

Klinička obilježja bolesnika oboljelih od COVID-19 s plućnom embolijom ili bez nje

Clinical features of COVID-19 hospitalized patients with or without pulmonary embolism

Ante Salečić¹, Luka Komić², Sanda Sardelić³, Dragan Ledina^{4,5}

¹Dom zdravlja Korčula, Korčula, Hrvatska

²Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Split, Hrvatska

³KBC Split, Klinički zavod za mikrobiologiju i parazitologiju, Split, Hrvatska

⁴KBC Split, Klinika za infektologiju, Split, Hrvatska

⁵Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

Sažetak

Cilj: Cilj ovoga istraživanja bio je usporediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike hospitaliziranih COVID-19 bolesnika s plućnom embolijom i bez nje.

Metode: Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje. Nasumičnim odabirom analizirana je medicinska dokumentacija 100 COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u razdoblju od 1.1. do 31.12.2021. godine, 50 bolesnika s plućnom embolijom, te 50 bolesnika bez nje.

Rezultati: Većinu COVID-19 bolesnika činili su muškarci (60%), dok je plućna embolija bila učestalija u žena (57,5%). Medijan dobi bolesnika koji su razvili plućnu emboliju bio je viši u skupini bolesnika s plućnom embolijom, iako bez statistički značajne razlike. Pušenje kao navika bila je češća u osoba s embolijom, iako bez statistički značajne razlike dok su bolesnici bez embolije bili češće cijepljeni protiv COVID-19 u odnosu na one s embolijom, iako bez statistički značajne razlike. U 80% bolesnika bio je prisutan neki od komorbiditeta i to najčešće arterijska hipertenzija (62,5%). Antikoagulacijsku i/ili antiagregacijsku terapiju češće su imali bolesnici u kontrolnoj skupini, ali bez statistički značajne razlike. Leukociti, D-dimeri, trombociti i NT-proBNP bilježili su statistički značajno više vrijednosti u grupi bolesnika s embolijom. Medijan pojave plućne embolije bio je 11 dana od početka simptoma s najčešćim nalazom embolije, utvrđenim CT angiografijom, u segmentalnim ograncima (38%). Mehanička ventilacija češće je korištena u bolesnika s embolijom u kojih je zabilježen i veći broj smrtnih ishoda, iako bez statistički značajne razlike.

Zaključak: Iako su bolesnici s plućnom embolijom bili češće ženskog spola i starije životne dobi, spol i dob nisu se značajno razlikovali među analiziranim skupinama. Bolesnici s plućnom embolijom imali su značajno više vrijednosti D-dimera, leukocita, trombocita i natriuretskog peptida u odnosu na ispitanike koji je nisu razvili. Plućna embolija bila je najčešće lokalizirana u segmentalnim ograncima plućnih arterija. Potreba za mehaničkom ventilacijom, te učestalost smrtnoga ishoda bila je češća u bolesnika s embolijom, ali bez značajne razlike.

Ključne riječi: COVID-19, SARS-CoV-2, plućna embolija

Summary

Aim: This study aimed to compare the demographic, clinical, and laboratory findings of hospitalized COVID-19 patients with and without pulmonary embolism (PE).

Methods: We conducted a retrospective cohort study in which we analyzed medical records of a

hundred randomly selected COVID-19 patients hospitalized from January 1, 2021, until December 31, 2021; half developed pulmonary embolism and half did not, respectively.

Results: Most COVID-19 patients were men (60%), while pulmonary embolism occurred more frequently in female patients (57.5%). The median age of the patients who developed pulmonary embolism was higher in the group of patients with pulmonary embolism, although without a statistically significant difference. Smoking, as a habit, was more common in patients with PE, while patients without PE were more often vaccinated against COVID-19 than those with PE, although without a statistically significant difference. The majority of patients with PE (80%) had some comorbidities, with arterial hypertension being the most common (62.5%). Anticoagulation and/or antiplatelet therapy were more common in the control group, although the difference was not statistically significant. Leukocytes, D-dimers, platelets, and NT-proBNP had statistically significantly higher values in the test group than the controls. A median of 11 days was needed to develop pulmonary embolism, with the most common MSCTA location being the segmental branches (38%). In the group of patients with pulmonary embolism, mechanical ventilation was more commonly needed, and there have been more fatal outcomes, although without a statistically significant difference.

Conclusion: Although patients with pulmonary embolism were more often females and older than the patients without pulmonary embolism, there were no significant differences in sex or age between the analyzed groups. Patients with pulmonary embolism had significantly higher D-dimers, leukocytes, platelets, and NT-proBNP values than patients without pulmonary embolism. The most frequent location of embolism was the segmental branches of pulmonary arteries. The need for mechanical ventilation and the frequency of fatal outcomes were more frequent in patients with embolism but without a significant difference.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pulmonary embolism

Uvod

COVID-19 (od engl. *coronavirus disease 2019*) zarazna je bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Bolest se iznenadno pojavila u prosincu 2019. godine u gradu Wuhan u Kini, te se vrlo brzo proširila u pandemijskim razmjerima. Radi se o betakoronavirusu koji dijeli 79% svoje genomske sekvence s teškim akutnim respiratornim koronavirusom (SARS-CoV, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*), te 50% s bliskoistočnim respiratornim koronavirusom (MERS-CoV, od engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*). Do trenutka pisanja ovoga članka (1.02.2024.) u cijelom svijetu zabilježeno je preko 774 milijuna ljudi zaraženih SARS-CoV-2, od kojih je preminulo preko 7.019.000 ljudi (letalitet <1%).¹

Prema zadnjim dostupnim podacima Vlade Republike Hrvatske i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u Republici Hrvatskoj do 27.10.2023. zabilježeno je ukupno 1.276.216 SARS-CoV-2 pozitivnih stanovnika, te 18.414 preminulih COVID-19 bolesnika, što čini stopu letaliteta od 1,4%.²

