



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
TRABZON TIP FAKÜLTESİ



**SBÜ TRABZON KANUNİ SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**KALITSAL TROMBOFİLİ DURUMLARI İLE COVID-19  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayşenur UĞURLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TRABZON/2025



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
TRABZON TIP FAKÜLTESİ



SBÜ TRABZON KANUNİ SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

KALITSAL TROMBOFİLİ DURUMLARI İLE COVID-19  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşenur UĞURLU

Tez DanıŐmanı

Dr. ÖĞr. Üyesi Yılmaz SEZĐİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TRABZON/2025

## TEŞEKKÜR

Bana her daim hissettirdikleri sevgi ve güven ile güç veren, her zaman yanımda olan sevgili anneciğim Havva UĞURLU'ya, babacığim Necdet Uğurlu'ya ve biricik kardeşim Hilalnur UĞURLU'ya

Tez çalışmama olan katkılarıyla bana yol gösteren, bilgisi ve tecrübeleri ile bana ışık olan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz SEZGİN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bana olan büyük desteği ve kıymetli katkılarından dolayı, Dr. Öğr. Üyesi Volkan ATASOY, Başasistan Uzm. Dr. Ceyhun YURTSEVER, Uzm. Dr. Burcu AYKANAT YURTSEVER, Uzm. Dr. Selma SARUHAN, Uzm. Dr. Mehmet KOCABAŐ, Uzm. Dr. Mehmet Vatansever'e

Tez çalışmamda bana bilgi, deneyim ve katkılarıyla destek sunan sevgili Uzm. Dr. Neslihan CİNKARA'ya

Asistanlık dönemim süresince çalışmaktan keyif aldığım eş kıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. COVID-19.....	3
2.1.1 COVID-19 Yapısı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. COVID-19 Replikasyonu, Bulaş Yolları ve Patogenezi.....	4
2.1.3. COVID-19 Tanı ve Değerlendirmesi.....	6
2.1.4. COVID-19 Tedavisi.....	8
2.2. KALITSAL TROMBOFİLİ.....	10
2.2.1. Trombofili Tanımı, Sınıflandırılması ve Etyolojisi .....	10
2.2.2. Kalıtsal Trombofili Çeşitleri .....	10
2.2.3. Kalıtsal Trombofili Tanısı.....	11
2.2.4. Kalıtsal Trombofilinin Patofizyolojisi .....	12
2.3. KALITSAL TROMBOFİLİ VE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ .....	16
3.2. ARAŞTIRMANIN AMACI.....	16
3.3 ARAŞTIRMANIN İZİNİ .....	16
3.4. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN.....	16
3.5. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ .....	16
3.6. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	17
3.7. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	17
3.8. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	17
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	19
3. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA .....	27
6. KISITLILIKLAR .....	31

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	31
8. KAYNAKLAR .....	32
9. EKLER.....	37
Ek-1 Özgeçmiş .....	37
Ek-2 Etik Kurul Onayı .....	38



## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACE2:** ANJİOTENSİN CONVERTING ENZYME 2 (ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 2)
- ADP:** ADENOSİN DİFOSFAT
- ARDS:** ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU)
- AT III:** ANTİTROMBİN III
- cdNA:** COMPLEMENTER DNA
- CLIA:** KEMİLÜMİNESANS İMMÜNOASSAY
- COVID-19:** CORONA VIRUS DISEASE 2019 (KORONAVİRÜS 2019)
- CRP:** C REAKTİF PROTEİN
- dNTP:** DEOKSİNÜKLEOTİD TRİFOSFAT
- DSÖ:** DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
- DVT:** DERİN VEN TROMBOZU
- E:** ZARF
- EDTA:** ETİLENDİAMİN TETRAASETİK ASİT
- ELISA:** ENZİM BAĞLI İMMÜNOSORBENT ANALİZ
- ER:** ENDOPLAZMİK RETİKULUM
- ERGIC:** ENDOPLAZMİK RETİKULUM GOLGİ ARA BÖLGESİ
- ESH:** ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI
- FDA:** FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (GIDA VE İLAÇ DAİRESİ)
- FVL:** FAKTÖR V LEİDEN
- GM-CSF:** GRANÜLOSİT MAKROFAJ KOLONİ UYARICI FAKTÖR
- ICTV:** INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES
- IL-6:** İNTERLÖKİN 6
- LFIA:** LATERAL FLOW IMMUNOASSAY
- M:** MEMBRAN
- MERS:** MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME (ORTA DOĞU SOLUNUM SENDROMU)
- Mpro:** MAİN PROTEAZ
- MTHFR:** METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ
- N:** NÜKLEOKAPSİD

**NAAT:** NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYON TESTLERİ

**Nsp:** NON-STRUCTURAL PROTEINS

**ORF:** OPEN READING FRAME

**PAF:** PLATELET ACTIVATING FACTOR (PLATELET AKTİVE EDİCİ  
FAKTÖR)

**PAI-1:** PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-1

**PCR:** POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU

**PLpro:** PAPAIN LIKE PROTEAZ

**pp1a:** POLİPROTEİN 1a

**RdRp:** RNA BAĞIMLI RNA POLİMERAZ

**RNA:** RİBONÜKLEİK ASİT

**RTC:** REPLİKASYON TRANSKRİPSİYON KOMPLEKSİ

**RT-qPCR:** QUANTITATIVE REVERSE TRANSCRIPTION PCR (KANTİTATİF  
TERS TRANSKRİPSİYON POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU)

**S:** SPIKE

**SARS-CoV-2:** SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONA  
VİRUS 2 (ŞİDDETLİ AKUT SOLUNUM SENDROMU KORONAVİRÜS 2)

**TF:** TISSUE FACTOR (DOKU FAKTÖRÜ)

**TMPRSS2:** TRANSMEMBRANE SERİN PROTEASE 2

**tPA:** DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ

**TXA2:** TROMBOKSAN A<sub>2</sub>

**uPA:** ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ

**vWF:** VON WİLLEBRAND FAKTÖRÜ

**VTE:** VENÖZ TROMBOEMBOLİ

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Kategorik ve numerik değişkenlerin dağılımları.....	21
<b>Tablo 2.</b> COVID-19 geçirme durumuna göre kategorik ve numerik verilerin karşılaştırılması .....	22
<b>Tablo 3.</b> COVID-19 geçirme durumuna göre MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1, FXIII V34L değişkenlerinde homozigot ve heterozigot ile normal genoma sahip bireylerin karşılaştırılması .....	25
<b>Table 4.</b> Aşı durumuna göre COVID-19 geçirme durumunun karşılaştırılması .....	26
<b>Table 5.</b> Trombofili paneli pozitif olanlarda aşı durumuna göre COVID-19 geçirme durumunun karşılaştırılması.....	26

## ÖZET

### KALITSAL TROMBOFİLİ DURUMLARI İLE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir. Çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonu ortaya çıkmasından sonra dünyada hızla yayılmıştır. Virüs kısa süreli bir enkübasyon döneminden sonra nadiren asemptomatik çoğu zaman semptomatik bir seyir izlemektedir. Hastalığın patogenezinde enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı rol oynamaktadır. Genel olarak sitokinlerin enflamatuvar etkileri sonucu vasküler endotel hücreleri aktive olur ve protrombotik özelliklere sahip hasarlanmış bir endotel ortaya çıkar. Hasarlanmış endotel konak savunma sistemlerinin aktivasyonu ve takip eden süreçte tromboenflamasyon olarak adlandırılan koagülasyon ve trombin üretiminin aktivasyonu ile sonuçlanır. SARS-CoV-2 hastalarında yüksek interlökin 6 seviyeleri, artmış CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı ve yüksek fibrinojen önemli inflamasyon varlığını göstermektedir. COVID-19 enfeksiyonu vücutta tromboenflamasyon sürecine neden olmaktadır. Çalışmamızda kalıtsal trombofili durumları (FII (Protrombin) G20210A varyantı, FV Leiden G1691A varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi ve FXIII V34L varyantı) ile COVID-19 arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif kesitsel çalışmadır. Örneklem büyüklüğü 288 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya 303 hasta dahil edilmiştir. Veriler SPSS version 25.0 paket programı kullanılarak incelendi. Kategorik veriler sayı (yüzde), numerik veriler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ile belirtildi. Demografik verilerin analizinde frekans testleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı skewness ve kurtosis testleri ile analiz edildi. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher Extract testi, numerik değişkenler Independent sample-T testiyle analiz edildi. Analizlerde  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** COVID-19 durumu geçirmiş ve geçirmemiş olarak 2 gruba kategorize edildi. Her iki grup arasında yapılan fark analizlerinde trombofili pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. COVID-19 geçirmiş 128 kişinin 127'sinde (99,2) trombofili pozitifliği varken COVID-19 geçirmemiş 175 kişinin 165'inde (94,3) trombofili pozitifliği saptanmıştır ( $p=0,028$ ) (Tablo 2). COVID-19 geçirme durumuna göre cinsiyet, yaşı, kronik hastalık, FII (Protrombin) G20210A varyantı, FV Leiden G1691A varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi ve FXIII V34L varyantı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** alışmamızda COVID-19 geçirmiş olanlarda trombofili pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Kalıtsal trombofilinin COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve hastalığın prognozunda etkili olduğunun gösterilmesi için daha kapsamlı ek alışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** trombofili, COVID-19, genetik

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HEREDITED THROMBOFILIA CONDITIONS AND COVID-19

**Aim:** The development of thrombosis is multifactorial. It is known that numerous acquired and hereditary factors contribute to the formation of thrombosis through various mechanisms. Following the emergence of COVID-19 infection, it rapidly spread across the world. After a short incubation period, the virus typically presents with symptoms, although it may occasionally follow an asymptomatic course. In the pathogenesis of the disease, the excessive release of inflammatory cytokines plays a significant role. As a result of the inflammatory effects of these cytokines, vascular endothelial cells become activated, leading to a damaged endothelium with prothrombotic properties. The damaged endothelium results in the activation of host defense systems and subsequently triggers the activation of coagulation and thrombin production, a process known as thromboinflammation. In patients with SARS-CoV-2, elevated IL-6 levels, increased C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and high fibrinogen levels indicate significant inflammation. COVID-19 infection induces a thromboinflammatory process in the body. In our study, we aimed to investigate whether there is a relationship between hereditary thrombophilia conditions (including the FII (Prothrombin) G20210A variant, FV Leiden G1691A variant, MTHFR C677T polymorphism, MTHFR A1298C polymorphism, PAI-1 polymorphism, and FXIII V34L variant) and COVID-19.

**Material and methods:** This is a retrospective cross-sectional study. The sample size was calculated to be 288, and 303 patients were included in the study. Data were analyzed using the SPSS version 25.0 software package. Categorical variables were expressed as numbers (percentages), and numerical variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation. Frequency tests were used to analyze demographic data. The normality of the data distribution was assessed using skewness and kurtosis tests. For data comparison, categorical variables were analyzed using the Chi-square and Fisher's Exact tests, while numerical variables were analyzed using the Independent

Samples T-test. A p-value of  $<0.05$  was considered statistically significant in all analyses.

**Results:** Participants were categorized into two groups based on whether they had a history of COVID-19 infection or not. Comparative analysis between the two groups revealed a statistically significant difference in thrombophilia positivity. Among the 128 individuals with a history of COVID-19, 127 (99.2%) tested positive for thrombophilia, whereas 165 out of 175 individuals without a history of COVID-19 (94.3%) showed thrombophilia positivity ( $p = 0.028$ ) (Table 2). No statistically significant differences were found between the groups in terms of sex, age, presence of chronic disease, the FII (Prothrombin) G20210A variant, the FV Leiden G1691A variant, MTHFR C677T polymorphism, MTHFR A1298C polymorphism, PAI-1 polymorphism, or the FXIII V34L variant.

