eder. Daha fazla patojen istilasına karşı steril bir bariyer oluşturarak, bu fizyolojik trombüsler başlangıçta koruyucu bir amaca hizmet eder[45,46]. Bununla birlikte, tromboz ve inflamasyonun düzensizliği, organ disfonksiyonu ile sonuçlanan aşırı tromboza yol açan zararlı bir kısır döngüye dönüşebilir[33,47]. Bağışıklık ve pıhtılaşma sistemleri, antimikrobiyal proteinlerle süslenmiş hücre dışı tuzakları aracılığıyla da bağlantılıdır. Nötrofil hücre dışı tuzakları, patojenleri fiziksel olarak yakalamak ve hareketsiz hale getirmek için nötrofillerden dışarı atılır ve ayrıca immünotrombozu aktive edebilir[48]. Nötrofil hücre dışı tuzak seviyelerinin COVİD-19 hastalarında kontrol katılımcılarına kıyasla yükseldiği ve ayrıca hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir[49].

3.3. Endotel Hasarı

Pandeminin başlarında yapılan otopsi çalışmaları, SARS-CoV-2 virüsü tarafından endotel hücrelerinin doğrudan viral enfeksiyonuna dair kanıtlarla birlikte akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere birçok organda yaygın endotelit olduğunu ortaya koymuştur[50].

Von Willebrand faktörünün in vivo biyosentezi endotel hücreleri ve megakaryositlerle sınırlı olduğundan, COVİD-19 hastalarında yüksek plazma von Willebrand faktörü konsantrasyonları önemli endotel hücre düzensizliğine işaret etmektedir[40,41].

Bir otopsi serisinde COVİD-19'dan ölenlerin neredeyse yarısının akciğerlerinde immün hücre arteriti bulunmuştur[51]. Endotel hasarı, özellikle

hiperkoagülobilite bağlamında, muhtemelen pulmoner vasküler yapılarda kaydedilen yüksek mikrotromboz oranlarından sorumludur.

Pulmoner mikrotromboz daha önce klasik ARDS'de kaydedilmiş olsa da, COVİD-19'da görülen boyut önemli ölçüde daha fazladır[52]. Ackerman ve arkadaşları COVİD-19'lu hasta otopsilerinde, H1N1 influenzaya bağlı akut respiratuar distress sendromu (ARDS) hastalarından alınan otopsilere kıyasla dokuz kat daha fazla alveolar kapiller mikrotrombüs görüldüğünü belirtmiştir[18].

Yüksek mikrotromboz oranları akciğerlerle sınırlı değildir. Ayrıca kalp ve deride de bildirilmiştir[53,54]. Görüntüleme çalışmaları, COVİD-19'daki trombotik lezyonların COVİD-19 olmayan akut PE'dekilere kıyasla daha küçük ve daha periferik yerleşimli olduğunu göstermektedir. Bu da bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiogram (BTPA)'daki bazı dolum defektlerinin, özellikle de izole subsegmental PE'nin, periferik DVT'den kaynaklanan trombüslerin tipik embolizasyonu yerine in situ pulmoner trombozu yansıtabileceğini düşündürmektedir[12,55]. Mirsadraee ve arkadaşları tarama BTPA ile pulmoner tromboz tespit edilen COVİD-19'lu kritik hastaların %77'sinde periferik DVT'ye dair radyolojik kanıt bulunmadığını bildirmiştir[26].

3.4. Gaz Değişimi ve Akciğer Uyumu

Pandeminin başlarında, Gattinoni ve arkadaşları COVİD-19'lu birçok hastanın teknik olarak ARDS için Berlin kriterlerini karşılamasına rağmen, birçoğunun belirgin hipoksemi ve yüksek şant fraksiyonu gösterdiğini ve özellikle hastalığın seyrinin erken dönemlerinde akciğer kompliyansının yalnızca minimal düzeyde etkilendiğini belirtmiştir[7].

Chiumello ve arkadaşları venöz karışımın COVİD-19 ARDS'de havalanmayan akciğer dokusu fraksiyonuyla ilişkili olmadığını, ancak hem PaO2 / FIO2 oranı hem de kompliyans açısından COVİD-19 dışı ARDS hastalarından oluşan bir kohortta havalanmayan akciğer dokusu fraksiyonuyla ilişkili olduğunu belirtmiştir[56].

Ek olarak, COVİD-19'lu entübe edilmemiş birçok hasta dramatik hipoksemi gösterir, ancak mutlu hipoksemi olarak adlandırılan bir durum olan orantılı solunum sıkıntısı belirtileri yoktur[57]. Bazıları, hem mikrotrombüs hem de

makrotrombüs olmak üzere pulmoner trombüs varlığının, şiddetli COVİD-19'da gaz değişimi ve akciğer kompliyansı arasındaki ilişkiyi açıklamaya yardımcı olabileceğini varsaymıştır[58].

3.5.Hemodinami

Pulmoner emboliler pulmoner vasküler direnci (PVR) ve pulmoner arter basıncını artırır, daha yüksek trombotik yük daha yüksek PVR ve pulmoner arter basıncı ile ilişkilidir[59]. Yeterince yüksek sağ ventrikül (RV) art yükü ile pulmoner emboliler RV dilatasyonunu ve disfonksiyonunu indükleyebilir[60]. Biraz çarpıcı bir şekilde, mekanik ventilasyon gerektiren COVİD-19 hastaları, yüksek PVR ile değil düşük PVR ile karakterize invaziv hemodinamik profiller göstermektedir[61].

Bu bulgu, YBÜ'de COVİD-19 hastalarında PE prevalansının yüksek olduğu ve COVİD-19 dışı ARDS'de yüksek PVR prevalansının yüksek olduğu düşünüldüğünde şaşırtıcıdır[62].

Pulmoner trombozun hemodinamik etkisinin, COVİD-19'lu bazı hastalarda birincil pulmoner vazodilatör süreç tarafından hafifletilmesi mümkündür. BT görüntüleme COVİD-19 pnömonisinde pulmoner damar genişlemesini göstermiştir[63]. Ackerman ve arkadaşları, COVİD-19'da yüksek oranda pulmoner mikrotromboz olduğunu göstermenin yanı sıra, yüksek oranda anjiyogenez de saptamıştır[18].

Reynolds ve arkadaşları mekanik olarak ventile edilen COVİD-19 hastalarının %83'ünün kontrastlı transkraniyal Doppler görüntüleme ile değerlendirildiğinde pozitif anjiyogenez bulguları gösterdiğini, bunun da muhtemelen anormal pulmoner kapiller dilatasyon, pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar veya her ikisinin göstergesi olduğunu bildirmiştir[64].

Ek olarak transpulmoner alveolar geçişinin derecesi PaO2 / FIO2 oranı ile korele olup, bu pulmoner vasküler dilatasyonların COVİD-19 ARDS'de hipokseminin önemli bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Pulmoner makrotrombus ve mikrotrombus PVR'yi artırırken, pulmoner vazodilatasyon PVR'yi azaltır; her iki süreç aynı anda gerçekleştiğinde, her biri diğerinin hemodinamik etkisini "iptal edebilir"[65].

Pulmoner vasküler yapılarda hem obliteratif hem de vazodilatör

süreçlerin bir arada bulunması, kronik karaciğer hastalığında, özellikle de portopulmoner hipertansiyon (obliteratif) ve hepatopulmoner sendromda (vazodilatör) meydana gelebilecekleri anımsatmaktadır[66]. Nihayetinde, COVİD-19 ARDS'de obliteratif süreçler baskın hale gelerek ciddi RV yetmezliğine ve kardiyojenik şoka yol açabilir[67].

Vazodilatör ve obliteratif süreçler hemodinamik olarak birbirini dengeleyebilse de, bir arada bulunmaları COVİD-19'da hipoksemiyi artırabilir. Vazodilatör bölgeler artmış kan akımına maruz kalarak düşük ventilasyon-perfüzyon (V/Q) oranları yaratır. Akciğerin diğer bölgelerindeki mikrotrombüs ve vazokonstriksiyon, vazodilatör bölgelere ek kan akımını yeniden yönlendirir ve V/Q oranını daha da düşürür[65].

Matematiksel modelleme, erken COVİD-19'da gözlenen nispeten küçük parankimal tutulum ortamında büyük miktarda pulmoner venöz karışımın, pulmoner tromboz ve vazodilatasyonun bir kombinasyonu ile makul bir şekilde açıklanabileceğini göstermektedir[68].