U većini slučajeva radi se o blagoj respiratornoj infekciji sa spontanom izlječenjem, dok je manji broj slučajeva obilježen komplikacijama kao što su tromboembolijske i potrebom za hospitalizacijom.³ Navedene komplikacije čine bitan čimbenik koji doprinosi ukupnom morbiditetu i mortalitetu, a

javljuju se u vidu plućne embolije, duboke venske tromboze, ishemijskog moždanog udara, te srčanog udara.⁴

Rizični čimbenici koji su povezani s lošijim ishodom i višim mortalitetom su: dob >75 godina, muški spol, pretilost 2. stupnja, maligna bolest, krvna grupa A i pušenje. Od simptoma, na lošiji ishod upućuje prisutnost mijalgije, dispneje, mučnine, zimice, te produkcija sputuma.⁵

U dijagnostici infekcije SARS-CoV-2 koriste se tri skupine metoda za detekciju: testovi koji koriste amplifikaciju nukleinskih kiselina (NAAT, od engl. *nucleic acid amplification tests*), imunološke metode koje obuhvaćaju serološke i antigenske testove, te slikovne radiološke metode. Zlatni standard prilikom dijagnostike je reakcija polimerazom nakon obrnutog prepisivanja (RT-PCR, od engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*), budući da se radi o RNK-virusu.⁶

Među slikovnim radiološkim metodama najkorištenija je radiografija prsnog koša (RTG) zbog svoje dostupnosti i brzine, ali kada govorimo o osjetljivosti testa onda je računalna tomografija prsišta (CT, od engl. *computed tomography*) na prvom mjestu. Najčešći nalazi na CT-u su zasjenjenje po tipu mliječnog stakla i konsolidacije, obično s multiplim lezijama koje su vidljive već u ranoj fazi blage bolesti i to čak prije pozitivnog RTG nalaza.⁷

U liječenju COVID-19 koriste se brojni modaliteti, te nam istraživanja iz dana u dan donose nove terapijske mogućnosti. Većina slučajeva prezentira se blažom kliničkom slikom, a liječenje

takvih bolesnika je simptomatsko. Kod hospitaliziranih bolesnika s težom kliničkom slikom bolesti visoki je postotak razvoja akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS, od engl. *acute respiratory distress syndrome*) koji zahtijeva oksigenoterapiju, dok u kritičnih bolesnika sve više studija ističe važnost izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO, od engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) uz visoku stopu otpusta bolesnika iz Jedinice intenzivnog liječenja ili bolnice od 50%.⁸⁻¹⁰

Nadalje, postoji niz farmakoterapijskih opcija od kojih se veliki broj njih još istražuje. Jedna od njih su kortikosteroidi za koje je u RECOVERY studiji pokazano da u slučaju potrebe za umjetnom ventilacijom značajno smanjuju stopu smrtnosti.^{11, 12}

Remdesivir je adenozijski nukleotidni analog za kojeg studije nisu pokazale statistički značajnu razliku u smrtnosti i vremenu ozdravljenja dok se kombinacija nirmatrelvira i ritonavira pokazala kao visoko učinkovita u sprječavanju teških oblika bolesti i smanjenju mortaliteta.^{13, 14}

Plućna embolija u COVID-19

Prema metaanalizi Gong i sur. koja obuhvaća 36 studija s ukupno 10 367 hospitaliziranih bolesnika, incidencija plućne embolije u COVID-19 bolesnika bila je 21%. Incidencija je bila veća u bolesnika hospitaliziranih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL), te je iznosila 26%, dok je kod ostalih hospitaliziranih bolesnika iznosila 17%.¹⁵

Među demografskim činiteljima, na incidenciju najviše utječu muški spol i indeks tjelesne mase veći od 30. Dob i ostali komorbiditeti poput hipertenzije, šećerne bolesti, venske tromboembolije i ostalih nisu pokazali statistički značajni utjecaj na incidenciju. Osobe koje su hospitalizirane u JIL-u i osobe koje su mehanički ventilirane također imaju veći rizik za razvoj plućne embolije, kao i osobe koje na CT-u pokazuju parenhimatozne promjene koje zahvaćaju više od 50% pluća. Od laboratorijskih parametara na plućnu emboliju upućuju visoke vrijednosti D-dimera i leukocita.¹⁶

Dijagnoza plućne embolije predstavlja rizik za primjenu mehaničke ventilacije i za prijam u JIL, dok ne utječe značajno na stopu smrtnosti.¹⁷

Patogeneza plućne embolije u bolesti COVID-19 prilično je kompleksna i nedovoljno istražena. Vjeruje se da je rezultat hiperkoagulabilnosti, aktivacije trombocita i endotelne disfunkcije. Kod COVID-19 bolesnika često nalazimo visoke vrijednosti D-dimera i fibrinogena, ali i minimalne promjene u protrombinskom vremenu (PV) i broju trombocita, što je glavna razlika u odnosu na septičku

koagulopatiju i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Kako bi ušao u stanicu, SARS-CoV-2 koristi angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2, od engl. *angiotensin-converting enzyme 2*) kao svoj receptor na površini endotelne stanice. Time ACE2 gubi svoju funkciju, čime dolazi do smanjene inaktivacije angiotenzina II i smanjene pretvorbe u angiotenzin, što u konačnici rezultira vazokonstrikcijom i smanjenom sintezom dušikovog oksida (NO, od engl. *nitric oxide*). Endotelne stanice normalno luče NO koji sprječava adheziju trombocita i leukocita, migraciju upalnih stanica, proliferaciju glatkih mišićnih stanica unutar zida krvne žile, apoptozu i upalu. Infekcija SARS-CoV-2 interferira s nabrojenim fiziološkim funkcijama, što dovodi do formiranja mikrotromba. Također dolazi i do upalnog i virusnog oštećenja glikokaliksa, što, uz visoke vrijednosti upalnih citokina, umanjuje antitrombotsku komponentu endotelne površine.¹⁸