**Conclusion:** In the present study, a higher prevalence of thrombophilia positivity was observed among individuals with a history of COVID-19 infection. However, in order to clearly demonstrate the potential role of hereditary thrombophilia in susceptibility to COVID-19 and its impact on disease prognosis, further large-scale and comprehensive studies are warranted.

**Keywords:** Thrombophilia, COVID-19, Genetics

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombofili, hemostatik sistemdeki bozukluklara bağı olarak tromboz oluşumuna yatkınlığın arttığı ve bu durumun venöz tromboemboli (VTE) gelişme riskini yükselttiği patofizyolojik bir durumu tanımlamak için kullanılan terimdir (1). Trombozun oluşumu, birden fazla faktörün etkileşimine bağıdır. Hem kalıtsal hem de sonradan kazanılmış çeşitli etkenlerin farklı mekanizmalar aracılığıyla tromboza yol açtığı bilinmektedir (2).

Kalıtsal trombofili pıhtılaşma sistemini kontrol altında tutan doğal mekanizmaların bozukluğudur ve çoğunlukla venöz sistemde, nadiren de arteriyel sistemde tromboza eğilimi arttırır. İlk olarak 1965’de antitrombin III (ATIII) eksikliğinin tarif edilmesi ile saptanan kalıtsal trombofili nedenleri arasına daha sonra sırayla Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, Hiperhomosisteinemi, Faktör VIII yüksekliği (>150 IU/dl), Protrombin 20210 gen varyantı eklenmiştir. Bilinen bu mutasyon tipleri ile spontan derin ven trombozu (DVT) vakalarının ancak %50-55 kadarı açıklanabilmektedir. Klasik bilgiye göre 40 yaşın altında oluşan ve nedeni açıklanamayan tromboemboli ataklarında, tekrarlayıcı veya masif tromboz öyküsü olanlarda, ailesinde tromboemboli öyküsü saptananlarda veya batin içi damarlar, üst ekstremité gibi alışılmadık bölgelerde tromboz gelişen hastalarda dikkate alınması gereken bir durum diye belirtilir. Ancak günümüz pratiğinde, her spontan (tetiklenmemiş) DVT vakasında bu genetik mutasyonların araştırılması ve tedavinin planlanması gerekliliği ön plana çıkmaktadır (3).

Koronavirüs 2019 (Corona Virus Disease 2019) (COVID-19) enfeksiyonu ortaya çıkmasından sonra dünyada hızla yayılmıştır. Virüs kısa süreli bir enkübasyon döneminden sonra nadiren asemptomatik çoğu zaman semptomatik bir seyir izlemektedir. Hastalığın patogenezinde enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı rol oynamaktadır. Hastalarda sıklıkla özellikle de ağır olgularda koagülasyon sistemi etkilenmektedir (4). Viral, bakteriyel veya fungal patojenlere bağı enfeksiyon, sistemik inflamatuvar yanıtları başlatır. Genel olarak sitokinlerin enflamatuvar etkileri sonucu vasküler endotel hücreleri aktive olur ve protrombotik özelliklere sahip hasarlanmış bir endotel ortaya çıkar. Hasarlanmış endotel konak savunma sistemlerinin aktivasyonu ve takip eden süreçte tromboenflamasyon olarak

adlandırılan koagülasyon ve trombin üretiminin aktivasyonu ile sonuçlanır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) (SARS-CoV-2) hastalarında yüksek interlökin 6 (IL-6) seviyeleri, artmış C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve yüksek fibrinojen önemli inflamasyon varlığını göstermektedir. İlave olarak anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (anjiotensin converting enzyme 2) (ACE2) reseptörleri için virüsün tropizmi göz önüne alındığında endotelial hücre aktivasyonu ve doğal antitrombotik durumun bozulması ile de hasar meydana gelmesi muhtemeldir (5). Ayrıca COVID-19'un ürettiği proteazlar heparin sülfatla etkileşime girmektedir (6).

Söz konusu bu mekanizmalarla COVID-19 enfeksiyonu vücutta tromboenflamasyon sürecine neden olmaktadır. Biz de bu çalışmamızda kalıtsal trombofili durumları (FII (Protrombin) G20210A varyantı, Faktör V Leiden (FVL) G1691A varyantı, Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1) polimorfizmi ve FXIII V34L varyantı) ile COVID-19 arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak istedik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. COVID-19

#### 2.1.1 COVID-19 Yapısı ve Epidemiyolojisi

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesine, Orthocoronavirinae alt familyasına ait virüslerdendir (7). SARS-CoV-2 genomu, ortalama çapı 75-150 nm olan bir membran zarfı içinde kapsüllenmiş tek sarmallı pozitif polariteli RNA bulundurur. Yaklaşık 30.000 nükleotid uzunluğundaki SARS-CoV-2 genomu, yaklaşık %85 oranında SARS-CoV ile yapısal benzerlik göstermektedir (8). SARS-CoV-2 virüsünün şimdiye kadar 29 farklı protein sentezlediği tespit edilmiştir (9) Bu proteinler arasında dört temel yapısal protein spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) ile dokuz aksesuar open reading frame (ORF) proteini yer almaktadır (10). Ayrıca, viral replikasyon sürecinde görev alan 16 yapısal olmayan protein (NSP1'den NSP16'ya kadar) bulunmaktadır (11).

COVID-19 pandemisinin başından bu yana, virüsün genetik yapısı ve proteinlerinin biyolojik işlevleri kapsamlı biçimde araştırılmıştır. Özellikle yapısal olmayan proteinler ve S proteini, hastalık şiddeti, konak hücrelerle etkileşim ve viral çoğalma gibi temel süreçlerde önemli roller oynamaktadır (12). Başlıca yapısal olmayan proteinler (Non-Structural Proteins) (NSP'ler) arasında, papain-benzeri proteaz (papain-like proteaz) (Nsp3 = PLpro), ana proteaz (Nsp5 = 3CLpro), Nsp7 ve Nsp8'in oluşturduğu primaz kompleksi, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (Nsp12 = RdRp), helikaz/trifosfataz (Nsp13), ekzonükleaz (Nsp14), endonükleaz (Nsp15) ve N7 ile 2'O-metiltransferaz aktivitelerine sahip Nsp10/Nsp16 kompleksi bulunmaktadır (8).

SARS benzeri klinik belirtilere yol açan koronavirüsler arasında SARS-CoV, Orta Doğu solunum sendromuna (Middle East respiratory syndrome) (MERS) neden olan MERS-CoV ve 2019'un sonlarında Çin'de tespit edilen yeni tip koronavirüs 2019-nCoV ya da diğer adıyla SARS-CoV-2 yer almaktadır (13).

COVID-19 virüsünün insandan insana bulaşma hızı SARS-CoV virüsüne göre daha yüksek olmasına karşın, COVID-19 hastalığının ölüm oranı SARS-CoV enfeksiyonuna göre çok daha düşüktür (8). Son yirmi yılda 10.000'den fazla vaka ile görülen SARS-CoV ve MERS-CoV'un ölüm oranları sırasıyla yaklaşık %10 ve %37

civarındadır (14). SARS-CoV-2'nin vaka ölüm oranları ise ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir (12).

Yeni tip koronavirüs kaynaklı viral enfeksiyon, küresel ölçekte halk sağlığını ciddi biçimde tehdit etmiştir (15). SARS-CoV-2 kaynaklı salgın, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edilmiş ve duruma ilişkin bildirim Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) yapılmıştır (16). DSÖ, 12 Ocak 2020 tarihinde bu yeni koronavirüsü '2019-nCoV' olarak tanımlamış; sonrasında ise Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV), SARS-CoV ile gösterdiği genetik benzerlik nedeniyle virüsü 'şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)' olarak adlandırmıştır (8). 30 Ocak 2020'de DSÖ, bu virüs kaynaklı salgını küresel halk sağlığı için acil bir tehdit olarak ilan etmiştir (17). DSÖ, 11 Şubat 2020 tarihinde bu hastalığı 'Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)' olarak isimlendirmiştir (8). DSÖ, 11 Mart 2020 tarihinde SARS-CoV-2'nin çok sayıda ülkede hızla yayılmasını dikkate alarak COVID-19'u küresel bir pandemi olarak tanımlamıştır (18). 30 Kasım 2020 itibarıyla SARS-CoV-2 tüm dünyaya yayılmış ve 62 milyondan fazla kişiye COVID-19 bulaşmıştır. 2021 yılının başlarında geliştirilen aşılar pandeminin sonlanması adına umut yaratmış olsa da, Kasım 2021'e gelindiğinde dünya genelinde doğrulanmış vaka sayısı 250 milyonu, hayatını kaybedenlerin sayısı ise 5 milyonu aşmıştır. Ağustos 2024 itibarıyla ise küresel vaka sayısı 775 milyona, can kaybı ise 7 milyona ulaşmıştır (19).

### **2.1.2. COVID-19 Replikasyonu, Bulaş Yolları ve Patogenezi**

COVID-19'un diğer virüsler gibi replikasyonu bir konak hücre gerektirir ve normalde adsorbsiyon, penetrasyon, kapsidin soyulması, replikasyon, paketleme ve lizis adımlarını içerir (8). SARS-CoV-2'nin yüzeyinde bulunan S (spike) proteinleri, konak hücreye tutunmak için ACE2 reseptörünü hedef alır. Bu bağlanmanın ardından, S proteinleri konak hücre zarında bulunan transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) adlı proteaz enzimi tarafından parçalanır ve aktive edilir. Bu süreç, membran füzyonunu sağlar (20). Virüs, konak hücreye girdikten sonra genomik RNA'sı (Ribonükleik asit) kapsidinden ayrılır ve sitoplazmaya salınarak konak hücre ribozomları tarafından çevrilmeye başlanır. Translasyon sonucu oluşan polipeptitler pp1a ve pp1ab, viral proteazlar olan PLpro ve main proteaz (Mpro) tarafından proteolitik olarak işlenerek Nsp1'den Nsp16'ya kadar olan yapısal olmayan

proteinlere ayrıştırılır. Bazı yapısal olmayan proteinler (Nsp2-16), diğer faktörlerle birlikte enfekte konak hücrede replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturmak üzere bir araya gelir. Nsp2–Nsp11 proteinlerinin yardımcı işlevler üstlendiği düşünülürken, Nsp12–Nsp16 proteinleri, RTC içerisinde viral genomun replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli enzimatik aktiviteleri yürütür (21). RNA'ya bağımlı RNA polimeraz, yeni viral genomların üretiminde kullanılan tam uzunlukta negatif sarmallı bir RNA şablonu sentezler. Viral genom, genomik replikasyon ile çoğaltıldıktan sonra, transkripsiyon ve translasyon süreciyle dört temel yapısal viral protein (N, S, M ve E) üretilir. N proteini, genomik RNA'ya bağlanırken; S, M ve E proteinleri endoplazmik retikulum (ER) zarına yerleşerek, endoplazmik retikulum golgi ara bölgesini (ERGIC), yani veziküler tübüler kümeyi oluşturur. Helikal biçimde sarılmış RNA ile birleşen nükleokapsid, ER lümenine kapsülendir, viral partiküller içeren veziküller plazma membranı ile füzyon oluşturur ve ekzositoz yoluyla hücre dışına salınır (8,22).