3.6. Genetik

VTE riskini artıran genetik mutasyonlar iyi tanımlanmıştır. Bunlar arasında faktör V Leiden, aktive protein C direnci, protrombin (faktör II) G20210A mutasyonu, protein S eksikliği ve antitrombin eksikliği yer almaktadır. Faktör V ve protein C en yaygın olanlarıdır ve nüfusun yaklaşık %5'inde görülür; protrombin gen mutasyonu ise nüfusun yaklaşık %2'sinde görülür. VTE tanısı konan hastaların %20 ila %52'sinde bu mutasyonlardan biri bulunabilir. Bu mutasyonlar pıhtılaşma kaskadında yer alan faktörleri kodlar. Bu faktörlerin üretilememesi, pıhtı oluşumuna zemin hazırlayan hiperkoagülabilite ile sonuçlanır. Bu mutasyonlar beyaz nüfusta daha sık görülmekle birlikte, VTE'nin genel insidansı siyahlarda daha yüksektir. Genetik mutasyon ilk VTE oluşumu riskini artırır, ancak sonraki epizodların oluşması gerekmez. Bu nedenle, VTE'li her hastada hiperkoagülabilite incelemesi yapılması önerilmemektedir. Öte yandan, genetik mutasyonun belirlenmesi, artmış VTE riski taşıyan akrabaların tespit edilmesine yardımcı olabilir. Antifosfolipid sendromu (APS) taraması, arteriyel ve venöz tromboz ve/veya tekrarlayan düşük öyküsü olan genç kadın

hastalar gibi uygun hastalarda endike olabilir[69].

3.7. Teşhis

Sistematik taramanın olmadığı durumlarda, PE tanısı klinik şüphe ile başlar. Açıklanamayan nefes darlığı ve hipoksemi, özellikle normal toraks radyografisi bulgularının olduğu durumlarda, PE için klinik şüpheyi artırır[70]. COVİD-19 pnömonisi olan bir hastada PE için klinik şüphe genellikle azdır çünkü COVİD-19 pnömonisinin belirti ve semptomları PE'ninkileri taklit eder. Hastanın nefes darlığı ve hipoksemisi yalnızca COVİD-19 pnömonisine bağlanabilir ve potansiyel PE için daha ileri tanısal testler ertelenebilir.

Wells skoru gibi klinik olasılık skorları hastalarda klinik PE şüphesini artırmada yardımcı olsa da, COVİD-19 hastalarında doğrulanmamıştır ve COVİD-19'da PE olasılığını muhtemelen düşük tahmin etmektedir[71,72].

D-dimer, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte, düşük veya orta PE olasılığı olan hastalarda PE'yi ekarte etmede büyük faydaya sahiptir, ancak COVİD-19'daki faydası belirsizdir[73].

COVİD-19'daki D-dimer seviyeleri tromboz oranlarıyla ilişkili olsa da, belirli bir D-dimer değerinin PE'yi "yönetip yönetmediği" veya "ekarte edip etmediği" açık değildir. Mirsadraee ve arkadaşları tarafından yapılan ve YBÜ'ye kabulde COVİD-19 olan hastalara tarama BTPA'sı uygulanan çalışmada, D-dimer seviyeleri PE olan ve olmayan hastalar arasında ayrım yapmamıştır[26].

Li ve arkadaşları başvuru anında fibrinojen, D-dimer ve D-dimer artışının >1,5 kat olmasından oluşan üç faktörlü bir skor geliştirmiş, bu skor semptomatik VTE için 0,93 duyarlılık ve 0,71 özgüllükle performans göstermiştir[34].

BTPA, yüksek doğruluğu, yaygın kullanılabilirliği ve diğer pulmoner patolojik özellikleri değerlendirme yeteneği nedeniyle PE tanısı için ilk tercih edilen yöntemdir. Kullanımı, transfer için yeterince stabil olmayan COVİD-19'lu kritik hastalarda ve şiddetli COVİD-19'da yaygın bir komplikasyon olan böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı olabilir[74].

V/Q taraması, BTPA'nın kontrendike olduğu veya sonuçsuz kaldığı hastalar için kullanılabilir. COVİD-19 pnömonisi olan hastalarda sıklıkla olduğu gibi, anormal toraks radyografisi bulguları olan hastalarda yapılan taramaların

yanlış pozitif sonuçlarla sonuçlanma olasılığı daha yüksektir çünkü bu tür hastalarda görüntüler nadiren normal görünür veya düşük PE olasılığı gösterir.

Toraks görüntülemenin kontrendike olduğu veya belirsiz olduğu durumlarda DVT'yi değerlendirmek için kompresyon ultrasonografisi yapılabilir. Ancak özellikle de in situ pulmoner tromboz COVİD-19'da potansiyel bir mekanizma olduğu için DVT'nin olmaması pulmoner trombozun olmadığı anlamına gelmez. DVT tanısı, terapötik antikoagülan endikasyonu olacağından PE için değerlendirme ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Ekokardiyografi aşağıdakiler için şüphe uyandırabilir.

a) kalbin sağ tarafında pıhtı varlığı veya b) yeni sağ kalp yetmezliği ile PE tanısı. Tanı değeri sınırlı olmakla birlikte, ekokardiyografi en çok doğrulanmış PE'nin risk sınıflandırması için faydalıdır[75].

3.7.1.Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

Genellikle ventilasyon-perfüzyon (V/Q) taraması olarak bilinen V/Q sintigrafisi, akut PE'yi yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllükle değerlendirmek için de kullanılabilir. Kullanımı genellikle BTPA'ya kontrendikasyonu olan hastalar için ayrılmıştır. Bazen belirsiz sonuçlar, tedavi eden hekimleri akut PE için hastaları tedavi edip etmeme konusunda ikilemde bırakır. Ancak V/Q taraması, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun (KTEPH) değerlendirilmesinde kronik tromboemboli tanısı için tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir.

V/Q taraması, kronik PE tanısında BTPA'dan daha hassastır (%97,4'e karşı %51). V/Q taramasının diğer avantajları daha az radyasyona maruz kalınması ve kontrast madde enjeksiyonlarından kaçınılmasıdır. BTPA'da kronik PE bulgularının silik olması ve tanı için uzmanlık gerektirmesi, V/Q taramasını KTEPH'li hastaların değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi haline getirmektedir. Normal veya düşük olasılıklı bir V/Q taraması KTEPH'yi etkili bir şekilde ekarte edebilirken, yüksek olasılıklı ve belirsiz bir tarama daha ileri tanısal girişimler gerektirir[69].

3.8. Profilaksi

PE'nin hastanede ölümün en yaygın önlenebilir nedenlerinden biri olduğu düşünüldüğünde, tromboprofilaksi hastanede yatan hastaların bakımında çok önemli bir bileşendir ve COVİD-19 hastalığı da bir istisna değildir[76].

Rentsch ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, COVİD-19 hastalarında yatıştan sonraki 24 saat içinde profilaktik antikoagülan uygulanmasının, profilaktik antikoagülan uygulanmamasına kıyasla mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir[77]. Birçok kılavuz, tedavi kontrendikas- yonu olmayan COVİD-19'lu hastanede yatan hastalar için profilaktik antikoagülan önermektedir[78,79]. Bununla birlikte, standart profilaktik antikoagülan dozları COVİD-19'lu hastalarda VTE'nin önlenmesi için muhtemelen yetersizdir; birçok VTE olayı hastaneye yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde teşhis edilmektedir ve antikoagülan tromboprofilaksi kullanımına rağmen bildirilen VTE oranları oldukça yüksektir[13,15,17].

Standart doz tromboprofilaksiye rağmen yüksek VTE oranlarının bir sonucu olarak, birçok kurum düşük doz ve hatta terapötik doz da dahil olmak üzere daha yüksek dozlar kullanan protokoller uygulamaya koymuştur.

Tacquard ve arkadaşları sekiz Fransız YBÜ'de 538 COVİD-19 hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yüksek doz profilaktik antikoagülanın (orta doz veya terapötik doz) kanama riskinde bir artış olmaksızın trombotik komplikasyonlarda önemli bir azalma (%81) ile ilişkili olduğunu bildirmiştir[23]. Agresif bir antikoagülan protokolüne sahip bir New York hastanesinde COVİD-19'lu 4.000'den fazla hastada, Nadkarni ve arkadaşları profilaktik antikoagülana kıyasla terapötik antikoagülan ile mortalitede azalma eğilimi kaydetmiştir, ancak bu bulgu istatistiksel anlamlılığı karşılamamıştır (p=0,08)[22].

Bununla birlikte, son randomize kontrollü çalışmalar, COVİD-19'lu kritik hastalarda profilaktik antikoagülan için standart dozlardan daha yüksek dozların kullanılmasını desteklememektedir. 600 kritik hastada, günde 1 mg/kg enoksaparin ile orta doz antikoagülan, venöz veya arteriyel tromboz, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile tedavi veya 30 gün içinde mortalite bileşik sonucunu azaltmada günde 40 mg enoksaparin ile standart profilaktik antikoagülana üstün değildi. Kanama olayları nadir olmakla birlikte, majör ve

klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama olayları orta doz antikoagülan ile anlamlı olmayan şekilde daha sık görülmüştür (orta doz için %6,2, standart doz için %3,1; p = 0,08)[80].