Bolesnici koji se prezentiraju slikom duboke venske tromboze i imaju rizične čimbenike za tromboemboliju (prethodne tromboze, maligne bolesti, hormonska terapija) su oni koje moramo strogo pratiti, pogotovo ako dođe do iznenadnog pogoršanja respiratornog statusa praćenog hipotenzijom i tahikardijom.¹⁹ Od ostalih simptoma najčešće vidamo dispneju i kašalj, a u laboratorijskim nalazima često imamo nisku saturaciju hemoglobina kisikom, visoki C-reaktivni protein (CRP, od engl. *C-reactive protein*) i leukocite.²⁰ U usporedbi s bolesnicima koji su razvili plućnu emboliju bez dijagnoze COVID-19, bolesnici s COVID-19 i embolijom imaju u prosjeku nižu saturaciju hemoglobina kisikom, brži puls, te više vrijednosti CRP-a i leukocita.²¹ Razina natriuretskog peptida (NT-proBNP, od engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) vrlo je često povišena u bolesnika s COVID-19 bolešću, pri čemu većina dispnoičnih bolesnika ima razine iznad 400 pg/mL. Razine ispod 100 pg/mL u COVID-19 bolesnika imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost za zastoj srca.²²

Inicijalni korak pri sumnji na plućnu emboliju je provjera vrijednosti D-dimera. Naime, zbog svoje visoke negativne prediktivne vrijednosti, normalan nalaz gotovo isključuje plućnu emboliju. Vrijednosti D-dimera 1,001-2,5 mg/L pokazuju omjer izgleda za trombotsku komplikaciju od 3,04, a vrijednosti iznad 2,5 mg/L omjer izgleda od 6,79. Zlatni standard u dijagnostici plućne embolije ostaje višeslojna CT angiografija (MSCTA, od engl. *multislice spiral computed tomographic angiography*) plućne arterije. Dilatacija desne klijetke, McConnell znak ili paradoksalno gibanje septuma na ehokardiografiji također nas mogu uputiti na plućnu emboliju, te, u određenim slučajevima, uz tipičnu kliničku sliku,

mogu biti indikacija za uvođenje antikoagulantne terapije, a isto vrijedi i za nalaz duboke venske tromboze na ultrazvuku (UZV) vena donjih ekstremiteta.²³

Konsenzusa oko liječenja plućne embolije u COVID-19 bolesnika nema. Prema algoritmu Adams i sur., kod dijagnoze plućne embolije, ukoliko ne postoje kontraindikacije, odlučujemo se za antikoagulantnu terapiju i to najčešće nefrakcioniranim ili niskomolekularnim heparinom. Ako se radi o masivnoj plućnoj emboliji s opterećenjem desne klijetke i rizikom za njezinu rupturu ili ishemijsku miokarda, preporučuje se perkutana kateterska tromboliza. Kod hemodinamske nestabilnosti, i ako nema kontraindikacija, dolazi u obzir i sistemska trombolitička terapija. Ukoliko bolesnik ipak nije kandidat za takvu terapiju, provodi se otvorena ili perkutana trombektomija.²⁴

Spomenimo još i cijepljenje kao najučinkovitiji način za prevenciju teških oblika COVID-19, pa tako i razvoja tromboembolijskih komplikacija. Metaanaliza Zheng i sur. pokazala je kako je u potpuno cijepljenih osoba učinkovitost cjepiva protiv teških oblika bolesti, hospitalizacije i smrtnog ishoda veća od 89%, a zaštita protiv same infekcije SARS-CoV-2 iznosi preko 83%.²⁵

Cilj rada

Cilj ovoga istraživanja bio je usporediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike hospitaliziranih COVID-19 bolesnika s embolijom pluća i bez nje, te utvrditi postoje li statistički značajne razlike među navedenim skupinama. Dobivena saznanja mogla bi biti korisna u izradi budućih smjernica za prevenciju tromboembolijskih incidenata u SARS-CoV-2 infekciji.

Metode rada

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje bolesnika hospitaliziranih na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split uslijed COVID-19 bolesti u razdoblju od 1.1. do 31.12.2021. godine.

Nasumičnim odabirom dobiven je uzorak od 100 COVID-19 bolesnika u navedenom razdoblju, 50 onih koji su razvili plućnu emboliju (ispitivana skupina), te 50 onih koji je nisu razvili (kontrolna skupina). Pregledom njihove medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o spolu, dobi, navici pušenja, cijepljenju protiv COVID-19,

komorbiditetima, te kroničnoj terapiji od koje smo posebno analizirali prethodno korištenje antikoagulantne i antiagregacijske terapije. Nadalje, prikupili smo i laboratorijske (CRP, broj leukocita, D-dimere, broj trombocita, PV-udjel, NT-proBNP), te radiološke (RTG, MSCTA) nalaze ispitanika.

Prikupljeni podaci obrađeni su u programskim paketima *Microsoft Office* za obradu teksta, te izradu tabličnih prikaza.

Za statističku analizu prikupljenih podataka korišten je statistički program TIBCO® Statistica™ (verzija 12, TIBCO®, Palo Alto, Kalifornija, Sjedinjene Američke Države). Korištene su metode deskriptivne statistike (medijan i interkvartilni raspon (IQR) za prikaz numeričkih varijabli). Kvalitativne varijable prikazane su kao cijeli broj i postotak. Ispitivanje razlike u numeričkim varijablama provedeno je korištenjem Mann-Whitney testa, dok se za usporedbu frekvencija kvalitativnih varijabli koristio hi-kvadrat (χ^2) test. Razina statističke značajnosti u navedenim testovima postavljena je na $P < 0,05$.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split pod brojem 2181-147/01/06/M.S.-22-02, a provedeno je u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije.

