



OPEN ACCESS

# COVID-19 Akut Dönem Sonrasında Pulmoner Emboli Saptanan İki Olgu

## Two Cases Detected with Pulmonary Embolism After COVID-19 Acute Period

Melike Yüksel Yavuz, Aysu Ayrancı, İbrahim Onur Alıcı, Ahmet Emin Erbaycu

İzmir Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atıf:** Yüksel Yavuz M, Ayrancı A, Alıcı İO, Erbaycu AE. Two Cases Detected with Pulmonary Embolism After COVID-19 Acute Period. J Tepecik Educ Res Hosp 2023;33(1):150-4

### Öz

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi tüm hızıyla devam ederken, uzun dönem etkileri de zamanla göze çarpmaktadır. Pulmoner emboli (PE) insidansı, hastanede yatan olgularda yaklaşık %2,6-8,9 arasında iken, standart profilaktik antikoagülasyona rağmen yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastaların ise üçte birinde görülmüştür. Her ne kadar akut dönemde trombotik etkileri bilinmekte buna yönelik profilaktik ve tedavi yaklaşımları uygulansa da trombotik sürecin etkilerinin ne kadar bir zamana kadar ve kimlerde devam edeceği ile ilgili çalışmalara olan ihtiyacımız devam etmektedir. Literatürde olgu serileri şeklinde COVID-19 geçirdikten aylar sonra görülen PE olguları bildirilmiştir. Biz de COVID-19 tanısından biri on altı gün ve bir diğeri üç ay sonra PE geçiren ve ek risk faktörü bulunmayan iki olgumuzu literatür eşliğinde tartışarak sunmayı planladık.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, pulmoner emboli, uzun dönem

### Abstract

While the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic is in full swing, its long-term effects are also noticeable over time. While the incidence of pulmonary embolism (PE) in hospitalized patients was approximately 2.6-8.9%, it was observed in one-third of patients hospitalized in the intensive care unit despite standard prophylactic anticoagulation. Although the thrombotic effects are known in the acute period and prophylactic and treatment approaches are used for this, we still need studies on how long and in whom the effects of the thrombotic process will continue. Cases of PE seen months after COVID-19 have been reported as case series in the literature. We also planned to present two patients who had PE after a diagnosis of COVID-19, one after sixteen days and the other three months later, and who had no additional risk factors, by discussing the literature.

**Keywords:** COVID-19, pulmonary embolism, long term

### Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü tarafından ülkemizde de ilk olgunun görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020'de pandemi olarak

ilan edilmiştir<sup>(1)</sup>. İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü rehberine göre tanıdan sonraki 12 haftalık dönem post-COVID-19 dönemi olarak adlandırılmaktadır<sup>(2)</sup>. SARS-CoV-2'nin akut enfeksiyon sırasında endotel hasarına neden olduğu bilinmektedir. Pulmoner emboli (PE) insidansı, hastanede yatan olgularda yaklaşık %2,6-8,9 arasında



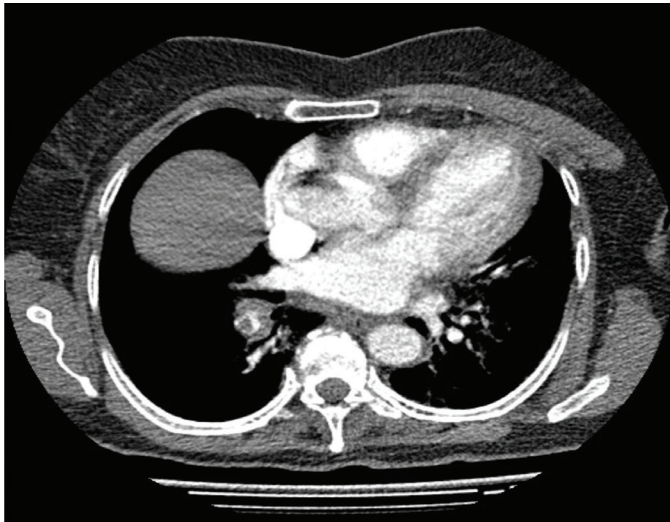
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Melike Yüksel Yavuz, İzmir Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
**Tel.:** +90 507 264 14 24 **E-posta:** yukselmelike@windowslive.com  
**ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1674-2677