1.000'den fazla kritik hastada terapötik doz ile standart doz profilaktik antikoagülanın faydasını inceleyen üç küresel ağı içeren büyük bir Ulusal Sağlık Enstitüleri çok platformlu randomize kontrollü çalışma (A Randomised, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia [REMAP-CAP], Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVİD-19 [ATTACC], ve Accelerating COVİD-19 Therapeutic Interventions and Vaccines-4A [ACTIV-4A]), her iki şemanın sonuçları açısından fark olmadığı için durdurulmuştur. Daha da önemlisi, terapötik antikoagülanın majör trombotik olayları azaltmasına rağmen, %89 olasılıkla terapötik antikoagülanın sağkalım veya organ desteğinden yoksun geçen günler gibi birincil sonuçlara ulaşmada standart doz profilaktik antikoagülandan daha düşük olduğu bulunmuştur[81].

Terapötik antikoagülan ile majör kanamanın sadece hafif derecede arttığı (%3,1'e karşı %2,4) göz önüne alındığında, bu olası zararın mekanizması belirsizdir. Bu bulgular, şiddetli COVİD-19 geliştikten sonra terapötik antikoagülana başlanmasının klinik seyri faydalı bir şekilde değiştirmek için çok geç olabilir. Buna karşılık, Ulusal Sağlık Enstitüleri, orta derecede COVİD-19'lu hastanede yatan hastalar için, terapötik doz antikoagülanın organ desteği ihtiyacını ve mortaliteyi azaltmada standart doz profilaktik antikoagülndan daha üstün olduğunu kısa süre önce basın açıklamasıyla duyurdu[82].

3.9. Sınıflama

PE, pıhtı yerleşimine veya hemodinamik tehlikeye göre sınıflandırılabilir. Saddle PE, ana PA veya bifurkasyonda bulunan bir pıhtı anlamına gelir. Saddle PE'nin mutlaka masif PE'ye dönüşmesi gerekmez. Saddle PE ile ilişkili mortalite oranı %5'e yakındır. Benzer şekilde, lober, segmental ve subsegmental PE, sırasıyla anatomik olarak akciğer lobu, segmenti veya alt segmentine karşılık gelen pulmoner arter dallarındaki pıhtı konumunu tanımlar. Masif olmayan PE ve majör PE gibi terimler aşamalı olarak kullanımdan kaldırılmakta ve bilimsel

literatürde kullanımları artık teşvik edilmemektedir. PE'nin uygun şekilde sınıflandırılmasının, reperfüzyon stratejilerinin veya sadece antikoagülasyonun seçilmesi gibi yönetimde etkileri vardır.

Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzlarına göre:

a) Masif PE, 15 dakikadan uzun süren veya inotropik destek gerektiren 90 mm Hg'den daha düşük sistolik kan basıncı (SBP) veya nabızsızlık veya dakikada 40 atımdan daha az bradikardi olarak tanımlanır.

b) Submasif PE, sistemik hipotansiyonu olmayan (SBP > 90 mm Hg) ancak RV disfonksiyonu olan PE'dir. RV disfonksiyonu görüntüleme (BT pulmoner anjiyogram veya transtorasik ekokardiyogram) veya yüksek biyobelirteçlere (beyin natriüretik peptid, N-terminal pro-BNP veya yüksek troponin) dayanır.

c) Düşük riskli PE, hemodinamik instabilite ve RV disfonksiyonu olmayan akut PE'dir[69].

3.10. Tedavi

Antikoagülasyon tedaviler, daha fazla tromboz ve tromboembolizmi önlemek için hem COVİD-19 olan hem de olmayan hastalar için akut PE tedavisinin temel dayanağıdır[75]. Antikoagülasyon için ilk tedavi seçenekleri arasında non-fraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinuksve düşük riskli hastalarda doğrudan oral antikoagülanlar bulunur. COVİD-19 dışı PE'de olduğu gibi, reperfüzyon tedavisinden (yani tromboliz veya embolektomi), mekanik dolaşım desteğinden veya her ikisinden de faydalanabilecek erken ölüm riski yüksek hastaları belirlemek için kullanılan temel araç risk tabakalandırmasıdır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarına göre, yüksek riskli PE; kardiyak arrest, sistolik kan basıncının <90 mm Hg veya vazopressör, inotrop ya da her ikisini birden gerektirmesi ile karakterize edilir[75].

Orta riskli PE, ekokardiyografi veya BTPA'da RV disfonksiyonu bulguları ile birlikte normotansiyon, yüksek troponin seviyeleri veya yüksek PE ciddiyet indeksi skoru ile karakterize edilir. COVİD-19'da PE için prognostik bir biyobelirteç olarak troponin seviyelerinin rolü, COVİD-19 hastalarında troponinin

sıklıkla yükselmesi gerçeğiyle karıştırılmaktadır. Bu bağlamda, muhtemelen RV aşırı basınç yükünden ziyade miyokardiyal inflamasyonu, kardiyak mikrotrom- bozu veya her ikisini birden yansıtmaktadır[83].

Düşük riskli PE normotansiyon, RV disfonksiyonunun olmaması ve düşük PE şiddet indeksi skoru ile karakterize edilir. Mümkünse, yüksek riskli PE'li hastalara reperfüzyon tedavisi, mekanik dolaşım desteği veya her ikisi birden uygulanmalıdır. Orta riskli PE'si olan hastalar klinik kötüleşme belirtileri açısından yakından izlenmeli ve seçilmiş hastalarda reperfüzyon tedavisine geçilmelidir[76]. COVİD-19'lu hastaların ameliyathanelere ve invaziv laboratu- varlara taşınmasından kaynaklanan viral bulaşma riski göz önüne alındığında,PE ve COVİD-19'lu hastalarda prosedüre dayalı tedavilerin (örn. cerrahi embolektomi, kateter tabanlı tedaviler) kullanımı sınırlı olabilir. Sonuç olarak, PE müdahale ekiplerinin kullanılması, multidisipliner önerilerin sunulmasına ve kaynakların hızlı bir şekilde harekete geçirilmesine yardımcı olabilir[84].

Pulmoner mikrotrombozun potansiyel patofizyolojik rolü göz önüne alındığında, COVİD-19 ARDS'nin küçük vaka serilerinde tromboliz kullanılmıştır. Bu raporlarda COVİD-19 ARDS'li hastalarda hipoksemi, ölü boşluk ventilasyonu ve hemodinamide iyileşme kaydedilmesine rağmen, terapötik yanıtlar kısa ömürlü görünmektedir[58,85]. Şu anda, COVİD-19 ARDS hastalarında doku plazminojen aktivatörü (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04357730) ve tenekteplaz (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT045055920) kullanımını değerlendiren randomize çalışmalar devam etmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalara ait bu veriler, hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Bu çalışmanın protokolü Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20/09/2021 tarih ve 2021/24 sayılı kararınca onaylanmıştır.

Pulmoner emboli tanılı ve COVİD-19 pozitif olan grupta çalışmaya dahiledilme kriterleri;

- 01/01/2020-01/09/2021 arasında,
- Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran,
- 18 ile 100 yaş arası,
- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) testi ile COVİD-19 pozitifliği olan,
- Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) sonucunda pulmoner emboli (PE) tanılı hastalardır.

Pulmoner emboli tanılı ve COVİD-19 negatif olan grupta çalışmaya dahiledilme kriterleri;

- 01/01/2020-01/09/2021 arasında,
- Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran,
- 18 ile 100 yaş arası,
- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) testi ile COVİD-19 negatif olan,
- Toraks BT sonucunda pulmoner emboli tanılı hastalardır.

Her iki grupta çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 01/01/2020-01/09/2021 dışında,
- 18 ile 100 yaş aralığı dışında,
- Klinik olarak COVİD-19 tanısı alan,
- Klinik olarak PE tanısı alanlardır.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini uyan toplam 85 hasta dahil edilmiştir. Bunlardan 54'ü COVİD -19 negatif olan grupta (grup 1) iken 31'i'ü COVİD-19 pozitif olan (grup 2) gruptadır.

Pulmoner Arter Obstrüksiyon Skoru'nun (PAOS) hesaplanması:

Segmental arterde trombus varlığı durumunda 1 puan verilir. Her bir akciğerde 10'ar adet olmak üzere toplamda 20 adet segmental arter vardır. Üst lob arterleri için (3 adet) maksimum skor 3, orta lob ve lingual lob arterleri için (2 adet) maksimum skor 2, alt lob arterleri için (5 adet) maksimum skor 5, intermediate arterler için skor 7 ve ana pulmoner arter için skor 10 olarak belirlenir.