Rezultati

Demografska obilježja ispitanika

Među ispitanicima je bilo 60 (60%) muškaraca i 40 (40%) žena. Od 50 ispitanika s embolijom, njih 27 (54%) bili su muškarci, a 23 (46%) žene. Od ukupnog broja muških ispitanika, njih 45% razvilo je plućnu emboliju, dok je kod žena taj postotak iznosio 57,5%. Iako je veći udio žena imao plućnu emboliju, ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u prisutnosti plućne embolije u ovisnosti o spolu ($P = 0,22$).

Medijan dobi bolesnika iznosio je 65 (51-80,75) godina u ispitanika koji nisu razvili plućnu emboliju, te 71 (65,75-81) godina u ispitanika koji su je razvili. Razlika nije bila statistički značajna ($P = 0,11$).

Većina promatranih bolesnika bili su nepušači (90%). Zastupljenost pušača među bolesnicima kod kojih je dijagnosticirana embolija bila je 2,3 puta veća u odnosu na one bez embolije. Rezultati u Tablici 1 pokazuju da ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti pušača ($P = 0,18$).

Tablica 1. Ispitanici prema navici pušenja / **Table 1** Patients according to smoking habit

Pušenje (smoking)	Nije prisutno (not present)		Prisutno (present)		χ^2	P*
	N	%	N	%		
Embolija (embolism)						
Nije prisutna (not present)	47	94,00	3	6,00	1,78	0,18
Prisutna (present)	43	86,00	7	14,00		

* χ^2 test (chi-square test)

Rezultati u Tablici 2 pokazuju da većina ispitanika nije bila cijepljena protiv COVID-19 (90%). Cijepljenje ispitanika bilo je 2,3 puta učestalije među onima u kontrolnoj skupini, u odnosu na promatrane

bolesnike kod kojih je dijagnosticirana embolija, dok ispitivanjem nije utvrđena statistički značajna razlika (P=0,18).

Tablica 2. Ispitanici prema cijepljenju / **Table 2** Patients according to vaccination

Cijepljenje (vaccination)	Nije provedeno (not administered)		Provedeno (administered)		χ^2	P*
	N	%	N	%		
Embolija (embolism)						
Nije prisutna (not present)	43	86,00	7	14,00	1,78	0,18
Prisutna (present)	47	94,00	3	6,00		

* χ^2 test (chi-square test)

Kod obje promatrane skupine po 40 (80%) ispitanika imalo je neki od komorbiditeta, te nije bilo razlike između skupina. Najveći broj ispitanika kod obje promatrane skupine imao je dijagnosticiranu arterijsku hipertenziju (62,5%), dok ispitivanjem nije

utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti hipertenzije među promatranim skupinama (P=0,12). Drugi najčešći komorbiditeti među ispitanicima bili su dijabetes (21,25%), hipotireoza (10%) i hiperlipidemija (8,75%) (Tablica 3).

Tablica 3. Lista prethodnih bolesti među ispitanicima / **Table 3** List of previous diseases among the patients

Embolija (embolism)	NE (not present)		DA (present)	
	N	%	N	%
Prethodna bolest (previous disease)				
Arterijska hipertenzija (arterial hypertension)	28	70,00	22	55,00
Šećerna bolest (diabetes mellitus)	7	17,50	10	25,00
Hipotireoza (hypothyroidism)	4	10,00	4	10,00
Hiperlipidemija (hyperlipidemia)	4	10,00	3	7,50
Prethodna plućna embolija (previous pulmonary embolism)	0	0,00	3	7,50
Benigna hiperplazija prostate (benign prostatic hyperplasia)	3	7,50	1	2,50
Atrijska fibrilacija (atrial fibrillation)	3	7,50	1	2,50
Astma (asthma)	2	5,00	1	2,50
Depresija (depression)	2	5,00	1	2,50
Kronična opstruktivna bolest pluća (chronic obstructive pulmonary disease)	2	5,00	1	2,50
Infarkt miokarda (myocardial infarction)	2	5,00	1	2,50
Multipli mijelom (multiple myeloma)	2	5,00	1	2,50
Kronična bubrežna bolest (chronic kidney disease)	2	5,00	0	0,00
Ishemijska bolest srca (ischemic heart disease)	2	5,00	0	0,00
Azbestoza pluća (asbestosis)	1	2,50	2	5,00
Cerebrovaskularni inzult (cerebrovascular insult)	1	2,50	2	5,00
Gastritis (gastritis)	1	2,50	2	5,00
Glaukom (glaucoma)	1	2,50	2	5,00
Kardiomiopatija (cardiomyopathy)	1	2,50	2	5,00
Totalna endoproteza oba kuka (total endoprosthesis of both hips)	1	2,50	1	2,50
Transplantirani bubreg (transplanted kidney)	1	2,50	1	2,50
Akutni hepatitis B (acute hepatitis B)	1	2,50	0	0,00
Akutni pankreatitis (acute pancreatitis)	1	2,50	0	0,00
Intracerebralno krvarenje (intracerebral haemorrhage)	1	2,50	0	0,00
Kronični bronhitis (chronic bronchitis)	1	2,50	0	0,00