**Geliş tarihi/Received:** 27.03.2021  
**Kabul tarihi/Accepted:** 09.09.2021

iken, standart profilaktik antikoagülasyona rağmen yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatmakta olan hastaların ise üçte birinde görülmüştür<sup>(3)</sup>. Yine 8.271 COVID-19 olgusunu içeren bir sistematik derleme ve meta-analizde, genel venöz tromboemboli insidansı %21, YBÜ olguları arasında %31 olarak belirtilmiştir<sup>(4)</sup>. Bu oranlar COVID-19'un akut dönemindeki trombotik yükün ciddiyetini göstermektedir. Post-COVID-19 döneminde ise trombotik sürecin nasıl ilerlediği ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. COVID-19 tanısından biri on altı gün ve bir diğeri üç ay sonra PE geçiren ve ek risk faktörü bulunmayan iki olgumuzu literatür eşliğinde tartışarak sunmayı planladık.

### Olgu Sunumu

İlk olgumuz 62 yaşında kadın olgu, batıcı vasıfta göğüs ağrısı ve halsizlik ile başvurusunda klinik orta olasılık ve D-dimer yüksekliği sebebi ile çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografide sağ pulmoner arterin alt lobuna giden dalında segmenter düzeyde PE ile uyumlu dolun defekti saptandı (Şekil 1). Olgunun diabetes mellitus dışında ek hastalığı ve sigara öyküsü yoktu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde risk faktörü saptanmadı. On altı gün önce pnömoninin eşlik etmediği COVID-19 tanısı alan olgunun endikasyonu olmadığı için profilaktik antikoagülan tedavi almadığı öğrenildi. Düşük risk grubunda olan olgumuz beş günlük hastane yatışının ardından warfarin tedavisi ile taburcu edildi. İkinci olgumuz, 41 yaşında erkek olgu sağ yan ağrısı, çarpıntı hissi ile başvurdu. Kronik hastalık tariflemeyen olgu, ağır sigara içicisi idi. Yaklaşık 3 ay önce COVID-19 geçirme öyküsü mevcuttu.

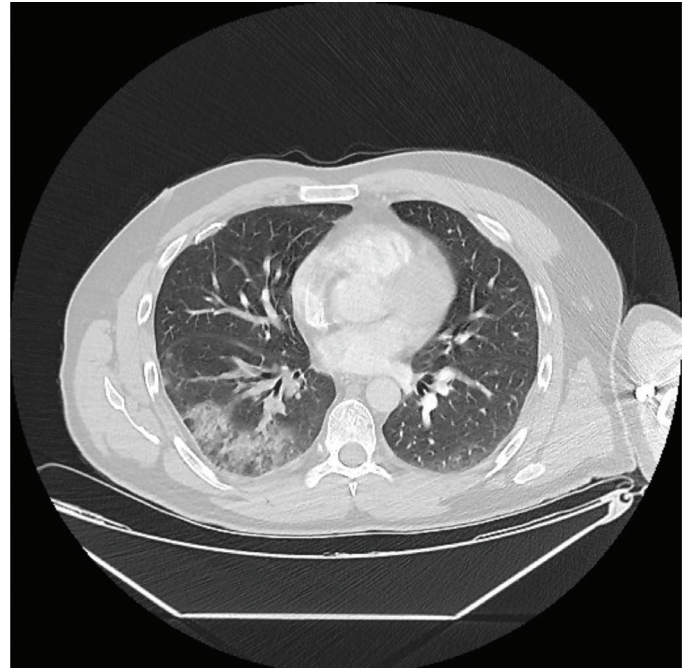


**Şekil 1.** Sağ akciğer alt loba giden segmenter ve subsegmenter pulmoner arter dallarında tromboemboli ile uyumlu lümen içi dolun defekti