SARS-CoV-2, ACE2 adlı reseptöre bağlanarak hücrelere girer ve başlıca bulaşma yolu solunum sistemidir (23). SARS-CoV-2, hava yoluyla bulaşma (solunum damlacıkları ve aerosoller aracılığıyla), doğrudan temas (enfekte bireylerin vücudu üzerindeki bulaşıcı virüs aracılığıyla) ve dolaylı temas (kontamine yüzeylerde biriken virüs, yani fomitle bulaşma) olmak üzere üç temel yolla bulaşabilir. Özellikle, enfekte bireylerin konuşması, nefes alması, öksürmesi veya hapşırması sırasında çevreye yaydığı bulaşıcı partiküller yoluyla, SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşma oranı oldukça yüksektir. Virüs, vücuda gözlerin mukoza zarları, ağız ya da burun yoluyla girerek sinüs boşlukları, boğaz ve burun epiteline ulaşır ve burada solunum yolu boyunca yayılım gösterir (15). Virüs, hastalarla yakın temas ve solunum yolu salgıları aracılığıyla bulaşabildiği gibi, olası bir fekal-oral yol üzerinden de yayılma riski taşımaktadır (24). Yapılan araştırmalar inkübasyon süresinin ortalama 6 gün olduğunu 2 ile 17 gün arasında değiştiğini göstermektedir (25).

Anjiotensin dönüştürücü enzim 2, organa özgü bir dağılım sergileyerek çeşitli dokularda farklı düzeylerde eksprese edilmektedir. Kalpte (koroner vasküler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomiyositler dahil), böbreklerde (renal vasküler yapılar ve tübüler epitel hücreleri) gastrointestinal sistem ve akciğerlerde saptanmıştır. ACE2'nin farklı dokulardaki ekspresyon düzeyleri COVID-19

enfeksiyonuna karşı duyarlılığı, hastalık belirtilerini ve klinik seyri belirlemede önemli bir rol oynayabilir (26). Enfekte bireylerde, ateş veya titreme, sürekli öksürük, nefes darlığı ve baş ağrısı gibi hafiften şiddetliye geçişebilen semptomlar görülebilir; bu belirtiler genellikle ilk viral maruziyetten sonraki 2 ila 14 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır (27).

COVID-19 semptomları arasında boğaz ağrısı, kas veya vücut ağrıları, tat veya koku kaybı yer alır ve ilave olarak gastrointestinal sistemi etkileyerek ishale de neden olabilir (28). SARS-CoV-2 enfeksiyonları, belirti göstermeyen durumlardan ağır semptomların görüldüğü vakalara kadar geniş bir yelpazede seyredebilir (29). Şiddetli seyreden COVID-19 olgularında, viral yük hem daha yüksek düzeyde seyretmekte hem de daha uzun süre boyunca devam etmektedir (30).

İleri yaş, hipertansiyon, obezite ve diyabet, COVID-19 hastalarında artmış tromboembolik komplikasyon riskiyle ilişkilendirilmektedir (31).

COVID-19'un başlangıcı ve hastalığın şiddeti, yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir ve ileri yaşlarda semptomlar genellikle daha ağır seyredir. Ölüm oranlarının en düşük olduğu grup, %0 ile %0,1 arasında değişen oranlarla 19 yaş altındaki bireylerdir. Buna karşın, 75–84 yaş aralığında bu oran %4,3 ile %10,5'e yükselir. En yüksek ölüm riski ise %10,4 ila %27,3 arasında değişen oranlarla 85 yaş ve üzerindeki bireylerde görülmektedir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve immün sistemin baskılanması gibi komorbid durumlar, mortalite oranlarında artışa yol açmaktadır (17).. Yaşlılar ve komorbiditesi bulunan hastalar, hızla akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), septik şok, metabolik asidoz ve koagülasyon bozuklukları geliştirme eğilimindedir; bu durum ise çoklu organ yetmezliği ve nihayetinde mortalite ile sonuçlanabilmektedir (23).

### **2.1.3. COVID-19 Tanı ve Değerlendirmesi**

COVID-19 virüsünün insandan insana bulaşma hızı göz önünde bulundurulduğunda asemptomatik koronavirüs taşıyıcılarının, farkında olmadan çevrelerindeki kişilere virüs bulaştırma ihtimali vardır (33). Asemptomatik, pre-semptomatik, olası COVID-19 vakaları aracılığıyla bulaşın artmasını engellemek amacıyla, erken hasta tespiti ve etkili enfeksiyon kontrolü için güvenilir tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır (33). DSÖ ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA),

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında viral antijenlerin tespiti için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ve serolojik testler olmak üzere iki temel test yöntemi önermektedir (33).

NAAT sınıfı içinde kantitatif ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), SARS-CoV-2'nin tespitinde en öne çıkan yöntemlerden biridir. Bu teknik, en yaygın kullanılan tanı yöntemi olup, DSÖ tarafından SARS-CoV-2 tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemin yaygın kullanımında, yüksek duyarlılık ve özgüllük gibi avantajlar önemli rol oynamaktadır. Nazofaringeal sürüntü, orofaringeal sürüntü, tükürük, balgam örneklerinden virüsün nükleik asitlerinin (ssRNA'dan kaynaklanan cDNA üzerindeki belirli bölgeler) tespiti hedeflenir (33).

RT-qPCR yöntemiyle SARS-CoV-2'nin tespiti; ters transkripsiyon, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresan sinyaliyle tespit olmak üzere üç temel aşamadan oluşur. Ters transkripsiyon aşamasında, tek sarmallı viral RNA, RNA'ya bağımlı DNA polimeraz enzimi aracılığıyla tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) dönüştürülür. Ardından, SARS-CoV-2'ye ait genlerin amplifikasyonu gerçekleştirilir ve PCR ürünleri, termal döngü süresince floresan boyalar veya özel problemlerle işaretlenir. qPCR cihazı, bu floresan sinyallerde zamanla meydana gelen değişiklikleri ölçerek viral RNA'nın varlığını ve miktarını belirler (34).

Serolojik tanı yöntemleri, antijen bazlı ve antikor bazlı testler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Antijen temelli testler, SARS-CoV-2'nin yüzeyinde veya iç yapısında bulunan spesifik protein fragmanlarının saptanmasına dayanır. Bu testler, RT-PCR' a göre daha kısa sürede sonuç vermeleri nedeniyle aktif enfeksiyonların erken evrelerinde tanı koymada avantaj sağlayabilir. Antikorlar ise, bir antijenin varlığına karşılık olarak konak bağışıklık sistemi tarafından üretilen immüoglobulin proteinleridir. Antikor bazlı testler, bireyin SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık yanıtı geliştirip geliştirmediğini belirlemek amacıyla serum, plazma veya tam kan örneklerinde IgM ve IgG düzeylerinin varlığını ve konsantrasyonunu değerlendirir. Enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA), lateral akış immünoassay (LFIA) ve kemilüminesans immünoassay (CLIA) teknikleri, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların tespiti için yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu serolojik

testlerin tanısal özgüllüğü, viral RNA sekanslarını doğrudan hedef alan nükleik asit amplifikasyon testleri kadar yüksek değildir (35).

#### **2.1.4. COVID-19 Tedavisi**

Spesifik ve standartlaştırılmış tedavi protokollerinin henüz geliştirilmemiş olması nedeniyle, erken tanı, vakaların zamanında bildirilmesi, izolasyon önlemleri ve semptomatik destek tedavilerini içeren müdahale stratejileri, COVID-19 enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, epidemiyolojik verilerin hızlı ve şeffaf biçimde paylaşılması, toplumsal düzenin sürdürülebilirliğinin sağlanması, kişisel hijyen uygulamalarının optimize edilmesi, maske kullanımı, yeterli uyku ve yaşam alanlarının etkin biçimde havalandırılması gibi bireysel düzeyde alınan önlemler, pandemiye karşı sürdürülen koruyucu sağlık önlemlerinin önemli bileşenleri olmaya devam etmektedir (36).

Enfeksiyon riskini azaltmaya yönelik en temel önlemlerden biri, yüz maskelerinin kullanımınıdır. Hem cerrahi maskeler hem de N95 tipi solunum maskeleri, viral partiküllerin çevreye yayılımını sınırlayarak bulaşın kontrol altına alınmasına önemli katkı sağlar. Maskeye ek olarak, sağlık çalışanlarının patojenlerle temasını en aza indirmek amacıyla uygun izolasyon önlükleri giymesi gerekmektedir. Viral ajanlar yalnızca solunum yolu ile değil, aynı zamanda konjonktival mukozalar yoluyla da bulaşabildiğinden, sağlık hizmeti sunan personelin hastalarla temas sırasında koruyucu gözlük veya yüz siperliği kullanması önerilmektedir.

Toplum genelinde, özellikle enfekte bireylerin bulunduğu veya enfeksiyon şüphesinin olduğu bölgelerde, enfeksiyonun yayılımını önlemek için el hijyenine azami özen gösterilmesi, alkol bazlı antiseptik solüsyonlar veya dezenfektan sabunlarla ellerin sık aralıklarla yıkanması tavsiye edilmektedir. Ayrıca, kişisel izolasyon uygulamaları kapsamında evde kalınması ve enfekte bireylerle fiziksel temastan kaçınılması kritik önem taşımaktadır. Bireyler arasında fiziksel mesafe bırakılması, damlacık yoluyla bulaş riskini azaltmak açısından etkili bir strateji olarak kabul edilmektedir. Bu önlemler, hem bireysel enfeksiyon riskini azaltmakta hem de toplumda virüsün yayılım hızını kontrol altına almakta etkilidir (37).

COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu, virüsün hücre içinde çoğalmasını sağlayan süreçlerden birini veya birkaçını engeller. Favipiravir, RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRp) hedefleyerek viral RNA polimeraz ve RNA replikaz işlevini engellerken; Remdesivir, viral proteazlar ve RdRp üzerine etki göstererek viral RNA polimeraz aktivitesini baskılar ve viral RNA sentezini azaltarak virüsün çoğalmasını durdurur. Lopinavir ise viral proteazları hedef alarak bu enzimlerin aktivitesini engeller. Ayrıca, Klorokin ACE2 üzerinde etkili olarak ACE2'nin glikozilasyon sürecine müdahale eder (8).

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarıyla bağlantılı çeşitli komplikasyonlar arasında, bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesi ve proinflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesindeki bozulma sonucu ortaya çıkan sitokin fırtınası, hastaların sağkalımı üzerinde ciddi bir tehdit oluşturur ve sağlık durumlarının hızla kötüleşmesine neden olabilir. IL-6, interferon-gama ve GM-CSF (Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile birlikte CD4+ T hücrelerinin Th1 tipinde yardımcı hücrelere dönüşümü, bu aşırı yanıtın gelişiminde kritik bir rol oynar. Bu nedenle, IL-6 reseptörünü hedef alan tocilizumab gibi ilaçların kullanımı, sitokin fırtınasının yol açtığı olumsuz etkilerin kontrol altına alınmasında etkili bir yöntem olarak önerilmektedir (38).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yüksek derecede bulaşıcı olması nedeniyle, kalıcı ve etkili bir çözüm olarak güçlü aşılama stratejilerinin oluşturulması gerekmektedir (38). COVID-19 aşılı arasında zayıflatılmış SARS-CoV-2 virüsüne dayalı COVID-19 aşılı (Sinopharm BBIBP-CorV COVID-19 aşılı, SinoVac CoronaVac COVID-19 aşılı, Bharat Biotech BBV152/Covaxin COVID-19 aşılı), adenoviral vektörlere dayalı COVID-19 aşılı (Oxford-AstraZeneca AZD1222 COVID-19 aşılı, Janssen AD26. CoV2.S COVID-19 aşılı, Gamaleya Sputnik V COVID-19 aşılı), RNA'ya dayalı COVID-19 aşılı (Moderna mRNA-1273 COVID-19 aşılı, BioNTech – Pfizer BNT162b2 COVID-19 aşılı), alt birim partiküllere dayalı COVID-19 aşılı (Novavax NVX-CoV2373 COVID-19 aşılı) yer alır (39).

mRNA bazlı BNT162b2, lipid nanopartiküllerle formüle edilmiş, nükleozit modifiye RNA içeren ve prefüzyon stabilize tam uzunlukta SARS-CoV-2 S proteinini kodlayan bir COVID-19 aşılıdır. Sinovac aşılı, laboratuvar ortamında maymun böbrek

hücrelerinde çoğaltılan SARS-CoV-2'nin,  $\beta$ -propiolakton ile viral S proteinlerini etkisizleştiren kimyasal inaktivasyonu yoluyla geliştirilmiştir (40).