Embolija (embolism)	NE (not present) (N=40)		DA (present) (N=40)	
	N	%	N	%
Prethodna bolest (previous disease)				
Mitralna insuficijencija (<i>mitral insufficiency</i>)	1	2,50	0	0,00
Splenektomija (<i>splenectomy</i>)	1	2,50	0	0,00
Stabilna angina pectoris (<i>stable angina pectoris</i>)	1	2,50	0	0,00
Umjetna mitralna valvula (<i>artificial mitral valve</i>)	1	2,50	0	0,00
Epilepsija (<i>epilepsy</i>)	1	2,50	0	0,00
Giht (<i>gout</i>)	1	2,50	0	0,00
Kronični sinusitis (<i>chronic sinusitis</i>)	1	2,50	0	0,00
Planocelularni karcinom (<i>squamous cell carcinoma</i>)	1	2,50	0	0,00
Subarahnoidalno krvarenje (<i>subarachnoid hemorrhage</i>)	1	2,50	0	0,00
Neuralgija trigeminusa (<i>trigeminal neuralgia</i>)	0	0,00	1	2,50
Artroza kuka (<i>coxarthrosis</i>)	0	0,00	1	2,50
Psorijaza (<i>psoriasis</i>)	0	0,00	1	2,50
Blok lijeve grane (<i>left bundle branch block</i>)	0	0,00	1	2,50
Kronična disekcija torakalne aorte (<i>chronic thoracic aortic dissection</i>)	0	0,00	1	2,50
Alergijski rinitis (<i>allergic rhinitis</i>)	0	0,00	1	2,50
Gastroezofagealna refluksna bolest (<i>gastroesophageal reflux disease</i>)	0	0,00	1	2,50
Tranzitorna ishemijska ataka (<i>transient ischemic attack</i>)	0	0,00	1	2,50

Kroničnu terapiju uzimalo je 73% bolesnika i to njih 35 (70%) u ispitnoj, te 38 (76%) u kontrolnoj skupini, a ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ($P=0,49$). Rezultati u tablici 4 pokazuju da je kod obje promatrane skupine

najčešća kronična terapija bila antihipertenzivna s prevalencijom od 73,97%, dok uspoređivanjem obiju skupina nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ($P=0,579$).

Tablica 4. Lijekovi ispitanika prema skupinama / **Table 4** Patients' medicine according to groups

Embolija (embolism)	NE (not present) (N=38)		DA (present) (N=35)	
	N	%	N	%
Kronična terapija (chronic therapy)				
Antihipertenzivi (<i>antihypertensives</i>)	29	76,32	25	71,43
Antiagregacijska terapija (<i>antiplatelet therapy</i>)	9	23,68	5	14,29
Antidijetici (<i>antidiabetics</i>)	7	18,42	8	22,86
Antilipemici (<i>antilipemics</i>)	6	15,79	8	22,86
Inhibitori protonске pumpe (<i>proton pump inhibitors</i>)	6	15,79	6	17,14
Levotiroksin (<i>levothyroxine</i>)	4	10,53	5	14,29
Antikoagulacijska terapija (<i>anticoagulant therapy</i>)	3	7,89	2	5,71
Terapija za BHP (<i>therapy for BHP</i>)	3	7,89	0	0,00
Vitamin D (<i>vitamin D</i>)	2	5,26	2	5,71
Terapija za giht (<i>therapy for gout</i>)	2	5,26	2	5,71
Kortikosteroidi (<i>corticosteroids</i>)	2	5,26	1	2,86
Antidepresivi (<i>antidepressants</i>)	2	5,26	1	2,86
Terapija za astmu/KOPB (<i>asthma/COPD therapy</i>)	1	2,63	2	5,71
Željezo (<i>iron therapy</i>)	1	2,63	1	2,86
Kapi za glaukom (<i>eye drops for glaucoma</i>)	1	2,63	1	2,86
Citostatici (<i>cytostatics</i>)	1	2,63	1	2,86
Antipsihotici (<i>antipsychotics</i>)	1	2,63	1	2,86
Oralni hormonski kontraceptivi (<i>oral hormonal contraceptives</i>)	1	2,63	0	0,00
Antiepileptici (<i>antiepileptics</i>)	1	2,63	0	0,00
Nitrati (<i>nitrates</i>)	1	2,63	0	0,00
Antihistaminici (<i>antihistamines</i>)	0	0,00	2	5,71

*BHP – benigna hiperplazija prostate (*benign prostatic hyperplasia*); KOPB (COPD) – kronična opstruktivna plućna bolest (*chronic obstructive pulmonary disease*)

Rezultati u tablici 5 pokazuju da je među bolesnicima kod kojih nije dijagnosticirana plućna embolija učestalije primijenjena antikoagulacijska/antiagregacijska terapija u odnosu na bolesnike kod kojih je dijagnosticirana embolija, dok ispitivanjem

nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ($P=0,29$). Kao antiagregacijsku terapiju većina bolesnika koristila je acetilsalicilnu kiselinu, dok se kod antikoagulacijske terapije radilo o varfarinu ili novim oralnim antikoagulansima (NOAK).

Tablica 5. Ispitanici prema terapiji (antikoagulacijska/antiagregacijska) / **Table 5** Patients according to therapy (anticoagulant/antiplatelet therapy)

Antikoagulacijska/antiagregacijska terapija (anticoagulant/antiplatelet therapy)	Korištena (used)		Nije korištena (not used)		χ^2	P*
	N	%	N	%		
Embolicija (embolism)						
Nije prisutna (not present)	11	22,00	39	78,00	1,08	0,29
Prisutna (present)	7	14,00	43	86,00		

* χ^2 test (chi-square test)

Laboratorijska obilježja ispitanika

Medijan CRP-a bio je za 22,25 mg/L veći među bolesnicima u kojih je dijagnosticirana plućna embolija u odnosu na one kod kojih plućna embolija nije dijagnosticirana (97 prema 74,75 mg/L), bez statistički značajne razlike ($P=0,80$).

Medijan broja leukocita bio je za $5,15 \times 10^9/L$ veći u bolesnika u kojih je dijagnosticirana plućna embolija u odnosu na one u kontrolnoj skupini ($12,35 \times 10^9/L$ prema $7,2 \times 10^9/L$), što je bilo statistički značajno ($p<0,01$).

Vrijednost medijana D-dimera bila je za 19,53 mg/L veća kod bolesnika kod kojih je dijagnosticirana plućna embolija u odnosu na one kod kojih plućna embolija nije dijagnosticirana (20,56

prema 1,03 mg/L), što se također pokazalo statistički značajnim ($P<0,01$).