Yapılan tetkiklerde D-dimer yüksekliği olan ve klinik risk skoru orta olasılık olarak tespit edilen olgudan toraks BT anjiyografi istendi. Görüntülemelerde sağ ana pulmoner arterde tama yakın ve sol pulmoner arter inen dalında segmenter ve subsegmenter emboli ile uyumlu dolun defektleri saptandı (Şekil 2). Sağ akciğer üst ve alt lobda infarkt alanı ile uyumlu buzlu cam alanları ve yer yer enfiltrasyon mevcuttu (Şekil 3). Anamnez derinleştirildiğinde kendisinde ve aile öyküsünde belirgin risk faktörü yoktu. Güncel SARS-CoV-2 polimeraz

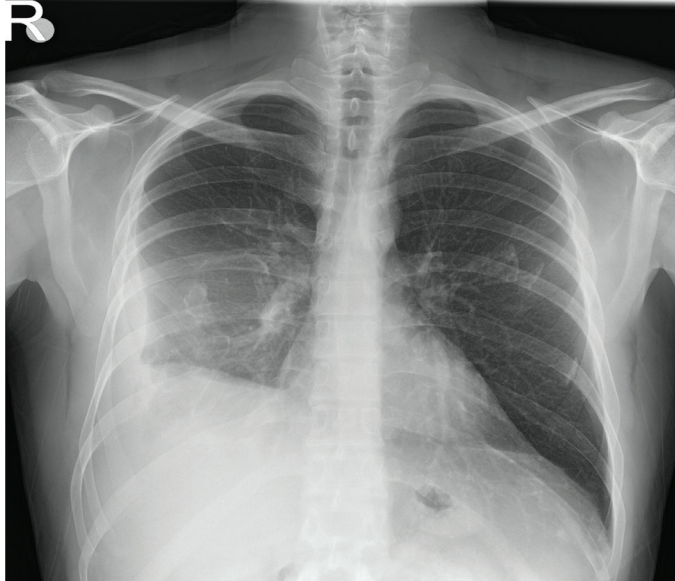


**Şekil 2.** Sağ ve sol pulmoner arter segmenter emboli ile uyumlu dolun defektleri izlenmektedir



**Şekil 3.** Sağ akciğer alt lop lateral ve posterior segmentlerde parankimal buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon alanları izlenmektedir

zincir reaksiyonu sonucu negatif saptandı. Kardiyak biyobelirteçleri olağan olan olgumuzun ekokardiyografi bakısında sağ kalp yapıları olağandı. Olgunun taşikardisi ve parenteral analjezi gerektirecek ağrısı mevcuttu. Fraksiyone olmayan heparin ve 3. kuşak sefalosporin başlandı, analjezik tedavisi düzenlendi. Monitorizasyon amaçlı YBÜ'de takip edildi. Yatışının ikinci gününde hemoptizisi olan olgunun hemogram, aktif parsiyel tromboplastin zamanı ve uluslararası normleştirilmiş oran kontrolü olağandı. Kontrol akciğer grafilerinde enfarkt alanı ile uyumlu zonlarda pnömonide artış ve hafif düzeyde plevral efüzyon mevcuttu (Şekil 4). Akut faz reaktanlarında tedrici artış gözlemlendi. Bilateral alt ekstremite venöz Doppler ultrasonografide derin ven trombüsü lehine bulgu yoktu. Klinik stabilleşmenin ardından servis izlemine alınan olguda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisine geçildi. Olgunun hemoptizisinin yoğun olarak devam etmesi üzerine MR anjiyografi (Şekil 5) çekildi. ANA, ANCA, antikardiyolipin profili negatif saptandı. Yapılan fiberoptik bronkoskopiye sağ üst lob girişinde kanama artıkları mevcuttu. Endobronşiyal lezyon saptanmadı. Aktif kanama gözlenmedi. Takip eden günlerde akut faz reaktanları gerileyen, hemoptizisi olmayan olgunun rivaroksaban tedavisi ile taburculuğu yapıldı. Olgumuzun COVID-19 tanısı sırasında D-dimer dahil tüm prognostik laboratuvar belirteçleri olağandı. Favipravir tedavisi almıştı. DMAH kullanımı, endikasyonu olmadığı için yoktu. Rutin tetkikler ve anamnez ile risk faktörü