## **2.2. KALITSAL TROMBOFİLİ**

### **2.2.1. Trombofili Tanımı, Sınıflandırılması ve Etyolojisi**

Trombofili, kanın pıhtılaşma eğiliminin arttığı bir bozukluktur. Kalıtsal veya edinilmiş nedenlerden kaynaklanabilir. Edinilmiş bozukluklar arasında heparine bağlı trombositopeni, antifosfolipid antikor sendromu, neoplazi, oral kontraseptif kullanımı, obezite, sigara ve cerrahi bulunur. Kalıtsal trombofili terimi, pıhtılaşma sistemindeki belirli proteinlerin miktarını veya işlevini etkileyen genetik mutasyonları tanımlamak için kullanılır (41). Trombofilinin genetik nedenlerinde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar antitrombin, protein C ve protein S proteinlerini etkileyenler yer alırken, fonksiyon kazandıran mutasyonlar ise Faktör V Leiden ve protrombin genindeki 20210 A/G (PGM) mutasyonlarını kapsamaktadır (41).

### **2.2.2. Kalıtsal Trombofili Çeşitleri**

Faktör V Leiden trombofilisi, kalıtsal trombofililerin en yaygın görülenidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki genel nüfusta, bu mutasyonun heterozigot formu %3-8 oranında görülürken, homozigot formu yaklaşık her 5000 kişide bir rastlanmaktadır. Protein S eksikliğinin orta dereceli formunun yaklaşık olarak 1/500 bireyi etkilediği tahmin edilmektedir; ancak ciddi eksiklik nadir olup, prevalansına dair kesin veriler bulunmamaktadır. Benzer şekilde, orta derecede protein C eksikliği de yaklaşık 1/500 oranında görülürken, ciddi eksiklik yenidoğanlarda yaklaşık her 4 milyon doğumda bir tespit edilmektedir. Protrombin gen mutasyonuna bağlı trombofili ise, Avrupa ve ABD'de %1,7-3 oranlarıyla en sık rastlanan ikinci genetik trombofili formudur. Herediter antitrombin III eksikliğinin ise genel popülasyonda 1/500 ile 1/5000 arasında değişen sıklıklarda görüldüğü bildirilmiştir (42). Kalıtsal trombofilinin en yaygın nedenleri arasında FII G20210A gen varyantı da yer alır. FII G20210A varyantı, artmış protrombin düzeyleriyle birlikte yaklaşık üç kat daha yüksek venöz tromboz riskiyle ilişkilidir (43). MTHFR, homosisteinin metiyonine dönüşümünde görev alan kilit bir enzimdir. C677T ve A1298C polimorfizmleri, enzim aktivitesini azaltarak hiperhomosisteinemiye yol açar; bu durum venöz

tromboembolizm için bilinen bir risk faktörüdür (44). MTHFR C677T polimorfizmi, coğrafi ve etnik farklılıklar gösteren bir dağılıma sahiptir ve çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. MTHFR geni, 1. kromozomun kısa kolunda (1p36.6) yer alır ve folat metabolizmasında kritik rol oynayan bir enzim olan metilentetrahidrofolat redüktazı kodlar. C677T polimorfizmi, ekzon 4'te valin yerine alanin geçişiyle ortaya çıkar ve enzim aktivitesini azaltır. Bu mutasyon, homozigot bireylerde yüksek, heterozigotlarda ise hafif artmış homosistein düzeyleri ile ilişkilidir (45). C677T varyantı trombotik olaylarla güçlü biçimde ilişkilendirilmişken, A1298C'nin klinik önemi daha az net olup, literatürde çelişkili bulgular mevcuttur. A1298C mutasyonu, homosistein düzeylerini C677T'ye kıyasla daha hafif etkiler (44).

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, fibrinolitik aktivitenin başlıca düzenleyicisi olan serin proteaz inhibitörleri süper ailesine aittir. PAI-1 düzeylerindeki artış, fibrinolizi baskılayarak tromboz riskini artırabilir. Promotör bölgesindeki 4G/5G polimorfizmi, PAI-1 gen ekspresyonunu etkiler. 4G/4G genotipi, gen transkripsiyonunun ve plazma PAI-1 düzeylerinin en yüksek olduğu formdur. Bu genetik varyasyonun, arteriyovenöz tromboz gelişimiyle ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (46).

Faktör XIII eksikliği, nadir görülen ve ciddi kanama, tekrarlayan düşüklükler ile bozulmuş yara iyileşmesiyle seyreden bir bozukluktur. FXIII-A ve B alt birimlerini kodlayan genler yüksek polimorfizm gösterir. En yaygın polimorfizm olan FXIII-A V34L varyantı, aktivasyon peptidinde yer alır ve trombotik hastalıklar açısından genel olarak koruyucu bir etkiyle ilişkilendirilmiştir. Meta-analizler, bu varyantın miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı ve venöz tromboemboli riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (47).

### **2.2.3. Kalıtsal Trombofili Tanısı**

Klinik tanı, hastanın tıbbi geçmişi, fiziksel muayenesi, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçlarının bütüncül değerlendirilmesine dayanır. Genetik testler ise, bilinen mutasyon taşıyan aile bireylerinde tanının kesinleştirilmesi, ayırıcı tanının yapılması, nüks riskinin belirlenmesi ve asemptomatik bireylerin tespitinde önemli bir rol oynar (42).

#### 2.2.4. Kalıtsal Trombofilinin Patofizyolojisi

Rudolf Virchow 1856'da, pulmoner emboli etiyolojisini açıklamak amacıyla staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabileiteyi içeren üçlü bir model öne sürerek tromboz patogenezinin temel oluşturmuştur. Sonraki çalışmalar, fibrin oluşumu ve yıkımı arasındaki hemostatik dengenin bu süreçte belirleyici olduğunu göstermiştir. Hemostaz ve fibrinoliz yollarının daha iyi anlaşılmasıyla, bu dengeyi bozarak tromboza neden olabilecek spesifik moleküler ve genetik faktörler tanımlanmıştır (48). Hemostaz, vücutta kan kaybını önleyen ve damar hasarına karşı savunma sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Bu mekanizma, kanamayı durdurmakla kalmaz, aynı zamanda aşırı pıhtı oluşumunu engelleyerek kanın akışkanlığını korur. Normal hemostaz üç aşamada gerçekleşir: vasküler yanıt, trombosit tıkaçı oluşumu (primer hemostaz) ve koagülasyon (sekonder hemostaz). Endotel hasarı sonrası bu süreç saniyeler içinde başlar. Küçük damar hasarlarında primer hemostaz yeterliyken, daha ciddi durumlarda sekonder hemostaz devreye girer. Endotel hücreleri hem pıhtılaşmayı önleyici hem de gerektiğinde pıhtılaştırıcı özellikler gösterebilir. Sürecin düzgün işlemesi, kanama ve pıhtılaşma arasındaki dengeyi sağlar.

Endotel hücreleri normalde antitrombosit, antikoagülan ve fibrinolitik özellikler taşıırken, hasar durumunda prokoagülan etki gösterir. Endotel hasarına karşı ilk yanıt kısa süreli bir vazospazmdır ve bu arteriyel daralma, lokal sinirsel refleksler ile endotelden salınan endotelin gibi vazokonstriktörlerle sağlanır. Bu durum, hasarlı bölgede kan akışını azaltarak pıhtılaşmayı başlatacak hücre ve maddelerin birikimini kolaylaştırır. Aynı zamanda Hageman faktörü (Faktör XII) aktive edilerek koagülasyon süreci tetiklenir.

Subendotelyal dokuda normalde endotelin yüzeyinde bulunmayan kolajen, fibronektin, vitronektin, von Willebrand faktörü (vWF), fibrinojen ve platelet aktive edici faktör (Platelet-activating factor) (PAF) gibi adheziv glikoproteinler yer alır. Endotel hasarıyla açığa çıkan bu maddeler, trombositler ve koagülasyon faktörleriyle etkileşerek pıhtılaşmanın başlamasını sağlar.

Pıhtı oluşumu üç aşamada gerçekleşir: trombosit adhezyonu, sekresyonu ve agregasyonu. Kolajen açısından zengin subendotelyal doku, trombositlerin tutunabileceği bir zemin sunar. vWF ise bu tutunmayı güçlendirir. Aktive olan

trombositlerden granül içeriği salınır; bu süreçte Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) vazokonstriksiyonu sürdürürken, ADP (adenozin difosfat) trombosit agregasyonunu destekler ve kalsiyum koagülasyon kaskadını aktive eder. Fibrinojen, GpIIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombositler arasında köprü kurar ve sonuç olarak bir trombosit tıkaçı oluşur.

Koagülasyon, inaktif proenzimlerin aktif enzimlere dönüşmesiyle gerçekleşen basamaklı bir süreçtir. Reaksiyonlar kalsiyum iyonu varlığında lokalize olarak gerçekleşir. Koagülasyon faktörleri proteindir ve çoğu zimojen (inaktif enzim) formundadır. K vitamini, bazı faktörlerin (II, VII, IX, X) yanı sıra protein C ve S'nin sentezi için gereklidir. Doku faktörü (TF) ise yalnızca subendotelyal alanda bulunur.

Koagülasyon, intrinsik (faktör XII ile) ve ekstrinsik (TF ile) yollarla başlar. Her iki yol faktör X'un aktivasyonu ile birleşir ve bu sayede protrombinden trombin oluşur. Trombin, hem koagülasyon faktörlerini hem de trombositleri aktive ederek pıhtı oluşumunu hızlandırır. Aynı zamanda fibrinojeni fibrine dönüştürüp, faktör XIII aracılığıyla fibrin ağını stabilize eder.

Bu sürecin aşırıya kaçmaması için, koagülasyonun sonlandırılması da sistematik olarak sağlanır. Endotel kaynaklı antikoagülanlar (antitrombin III, protein C, protein S, TFPI) pıhtılaşmayı durdurur. Sağlam endotel yüzeyinde heparan benzeri maddeler antitrombin III'ü aktive eder; bu da serin proteazları (trombin, faktör Xa, XIa vb.) inhibe eder. Trombin ayrıca trombomodülinle bağlanarak protein C ve S'yi aktive eder; bu proteinler de yardımcı faktörler olan V ve VIII'i inaktive eder.

Fibrinoliz, oluşan fibrin ağının parçalanmasıdır. Bu süreçte plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA), ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) gibi aktivatörlerle plazmine dönüşür ve fibrini yıkar. tPA, hem fibrine bağlı plazminojeni aktive eder hem de fibrinolizin sınırlı kalmasını sağlar.

Sonuç olarak, hemostatik sistem, bir yandan damar bütünlüğünü korurken diğer yandan hasar durumunda etkin pıhtı oluşumunu sağlar. Trombin, koagülasyon sisteminin merkezinde yer alırken, endotel hücreleri hem pıhtılaşmayı başlatan hem de durduran faktörlerin üretiminde anahtar rol oynar. Kalıtsal ya da edinsel koagülasyon bozuklukları, trombosit eksiklikleri ya da fonksiyonel bozukluklar kanamaya yol açabilirken; bazı genetik mutasyonlar, hastalıklar ve çevresel etkenler (örneğin sigara, cerrahi, kemoterapi) tromboz riskini artırabilir. Travma ve büyük

cerrahilerde ise fibrinoliz aşırı aktive olabilir (49). Nadiren, tromboz splanik venler, serebral venler ve retinal ven gibi daha az yaygın bölgelerde görülebilir. Kalıtsal trombofilinin klinik belirtileri ise kişiden kişiye farklılık gösterir; bazı bireylerde hiç tromboz oluşmaz, bazıları asemptomatik şekilde yetişkinliğe ulaşır, bazılarında ise 30 yaşından önce tekrarlayan tromboembolik olaylar meydana gelir (42).