Eğer trombüs kısmi bir oklüzyona neden oluyorsa skor, "1" ile çarpılır, tam oklüzyona neden oluyorsa "2" ile çarpılır. Örneğin; her iki ana pulmoner arter tam oklüzyonunda skor: (sağ, 10x2)+(sol, 10x2) = 40'dır (maksimum skor).

Hastanın skoru: (oklüde olan segmental arter(ler)in puanı) x (oklüzyon derecesine ait katsayı) /40 x 100 işleminin sonucunda 0 ile 100 arası olacak şekilde belirlenir.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi SPSS 24.0 paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma ile özetlenmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için bağımsız iki grubun ortalamaların karşılaştırılması için parametrik testlerden Student t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için; iki bağımsız grupta medyanları Mann Whitney U ile karşılaştırılmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare analizi ile araştırıldı. Bu analiz sonucunda elde edilen Pearson Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Grup 1'deki 54 hastaların 33'ü (%61,1) kadın, 21'i (%38,9) erkektir. Yaş ortalamaları 73,1 ± 13,9 yıldır. Grup 2'deki 31 hastaların 17'si (%54,8) kadın, 14'ü (%45,2) erkektir. Yaş ortalamaları 67,8 ± 16,9 yıldır. Her iki grup arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=0,062 ve p=0,572). (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Grup 1	Grup 2	p
	n = 54	n = 31	
Yaş (yıl)	73,1 ± 13,9	67,8 ± 16,9	0,062
Erkek	21 (%38,9)	14 (%45,2)	0,572
Kadın	33 (%61,1)	17 (%54,8)	

Hastaneye kabul anında kaydedilen vital bulgulara bakıldığında, grup 1'deki hastaların vücut ısısı ortalama 36,5 ± 0,6 ºC, kalp atım hızı ortalama 103,4 ± 24,7 atım/dakika, sistolik kan basıncı ortalama 112,1 ± 26,6 mm Hg ve oksijen satürasyonu ortalama %89,2 ± 11,8'dir. Grup 2'deki hastaların vücut ısısı ortalama 36,5 ± 0,5 ºC, kalp atım hızı ortalama 98,4 ± 12,7 atım/dakika, sistolik kan basıncı ortalama 122,4 ± 16,4 mm Hg ve oksijen satürasyonu ortalama %93,6 ± 5,8'dir. (Tablo 2)

Tablo 2. Hastalardaki vital bulgularının dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
	n = 54	n = 31	
Vücut ısısı (ºC)	36,5 ± 0,6	36,5 ± 0,5	0,272
Kalp hızı (atım/dk)	103,4 ± 24,7	98,4 ± 12,7	0,146
Sistolik KB (mm Hg)	112,1 ± 26,6	122,4 ± 16,4	0,027
O_2 sat (%)	89,2 ± 11,8	93,6 ± 5,8	0,028

Hastaların sahip oldukları ek hastalıklar, grup 1'deki 16 (%30,2) hastada diabetes mellitus, 26 (%49,1) hastada hipertansiyon, 8 (%15,1) hastada konjestif kalp yetmezliği, 20 (%37,7) hastada koroner arter hastalığı, 2 (%3,8) hastada kronik böbrek yetmezliği, 5 (%9,4) hastada serebrovasküler olay öyküsü, 7 (%13,2) hastada demans, 9 (%17) hastada astım/KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), 9 (%17) hastada derin ven trombozu ve 11 (%20,8) hastada malignite mevcuttu.

Grup 2'de 5 (%16,1) hastada diabetes mellitus, 14 (%45,2) hastada hipertansiyon, 1 (%3,2) hastada konjestif kalp yetmezliği, 6 (%19,4) hastada koroner arter hastalığı, 2 (%6,5) hastada kronik böbrek yetmezliği, 4 (%12,9) hastada serebrovasküler olay öyküsü, 4 (%12,9) hastada dislipidemi, 4 (%12,9) hastada demans, 2 (%6,5) hastada astım/KOAH, 8 (%25,8) hastada derin ven trombozu ve 7 (%22,6) hastada malignite mevcuttu. (Tablo 3)

Tablo 3. Hastalardaki ek hastalıkların dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
	n = 54	n = 31	
Diabetes Mellitus	16 (%30,2)	5 (%16,1)	0,101
Hipertansiyon	26 (%49,1)	14 (%45,2)	
Kalp yetmezliği	8 (%15,1)	1 (%3,2)	
Koroner arter hastalığı	20 (%37,7)	6 (%19,4)	
Böbrek yetmezliği	2 (%3,8)	2 (%6,5)	
Serebrovasküler olay	5 (%9,4)	4 (%12,9)	
Dislipidemi	-	4 (%12,9)	
Demans	7 (%13,2)	4 (%12,9)	
Astım/KOAH	9 (%17)	2 (%6,5)	
Derin ven trombozu	9 (%17)	8 (%25,8)	
Malignite	11 (%20,8)	7 (%22,6)	

Her iki grupta pulmoner arter ve kalbe ait anatomik ve fonksiyonel ölçüm sonuçlarında, grup 1'deki hastaların pulmoner arter çapı ortalama 22,87 ± 3,85

mm, pulmoner arter çapının aorta çapına oranı (PA/AO) ortalama 0,82 ± 0,17, sağ ventrikül çapı ortalama 38 ± 9,02 mm, sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı (RV/LV) 1,12 ± 0,37, pulmoner arter obstrüksiyon skoru (PAOS) 38,75 (5-100) dir. Grup 2'deki hastaların pulmoner arter çapı ortalama 24,9 ± 4,33 mm, pulmoner arter çapının aorta çapına oranı (PA/AO) ortalama 0,74 ± 0,12, sağ ventrikül çapı ortalama 41,68 ± 8,03 mm, sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı (RV/LV) 1,25 ± 0,41, pulmoner arter obstrüksiyon skoru 17,5 (2,5 - 82,5)'dir. Ek olarak BT skoru 7 (0-20) olup 23 (%74,2) hastanın pulmoner embolisi olan segmentte COVİD-19 tutulumu vardır. (Tablo 4)

Tablo 4. Pulmoner arter ve kalbe ait ölçümlerin dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
	n = 54	n = 31	
PA çapı	22,87 ± 3,85	24,9 ± 4,33	0,014
PA/AO	0,68 ± 0,17	0,74 ± 0,12	0,043
RV çapı	38 ± 9,02	41,68 ± 8,03	0,032
RV/LV	1,12 ± 0,37	1,25 ± 0,41	0,067
PAOS	38,75 (5 - 100)	17,5 (2,5 - 82,5)	0,004

Laboratuvar parametreleri, grup 1'deki hastaların beyaz küre sayısı (WBC) ortalama 11,9 ± 5,15 x10^3/µL, C-reaktif protein (CRP) düzeyi medyan 72,5 (1,04 - 292) mg/L, D-dimer düzeyi medyan 7,33 (7,01 - 7,65) mg/L, kreatinin düzeyi ortalama 0,97 ± 0,47 mg/dL, troponin düzeyi medyan 0,04 (0 - 1,29), hemoglobin düzeyi ortalama 12,01 ± 2,25 g/dL, platelet sayısı medyan 243 (59 - 799) x10^3/µL, protrombin zamanı-uluslararası normalleştirilmiş oran (PT INR) düzeyi ortalama 1,18 ± 0,32 ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ortalama 34,67 ± 15,8 saniyedir.