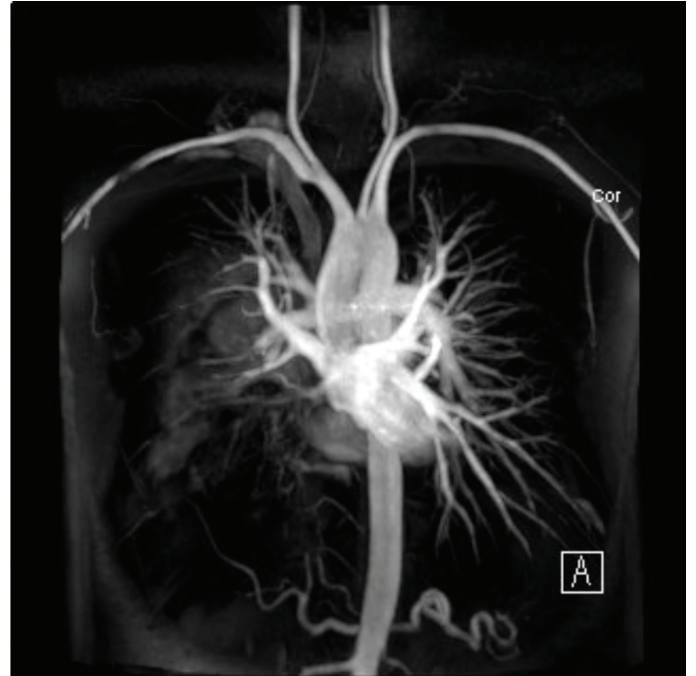


**Şekil 4.** Sağ akciğerde hiler seviye altında kalan plevral sıvı ve komşuluğunda ateletaziye ait olabilecek opasite değişiklikleri izlenmektedir

saptanmayan olgumuzda, provoke edici faktör olarak vaskülitik ve trombofilik etkileri ile de oldukça dikkat çeken SARS-CoV-2 risk faktörü olarak düşünüldü. Elli yaşından genç olan olgumuzun yönlendirdiğimiz trombofilik genetik analizinde faktör XIII V34L, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot mutasyonları saptandı. Post-COVID-19, subakut dönem ve uzamış dönemde gelişen PE'si olan iki olgumuzu COVID-19 ve koagülopatinin geç etkilerine dikkat çekebilme amacını ile sunduk. Hastalardan sözlü bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Tartışma

Tedavi gerektiren enfeksiyonlarda venöz tromboembolizm riskinin arttığı bilinmektedir<sup>(5)</sup>. COVID-19 olgularında hipoksi ve aşırı inflamasyon beraberinde sıklıkla koagülopatiyeye bağlı trombotik olaylar gelişir. SARS-CoV-2, virüsün endotel hücrelerin anjiyotensin-2 reseptörüne bağlanması ve viral replikasyon tarafından tetiklenen endotel hasarı ile birleşen artmış sistemik inflamasyon protrombotik endotel disfonksiyonuna yol açar. Trombosit aktivasyonu, immobilizasyon, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter kullanımı, COVID-19'da protrombotik duruma katkıda bulunan diğer faktörlerdir<sup>(6)</sup>. Yine olguların çoğunda görülen



**Şekil 5.** MR anjiyografide; bilateral pulmoner emboli, sağ akciğerde plevral sıvı ve komşuluğunda pasif ateletazi ve enfarkt sahaları dışında ek bulgu saptanmadı