### **2.3. KALITSAL TROMBOFİLİ VE COVID-19 ARASINDAKİ İLİŞKİ**

COVID-19 enfeksiyonu, yaygın inflamasyon, endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve hiperkoagülabilite ile karakterize protrombotik bir duruma neden olur (31). COVID-19 patogeneğinde yer alan mekanizmalar, klinik prediktörler ve hematolojik parametrelerle yakından ilişkilidir. Mevcut kanıtlar; koagülasyon bozuklukları, endotel aktivasyonu, lökosit değişiklikleri ve hipoksinin hastalık progresyonunda belirleyici olduğunu göstermektedir. Artmış inflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınası, hastalığın kötüleşmesinde merkezi bir rol oynarken; ferritin, fibrinojen, trombosit ve beyaz kan hücresi düzeyleri gibi biyobelirteçler bu süreci yansıtmaktadır (50).

Koronavirüs hastalığı 2019 ile ilişkili koagülopati, literatürde birçok kez tanımlanmıştır. Yapılan otopsi çalışmaları, hem böbrek hem de akciğer vaskularizasyonunu etkileyen yaygın endoteliyal inflamasyonu ortaya koymuştur. Bu durumun, sistemik trombüs oluşumuna zemin hazırladığı ve hastalığın fenotipinin, tutulan organlara bağlı olarak şekillendiği öne sürülmektedir. D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde belirgin artışlar gözlemlenmiş olup, bu biyobelirteçlerin yüksekliği, mortaliteyle güçlü bir ilişki göstermektedir (51).

SARS-CoV-2, enfeksiyon oluşturmak için pnömositler aracılığıyla ACE2 reseptörünü kullanarak akciğer hasarına neden olurken, bu reseptör aynı zamanda çok sayıda organın endotel hücrelerinde de yaygın şekilde bulunur. Virüsün doğrudan endotel hücrelerini enfekte etmesi ya da bağışıklık sistemi aracılığıyla gelişen inflamasyon, endotel disfonksiyonuna ve hücre ölümüne yol açabilir. Endotel, damar tonusu ve vasküler dengeyi sürdüren önemli bir yapıdır; bu yapının bozulması mikrovasküler disfonksiyon, iskemik hasar, inflamasyon ve pıhtılaşma eğilimi ile sonuçlanır. COVID-19 enfeksiyonunda endotel hücrelerinde viral partiküller ve inflamatuvar hücre birikimi gözlemlenmiş; bu da endotel disfonksiyonunda rol oynayan

apoptoz ve piroptoz süreçlerini desteklemektedir. Söz konusu endotel hasarı, sistemik mikrodolaşım bozukluklarını ve hastalığın çeşitli organlardaki etkilerini açıklayabilir (52).

COVID-19 tanısı konan hastalarda pıhtılaşma fonksiyonundaki bozulma önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. COVID-19 nedeniyle yaşamını yitiren bireylerde antitrombin (AT) seviyelerinin, hayatta kalanlara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. AT düzeylerinin COVID-19 mortalitesi ile güçlü bir ilişki gösterdiği düşünülmektedir (53).

İlk tromboz atağının ortaya çıkma sıklığı ya da tekrar etme olasılığı, trombofili türünün (ağır ya da hafif olması) derecesine göre değişiklik gösterebilir. Ayrıca genetik yatkınlık ile çevresel etkenler, venöz trombozun oluşumunda birlikte rol oynar ve bu riskin şekillenmesinde etkileşim halindedir (54).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ**

Bu çalışma, tek merkezli retrospektif kesitsel bir araştırmadır.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN AMACI**

Bu çalışmada kalıtsal trombofili durumları ile COVID-19 arasında bir ilişkinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### **3.3 ARAŞTIRMANIN İZİNİ**

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Tıp Fakültesi Fakülte Yönetim Kurulu'ndan 03.06.2024 tarih ve 2024/12 sayılı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.08.2024 tarih ve 2024/111 sayılı ve Trabzon İl Sağlık Müdürlüğü 16.09.2024 tarihli ve E-55568733-604.01-254124731 sayılı kararları ile onay ve yasal izinler alındı.

#### **3.4. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN**

Bu araştırma, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniğinde 2020-2023 yılları arasında kalıtsal trombofili testi yapılan hasta kayıtları kullanılarak, etik kurul onayı alındıktan sonraki 9 aylık süreçte yapıldı.

#### **3.5. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ**

Araştırmanın evreni:

Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniğine bağlı birimlerde 2020-2023 tarihleri arasında kalıtsal trombofili testi yapılmış olan ve kayıtlarına ulaşılabilen hastalar araştırmamızın evrenini oluşturdu. Sonuçta dahil edilme kriterlerine uyan hasta kayıtlarının verileri istatistiksel analize dahil edildi.

Örneklem hesabı:

$n = t^2pq / d^2$  formülüne göre örneklem büyüklüğü 288 olarak hesaplandı. Örneklem büyüklüğü belirlenirken çoklu prevalans durumlarında geometrik modelleme yöntemi (2024/10.621) ile hesaplanan p değeri 0,25; q değeri 0,75; d değeri

0,05; alfa hata düzeyi 0,05; t değeri ise 1,96 olarak alınmıştır. Çalışmaya 303 hasta dahil edildi.

### **3.6. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

1. Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik kliniğine bağlı birimlerde kalıtsal trombofili taraması yapılmış bireyler
2. 18-65 yaş aralığında olan bireyler

### **3.7. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ**

1. Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik kliniğine bağlı birimlerde kalıtsal trombofili taraması yapılmamış bireyler
2. 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olan bireyler

### **3.8. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

Çalışma için toplanan veriler, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniğine bağlı birimlerde kalıtsal trombofili taraması yapılmış bireylerin kayıtlarından anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve e-nabız bilgilerine dayanılarak yaş, cinsiyet, kronik hastalık, COVID-19 geçirme durumu, COVID-19 aşısı olma durumu, FII (Protrombin) G20210A varyantı, FV Leiden G1691A varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi ve FXIII V34L varyantı verileri elde edildi.

Bağımlı değişken olan COVID-19 geçirme durumu geçirmiş ve geçirmemiş olmak üzere iki gruba kategorize edildi. Bağımsız değişken olan trombofili pozitifliği var ve yok olmak üzere iki gruba kategorize edildi. Yine bağımsız değişken olan COVID-19 aşısı olma durumu; Sinovac, Biontech, herikisi ve aşısız olmak üzere dört kategoriye ayrıldı. Trombofili panelinde genetik analizi yapılan F2 G20210A varyantı, F5 leiden varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi ve F13 V34L variant değişkenleri; homozigot, heterozigot ve normal olmak üzere üç kategoriye ayrılarak incelendi.

Hastanemizde kalıtsal trombofili taraması tam kandan DNA izolasyonu, Realtime PCR ile DNA amplifikasyonu ve amplikasyon eğrisi analizi ile

yapılmaktadır. Tarama yapılacak bireylerden EDTA'lı (Etilendiamin tetraasetik asit) tüpe alınan 2 cc venöz kan örneğinin 200 µl kadarı örnek kartuşu içine aktarılarak, 300 µl Lysis/Binding Buffer eklenmiştir. MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I kiti kullanılarak MagNa Pure Robotik tam otomatik DNA izolasyon cihazı ile DNA izolasyonu yapılmıştır. İzolasyon sonrası her örnekten 100 mikrolitre, saflıkları (A260/280 değeri) ortalama 2.2 olan DNA elde edilmiştir. Magna Pure LC Otomatik DNA İzolasyon cihazında manyetik partikül teknolojisi esastır. Kaotropik tuzlar ve proteinaz K içeren tamponla örnekler parçalanır. Manyetik cam partiküller eklenerek, DNA'nın bağlanması sağlanır. Bağlanmayan maddeler yıkama basamaklarıyla uzaklaştırılıp saflaştırılmış DNA toplanır. Elde edilen DNA'ların DNA saklama kutularında, -20°C'de saklanması önerilmiştir. DNA çoğaltımı için kullanılan gerçek zamanlı PCR tekniği, nükleik asit ekstraksiyonu, TaqMan problemleri ve primerler aracılığıyla hedef DNA'nın gerçek zamanlı PCR cihazında çoğaltılması olarak üç temel aşamaya dayanır. Hidroliz (TaqMan) problemleri qPCR problemlerinin en yaygın şeklidir ve insan, veterinerlik ve çevresel teşhislerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu problemler DNA oligonükleotidinin bir ucunda floresan bir boya ve diğer ucunda bir söndürücü kullanır. PCR sırasında prob, iki primer tarafından çevrelenen hedef DNA dizisine (numuneden) spesifik olarak tavllanır. DNA polimeraz yeni DNA ipliğini uzatırken, prob polimerazın 5' ile 3' ekzonükleaz aktivitesi tarafından bozulur, bu da floresanın söndürücüden ayrılması ve floresan yayması ile sonuçlanır. Reaksiyonda ne kadar çok DNA varsa, floresan o kadar erken tespit edilebilir bir seviyeye ulaşır. Çalışma tamamlandıktan sonra, veriler VIC/HEX (JOE) ve FAM boya ile Amplifikasyon Eğrisi Analizi veya Allelik ayırım (Uç Nokta Genotipleme) Analiz yazılımı kullanılarak analiz edilir.

Kalıtsal trombofili taraması için kullanılan kitle, çeşitli genetik testler için kullanılan ana karışımlar, kontroller ve çözeltiler yer almaktadır. Her bir tüp, belirli bir genetik hedef için hazırlanmıştır ve içeriğinde amplifikasyon ile tespit reaktifleri, vahşi tip ve mutant DNA şablonları, DNA polimeraz ve dNTP (deoksiniükleotid trifosfat) içeren tampon bulundurmaktadır.

Ana karışımlar arasında FII-Protrombin, FV-Leiden, MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C, PAI-1 (FAM:4G/VIC:5G) ve FXIII-V34L yer almaktadır. Bu ana

karışımların her biri sarı kapaklı 1 tüpte, 850 mikrolitre hacminde sunulmakta ve her biri 50 reaksiyonluk kullanıma uygundur.

Negatif şablon kontrolü için kullanılan RNaz içermeyen su, menekşe kapaklı 1 tüpte ve 400 mikrolitre hacindedir. Bu tüp 80 reaksiyon için yeterlidir.

Pozitif kontroller ise iki şekilde sağlanmıştır. Heterozigot pozitif kontrol, kırmızı kapaklı bir tüpte sunulmakta olup 100 mikrolitre hacindedir ve 20 reaksiyon için yeterlidir. Bu kontrol, vahşi tip ve mutant gen karışımını içeren plazmid dizilerini barındırır. Homozigot pozitif kontrol ise turuncu kapaklı, yine 100 mikrolitre hacminde bir tüpte yer almakta ve 20 reaksiyonluk kullanım içindir. Bu kontrol sadece mutant gen plazmid dizilerini içeren bir karışımdır.