Broj trombocita također se značajno razlikovao u dvije analizirane skupine. U bolesnika bez embolije medijan je bio $207,5 \times 10^9/L$, dok je u bolesnika s embolijom bio značajno veći - $301,5 \times 10^9/L$ ($P<0,01$).

Medijan PV udjela u bolesnika u kojih nije dijagnosticirana embolija bio je za 0,21 veći u odnosu na bolesnike u kojih je dijagnosticirana plućna embolija, što nije bilo na razini statističke značajnosti ($P>0,05$).

Medijan razine NT-proBNP bio je značajno veći (926 pg/mL) u bolesnika u kojih je dijagnosticirana plućna embolija u odnosu na one u kojih plućna embolija nije dijagnosticirana (353 pg/mL), a razlika se pokazala i statistički značajnom ($P<0,01$) (Tablica 6).

Tablica 6. Laboratorijske vrijednosti ispitanika / **Table 6** Patients' laboratory values

Embolija (<i>embolism</i>)	NE (<i>not present</i>) (N=50)	DA (<i>present</i>) (N=50)	z	P*
	M	M		
CRP (mg/L)	74,75	97	0,25	0,802
LEUKOCITI (<i>leukocytes</i>) (10 ⁹ /L)	7,2	12,35	3,82	0,0001
D-DIMERI (<i>D-dimer</i>) (mg/L)	1,03	20,56	3,35	0,0007
TROMBOCITI (<i>thrombocytes</i>) (10 ⁹ /L)	207,5	301,5	3,26	0,001
PV-udjel (<i>prothrombin time percentage</i>)	1,26	1,05	1,06	0,289
NT-proBNP (pg/mL)	353	926	3,07	0,002

*Mann-Whitney test

Radiološke karakteristike

Rezultati u tablici 7 pokazuju najčešće nalaze na RTG-u pluća. Inhomogena infiltrativna zasjenjenja bila su najčešći nalaz s prevalencijom od 54% kod osoba koje su razvile plućnu emboliju, odnosno 66% kod osoba koje je nisu razvile. Intersticijski infiltrati

s retikularnim crtežom slijede s prevalencijom od 22%, odnosno 14% u osoba koje jesu, odnosno nisu razvile plućnu emboliju. Dvadeset posto bolesnika s plućnom embolijom nije imalo nikakvih infiltrativnih i zastojskih promjena, dok je taj postotak u osoba bez embolije bio 14%.

Plućna embolija zabilježena je na nalazu MSCTA, te su tablično uneseni podaci najproksimalnijeg

tromba u plućnom stablu. Najčešća lokalizacija embolije bila je na području segmentalnih ogranaka s incidencijom od 38%. Slijedi je zahvaćenost lobarnih ogranaka u 32% slučajeva. Najproksimalniju emboliju unutar stabla plućne arterije i glavnih

plućnih arterija razvilo je 28% bolesnika, dok su subsegmentalni ogranci bili zahvaćeni u 2% slučajeva (Tablica 8).

Medijan dana od početka simptoma do nastupa plućne embolije iznosio je 11 (10-14).

Tablica 7. Nalazi RTG pluća / **Table 7** Chest X-ray findings

Embolija (embolism)	DA (present)		NE (not present)	
RTG PLUĆA (chest X-ray)	N	%	N	%
Inhomogena infiltrativna zasjenjenja (inhomogeneous infiltrative shadows)	27	54,00	33	66,00
Intersticijski infiltrati (interstitial infiltrates)	11	22,00	7	14,00
Bez infiltrativnih i zastojnih promjena (without infiltrative and stagnant changes)	10	20,00	7	14,00
Grublji plućni crtež (coarse lung markings)	1	2,00	0	0,00
Kondenzirani areali plućnog parenhima (condensed areas of lung parenchyma)	1	2,00	0	0,00
Pleuralni izljev (pleural effusion)	0	0,00	2	4,00
Pleuralni plakovi (pleural plaques)	0	0,00	1	2,00

Tablica 8. Nalaz MSCTA u bolesnika s plućnom embolijom / **Table 8** MSCTA finding in patients with pulmonary embolism

MSCTA – lokalizacija najproksimalnijeg tromba (MSCTA - localization of the most proximal thrombus)	N	%
Segmentalni ogranci (segmental branches)	19	38,00
Lobarni ogranci (lobar branches)	16	32,00
Stablo plućne arterije s glavnim plućnim arterijama (pulmonary trunk with main pulmonary arteries)	14	28,00
Subsegmentalni ogranci (subsegmental branches)	1	2,00

*MSCTA - od engl. multislice spiral computed tomographic angiography

Ishodi

Mehanička ventilacija bila je 1,67 puta učestalije korištena u bolesnika u kojih je dijagnosticirana plućna embolija u odnosu na one u kontrolnoj skupini, a ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ($P=0,27$) (Tablica 9). U

obje promatrane skupine (ispitivana i kontrolna) veći broj ispitanika imao je pozitivan ishod liječenja (89%). Ipak, smrtni ishod zabilježen je u 11 bolesnika, te je bio 1,75 puta učestaliji među bolesnicima u kojih je dijagnosticirana plućna embolija u odnosu na one iz kontrolne skupine, bez statistički značajne razlike (Tablica 10).