MR: Manyetik rezonans



ve tipik bir bulgu olarak kabul edilen parankimdeki vasküler yapılar da genişleme de endotel disfonksiyonunun sonucudur. Uzamış COVID-19 döneminde (4 hafta sonrasındaki dönem) PE saptanmış olgular mevcuttur. Brezilya'dan bir olgu serisinde, belirgin bir klinik iyileşmeden sonra semptomların başlangıcından sonraki üçüncü ve dördüncü hafta arasında PE geliştiren beş hafif COVID-19 olgusu sunuldu. Bu seride dört olguda lupus antikoagülanı saptandı. Ancak bu test yapılırken rivaroksaban alıyorlardı. Rivaroksaban kullanımı lupus antikoagülan için yanlış pozitif sonuçlara neden olabildiğini de vurgulanmıştır<sup>(7)</sup>. Ve muhtemelen antifosfolipid antikoları, viral enfeksiyonlardan bazı eksojen antijenler tarafından indüklenen otoimmün olmayan çapraz reaktif antikolar olabilir. Bu antikolar, endotel hücre zarı fosfolipitlerini hedefleyebilir ve endotel aktivasyonunu ve işlev bozukluğunu teşvik ederek prokoagülan duruma katkıda bulunabilir<sup>(8)</sup>. Bizim ikinci olgumuzda faktör XIII V34L, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot mutasyonları saptandı. Normalde bu heterojen mutasyonların klinik önemi pek olmasa da COVID-19 geçiren bir olguda anlam kazanıp kazanmadığı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. İlk olgumuzda endikasyonu olmadığı için trombofil taraması göndermemiştik. Küçük bir olgu serisinde ise serokonversiyondan ortalama 78 gün sonra hafif COVID-19 sentinel bir trombotik olay (koroner arter, aorta, pulmoner arter, karotis arter) ile başvuran olgular sunuldu. Ortanca yaşları bizim ikinci olgumuzda olduğu gibi genç yaştı ve 38,5 yıl olarak bulundu. Yazarlar, iyileşme dönemindeki olgular için, enfeksiyonun ciddiyetine ve komorbiditelerin yokluğuna bakılmaksızın, klinisyenlerin post-enfektif trombotik durumlar için tetikte olması gerektiğini vurgulamıştır<sup>(9)</sup>. İki olgumuzun da COVID-19 tanısı sırasında hiçbir ağırlaştırıcı faktörü bulunmamakla beraber pnömoni bulgusu da yoktu. Ağır pnömoni geçiren olgu ise tanıdan sonraki 4. haftada masif PE tanısı almıştı. Yazarlar bu olgu bazında ağır pnömoni geçiren olgularda genişletilmiş tromboprofilaksinin hastaneye yatışın ötesinde potansiyel faydaları olabileceği vurgulamaktadır<sup>(10)</sup>. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı (S.B) rehberine göre, D-dimeri 2 katından daha çok yükselen olgular, venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve en az 45 gün antikoagülan profilaksisi önerilmiştir. Buna rağmen Vadukul ve ark.<sup>(11)</sup> hastaneden taburcu olduktan bir hafta sonra şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile başvuran bir olguda, hastanede yatış sırasında iki hafta antitrombotik profilaksi uygulanmasına rağmen masif PE oluştuğunu bildirmişlerdir. Amerika'dan sunulan 47 yaşındaki bir kadında COVID-19 geçirdikten yaklaşık 7 ay sonra ek risk faktörü olmadan PE saptanmış,