### **3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel hesaplamalar araştırmacılar tarafından bilgisayar ortamında SPSS version 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Katılımcıların demografik verileri frekans testleriyle analiz edildi. Kategorik veriler sayı (yüzde), numerik veriler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı skewness “çarpıklık” ve kurtosis “basıklık” yöntemleri ile analiz edildi. İki bağımsız grup arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare ve Fisher Extract testi”, numerik verilerin karşılaştırılmasında “Independent sample T testi” kullanıldı. Analizlerde  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya 303 birey dahil edildi. Katılımcıların 226'sı (%74,6) kadın, 77'si (%25,4) erkekti. Yaş ortalaması  $40,98 \pm 13,70$  olarak bulundu. Katılımcıların 128'i (42,2) COVID-19 geçirmiş, 175'i (57,8) geçirmemiş olarak bulundu. Katılımcıların 292'sinin (96,4) trombofili panel analizi pozitif, 11'inde (3,6) trombofili durumu negatif. Katılımcıların COVID-19 aşısı durumu incelendiğinde 48'inin (15,8) sinovac, 172'sinin (56,8) biontech ve 43'ünün (14,2) her iki aşısı yaptırdığı, 40'nin (13,2) aşısı yaptırmadığı bulundu. Katılımcıların yaş, cinsiyet, kronik hastalık, trombofili pozitifliği durumu, FII (Protrombin) G20210A varyantı, FV Leiden G1691A varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi, FXIII V34L varyantı, COVID-19 geçirme durumu, COVID-19 aşısı olma durumu Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Kategorik ve numerik değişkenlerin dağılımları

<b>Katılımcıların özellikleri</b>		<b>n (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	226 (74,6)
	Erkek	77 (25,4)
<b>Kronik hastalık</b>	Yok	66 (21,8)
	Var	237 (78,2)
<b>Trombofili pozitifliği</b>	Yok	11 (3,6)
	Var	292 (96,4)
<b>FII (Protrombin) G20210A</b>	Heterozigot	22 (7,3)
	Normal	281 (92,7)
<b>FV Leiden G1691A</b>	Heterozigot	25 (8,3)
	Normal	278 (91,7)
<b>MTHFR C677T</b>	Homozigot	28 (9,2)
	Heterozigot	126 (41,6)
	Normal	149 (49,2)
<b>MTHFR A1298C</b>	Homozigot	33 (10,9)
	Heterozigot	144 (47,5)
	Normal	126 (41,6)
<b>PAI-1</b>	Homozigot	76 (25,1)
	Heterozigot	153 (50,5)
	Normal	74 (24,4)
<b>FXIII V34L</b>	Homozigot	5 (1,7)
	Heterozigot	48 (15,8)
	Normal	250 (82,5)
<b>COVID-19 geçirme durumu</b>	Geçirmiş	128 (42,2)
	Geçirmemiş	175 (57,8)
<b>COVID-19 aşısı olma durumu</b>	Sinovac	48 (15,8)
	Biontech	172 (56,8)
	Her ikisi	43 (14,2)
	Aşı yok	40 (13,2)
<b>Yaş: Ortalama ± SS</b>	40,98 ± 13,70	

SS: Standart Sapma

COVID-19 durumu geçirmiş ve geçirmemiş olarak 2 gruba kategorize edildi. Her iki grup arasında yapılan fark analizlerinde trombofili pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. **COVID-19 geçirmiş 128 kişinin 127'sinde (99,2) trombofili pozitifliği varken COVID-19 geçirmemiş 175 kişinin 165'inde (94,3) trombofili pozitifliği saptanmıştır (p=0,028) (Tablo 2).**

COVID-19 geçirme durumuna göre cinsiyet, yaş, kronik hastalık, FII (Protrombin) G20210A varyantı, FV Leiden G1691A varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi ve FXIII V34L varyantı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

COVID-19 geçirmiş grupta FII (Protrombin) G20210A homozigot varyantta birey yokken, 11 (8,6) kişi heterozigot, 117 (91,4) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta homozigot varyantta birey yokken, 11 (6,3) kişi heterozigot, 164 (93,7) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmiş grupta FVL G1691A homozigot varyantta birey yokken, 10 (7,8) kişi heterozigot, 118 (92,2) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta homozigot varyantta birey yokken, 15 (8,6) kişi heterozigot, 160 (91,4) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmiş grupta MTHFR C677T varyantta 15 (11,7) kişi homozigot, 54 (42,2) kişi heterozigot, 59 (46,1) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 13 (7,4) kişi homozigot, 72 (41,1) kişi heterozigot, 90 (51,4) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmiş grupta MTHFR A1298C varyantta 15 (11,7) kişi homozigot, 63 (49,2) kişi heterozigot, 50 (39,1) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 18 (10,3) kişi homozigot, 81 (46,3) kişi heterozigot, 76 (43,4) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmiş grupta PAI-1 polimorfizminde 36 (28,1) kişi homozigot, 60 (46,9) kişi heterozigot, 32 (25,0) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 40 (22,9) kişi homozigot, 93 (53,1) kişi heterozigot, 42 (24,0) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmiş grupta FXIII V34L varyantta 2 (1,6) kişi homozigot, 22 (17,2) kişi heterozigot, 104 (81,3) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 3 (1,7) kişi homozigot, 26 (14,9) kişi heterozigot, 146 (83,4) kişi normal varyantta izlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** COVID-19 geçirme durumuna göre kategorik ve numerik verilerin karşılaştırılması

		COVID-19		p
		Geçirmiş	Geçirmemiş	
Cinsiyet: n (%)	Kadın	99 (77,3)	127 (72,6)	0,346
	Erkek	29 (22,7)	48 (27,4)	
Kronik hastalık: n (%)	Yok	32 (25,0)	34 (19,4)	0,246
	Var	96 (75,0)	141(80,6)	
Trombofili pozitifliği: n (%)	Yok	1 (0,8)	10 (5,7)	**0,028
	var	127 (99,2)	165 (94,3)	
FII (Protrombin) G20210A: n (%)	Heterozigot	11 (8,6)	11 (6,3)	0,444
	Normal	117 (91,4)	164(93,7)	
FV Leiden G1691A: n (%)	Heterozigot	10 (7,8)	15 (8,6)	0,813
	Normal	118 (92,2)	160 (91,4)	
MTHFR C677T: n (%)	Homozigot	15 (11,7)	13 (7,4)	0,383
	Heterozigot	54 (42,2)	72 (41,1)	
	Normal	59 (46,1)	90 (51,4)	
MTHFR A1298C: n (%)	Homozigot	15 (11,7)	18 (10,3)	0,736
	Heterozigot	63 (49,2)	81 (46,3)	
	Normal	50 (39,1)	76 (43,4)	
PAI-1: n (%)	Homozigot	36 (28,1)	40 (22,9)	0,491
	Heterozigot	60 (46,9)	93 (53,1)	
	Normal	32 (25,0)	42 (24,0)	
FXIII V34L: n (%)	Homozigot	2 (1,6)	3 (1,7)	0,858
	Heterozigot	22 (17,2)	26 (14,9)	
	Normal	104 (81,3)	146 (83,4)	
Yaş:	n;	128;	175;	0,256
	Ortalama $\pm$ SS	39,93 $\pm$ 14,13	41,74 $\pm$ 13,35	

SS: Standart sapma; \*Ki-Kare testine göre  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

\*\*Fisher's Exact Testine göre  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

\*\*\* Independent T testine göre  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Katılımcılara ait FII (Protrombin) G20210A varyantı, FVL G1691A varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi ve FXIII V34L varyant değişkenleri homozigot-heterozigot ve normal şeklinde iki gruba kategorize edildi. Bu iki gruba göre covid geçirme-geçirmeme durumu karşılaştırıldı. COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş iki grup arasında MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1, FXIII V34L homozigot ve heterozigot varyantları ile normal varyantlı bireyler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).

COVID-19 geçirmiş grupta MTHFR C677T varyantta 69 (53,9) kişi homozigot ve heterozigot, 59 (46,1) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 85 (48,6) kişi homozigot ve heterozigot, 90 (51,4) kişi normal varyantta izlenmiştir ( $p=0,359$ ). COVID-19 geçirmiş grupta MTHFR A1298C varyantta 78 (60,9) kişi homozigot ve heterozigot, 50 (39,1) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 99 (56,6) kişi homozigot ve heterozigot, 76 (43,4) kişi normal varyantta izlenmiştir ( $p=0,446$ ). COVID-19 geçirmiş grupta PAI-1 polimorfizminde 96 (75,0) kişi homozigot ve heterozigot, 32 (25,0) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 133 (76,0) kişi homozigot ve heterozigot, 42 (24,0) kişi normal varyantta izlenmiştir ( $p=0,841$ ). COVID-19 geçirmiş grupta FXIII V34L varyantta 24 (18,8) kişi homozigot ve heterozigot, 104 (81,3) kişi normal varyantta izlenmiştir. COVID-19 geçirmemiş grupta 29 (16,6) kişi homozigot ve heterozigot, 146 (83,4) kişi normal varyantta izlenmiştir ( $p=0,622$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** COVID-19 geçirme durumuna göre MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1, FXIII V34L değişkenlerinde homozigot ve heterozigot ile normal genoma sahip bireylerin karşılaştırılması

		COVID-19		p
		Geçirmiş	Geçirmemiş	
MTHFR C677T: n (%)	Homo-hetero	69 (53,9)	85 (48,6)	0,359
	Normal	59 (46,1)	90 (51,4)	
MTHFR A1298C: n (%)	Homo-hetero	78 (60,9)	99 (56,6)	0,446
	Normal	50 (39,1)	76 (43,4)	
PAI-1: n (%)	Homo-hetero	96 (75,0)	133 (76,0)	0,841
	Normal	32 (25,0)	42 (24,0)	
FXIII V34L: n (%)	Homo-hetero	24 (18,8)	29 (16,6)	0,622
	Normal	104 (81,3)	146 (83,4)	

SS: Standart Sapma; homo: homozigot; hetero: heterozigot; \*Ki-Kare testine göre  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tüm katılımcıların sinovac, biontech, her iki aşı olma ve aşısız olma durumuna göre COVID-19 geçirme değişkenlerinde bir fark bulunmadı ( $p=0,257$ ) (Tablo 4).

Sinovac aşıli bireylerin 26'sı (20,3) COVID-19 geçirmiş, 22'si (12,6) COVID-19 geçirmemiştir. Biontech aşıli bireylerin 69'u (53,9) COVID-19 geçirmiş, 103'ü (58,9) COVID-19 geçirmemiştir. Her iki aşığı da yaptıran Sinovac aşıli bireylerin 26'sı (20,3) COVID-19 geçirmiş, 22'si (12,6) COVID-19 geçirmemiştir. Hiç aşı yaptırmayan bireylerin 14'ü (10,9) COVID-19 geçirmiş, 26'sı (14,9) COVID-19 geçirmemiştir (Tablo 4).

**Table 4.** Aşı durumuna göre COVID-19 geçirme durumunun karşılaştırılması

		COVID-19		p
		Geçirmiş	Geçirmemiş	
COVID-19 aşı olma durumu: n (%)	Sinovac	26 (20,3)	22 (12,6)	0,257
	Biontech	69 (53,9)	103 (58,9)	
	Her ikisi	19 (14,8)	24 (13,7)	
	Aşı yok	14 (10,9)	26 (14,9)	

SS: Standart sapma; \*Ki-Kare testine göre  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Trombofili paneli pozitif olan 292 bireyde aşı durumuna göre COVID-19 geçirme değişkeninde bir fark bulunmadı ( $P=0,243$ ) (Tablo 5).

Trombofili pozitifliği olan bireylerin 113'ünün (89,0) COVID-19 aşısı var ve COVID-19 geçirmiş saptanırken 139'unun (84,2) COVID-19 aşısı var ve COVID-19 geçirmemiş olarak saptandı.

Trombofili pozitifliği olan bireylerin 14'ünün (11,0) COVID-19 aşısı yok ve COVID-19 geçirmiş saptanırken 26'sının (15,8) COVID-19 aşısı yok ve COVID-19 geçirmemiş olarak saptandı.

