

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA PROTROMBİN G20210A (FAKTÖR 2) VE PAI-1-
4G/5G GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül (CANOĞLU) BAŞTAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER

DENİZLİ – 2023

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA PROTROMBİN G20210A (FAKTÖR 2) VE PAI-1-
4G/5G GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül (CANOĞLU) BAŞTAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 21.06.2021 tarih ve 2021TIPF020 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2023

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıŐmasının yürütölmesi sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana her türlü desteği sağlayan, bu çalışmanın ve uzmanlık eğitim hayatımın her aşamasında büyük emekleri olan Sayın Danışman Hocam Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER'e,

Acil Tıp uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her daim yanımda olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp A.B.D.'daki hocalarım Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER'e, Prof. Dr. Bülent ERDUR'a Doç. Dr. Atakan YILMAZ'a, Doç. Dr. Mert ÖZEN'e, Doç. Dr. Murat SEYİT'e, Dr. Öğr. Üyesi Alten OSKAY'a,

Bu süreçte beraber çalıŐtığım değerli ekip arkadaşlarım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp A.B.D.'da görevli meslektaşlarıma ve çalışmanın tümünde büyük yardımını olan Uzm. Dr. Mehmet ULUTÜRK'e,

Hayatım boyunca beni destekleyen sevgili aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19 Tanımı	3
2.2. COVID-19 Tarihçesi	3
2.3. COVID-19 Patofizyolojisi.....	6
2.4. COVID-19 Tanı Testleri	8
2.4.1. PCR.....	10
2.4.2. Akciğer Grafisi	10
2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi	11
2.4.4. Ultrasonografi	11
2.5. COVID-19 Tedavisi	12
2.5.1 COVID-19’da antiviral tedavi	13
2.5.2 COVID-19’da Antisitokin ve Antiinflamatuvar Tedavi.....	15
2.5.3 COVID-19’da Antikoagülan Tedavi	16
2.6. Skalalar	17
2.6.1. CURB-65 Skalası	17
2.6.2. Patient state index (PSI) Skalası	18
2.7. Kalıtsal Trombofili	18
2.8. Protrombin G20210A Alleli Mutasyonu	19
2.9. PAI-1 (5G/4G) Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1 Polimorfizmi	21
3. YÖNTEM.....	23

4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DIC	: Diffüz intravasküler koagülasyon (Diffuse intravascular coagulation)
GGO	: Buzlu cam opasitesi(ground glass opacity)
IBV	: Enfeksiyöz bronşit virüsü
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle east respiratory syndrome)
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PSI	: Pnömoni şiddet indeksi
RNA	: Ribonükleik asit
SARS	: Şiddetli akut solunum yolu sendromu
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VTE	: Venöz tromboembolizm
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı.....	3
Şekil 2. COVID-19 virüsünün hücreye giriş şekli	6
Şekil 3. COVID-19 pnömoni paterninin göğüs BT görüntüleri.....	9
Şekil 4. Buzlu Cam Opasite ve Retikülonodüler Görünüm	11
Şekil 5. Ultrasonun BT Karşılığı Görüntüleri	12
Şekil 6. PAI-1 genini yapısı ve 4G/5G poliformizminin promotör bölgedeki yeri	22
Şekil 7. Protrombin G20210A gen polimorfizminin genom dağılımları	26
Şekil 8. PAI-1 gen polimorfizminin genom dağılımları	26
Şekil 9. Vaka ve kontrol grubu ile PAI-1 ve Protrombin G20210A polimorfizmlerinin karşılaştırması.....	27

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hasta grubunun demografik verileri.....	25
Tablo 2. Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaşları, cinsiyet, Protrombin G20210A ve PAI-1 genomlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 3. Hasta grubunun klinik verileri.....	28
Tablo 4. Hasta grubunun laboratuvar bulguları.....	29
Tablo 5. Hastaların başvuruındaki klinik bulguları.....	30
Tablo 6. Hastaların demografik verileri ile Protrombin G20210A mutasyonlarının karşılaştırması.....	31
Tablo 7. Hastaların laboratuvar verileri ile Protrombin G20210A mutasyonu karşılaştırması.....	32
Tablo 8. Hastaların klinik bulguları ile Protrombin G20210A mutasyonu karşılaştırması.....	33
Tablo 9. Hastaların demografik bulguları ile PAI-1 gen mutasyonu karşılaştırması.....	34
Tablo 10. Hastaların laboratuvar verileri ile PAI-1 gen mutasyonu karşılaştırması.....	35
Tablo 11. Hastaların klinik bulguları ile PAI-1 gen mutasyonu karşılaştırması.....	36
Tablo 12. Hastaların laboratuvar verileri ile Protrombin G20210A ve PAI-1 genlerinin korelasyon analizi.....	37
Tablo 13. Hastaların demografik verileri ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırması.....	38
Tablo 14. Hastaların laboratuvar bulguları ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırması.....	39
Tablo 15. Hastaların klinik bulguları ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırması.....	40