Grup 2'deki hastaların beyaz küre sayısı (WBC) ortalama 10,5 ± 5,83

x103/μL, C-reaktif protein (CRP) düzeyi medyan 42,3 (0,42 - 321,6) mg/L, D-dimer düzeyi medyan 1,79 (0,16 - 17,27) mg/L, kreatinin düzeyi ortalama 1,01 ± 0,48 mg/dL, troponin düzeyi medyan 0,02 (0 - 5,92), hemoglobin düzeyi ortalama 12,34 ± 2,21 g/dL, platelet sayısı medyan 225 (91 - 901) $x10^3$/μL, protrombin zamanı-uluslararası normalleştirilmiş oran (PT INR) düzeyi ortalama 1,05 ± 0,11 ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ortalama 34,16 ± 10,65 saniyedir. (Tablo 5)

Tablo 5. Laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
	n = 54	n = 31	
WBC	11,9 ± 5,15	10,5 ± 5,83	0,136
CRP	72,5 (1,04 - 292)	42,3 (0,42 - 321,6)	0,936
D-Dimer	7,33 (7,01 - 7,65)	1,79 (0,16 - 17,27)	-
Kreatinin	0,97 ± 0,47	1,01 ± 0,48	0,363
Troponin	0,04 (0 - 1,29)	0,02 (0 - 5,92)	0,066
Hemoglobin	12,01 ± 2,25	12,34 ± 2,21	0,261
Platelet	243 (59 - 799)	225 (91 - 901)	0,749
PT INR	1,18 ± 0,32	1,05 ± 0,11	0,051
aPTT	34,67 ± 15,8	34,16 ± 10,65	0,452

Hastaların klinik seyirlerine bakıldığına, grup 1'deki hastaların 2'si (%3,7) acil servisteki bakım sonrası taburcu edilmiş ve 52 (%96,3) hasta hastanede yatarak tedavi almıştır. Hastanede yatarak tedavi görmesi gereken hastaların 26'sı (%50) serviste, 26'sı (%50) yoğun bakımda tedavi edilmiştir. Hastaların hastanede kalış süresi medyan 9 (1-37) gündür. Klinik sonlanım noktasında 5 (%9,3) hasta exitus ile sonuçlanmıştır.

Grup 2'deki hastaların 4'ü (%12,9) acil servisteki bakım sonrası taburcu edilmiş ve 27 (%87,1) hasta hastanede yatarak tedavi almıştır. Hastanede yatarak tedavi görmesi gereken hastaların 3'ü (%11,1) serviste, 24'ü (%88,9) yoğun bakımda tedavi edilmiştir. Hastaların hastanede kalış süresi medyan 8(1-

21) gündür. Klinik sonlanım noktasında 1 (%3,2) hasta exitus ile sonuçlan- mıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların klinik seyirlerine ait veriler

	Grup 1	Grup 2	p
	n = 54	n = 31	
Taburcu	2 (%3,7)	4 (%12,9)	0,111
Yatarak tedavi	52 (%96,3)	27 (%87,1)	
Servis	26 (%50)	3 (%11,1)	< 0,001
Yoğun bakım	26 (%50)	24 (%88,9)	
Yatış süresi (gün)	9 (1-37)	8 (1-21)	0,764
Exitus	5 (%9,3)	1 (%3,2)	0,280

TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonu, hastanede yatan hastalarda pulmoner emboli (PE) gelişiminde bilinen bir risk faktörüdür. COVİD-19'lu hastaların farklı serilerinde PE sıklığı henüz bildirilmemiştir. Heparin, COVİD-19'da farklı mekanizmalar yoluyla faydalı etkilere sahip olabilir. Bununla birlikte, özellikle çok yüksek riskli hastalarda ve vücut kitle indeksi yüksek olanlarda etkili doz ve izleme tartışılmaktadır. Nitekim, H1N1 grip pandemisi sırasında, bazı merkezler şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalarda trombotik riskin arttığını bildirmiş ve daha yüksek dozlarda heparin kullanılmasını önermiştir(26).

Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, pulmoner BT anjiyografi yapılan COVİD-19 hastalarında PE insidansının %23-%30 arasında olduğu bildirilmiştir[86]. Ayrıca PE ve derin ven trombozunun diğer viral pnömonilerde de görüldüğü bildirilmiştir, ancak COVİD-19 hastalarında olduğu kadar sık değildir. H1N1 influenza A virüsü enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan 119 kişiden yedisinde (%5,9), PE ve DVT olmak üzere trombotik vasküler olaylar yaşanmıştır[87]. Piroth ve arkadaşları, Fransa'da 2 aylık bir süre içinde COVİD-19 nedeniyle hastaneye başvuran 89.530 hastayı önceki yılda benzer bir 2 aylık dönemde grip nedeniyle başvuran 45.819 hastayla karşılaştırdı. VTE ve PE oranları COVİD-19 hastalarında sırasıyla %4,9 ve %3,4 iken, influenza hastalarında sırasıyla yalnızca %1,7 ve %0,9 idi (26).

Kliniğimize başvuran pulmoner embolili hasta kohortumuzda COVİD-19 hastalığı yaygın bir durumdu (vakaların %36,5'i (n=31/85)). Özellikle COVİD-19 pozitif olan pulmoner embolili hasta grubunda yaş ortalaması COVİD-19 negatif olan pulmoner embolili hasta grubuna göre düşüktür. Buradan hareketle COVİD-19 pozitifliğinin, pulmoner emboli için yatkın olan kişileri daha erken ve genç yaşta etkilediği söylenebilir.

PE'nin COVİD-19 hastalarında sık görüldüğü ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, gerçek insidansı bilinmemektedir. COVİD-19 pnömonisi olan bir hastada klinik PE şüphesi genellikle azalır çünkü COVİD-19 pnömonisinin belirti ve semptomları PE'yi taklit eder; bir hastanın nefes darlığı ve hipoksemisi yalnızca COVİD-19 pnömonisine bağlanabilir ve potansiyel PE için daha ileri tanı testleri ertelenebilir. Wells skoru gibi klinik olasılık skorları, hastalarda klinik PE şüphesini artırmada yardımcı olsa da, COVİD-19

hastalarında doğrulanmamıştır.(97) Bir meta-analize dahil edilen çalışmalarda bildirilen PE insidansı %0,7 ile %57 arasında değişmektedir. Bildirilen insidanstaki bu farklılığın, çalışma popülasyonunun hastalık şiddeti ve BT pulmoner anjiyografi gibi tanısal görüntüleme çalışmalarının yapılma sıklığı açısından çalışmalar arasındaki farklılıkları yansıttığı varsayılabilir. Çok değişkenli meta-analizde daha yüksek hastalık şiddeti ve BT pulmoner anjiyografi ile taramanın, daha yüksek PE insidansı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koyulmuştur. Kesin şüphelenilen her hastada olduğu gibi klinik durumu belirsiz olan hastalarda da BTPA'ya başvurulması erken tanı için önemlidir[88]. Hastaneye başvuru anında kaydedilen vital bulguların dağılımında COVİD-19 hastalığına bağlı olarak gelişen pulmoner emboli hastalığına özgü bir bulgu saptanmamıştır. Bu bilgi pulmoner embolili hastaların kliniği ile muhtemel etyolojik ajan arasında ilişki olmadığını göstermektedir. Pulmoner emboli etyoloji araştırılması aşamasında COVİD-19 hatırlanmalı ve testlere dahil edilmelidir.

Literatürde yayınlanmış raporlarda, bilinen kardiyovasküler hastalığı ve/ veya kardiyovasküler risk faktörleri olan COVİD-19 hastalarının daha kötü prognoza sahip olduğu ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilme gereksinimi olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PE, pulmoner arteriyel akışı trombüslerle tıkayarak hem dolaşımı hem de gaz alışverişini engeller ve COVİD-19'da yaygın pulmoner infiltratlar ve fibrozis ile karakterize dramatik sonuçlar doğurur[89].

Bizim araştırmamızda, COVİD-19 negatif olan pulmoner emboli grubundaki hastalar COVİD-19 pozitif olan pulmoner emboli grubundaki hastalara kıyasla daha çok ek hastalığa sahiptir. Dolayısıyla nispeten daha sağlıklı olan kişilerde bile COVİD-19 varlığının pulmoner emboli gelişimi için zemin hazırlaması bakımından önemlidir.

Pulmoner emboli, pulmoner arteriyel akımı trombüslerle tıkayarak hem dolaşıma sistemini hem de gaz alış-verişini etkiler. Ayrıca, COVİD-19 hastalarında yaygın pulmoner infiltratlar ve fibrozis ile karakterize dramatik bir tabloya yol açar. Klok ve arkadaşları yoğun bakımda yatan COVİD-19 ile enfekte hastalarda sistemik tromboemboli profilaksisine rağmen %31 hastada trombotik komplikasyon geliştiğini ve bu oranın diğer hasta gruplarındaki trombotik komplikasyon gelişme oranından yüksek olduğunu bildirmişlerdir(16).

Labotaruvar bulgularına dair yapılan bir araştırmada, pulmoner emboli ile

komplike olan COVİD-19 hastalarının yaklaşık üçte ikisinde, yüksek kardiyak troponin seviyeleri ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu ile temsil edilen kardiyovasküler tutulum belirtileri saptanmıştır[90].

Bizim araştırmamızda pulmoner embolili iki hasta grubu arasında beyaz küre sayısı (WBC), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, D-dimer düzeyi, kreatinin düzeyi, troponin düzeyi, hemoglobin düzeyi, platelet sayısı, PT-INR ~~düzeyi~~ ve aPTT düzeyleri ~~verileri~~ bakımından farklılık saptanmamıştır.