**Table 5.** Trombofili paneli pozitif olanlarda aşı durumuna göre COVID-19 geçirme durumunun karşılaştırılması

		COVID-19		p
		Geçirmiş	Geçirmemiş	
COVID-19 aşı olma durumu: n (%)	Aşı var	113 (89,0)	139 (84,2)	0,243
	Aşı yok	14 (11,0)	26 (15,8)	

SS: Standart sapma; \*Ki-Kare testine göre  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. TARTIŞMA

COVID-19 geçirme durumuna göre cinsiyet, yaş, kronik hastalık değişkenlerinde bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular örneklemin iyi randomize edildiğini destekler niteliktedir ancak genetik polikliniğine başvuran ve trombofili taraması yapılan katılımcıların çoğunluğunda bir trombofili bozukluğunun tespit edilmiş olması ve trombofili negatif bireylerin sayısının çok dşuk olması önemli kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

Hemostatik sistemi etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkide bulunduğu birçok örnek mevcuttur. COVID-19 hastalarında tromboza yönelik yüksek eğilim, kesinlikle tek bir nedene indirgenemeyecek çok faktörlü bir durumdur (55). 2021 yılında Maria Eugenia de la Morena-Barrio ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı hastalarla yaptığı çalışmada kalıtsal trombofili bulunan bireylerde, bulunmayanlara kıyasla D-dimer düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgu, konjenital trombofilide stresle artan bozulmuş trombin kontrolüyle örtüşmektedir. Öte yandan bu çalışmada şiddetli trombofili hastalarının, önceki tromboz öyküsüne rağmen COVID-19 sırasında sıklıkla semptomatik trombotik olaylar geliştirmemesi dikkat çekmiştir. Bu durum, enfeksiyon öncesi veya erken evrede başlanan antikoagülan tedaviyle ilişkili olabilir. Nitekim, mevcut veriler uzun süreli antikoagülasyonun tromboz riskini azaltabileceğini göstermektedir (55).

Çalışmamızda COVID-19 geçirmiş olanlarda trombofili pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, literatürde COVID-19'un hem edinsel hem de genetik trombofiliye yakınlık oluşturabileceğini ortaya koyan çeşitli çalışmalarla örtüşmektedir. Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda protein S eksikliği (%20) ve lupus antikoagülanı pozitifliği (%72) gibi edinsel trombofili bulgularının sık görüldüğü rapor edilmiştir. Ancak bu bulguların klinik sonuçlarla doğrudan ilişkilendirilmediği ve inflamatuvar sürecin bir parçası olabileceği belirtilmiştir (56).

Mart 2024'te Hend Moness ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, D-dimer seviyeleri llen COVID-19 hastalarının genetik yapıları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, hastaların genotipleri ile D-dimer düzeyleri karşılaştırılmış ve özellikle D-dimer seviyesi anormal derecede yüksek olan bireylerde ve protrombin geni G20210A, FV R506Q, FV R2H1299R ve MTHFR C677T

varyantları için heterozigotluk oranlarının anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hem yetişkin hem de çocuk gruplarında FV R506Q ve FV R2H1299R genlerine heterozigot mutasyon taşıyan bireylerin, en yüksek hiperkoagülabilité riski taşıdığı ortaya konmuştur (57).

Nisan 2025'te Düzkale ve çalışma arkadaşlarının yürüttüğü bir araştırmada, kalıtsal trombofiliye yatkınlık genleri analiz edilmiş ve COVID-19 tanısı konmuş 66 hasta değerlendirilmiştir. Araştırma bulgularına göre, FVL genotipi normal olan 55 hastanın sadece 10'unda (%18,2) tanı anında takipne (hızlı solunum) gözlenirken, FVL heterozigot olan 11 hastanın 5'inde (%45,5) aynı belirti saptanmıştır. Benzer şekilde, hipotansiyon (düşük tansiyon) FVL normal genotipli bireylerin yalnızca 4'ünde (%7,3) görülmüşken, heterozigot FVL taşıyan 11 hastanın 3'ünde (%27,3) tanı anında mevcut olduğu belirlenmiştir. FVL geninde heterozigotluk ile tanı anında takipne ve hipotansiyon görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p = 0,049$ ). Bu sonuçlar, COVID-19 hastalarında kalıtsal trombofili varlığının hastalık şiddetini etkileyebileceğine işaret etmiştir. Yine bu çalışmada, normal genotipe sahip bireyler ile Faktör XIII V34L, PAI 4G/5G ve MTHFR 677/1298 genlerinde heterozigot veya homozigot mutasyon taşıyan hastalar karşılaştırılmıştır. Bulgulara göre, başvuru anındaki klinik belirtiler (ateş, öksürük, solunum güçlüğü, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, sindirim sistemi şikayetleri, koku kaybı, hızlı solunum, çarpıntı, düşük tansiyon) ve laboratuvar sonuçları (hipoksemi, lökosit ve lenfosit sayısı, trombosit düzeyi, hemoglobin, ALT/AST, üre, kreatinin, albümin, kalsiyum, total bilirubin, LDH, CRP, prokalsitonin, troponin, ferritin, D-Dimer, fibrinojen ve laktat seviyeleri) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (58).

COVID-19 geçirme durumuna göre, FII (Protrombin) G20210A variant değişkeninde bir fark bulunmamıştır. Yine COVID-19 geçirme durumuna göre PAI-1 polimorfizmi ve değişkeninde bir fark bulunmamıştır. Bu bulguları destekler sonuçlar literatürde mevcuttur. Bu çalışmada şiddetli yeni koronavirüs pnömonisi ile hastaları tromboza yatkın hale getiren hiperkoagülabilité koşulları (protrombin geni (F2) rs1799963 (G20210A), Faktör V Leiden (F5) rs6025 (G1691A) ve PAI-1 (rs1799768) arasındaki ilişki araştırılmış ancak bu yargıyı destekleyecek bir sonuca varılamamıştır (59).

Bizim çalışmamızda COVID-19 geçirme durumuna göre Faktör V Leiden G1691A varyantı, değişkeninde bir fark bulunmamıştır. Nisan 2025'te Düzkale ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, kalıtsal trombofili genleri incelenmiş ve COVID-19 tanısı almış 66 hasta değerlendirilmiştir. Faktör V Leiden genotipi normal olan 55 hastanın yalnızca 10'unda (%18,2) tanı esnasında takipne (hızlı solunum) tespit edilirken, FVL heterozigot mutasyon taşıyan 11 hastanın 5'inde (%45,5) bu semptom gözlenmiştir. Benzer şekilde, FVL normal genotipe sahip bireylerin 4'ünde (%7,3) hipotansiyon mevcutken, FVL heterozigot olan hastaların 3'ünde (%27,3) bu durum saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, FVL heterozigotluğu ile tanı sırasında takipne ve hipotansiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir ( $p=0,049$ ). Bu bulgular, COVID-19 hastalarında trombofiliye genetik yatkınlığın hastalık şiddetini etkileyebileceğine işaret etmektedir (58).

Ocak 2023'te Kiraz ve çalışma arkadaşları, kalıtsal trombofili ile ilişkili Protrombin (FII) ve Faktör V Leiden genotiplerinin COVID-19 hastalığının şiddeti ile tromboz gelişimine olan etkilerini değerlendirmiştir. Elde ettikleri bulgular, hastalığın ciddiyeti ile tromboz oluşumunun ağırlıklı olarak FVL genindeki varyasyonlardan etkilendiğini göstermiştir. Protrombin genindeki mutasyonlara ait genotipler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (60).

Xie ve ark. 2022'de yaptıkları toplum temelli kohort çalışmasında, PCR ile doğrulanmış 26.210 ayaktan COVID-19 vakası ve 380.398 enfekte olmayan bireyin verilerini analiz etmişler ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, pozitif testten sonraki ilk 30 gün içinde venöz tromboembolizm riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu riskin, tam aşıli bireylerde ortaya çıkan enfeksiyonlar sonrasında belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir. VTE gelişimi açısından ileri yaş, erkek cinsiyet ve obezite gibi bilinen klinik risk faktörlerinin, COVID-19 sonrası VTE olasılığı üzerinde etkili olduğunu bildirmişler, tam aşılanmamış ya da yalnızca kısmi aşılanmış bireylerde, VTE riskini tam aşılanmış bireylere kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Beklendiği üzere, aşılama durumu enfekte olmayan bireylerde VTE riskiyle ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu taşıyan bireylerin, taşımayanlara göre COVID-19 sonrasında VTE gelişimi açısından yaklaşık iki kat daha fazla risk taşıdığı belirlenmiştir (61).

COVID-19 geçirme durumuna göre MTHFR C677T polimorfizmi değişkeninde bir fark bulunmamıştır. COVID-19 geçirme durumuna göre MTHFR A1298C polimorfizmi değişkeninde de bir fark bulunmamıştır. Bu bulgumuz, bu alandaki bazı güncel araştırmalarla benzerlik göstermektedir. MTHFR C677T polimorfizmi, metilentetrahidrofolat redüktaz enzim aktivitesini azaltarak homosistein düzeylerini arttırabilmekte ve bu da teorik olarak tromboz riskini etkileyebilmektedir. Ancak, COVID-19 ile MTHFR mutasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Jukic ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir derlemede, MTHFR gen polimorfizmlerinin COVID-19 şiddetiyle olan ilişkisini inceleyen 14 çalışmanın sonuçları analiz edilmiştir. Derlemede yer alan çalışmaların bir kısmı C677T mutasyonunun şiddetli COVID-19 ile ilişkili olabileceğini belirtse de, genellikle örnekleme büyüklüklerinin yetersizliği ve kontrol gruplarındaki heterojenlik nedeniyle sonuçlar tutarsız bulunmuştur. Bu sistematik inceleme, MTHFR gen varyantları ile COVID-19 şiddeti, tromboembolik olaylar ve aşılama sonrası istenmeyen olaylar arasında olası bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, sağlam verilerin yetersizliği kesin sonuçlara varılmasını engellemiştir. MTHFR gen varyantı ile COVID-19 enfeksiyonu ve aşılama sonuçları arasındaki bağlantıyı belirlemek için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır (62). COVID-19 geçirme durumuna göre FXIII V34L varyantı değişkeninde bir fark bulunmamıştır. Literatürde COVID-19 hastalarında kalıtsal trombofili faktörleri ile klinik tablonun şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; heterozigot 4G/5G PAI-1 polimorfizminin kritik veya şiddetli COVID-19 tablosuyla ilişkili olduğu, FVL, MTHFR, FXIII ve protrombin polimorfizmlerinin COVID-19 şiddetiyle doğrudan ilişkili olmadığı bulunmuştur (63).

Bizim alışmamızda bütün katılımcıların sinovac, biontech, her ikisi, aşısız olma durumuna göre COVID-19 geçirme değişkenlerinde bir fark bulunmamıştır. Mart 2023'te Ana María Salinas-Martínez ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada, BNT162b2 (Pfizer) ve Ad5-nCoV (CanSinoBIO) aşılarının tamamlanmış uygulama şemalarının COVID-19 enfeksiyonuna karşı koruyuculuğu değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları, Pfizer-BioNTech aşısının, CanSinoBIO aşısına kıyasla enfeksiyonu önlemede belirgin şekilde daha yüksek

etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan, CoronaVac (Sinovac) aşısının COVID-19 enfeksiyonunu azaltmada anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir (64).