ÖZET

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA PROTROMBİN G20210A (FAKTÖR 2) VE PAI-1-4G/5G GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ayşegül (CANOĞLU) BAŞTAŞ

COVID-19 popülasyonları arasındaki sonuçlar göz önüne alındığında, etkileşime giren faktörlerin mutasyonlarını taşıyan hastalarda COVID-19 pnömonisinin tetiklediği tromboemboli komplikasyonları için genetik bir yatkınlık olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı ciddiyeti ile Protrombin G20210A ve PAI-1-4G/5G gen polimorfizminin ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin klinik gidişatı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı'na, öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı gibi şikâyetlerle başvurmuş, acil serviste PCR pozitifliği ile COVID-19 tanısı almış hastalar (n=150) ve enfeksiyon ile ilgili bir şikayeti bulunmayan sağlıklı bireyler (n=300) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan laboratuvar bulgusu için alınan kanın yanında antikoagülanlı tüplerden kan alınarak genetik halotipleme yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlardan Protrombin G20210A ve PAI-1 gen mutasyonları incelendi. Elde edilen bulgular kayıt altına alınarak raporlandı.

Hastalarımız, 18-90 yaş aralığında yer almakta olup, 53.4 ortalama yaşa sahipti. Bu hastaların %42'si kadındı ve incelenen genomlar ve polimorfizmleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında Protrombin G20210A ve PAI-1 gen polimorfizmleri anlamlıydı. Hastalarda en sık görülen semptomlar şunlardı: öksürük (%46), nefes darlığı (%37.3), ateş (%24.7), ve halsizlik (%18). Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularında Protrombin G20210A GA ve GG alelleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ancak, hastaların laboratuvar bulgularında Monosit ve Üre 4G/5G PAI-1 gen polimorfizmleri arasında anlamlı fark vardı. PAI-1 gen polimorfizmi ile CURB-65 skoru, PSI skoru, yatış süresi, görüntüleme sonuçları, yatış yeri, ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç olarak PAI-1 gen polimorfizmlerinin COVID-19 tanı, hastaneye başvuruda y6nlendirme, mortalite ve PSI skorlamalarında etkili rol oynadığını g6rdük. PAI-1 gen mutasyonunun monosit sayımı ile doğrudan ilişkili olabileceğini VTE riskinin yanında COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalıklarda 6nemli bir belirteç olabileceğini d6şunuyoruz. Bunun yanında acil servise kabul aşamasında kullanılan PAI-1 4G/5G heterozigot genomda CURB-65 skorunda 1,56 ortalama ile daha y6ksek skor ve benzer oranda yoğun bakım yatışı vardı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Tromboemboli, Protrombin G20210A, PAI-1, Gen Mutasyonu



ABSTRACT

INVESTIGATION OF PROTHROMBIN G20210A (FACTOR 2) AND PAI-1-4G/5G GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION PRESENTING TO EMERGENCY DEPARTMENT

Dr. Ayşegül (CANOĞLU) BAŞTAŞ

Considering the results observed among COVID-19 populations, there is a suggestion that there may be a genetic predisposition to complications of thromboembolism triggered by COVID-19 pneumonia in patients carrying mutations in interacting factors. In our study, we aim to examine the relationship between the severity of COVID-19 and Prothrombin G20210A (Factor 2) and PAI-1-4G/5G gene polymorphisms and the clinical course of this relationship.

Patients who presented at Pamukkale University Faculty of Medicine Department of Emergency Medicine with complaints such as cough, sputum, fever, and shortness of breath and were subsequently diagnosed with COVID-19 in the emergency department (n = 150) were included in the study, along with 300 healthy individuals who did not report any infection-related symptoms. In addition to collecting blood samples from the patients for laboratory analysis, genetic haplotyping was conducted using blood from anticoagulant tubes. Prothrombin G20210A and PAI-1 gene mutations were examined in both the patient and control groups, and the findings were recorded and reported.

Our patients were between the ages of 18-90 and had a mean age of 53.4. 42% of these patients were female, and no significant differences were found between the genomes and polymorphisms examined. Prothrombin G20210A and PAI-1 gene polymorphisms were significant between the patient and control groups. The most common symptoms in patients were: cough (46%), shortness of breath (37.3%), fever (24.7%), and fatigue (18%). No significant difference was observed between Prothrombin G20210A GA and GG alleles in the clinical and laboratory findings of the patients. However, there was a significant difference between Monocyte and Urea

4G/5G PAI-1 gene polymorphisms in the laboratory findings of the patients. A significant relationship was found between PAI-1 gene polymorphism and CURB-65 score, PSI score, length of stay, imaging results, place of hospitalization, and mortality.

As a result, we have found that PAI-1 gene polymorphisms play a significant role in COVID-19 diagnosis, guiding hospital admissions, predicting mortality, and determining PSI scores. We believe that PAI-1 gene mutations may have a direct relationship with monocyte counts and can serve as an important marker for patients with suspected COVID-19, as well as for assessing the risk of VTE. Additionally, individuals with the PAI-1 4G/5G heterozygous genotype upon admission to the emergency department exhibited a higher average CURB-65 score of 1.56 and a similar rate of admission to the intensive care unit.