BT pulmoner anjiyografi incelemelerinin çoğu sistematik taramada ziyade klinik şüpheye dayalı olarak yapıldığından, özellikle küçük segmental veya subsegmental PE vakalarında, PE insidansı bir miktar düşük tahmin edilebilir. Bu nedenle, D-dimer düzeyleri PE'nin taranmasında ve nihai tanısında çok önemli bir rol oynamaktadır. COVİD-19 popülasyonunda D-dimer seviyelerinin yükselmesi protrombotik koagülopati veya pulmoner mikrovasküler trombozdan kaynaklanabilir.

PE'si olmayan COVİD-19 hastalarında bile D-dimer seviyeleri yükselme eğiliminde olduğundan, PE taraması için D-dimer sınır değerleri COVİD-19 hastalarının bakımında önemli bir endişe kaynağı olabilir. Bununla birlikte, D-dimer testlerinin düşük tanısal performansı ve YBÜ'ye kabul edilen hastalardaki nispeten düşük negatif prediktif değeri göz önüne alındığında, test öncesi klinik olasılık değerlendirmesi ve yaşa göre ayarlanmış D-dimer kesme değerlerinin bir kombinasyonu, D-dimer seviyelerinin tanısal verimini artırabilir[91].

Bu konuda yapılan bir çalışma, üçüncü basamak bir bakım merkezinde bir aylık bir süre boyunca COVİD-19 hastaları için gerçekleştirilen 106 pulmoner BT anjiyogramından 32/106'sında (%30) akut pulmoner emboli olduğunu göstermiştir. Bu pulmoner emboli oranı, COVİD-19 enfeksiyonu olmayan kritik hastalardan (%1,3) ve acil servis hastalarından (%3-10) daha yüksektir. Hastalarda, 2660 µg/L'lik bir D-dimer eşiği, toraks BT'sinde pulmoner embolisi olan tüm hastaları tespit etmiştir. Bu 2660 µg/L eşik değer YBÜ dışındaki hastalarda pulmoner emboliyi dışlamak için kullanılan kesme değerlerinden daha yüksektir[92].

D-dimer, muhtemelen SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu inflamatuvar yanıt ve hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörüne bağlı sinyal yolağı nedeniyle COVİD-19'da genellikle anormal olarak saptanabilir. Yüksek d-dimer değerleri, COVİD-19 hastalarında sistemik inflamatuar yanıt

sendromuna ikincil olarak veya SARS-CoV-2'nin doğrudan bir sonucu olarak pıhtılaşmanın daha yüksek aktivasyonuyla ilişkili olabilir. Çalışmamız, tek merkezli retrospektif bir rapor olmasına rağmen, COVİD-19 enfeksiyonuylailişkili pulmoner emboli potansiyeline ilişkin sonuçlarımız, tıp camiasını bu komplikasyona karşı daha dikkatli olmaları konusunda uyarmaya hizmet edebilir.

Literatürdeki bir araştırmada COVİD-19'lu hastalarda pulmoner emboli sıklığı araştırılmış ve D-dimer seviyesi PE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. D-dimer artışı sadece pnömoni şiddetinin bir belirteci değil, aynı zamanda daha yüksek PE riskiyle de ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak, bu spesifik popülasyonda PE riski için kesin bir eşik tanımlanması mümkün olmamıştır. Dolayısıyla, yüksek kümülatif PE insidansı bize BT'de COVİD-19 hastalarının değerlendirilmesinde kontrast maddenin daha sık kullanılması gerektiğini düşündürmektedir[93].

Bu bağlamda bizim sonuçlarımız ve literatür bilgisi ele alındığında, D-dimer değerlerinin pulmoner emboli etyolojisini ayırt etme kabiliyeti önemli ölçüde düşüktür ve yüksek D-dimer serum seviyesi pulmoner embolinin varlığı ve/veya etyolojisine yönelik kanıtı tek başına sağlayamaz. Ek görüntüleme ve/ veya laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Önceki araştırmalar, klinisyenin yeterli şüphe duyduğu hastalarda PE tanısı koymada transtorasik ekokardiyografi için yüksek bir özgüllük olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir. Bu durum onu bir non-invaziv test olarak yararlı kılmaktadır. Özellikle yoğun bakım ortamlarında, diğer doğrulayıcı çalışmaların yapılamadığı hastalarda, özellikle de en kritik hastalar için yatak başında faydalı olabilir[94].

Her iki grupta pulmoner arter ve kalbe ait anatomik ve fonksiyonel ölçüm sonuçlarında, COVİD-19 ile enfekte pulmoner embolili hastaların pulmoner arter çapı, pulmoner arter çapının aorta çapına oranı, sağ ventrikül çapı, sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı (RV/LV) COVİD-19 ile enfekte olmayan pulmoner embolili hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ek olarak pulmoner arter obstrüksiyon skoru (PAOS) ise daha düşüktür.

Akut PE'de en sık görülen EKG değişiklikleri, sinüs taşikardisi ve spesifik olmayan T dalgası değişiklikleridir. Önemli düzeydeki embolik yük, kötü prognostik belirteçler olarak kabul edilen sağ dal bloğu ve ST segment

değişiklikleri olarak ortaya çıkabilir. Hastaların yalnızca %10-25'inin EKG'si normaldir. Öte yandan, transtorasik ekokardiyografi (TTE)'nin sağ kalp gerginliğini göstermede %53'lük bir duyarlılığa ve %83'lük bir özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir[95].

Literatürdeki bir çalışmada pulmoner embolisi olan COVİD-19 pozitif hastalarda serum troponin yüksekliği, artmış RV/LV oranı büyük ölçüde gözlenmemiştir. PE tanısından sonra yapılan TTE'de sadece önemsiz triküspid yetmezlik gösterilmiştir. Artmış sağ kalp hacmi veya aşırı basınç yükü kanıtı gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da pulmoner embolisi olan hasta alt grupları arasında RV/LV oranı istatistiksel düzeyde anlamlı fark göstermemiştir. Literatür verileri ile bizim araştırma sonuçlarımız COVİD-19 hastalarında kardiyak incelemelerin PE tanısı için düşük bir duyarlılığa sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Akut pulmoner emboliye bağlı sağ ventriküldeki aşırı basınç yükü, sağ ventrikül miyokard iskemisini ve nekrozun kardiyak biyobelirteçlerinin salınımını hızlandırabilir ve serum düzeylerini yükseltebilir. Yüksek hassasiyetli troponin ölçümleri, pulmoner embolili hastalarda akut fazda sağ ventrikülün disfonksiyonunun ve hemodinamik dengesizliğin şiddetini yansıtan prognostik bir risk parametresidir[96]. Bununla birlikte, pulmoner embolili hasta alt gruplarında troponin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni, muhtemelen COVİD-19 hastalarının büyük bir kısmının sahip olduğu birden fazla ek hastalığa bağlı olarak potansiyel mekanizmaların çeşitliğinin bir sonucudur. Gelecekteki araştırmalar ekokardiyografinin akciğer ve derin ven trombozu ultrasonu gibi diğer modalitelerle birleştirilmesinin pulmoner emboli tanısında doğruluğu arttırıp arttırmadığını incelemelidir.

İlginç bir veri olarak, pulmoner arter obstrüksiyon skoru (PAOS) COVİD-19 ile enfekte olmayan pulmoner embolili hastalarda, COVİD-19 ile enfekte olan hastalara kıyasla yüksektir. Dikkat çekici bir şekilde, COVİD-19 negatif olan hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı olan hasta oranı, bu hastaların PAOS yüksek olmasına rağmen, COVİD-19 pozitif olan pulmoner embolili hasta grubuna göre düşüktür. Bu veriye bakarak tıkanan segmental arter sayısı ve tıkanma derecesi düşük olsa da, COVİD-19'un, gaz alış-verişinde sorunlara ve birden çok mekanizma ile akciğer-kalp sisteminde bozulmalara yol açtığı söylenebilir.

Literatürdeki bir araştırmada, solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen COVİD-19 hastaları ile influenza hastaları karşılaştırılmıştır. İnfluenza hastalarında uygulanan BTPA sayısı COVİD-19 hastalarından daha fazla olsa bile, daha az oranda pulmoner emboli tespit edilmiştir. Bu bulgu COVİD-19 hastalarında artmış pulmoner emboli riskini güçlendirmiştir[96].

Önceki çalışmalar tromboz ve enfeksiyonlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durum, COVİD-19'da virüsün endotel hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi, abartılı bir enflamatuar yanıt, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörlerinin azalması ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu gibi çeşitli patofizyolojik değişikliklerle açıklanabilir. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli geleneksel olarak venöz tromboemboli hastalık spektrumunda yer alsa da, pulmoner embolinin göreceli insidansı çok daha yüksektir ve bunun nedeni immünotromboz (pulmoner damarlarda lokal enflamasyondan kaynaklanan tromboz) olabilir. Artmış kanama riski endotel disfonksiyonu, koagülopati, veya yaygın damar içi pıhtılaşma ile ilişkili olabilir.