Tablica 9. Ispitanici prema mehaničkoj ventilaciji / **Table 9** Patients according to mechanical ventilation

Mehanička ventilacija (mechanical ventilation)	Korištena (used)		Nije korištena (not used)		χ^2	P*
Embolija (embolism)	N	%	N	%		
Nije prisutna (not present)	44	88,00	6	12,00	1,19	0,275
Prisutna (present)	40	80,00	10	20,00		

* χ^2 test (chi-square test)

Tablica 10. Ispitanici prema ishodu liječenja / **Table 10** Patients according to treatment outcome

Smrtni ishod (fatal outcome)	Nije prisutna (not present)		Prisutna (present)		χ^2	P*
Embolija (embolism)	N	%	N	%		
Nije prisutna (not present)	46	90,00	4	8,00	0,92	0,338
Prisutna (present)	43	86,00	7	14,00		

* χ^2 test (chi-square test)

Rasprava

U našem istraživanju žene su češće razvile plućnu emboliju u sklopu COVID-19, dok nešto starija životna dob nije bila značajan činitelj za razvoj plućne embolije. Metaanaliza Gomez i sur. koja je obuhvatila gotovo 6000 bolesnika, za razliku od našeg istraživanja, pokazala je veći rizik embolije u pripadnika muškog spola s omjerom izgleda od 1,59, dok starija dob također nije predstavljala statistički značajan rizični čimbenik za plućnu emboliju.¹⁷

Većinu ispitanika u našoj studiji činili su nepušači. Promatrajući samo pušače, njihova zastupljenost među bolesnicima s plućnom embolijom bila je oko dva puta veća nego u onih bez embolije, iako bez statističke značajnosti. Studija Riyahi i sur. koja je obuhvatila 413 COVID-19 bolesnika također prikazuje pušenje kao rizični čimbenik za emboliju.²⁶

Procijepljenost ispitivane populacije iznosila je svega 10%. Cijepljenih ispitanika bilo je dva puta više u kontrolnoj nego u ispitivanoj skupini. Istraživanje Law i sur. prikazuje incidenciju plućne embolije u cijepljenih i necijepljenih kroz tri različite virusne varijante. Relativni rizik za plućnu emboliju u COVID-19 bolesnika iznosio je 3,89 za necijepljene kod Omicron varijante, dok je taj rizik kod Delta varijante bio 3,2.²⁷

Rezultati su pokazali kako je 80% ispitanika imalo neki od komorbiditeta, te nije bilo statistički značajne razlike između skupina. Najčešće prisutne bolesti bile su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hipotireoza i hiperlipidemija. Studija Budimir Mršić i sur. promatrala je rizične čimbenike za emboliju u COVID-19 i definirala sljedeće komorbiditete kao najučestalije u bolesnika s plućnom embolijom: arterijsku hipertenziju (43,58%), diabetes mellitus (14,10%) i prisutnost karcinoma (12,82%). Većina ispitanika imala je prisutan barem jedan komorbiditet (82,06%).²⁸

Nadalje, ustanovljeno je da je 73% bolesnika uzimalo neki oblik kronične terapije. Među najčešće korištenim lijekovima kod osoba s razvijenom plućnom embolijom nalazili su se antihipertenzivi (71,43%), antidijabetici (22,86%) i antilipemici (22,86%). Osamnaest posto COVID-19 bolesnika uzimalo je antiagregacijsku i/ili antikoagulacijsku terapiju, s tim da je 1,57 puta bila češće korištena u kontrolnoj grupi koja nije razvila plućnu emboliju. Iako rezultat nije statistički značajan, u praksi često nailazimo na profilaktičko davanje antikoagulansa COVID-19 bolesnicima. U metaanalizi Kamel i sur. dokazano je da terapijske, ali i profilaktičke doze antikoagulansa smanjuju mortalitet u osoba s bolešću COVID-19 i rizikom za plućnu emboliju. Kronična

antikoagulantna terapija nije se pokazala statistički značajnom u smanjenju mortaliteta, ali ima tendenciju smanjenja incidencije plućne embolije u COVID-19 bolesnika.²⁹ Promatrajući laboratorijske nalaze pokazali smo da su sljedeći parametri u bolesnika s plućnom embolijom bili statistički značajno različiti u odnosu na kontrolnu skupinu: veći broj leukocita, viša koncentracija D-dimera, veći broj trombocita, te viša koncentracija NT-proBNP-a. Metaanaliza Wu i sur. također pokazuje više vrijednosti leukocita, te D-dimera u osoba s embolijom u sklopu COVID-19, kao i više vrijednosti APTV-a i fibrinogena, što odgovara općem upalnom zbivanju, ali i prokoagulantnom stanju.³⁰ Razina NT-proBNP-a odražava stupanj miokardijalne ozljede pod utjecajem SARS-CoV-2 infekcije, te stupanj hemodinamskog stresa miokarda, te stoga ima bitnu ulogu u dijagnozi i liječenju srčanog zatajenja. Dakle, više vrijednosti NT-proBNP-a povezane su s težom kliničkom slikom i većim mortalitetom. U studiji Caro-Codon i sur. analizirana je grupa od 396 osoba oboljelih od COVID-19, te su u 48,5% bolesnika pokazane povišene vrijednosti NT-proBNP-a.³¹ Vrijednosti PV-a promatrane su u studiji Tang i sur. u 183 bolesnika, te su, za razliku od naše studije, zabilježene više vrijednosti kod preminulih bolesnika, što je bilo povezano s težom kliničkom slikom i većom stopom tromboembolijskih komplikacija. Srednja vrijednost PV-a u bolesnika sa smrtnim ishodom iznosila je 1,19 (1,10-1,25), a ukupna smrtnost 11,47%.³²

U našem istraživanju pokazali smo da su glavni nalazi na RTG-u pluća inhomogena infiltrativna zasjenjenja (60%) i retikularni intersticijski crtež (18%), dok 17% bolesnika nije imalo nikakvih infiltrativnih i/ili zastoynih promjena. Prema istraživanju Martinez Comorro i sur. 80% hospitaliziranih bolesnika imalo je neki od pozitivnih nalaza na RTG-u. Najčešće se radilo o retikularnom crtežu, zasjenjenju po tipu mliječnog stakla ili konsolidacijama s multifokalnom distribucijom. Negativan nalaz tipičan je za početni stadij bolesti, te ne isključuje infekciju. Atipični nalazi koji su se javljali u 3% bolesnika su lobarna konsolidacija, čvorovi, milijarni rasap, kavitacija i pleuralni izljev.³³ Nalazi na RTG-u kod plućne embolije dosta su nespecifični i suptilni, te se kreću od kardiomegalije, povećane plućne arterije, atelektaza, konsolidacija do smanjenog plućnog vaskularnog crteža. Iz tog razloga RTG pluća ne koristi se rutinski za dijagnozu plućne embolije u COVID-19 bolesnika.³⁴