COVID-19'un Virchow triadının üç bileşenini de doğrudan etkilemesinden kaynaklanan trombotik sürecin aylar sonra bile etkisinin devam edebileceğini vurgulamışlardır<sup>(12)</sup>. Yine COVID-19'dan 5 ay sonra gelişen ve ek risk faktörü saptanmayan 41 yaşındaki erkek olguyu sunan yazarlar, bu riskin ne kadar süreceği ve uzun vadede tromboembolizm için riskli grupların tanımlanması için çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamıştır<sup>(13)</sup>. Profilaktik tedavi süresi ile ilgili de hala bazı soru işaretleri mevcuttur. S.B rehberimizde burada sunulan iki olgu gibi hafif olgular ile ilgili kanıta dayalı bir görüş olmadığından bir profilaksi önerilmemektedir<sup>(14)</sup>. Ve dünyada genel yaklaşım da bu yöndedir<sup>(15)</sup>. PE için yıllık insidansın 100.000'de 39-115 arasında değiştiği bilinmektedir<sup>(16)</sup>. Pandemiye neden olan COVID-19'dan taburcu olan hastaların uzamış dönemde, zaten pandemi dışında bile toplumdaki insidansı yaklaşık 1/1000 olan PE hastalığına yakalanması iki hastalık arasındaki bağlantının basit bir çakışmadan daha fazla olabilir. Post-COVID-19 PE ve/veya trombotik olayların ilişkisi araştırıldıkça ayakta/hafif düzeyde COVID-19 olan olgularda da profilaksi kullanılıp kullanılmayacağı hakkında fikirler oluşacaktır. Bir çalışmada acil servise BT anjiyografi çekimi için ayakta gönderilen 72 hastanın %18'inde PE saptandığı görüldü. PE saptanan ve saptanmayan hastalar arasında, klinik olarak ve akciğer parankim bulguları olarak anlamlı fark saptanmadı<sup>(17)</sup>. Bu veriler de ayakta/hafif olgularda tromboprofilaksi verilmesi gerektiği ile ilgili soru işaretleri oluşturmaktadır. COVID-19'un aylar sonra bile trombotik yükünü devam ettirecek güce sahip olduğunu düşünüyoruz. Bu olgu sunumları, randomize kontrollü çalışmalarla desteklendikçe, ileride maliyet-kar-zarar analizi de göz önünde bulundurularak özellikle hafif COVID-19 olgularında, tanı sırasında örneğin trombofil paneli gibi belirteçlere bakılması planlanabilir ve tromboprofilaksi yönetimi buna göre belirlenebilir ve belki de katastrofik trombotik olaylar engellenebilir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastalardan sözlü bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Y.Y., A.A., İ.O.A., A.E.E., Dizayn: M.Y.Y., A.A., İ.O.A., A.E.E., Veri Toplama veya İşleme: M.Y.Y., A.A., İ.O.A., A.E.E., Literatür Arama: M.Y.Y., A.A., İ.O.A., A.E.E., Yazan: M.Y.Y., A.A., İ.O.A., A.E.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Ankara 2020.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
3. Sakr Y, Giovini M, Leone M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2020;10:124.
4. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* 2020;29:100639.
5. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
7. Vechi HT, Maia LR, Alves MDM. Late acute pulmonary embolism after mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020;62:e63.
8. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost* 2011;105:385-6.
9. Bingwen Eugene F, Thirugnanam U, Karen C, et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID19 patients. *J Tromb Tromboliz* 2021;51:971-7.
10. Vadukul P, Sharma DS, Vincent P. Massive pulmonary embolism following recovery from COVID-19 infection: inflammation, thrombosis and the role of extended thromboprophylaxis. *BMJ Case Rep* 2020;13:e238168.
11. Vadukul P, Sharma DS, Vincent P. Massive pulmonary embolism following recovery from COVID-19 infection: inflammation, thrombosis and the role of extended thromboprophylaxis. *BMJ Case Rep* 2020;13:e238168.
12. Jamil A, Shyam V, Neupane K. Atypical Presentation of Pulmonary Embolism Several Months After COVID-19 Infection. *Cureus* 2021;13:e12863.
13. Taha M, Nguyen P, Sharma A, Taha M, Samavati L. Forty-One-Year-Old Man with Pulmonary Embolism 5 Months After COVID-19. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2021;15:1179548420986659.
14. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. 2020 Ankara.
15. Adam C, Flora P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability>. Literature review current through: 2021.
16. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522-9.
17. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol* 2020;30:6170-7.