## 6. KISITLILIKLAR

COVID-19 geçirme durumuna göre cinsiyet, yaş, kronik hastalık değişkenlerinde bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular örneklemin iyi randomize edildiğini destekler niteliktedir ancak genetik polikliniğine başvuran ve trombofili taraması yapılan katılımcıların çoğunluğunda bir trombofili bozukluğunun tespit edilmiş olması ve trombofili negatif bireylerin sayısının çok düşük olması önemli kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın yalnızca bir hastane tabanlı yapılmış olması, pıhtılaşma bozukluğu olması üzerine genetik analiz yapılmış olan bir hasta popülasyonunun oluşturduğu evrenden seçilmiş olması, çalışma planının kayıt altına alınmış olan hasta verileri üzerinden retrospektif olarak tasarlanmış olması önemli kısıtlılıklar olarak kabul edilmiştir. Bu haliyle sonuçlar genel popülasyonu yansıtmamaktadır.

## 7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda COVID-19 geçirmiş olanlarda trombofili pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 geçirme durumuna göre FII (Protrombin) G20210A varyantı, FV Leiden G1691A varyantı, MTHFR C677T polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, PAI-1 polimorfizmi ve FXIII V34L varyantı değişkenlerinde bir fark bulunmamıştır. Bütün katılımcıların Sinovac, biontech, her ikisi, aşısız olma durumuna göre COVID-19 geçirme değişkenlerinde bir fark bulunmamıştır. Trombofili paneli pozitif olan 292 bireyde aşı durumuna göre COVID-19 geçirme değişkeninde bir fark bulunmamıştır. Kalıtsal trombofilinin COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve hastalığın prognozunda etkili olduğunun gösterilmesi için daha kapsamlı ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Mehmet Ali ERKURT İB. Edinsel Trombofili Nedenleri. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2016;9(4).
2. Haznedar B KA. Trombofili hastalığı ile genetik bozukluklar arasındaki ilişkinin adaptif ağ tabanlı bulanık mantık çıkarım sistemi (ANFIS) ile tespit edilmesi. *SAUJS*. 2016 Mar;20(1):13–21.
3. Kurtoğlu M SE. Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Profilaksi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;5(1):34–42.
4. ATICI Y, KAÇAROĞLU D, YILMAZ A, BAKIR F, BEŞİRBELLİOĞLU BA, YUCEL D, et al. COVID-19 Enfeksiyonunda Hematolojik ve Enflamatuvar Parametrelerin İncelenmesi. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022 Sep 5;5(3):37–44.
5. Gökğöz Z AA. COVID-19 ve Koagülopati. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020; 1:65.
6. Li J, Zhang Y, Pang H, Li SJ. Heparin interacts with the main protease of SARS-CoV-2 and inhibits its activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2022 Feb 15;267.
7. Arienzo A, Gallo V, Tomassetti F, Pitaro N, Pitaro M, Antonini G. A narrative review of alternative transmission routes of COVID 19: what we know so far. Vol. 117, *Pathogens and Global Health*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 681–95.
8. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. Vol. 23, *AAPS Journal*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
9. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020 Jul 16;583(7816):459–68.
10. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols*. Springer New York; 2015. p. 1–23.
11. Correction to: Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan (*Emerging Microbes & Infections*, (2020), 9, 1, (221-236), 10.1080/22221751.2020.1719902). Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 540.
12. SEZGİN Y. COVID-19 AND INTERACTIONS. *HEALTH & SCIENCE 2024-IV*. 2024;17–36.
13. Liu DX LJFT. Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1. Reference Module in Life Sciences. 2020;
14. KUTLU R. Yeni Koronavirüs Pandemisi ile İlgili Öğrendiklerimiz, Tanı ve Tedavisindeki Güncel Yaklaşımlar ve Türkiye’deki Durum. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020 Jan 20;14(2):329–44.
15. Da Silva SJR, Do Nascimento JCF, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves Da Silva C, Da Silva PG, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. Vol. 8, *ACS Infectious Diseases*. American Chemical Society; 2022. p. 1758–814.

16. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172.
17. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. Vol. 13, *Viruses.* MDPI AG; 2021.
18. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Vol. 91, *Acta Biomedica.* Mattioli 1885; 2020. p. 157–60.
19. Maison DP, Tasissa H, Deitchman A, Peluso MJ, Deng Y, Miller FDW, et al. COVID-19 clinical presentation, management, and epidemiology: a concise compendium. Vol. 13, *Frontiers in Public Health.* Frontiers Media SA; 2025.
20. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. Vol. 295, *Journal of Biological Chemistry.* American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2020. p. 12910–34.
21. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. Vol. 433, *Journal of Molecular Biology.* Academic Press; 2021.
22. DEMIR TEKOL S. SARS-CoV-2: Virology and Microbiological Diagnostic Tools. *South Clin Istanbul Eurasia.* 2020;
23. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601–21.
24. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. Vol. 25, *Eurosurveillance.* European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2020.
25. Elias C, Sekri A, Leblanc P, Cucherat M, Vanhems P. The incubation period of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021 Mar 1;104:708–10.
26. Wu J, Deng W, Li S, Yang X. Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. Vol. 78, *Cellular and Molecular Life Sciences.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 531–44.
27. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. Vol. 399, *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2022. p. 757–68.
28. Raveendran A V., Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. Vol. 15, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* Elsevier Ltd; 2021. p. 869–75.
29. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. Vol. 179, *Biochimie.* Elsevier B.V.; 2020. p. 85–100.
30. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 96, *Postgraduate Medical Journal.* BMJ Publishing Group; 2020. p. 753–8.

31. Medina EMC, Ribeiro DD, Namen-Lopes MSS, Rezende SM. Venous thromboembolism in COVID-19 and inherited thrombophilia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2024 Jan 1;46(1):93–5.
32. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. Vol. 287, *FEBS Journal.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 3633–50.
33. Chung YS, Lam CY, Tan PH, Tsang HF, Wong SCC. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
34. Maniruzzaman M, Islam MM, Ali MH, Mukerjee N, Maitra S, Kamal MA, et al. COVID-19 diagnostic methods in developing countries. Vol. 29, *Environmental Science and Pollution Research.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 51384–97.
35. Maia R, Carvalho V, Faria B, Miranda I, Catarino S, Teixeira S, et al. Diagnosis Methods for COVID-19: A Systematic Review. Vol. 13, *Micromachines.* MDPI; 2022.
36. Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. Vol. 6, *Current Pharmacology Reports.* Springer; 2020. p. 56–70.
37. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–66.
38. Sreepadmanabh M, Sahu AK, Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. Vol. 45, *Journal of Biosciences.* Springer; 2020.
39. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. Vol. 32, *Reviews in Medical Virology.* John Wiley and Sons Ltd; 2022.
40. Muhar BK, Nehira J, Malhotra A, Kotchoni SO. The Race for COVID-19 Vaccines: The Various Types and Their Strengths and Weaknesses. Vol. 36, *Journal of Pharmacy Practice.* SAGE Publications Inc.; 2023. p. 953–66.
41. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan 1;41(1):154–64.
42. Dautaj A, Kراسي G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. Vol. 90, *Acta Biomedica.* Mattioli 1885; 2019. p. 44–6.
43. Djordjevic V, Mitic G, Pruner I, Kovac M, Radojkovic D. Are thrombophilia more multifactorial than we thought: Report of mosaicism for FII G20210A and novel FII T20061C gene variants. Vol. 10, *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012. p. 301–3.
44. Sahai A, Sharma V, Mishra P, Siddanoor A, Bhatia A, Pande DG. Hypercoagulability and the A1298C MTHFR Mutation: Case Series of Unexplained Pulmonary Embolism. *Methodist Deakey Cardiovasc J [Internet].* 2025 May 30;21(1):57–62. Available from: <https://journal.houstonmethodist.org/articles/10.14797/mdcvj.1565/>

45. Liew SC, Gupta E Das. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. Vol. 58, *European Journal of Medical Genetics*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 1–10.
46. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, et al. PAI-I gene 4G/5G Polymorphism and Deep Vein Thrombosis in Patients with Inherited Thrombophilia. Vol. 9, *Clin Appl Thrombosis Hemostasis*. 2003.
47. Duval C, Ali M, Chaudhry WW, Ridger VC, Ariëns RAS, Philippou H. Factor XIII A-Subunit V34L Variant Affects Thrombus Cross-Linking in a Murine Model of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Feb 1;36(2):308–16.
48. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Vol. 4, *Thrombosis Journal*. 2006.
49. Atalan N. Hemostaz. Vol. 19, *Gogus-Kalp-Damar Anestezi ve Yogun Bakim Dernegi Dergisi*. 2013. p. 109–12.
50. Gerotziapas GT, Sergentanis TN, Voiriot G, Lassel L, Papageorgiou C, Elabbadi A, et al. Derivation and Validation of a Predictive Score for Disease Worsening in Patients with COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020 Dec 1;120(12):1680–90.
51. Gardner AJ, Kirkin DJ, Rodriguez-Villar S, Leoz Abellanas G, Tee A, Valentin A. Antithrombin III deficiency-induced coagulopathy in the context of COVID-19: a case series. Vol. 194, *British Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1007–9.
52. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1417–8.
53. Badulescu OV, Sirbu PD, Filip N, Bordeianu G, Cojocaru E, Budacu CC, et al. Hereditary Thrombophilia in the Era of COVID-19. Vol. 10, *Healthcare (Switzerland)*. MDPI; 2022.
54. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
55. de la Morena-Barrio ME, Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio B, Orlando C, Cifuentes R, Padilla J, et al. A pilot study on the impact of congenital thrombophilia in COVID-19. Vol. 51, *European Journal of Clinical Investigation*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.
56. Ferrari E, Sartre B, Squara F, Contenti J, Ocelli C, Lemoel F, et al. High prevalence of acquired thrombophilia without prognosis value in patients with coronavirus disease 2019. *J Am Heart Assoc*. 2020 Nov 3;9(21).
57. Moness H, Mousa SO, Mousa SO, Adel NM, Ibrahim RA, Hassan EE, et al. Thrombophilia genetic mutations and their relation to disease severity among patients with COVID-19. *PLoS One*. 2024 Mar 1;19(3 March).
58. Düzkale N, Arı M, Merdin A, Emiroğlu C, Afacan Öztürk HB, Yörübulut S, et al. Kalıtsal Trombofili ve COVID-19 İlişkisinin Retrospektif Olarak Araştırılması: Tek Merkez Deneyimi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* [Internet]. 2025 Apr 25;16(1):66–74. Available from: <http://dergipark.org.tr/tr/doi/10.22312/sdusbed.1496707>
59. Kiraz A, GS, EE, GM, & BA. Investigation of the Relationship Between Hereditary Thrombophilia and Novel Coronavirus Pneumonia. *Future Virol*. 2021;16(5):341–5.

60. Kiraz A, Sezer O, Alemdar A, Canbek S, Duman N, Bisgin A, et al. Contribution of genotypes in Prothrombin and Factor V Leiden to COVID-19 and disease severity in patients at high risk for hereditary thrombophilia. *J Med Virol.* 2023 Feb 1;95(2).
61. Xie J, Prats-Urbe A, Feng Q, Wang Y, Gill D, Paredes R, et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2022 Oct 1;182(10):1063–70.
62. Jukic I, Heffernan A, Schelling AF, Kokic Males V, Savicevic NJ, Kovacic V. Association between COVID-19 Infection or Vaccination Outcomes and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism: A Systematic Review of the Literature. Vol. 13, *Journal of Personalized Medicine.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
63. Sezer O, Gunal O, Aci R, Keskin A. Possible effect of genetic background in thrombophilia genes on clinical severity of patients with coronavirus disease-2019: A prospective cohort study. *Baghdad Journal of Biochemistry and Applied Biological Sciences.* 2022 Sep 2;3(03):183–99.
64. Salinas-Martínez AM, Rodríguez-Vidales EP, Garza-Carrillo D, Robles-Rodríguez OA, Oca-Luna RM de, Marroquín-Escamilla AR. Comparison of the effectiveness of four SARS-COV-2 vaccines in Nuevo Leon, Mexico: A test-negative control study. *Aten Primaria.* 2023 May 1;55(5).