Analizirajući lokalizaciju najproksimalnijeg tromba u plućnom stablu na MSCTA, pokazali smo kako je 38% njih bilo u segmentalnim, 32% u lobarnim, 28% u centralnim, te 2% u

subsegmentalnim ograncima. U istraživanju Poyiadji i sur. također je provedena navedena analiza, te je pokazano kako se u 51% slučajeva najproksimalniji tromb nalazio u segmentalnim, u 3% u lobarnim, u 13% u centralnim, te u 5% slučajeva u subsegmentalnim ograncima.⁴ Medijan nastupa plućne embolije u našem istraživanju bio je 11 (10-14) dana od početka simptoma, dok je primjerice u studiji Ameri i sur. bio 15 (9-24) dana.³⁵

U našem istraživanju također smo ustanovili da je mehanička ventilacija češće korištena u bolesnika u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na bolesnike iz kontrolne skupine. Isto tako smrtni ishod bio je češći u bolesnika s embolijom, iako razlika nije bila statistički značajna. U metaanalizi Gomez i sur. uočavamo veći rizik za mehaničku ventilaciju, kao i veći rizik za primitak u JIL bolesnika s plućnom embolijom kao i u našem istraživanju, te također nije dokazana statistički značajna razlika u mortalitetu između ispitne i kontrolne skupine.¹⁷

Zaključak

Iako su bolesnici s COVID-19 i plućnom embolijom bili češće ženskoga spola, starije životne dobi i s češćim komorbiditetima od COVID-19 bolesnika bez plućne embolije, dob, spol, te veći broj komorbiditeta nisu se statistički značajno razlikovali među skupinama. Antiagregacijska i/ili antikoagulacijska terapija kao kronična terapija također se nije pokazala statistički značajno manje prisutnom u COVID-19 bolesnika s plućnom embolijom. COVID-19 bolesnici s plućnom embolijom imali su značajno više vrijednosti D-dimera, trombocita, leukocita, te natriuretskog peptida u odnosu na COVID-19 bolesnike bez plućne embolije, što nije vrijedilo za razlike u vrijednostima CRP-a i PV-a. Veći je broj umjetno ventiliranih i umrlih bio u COVID-19 bolesnika s plućnom embolijom, najčešće lokaliziranu u segmentalnim ograncima plućne arterije, iako bez statistički značajne razlike između skupina.

Literatura

- WHO COVID-19 Dashboard. [Internet] Geneva: World Health Organization [citirano 1. veljače 2024.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/> Datum pristupa: 01.02.2024.
- Službena stranica Vlade RH za pravodobne i točne informacije o koronavirusu [Internet]. Republika Hrvatska: Vlada Republike Hrvatske; 2023 Dostupno na: <https://web.archive.org/web/20231202153426/https://www.koronavirus.hr/> Datum pristupa: 01.02.2024.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-54.
- Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology* 2020;297:E335-E338.
- Booth A, Reed AB, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2021;16:e0247461.
- Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. Tools and techniques for Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. *Clin Microbiol Rev* 2021;34:e00228-20.
- Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: a review. *Radiography (Lond)* 2021;27:682-7.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-2196.
- Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018;36:226-233.
- Gavriatopoulou M, Ntasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical Exp Med* 2020;21:167-79.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S i sur. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis: A meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS i sur. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
- Al-Abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials* 2021;101:106272.
- Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in reducing severe Coronavirus disease 2019 and mortality in high-Risk Patients. *Clin Infect Dis* 2023;76:e342-9.
- Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2022;17:e0263580.
- Cui LY, Cheng WW, Mou ZW, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021;111:154-63.
- Gomez CA, Sun CK, Tsai IT, et al. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in

- coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:16025.
18. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020;69:1181-9.
19. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;35:215-29.
20. Cau R, Pacielli A, Fatemeh H, et al. Complications in COVID-19 patients: characteristics of pulmonary embolism. *Clin Imaging* 2021;77:244-9.
21. Hauguel-Moreau M, Hajjam ME, De Baynast Q, et al. Occurrence of pulmonary embolism related to COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020;52:69-75.
22. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1738-42.
23. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic: a position paper from the national PERT consortium. *Chest* 2020;158:2590-2601.
24. Adams E, Broce M, Mousa A. Proposed algorithm for treatment of pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Ann Vasc Surg* 2021;70:282-5.
25. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022;114:252-60.
26. Riyahi S, Dev H, Behzadi A, et al. Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter study. *Radiology* 2021;301:E426-E433.
27. Law N, Chan J, Kelly C, Auffermann WF, Dunn DP. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emerg Radiol* 2022;29:625-629.
28. Budimir Mršić D, Perković-Tabak L, Čavar M, Luetić A, Petričević M, Dolić K. Pulmonary embolism associated with COVID-19 occurs in predominantly elderly patients with comorbidities: a single center retrospective study. *Gerontol Geriatr Med* 2021;7:23337214211017398.
29. Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, Farid S. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol* 2021;31:e2180.
30. Wu T, Zou Z, Yang D, et al. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2021;50(2):284-93.
31. Caro-Codon J, Rey JR, Buno A, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail* 2021;23:456-64.
32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844-7.
33. Martinez Chamorro E, Diez Tascon A, Ibanez Sanz L, Ossaba Velez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiología* 2021;63:56-73.
34. Trunz LM, Lee P, Lange SM, et al. Imaging approach to COVID-19 associated pulmonary embolism. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14340.
35. Ameri P, Inciardi RM, Di Pasquale M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the cardio-COVID Italy multicenter study. *Clin Res Cardiol* 2021;110:1020-8.