Hastalar klinik seyirlerine göre değerlendirildiğinde pulmoner embolisi olup COVİD-19 pozitif olan hasta grubunda hastaneye yatış oranları pulmoner embolisi olup COVİD-19 negatif olan hasta grubuyla benzerdi. Ancak yatarak tedavi görmesi gereken hastaların dağılımında, COVİD-19 pozitif olan pulmoner embolili hasta grubunun çok daha büyük bir kısmı yoğun bakım ihtiyacı gösteriyordu. Bu bulgulardan hareketle COVİD-19 hastalığının, hem pulmoner emboli riskini arttırdığı hem de COVİD-19 hastalığının eşlik ettiği (etyolojik faktör olsun veya olmasın) pulmoner emboli hastalığının daha ağır seyrettiği, daha yüksek oranda yoğun bakım ihtiyacı gösterdiği söylenebilir.

Hasta alt gruplarında hastanede kalış süresi benzerdir. İstatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmese de COVİD-19 negatif pulmoner embolili hastalar COVİD-19 pozitif pulmoner embolili hastalara göre daha uzun süre hastanede kalmaktadır. Bu verinin ise diğer etyolojik sebeplere bağlı pulmoner emboli hastalığı şiddetinin, COVİD-19 hastalığına bağlı ortaya çıkan pulmoner emboli hastalığının şiddetinden yüksek olması olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif doğası, tek bir merkez deneyimini aktarması, pulmoner emboli patogenezine yönelik testlerin yapılmamış olması ve farklı etyolojilere bağlı pulmoner emboli hastalarının karşılaştırılmamış olması yer almaktadır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- PE'nin COVİD-19 hastalarında sık görüldüğü ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, gerçek insidansı bilinmemektedir.

- COVİD-19 pozitif olan pulmoner emboli hastaları ile COVİD-19 negatif olan pulmoner embolili hastaları yaşı ve cinsiyetleri benzer dağılımdadır.

- Her iki hasta grubunda hastaların vücut ısısı ve kalp hızı benzerdir ancak C COVİD-19 pozitif olan hastalarda sistolik kan basıncı ve oksijen saturasyonu daha yüksektir.
- Her iki hasta grubunda eşlik eden ek hastalıklar açısından farklılık saptanmamıştır.

- COVİD-19 pozitif olan pulmoner embolili hastaların pulmoner arter çapı, pulmoner arter çapının aorta çapına oranı (PA/AO), sağ ventrikül çapı, sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı (RV/LV), COVİD-19 negatif olan pulmoner embolili hastalardan büyüktür.

- Labotaruvar bulgularına dair yapılan bir araştırmada, pulmoner emboli ile komplike olan COVİD-19 hastalarının yaklaşık üçte ikisinde, yüksek kardiyak troponin seviyeleri ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu ile temsil edilen kardiyovasküler tutulum belirtileri saptanmıştır.

- . COVİD-19 popülasyonunda D-dimer seviyelerinin yükselmesi protrombotik koagülopati veya pulmoner mikrovasküler trombozdan kaynaklanabilir.

- PE'si olmayan COVİD-19 hastalarında bile D-dimer seviyeleri yükselme eğiliminde olduğundan, PE taraması için D-dimer sınır değerleri COVİD-19 hastalarının bakımında önemli bir endişe kaynağı olabilir. Bununla birlikte, D-dimer testlerinin düşük tanısal performansı ve YBÜ'ye kabul edilen hastalardaki nispeten düşük negatif prediktif değeri göz önüne alındığında, test öncesi klinik olasılık değerlendirmesi ve yaşa göre ayarlanmış D-dimer kesme değerlerininbir kombinasyonu, D-dimer seviyelerinin tanısal verimini artırabilir.

- COVİD-19 ile enfekte hastalarda sistemik tromboemboli profilaksisine rağmen %31 hastada trombotik komplikasyon geliştiğini ve bu oranın diğer hasta gruplarındaki trombotik komplikasyon gelişme oranından yüksek olduğunu bildirilmiştir.

- Pulmoner arter obstrüksiyon skoru (PAOS) COVİD-19 ile enfekte olmayan pulmoner embolili hastalarda, COVİD-19 ile enfekte olan hastalara kıyasla yüksektir. Tıkanan segmental arter sayısı ve tıkanma derecesi düşük olsa da, COVİD-19'un, gaz alış-verişinde sorunlara ve birden çok mekanizma ile akciğer-kalp sistemindebozulmalara yol açtığı söylenebilir.

- Her iki hasta grubunda laboratuvar verileri açısından farklılık saptanmamıştır.

- COVİD-19 pozitif olan pulmoner embolili hastaların yoğun bakıma yatış oranları COVİD-19 negatif olan pulmoner embolili hastalardan büyüktür.

- Yatarak tedavi görmesi gereken hastaların dağılımında, COVİD-19 pozitif olan pulmoner embolili hasta grubunun çok daha büyük bir kısmı yoğun bakım ihtiyacı gösteriyordu. Bu bulgulardan hareketle COVİD-19 hastalığının, hem pulmoner emboli riskini arttırdığı hem de COVİD-19 hastalığının eşklik ettiği (etyolojik faktör olsun veya olmasın) pulmoner emboli hastalığının daha ağır seyrettiği, daha yüksek oranda yoğun bakım ihtiyacı gösterdiği söylenebilir.

- COVİD-19 negatif pulmoner embolili hastalar COVİD-19 pozitif pulmoner embolili hastalara göre daha uzun süre hastanede kalmaktadır. Bunun nedeni diğer etyolojik sebeplere bağlı pulmoner emboli hastalığı şiddetinin, COVİD-19 hastalığına bağlı ortaya çıkan pulmoner emboli hastalığının şiddetinden yüksek olması olabilir.

- Pulmoner emboli, COVİD-19 pandemisi sırasında nispeten yaygın bir komplikasyondur ve hastanede yatış sırasında kötü prognoz ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Çeşitli laboratuvar parametreleri ile pulmoner emboli ilişkisi araştırılmış olsa da etyolojiye özgü bir parametre saptanamamıştır. Ancak kalp ve pulmoner vasküler sisteme ait anatomik ve fonksiyonel görüntülemeler hem pulmoner emboli tanısında hem de etyolojik

faktörün ortaya konmasında faydalıdır.

- COVİD-19 ile enfekte pulmoner embolili hastaların pulmoner arter çapı, pulmoner arter çapının aorta çapına oranı, sağ ventrikül çapı, sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı (RV/LV) COVİD-19 ile enfekte olmayan pulmoner embolili hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ek olarak pulmoner arter obstrüksiyon skoru (PAOS) ise daha düşüktür.

- Çalışmamız, yakın zamanda yapılan ve gelecekte yapılacak çalışmalarla birlikte, demografik, klinik ve laboratuvar değişkenlerine dayalı olarak pulmoner emboli gelişen hastalardaki COVİD-19 hastalığı hakkında pulmoner BT anjiyografi ile erken değerlendirmeyi teşvik edebilir.

KAYNAKLAR

1. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVİD-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol. 2020 Jun;215:108427.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395 (10223): 497-506.
3. Dursunoğlu N, Başer S, Dursunoğlu D, et al. Pulmoner emboli tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulgularında erkek-kadın farkları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2007, 55, 246-52.
4. Faggiano P, Bonelli A, Paris S, et al. Acute pulmonary embolism in COVİD-19 disease: Preliminary report on seven patients. Int J Cardiol. 2020 Aug 15;313:129-131.
5. Gnirs K, Quinton JF, Dally C, Nicolier A, Ruel Y. Cerebral pyogranuloma associated with systemic coronavirus infection in a ferret. J. Small Anim. Pract. 2016;57:36–39.
6. Giannitti F, Diab S, Mete A, et al. Necrotizing Enteritis and Hyperammonemic Encephalopathy Associated with Equine Coronavirus Infection in Equids. Vet. Pathol. 2015;52:1148–1156.
7. Kipar A, Kremendahl J, Addie DD, et al. Fatal enteritis associated with coronavirus infection in cats. J. Comp. Pathol. 1998;119:1–14.
8. Mitchell JA, Brooks HW, Szladovits B, et al. Tropism and pathological findings associated with canine respiratory coronavirus (CRCoV) Vet. Microbiol. 2013;162:582–594.
9. Fenner's Veterinary Virology. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2017. Coronaviridae; pp. 435–461.
10. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. J. Virol. 2012;86:3995–4008.
11. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. Viruses. 2019;11:210.

12. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. Science. 2020;368:1016–1020.
13. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733.
14. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. JAMA. 2020;323(8):709-710.
15. 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.
16. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVİD-19: an updated analysis. Thromb Res. 2020;191:148-150.
17. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVİD-19 with fatal outcome: results from a prospective, single- center, clinicopathologic case series. Ann Intern Med. 2020;173(5): 350-361.
18. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVİD-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-128.
19. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVİD-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(10):1299-1300.
20. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Northwell COVİD-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVİD-19 in the New York City area. JAMA. 2020;323(20):2052-2059.
21. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVİD-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062.
22. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVİD-19. J Am Coll Cardiol.

2020;76(16):1815-1826.
23. Tacquard C, Mansour A, Godon A, et al. Impact of high dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVİD-19 pneumonia. Chest. 2021;159(6):2417-2427.
24. Jimenez D, García-Sanchez 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.
25. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVİD-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020;191:9-14.
26. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVİD-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9(3):251-259.
27. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVİD-19: awareness of an increased prevalence. Circulation. 2020;142(2):184-186.
28. 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.
29. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 suppl 1):I9-I16.
30. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Crit Care Med. 2020;48(9):1358-1364.
31. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVİD-19. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(10):2539-2547.
32. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. Int J Lab Hematol. 2017;39(suppl 1):98-103.
33. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort J. Thrombosis and COVİD-19 pneumonia: the clot thickens! Eur Respir J. 2020;56(1): 2001608.
34. Li JY, Wang HF, Yin P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVİD- 19 patients:

a multicenter retrospective study. J Thromb Haemost. 2021;19(4):1038-1048.

35. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVİD-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10239): 1763-1770.
36. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Clin Med. 2019;8(5):728.
37. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Nishida T, Kawada M, Fujimi S. Hematological phenotype of COVİD-19-induced coagulopathy: far from typical sepsis-induced coagulopathy. J Clin Med. 2020;9(9):2875.
38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
39. Ranucci M, Sitzia C, Baryshnikova E, et al. COVİD-19-associated coagulopathy: biomarkers of thrombin generation and fibrinolysis leading the outcome. J Clin Med. 2020;9(11):3487.
40. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVİD-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross- sectional study. Lancet Haematol. 2020;7(8):e575-e582.
41. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVİD-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1738-1742.
42. Zaid Y, Guessous F, Puhm F, et al. Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVİD-19 and those with ARDS unrelated to COVİD-19. Blood Adv. 2021;5(3):635-639.
43. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130(5):2620-2629.
44. Hamilton DO, Pizzi R, Ageno W, Welters ID. Hypercoagulopathy in severe COVİD-19: implications for acute care. Thromb Haemost. 2020;120 (12):1654-1667.
45. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade

during virus infection. Blood. 2014;123(17):2605-2613.
46. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVİD-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? Semin Thromb Hemost. 2020;46(7):777-780.
47. Colling ME, Kanthi Y. COVİD-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. Vasc Med. 2020;25(5):471-478.
48. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVİD-19: neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020;217 (6):e20200652.
49. Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVİD-19 acute respiratory distress syndrome. Blood. 2020;136(10):1169-1179.
50. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVİD-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418.
51. Dorward DA, Russell CD, Um IH, et al. Tissue-specific Immunopathology in Fatal COVİD-19. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(2):192-201.
52. 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.
53. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, et al. COVİD-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. Circulation. 2021;143(3):230-243.
54. Shehi E, Chilimuri S, Shin D, Patel M, Ali N, Niazi M. Microthrombi in skin biopsy of a patient with COVİD-19. JAAD Case Rep. 2020;6(12):1327-1329.
55. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVİD-19 associated acute pulmonary embolism: a different phenotype of thrombotic disease? Thromb Res. 2020;193:86-89.
56. Chiumello D, Busana M, Coppola S, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVİD-19 and typical ARDS: a matched cohort study. Intensive Care Med. 2020;46(12): 2187-2196.
57. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVİD-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(3):356- 360.

58. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, et al. COVİD-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. Clin Transl Med. 2020;10(2):e44.
59. 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.
60. 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.
61. Caravita S, Baratto C, Di Marco F, et al. Haemodynamic characteristics of COVİD-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.
62. 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.
63. Lang M, Som A, Mendoza DP, et al. Hypoxaemia related to COVİD- 19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis. 2020;20(12):1365-1366.
64. Reynolds AS, Lee AG, Renz J, et al. Pulmonary vascular dilatation detected by automated transcranial Doppler in COVİD-19 pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(7):1037-1039.
65. Reynolds AS, Lee AG, Renz J, et al. Reply to Cherian et al.: positive bubble study in severe COVİD-19 indicates the development of anatomical intrapulmonary shunts in response to microvascular occlusion. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(2):265-266.
66. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: the pulmonary vascular enigmas of liver disease. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020;15(suppl 1):S13-S24.
67. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, et al. Acute cor pulmonale in critically

ill patients with COVİD-19. N Engl J Med. 2020;382(21):e70.
68. Herrmann J, Mori V, Bates JHT, Suki B. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVİD-19 hypoxemia. Nat Commun. 2020;11(1):4883.
69. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. Med Clin North Am. 2019 May;103(3):549-564.
70. 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.
71. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000;83(3):416-420.
72. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, et al. Wells score to predict pulmonary embolism in patients with coronavirus disease 2019. Am J Med. 2021;134(5):688-690.
73. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 2014;311 (11):1117-1124.
74. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Northwell COVİD-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVİD-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVİD-19. Kidney Int. 2020;98(1):209-218.
75. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC 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.
76. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. 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.
77. Rentsch CT, Beckman J, Tomlinson L, et al. 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.

78. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVİD-19. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1859-1865.
79. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2020;158(3):1143- 1163.
80. Sadeghipour P,Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVİD-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(16): 1620-1630.
81. Goligher EC, Bradbury CA, McVery BJ. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with COVİD-19—preliminary report. medRxiv. 2021. https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749.
82. National Institutes of Health. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVİD- 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-COVİD-19-patients. Accessed February 26, 2022.
83. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVİD-19 infection. J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):533-546.
84. Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. Chest. 2016;150(2):384-393.
85. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVİD-19 associated acute respiratory distress syndrome

(ARDS): a case series. J Thromb Haemost. 2020;18(7): 1752-1755.

86. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVİD-19. Radiology. 2020 Dec;297(3):E335-E338.
87. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, et al. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e14–e17. doi: 10.1093/ cid/ciq125
88. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
89. Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, et al. Cov-IT Network. Pulmonary embolism in COVİD-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. Thromb Res. 2021 Feb;198:34-39.
90. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVİD-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. Radiology. 2020 Sep;296(3):E189-E191.
91. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVİD-19 pneumonia. Eur Respir J. 2020 Jul 30;56(1):2001365.
92. Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2017 Jul;30(7):714-723.e4.
93. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res. 2019 Sep;181:77-83.
94. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19). JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):811-818.
95. Kho J, Ioannou A, Van den Abbeele K, Mandal AKJ, Missouris CG. Pulmonary embolism in COVİD-19: Clinical characteristics and cardiac implications. Am J Emerg Med. 2020 Oct;38(10):2142-2146.
96. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Lille ICU Haemostasis COVİD-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVİD-19: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020 Jul 14;142(2):184-186.
97. Poor HD,Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVİD-19.

CHEST 2021;160(4):1471-1480

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTIV-4A: Accelerating COVİD-19 Therapeutic Interventions and Vaccines-4A
aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS: akut respiratuar distress sendromu
ATTACC: Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVİD-19
BTPA: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiogram
CRP: C-reaktif protein
DVT: derin ven trombozu
FIO2: solunan havadaki oksijen oranı
Kb: kilobaz
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
PA/AO: pulmoner arter çapının aorta çapına oranı
PAOS: pulmoner arter obstrüksiyon skoru
PaO2: parsiyel oksijen basıncı
PE: pulmoner emboli
PT INR: protrombin zamanı-uluslararası normalleştirilmiş oranPVR:
pulmoner vasküler direnci
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
REMAP-CAP: A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia
RV: sağ ventrikül
RV/LV: sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı
WBC: beyaz küre sayısı
VTE: venöz tromboembolizm
V/Q: ventilasyon-perfüzyon
YBÜ: yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1	(Hastaların demografik verileri)	23
Tablo 2	(Hastalardaki vital bulgularının dağılımı)	23
Tablo 3	(Hastalardaki ek hastalıkların dağılımı)	24
Tablo 4	(Pulmoner arter ve kalbe ait ölçümlerin dağılımı)	25
Tablo 5	(Laboratuvar parametrelerinin dağılımı)	26
Tablo 6	(Hastaların klinik seyirlerine ait veriler)	27