Key Words: COVID-19, Thromboembolism, Prothrombin G20210A, PAI-1, Gene Mutation

1. GİRİŞ

2019 yılının sonlarına doğru Çin’de ortaya çıkan yeni tip koronavirüsün etken olduğu (SARS-CoV-2) COVID-19 enfeksiyonu, sonrasında dünya çapında yayılıp Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde global pandemi olarak tanımlanmıştır (1). Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), 22 Mayıs 2020 itibarıyla dünya çapında 4.900.000'den fazla vaka ve 300.000'den fazla ölümlerle küresel sağlık hizmetleri sistemleri için benzeri görülmemiş bir tehdidi temsil etmektedir (2). Bulaş yolu olarak damlacık yolunu kullanan ve insandan insana bu yolla bulaşan COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik seyredebildiği gibi, semptomatik seyreden hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu kliniğinden pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis ve septik şok gibi geniş bir kliniğe yol açmaktadır (3).

COVID-19'un klinik seyrine sıklıkla hiper inflamatuvar yanıt ve sistemik pıhtılaşma bozukluğu eşlik eder ve bu durum, yaygın intravasküler koagülopatiyeye dönüşebilir (4). Kan pıhtılaşmasının ve pulmoner trombo-enflamasyonun sistemik aktivasyonu ile COVID-19'un neden olduğu lokal damar hasarı, venöz tromboembolizm (VTE) ve pulmoner arter trombozu riskini artırabilir (5, 6). COVID-19 hastalarında koagülopati, artan ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonunun ciddi seyrettiği hastaların önemli bir kısmında fark edilmeyen venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar gelişmekte olup bu durum pıhtılaşma anormalliklerinin önemini artırmaktadır. Bu komplikasyonlara trombositopeni, D-dimer kontrasyonunda artış, fibrinojen azalması, uzamış protrombin süresi örnek verilebilir (7).

COVID-19 nedeniyle ölen hastalar üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında, hastaların %58’inde derin ven trombozu, %30’unda ise pulmoner emboli ölüm sebebi olarak bulunmuştur (8). Yapılan başka çalışmalarda profilaktik antikoagülan kullanımına rağmen COVID-19 ölümlerinin çoğunun pulmoner emboli ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (7, 9). Yakın zamanda Lodigiani ve ark., Şubat ayında Red Zone'a ait olan Milano'daki (İtalya) hastanelerine başvuran COVID-19'lu semptomatik olan ve hastane yatışı gereken hastalarda akut koroner sendrom, derin ven trombozu, miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, venöz tromboemboli, proksimal derin ven

trombozu ve distal derin ven trombozu gibi komplikasyonları ve oranlarını tanımlamışlardır (10). Antikoagülan profilaksisine rağmen, hastanede yatan COVID-19 hastalarında venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyon oranının yaklaşık %8 olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11-13).

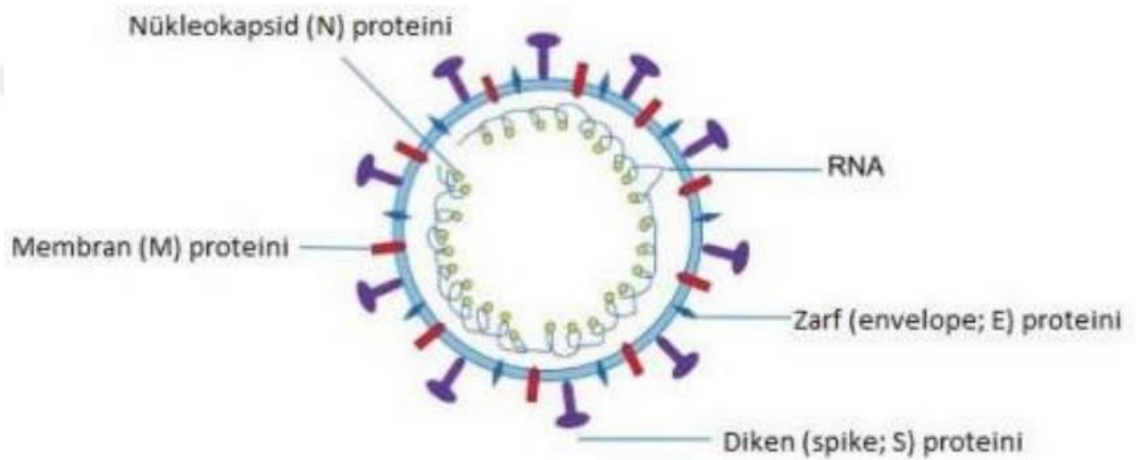
Farklı ülkelerdeki COVID-19 popülasyonları arasındaki sonuçlar göz önüne alındığında, etkileşime giren faktörlerin mutasyonlarını taşıyan hastalarda COVID-19 pnömonisinin tetiklediği tromboemboli komplikasyonları için genetik bir yatkınlık olabileceği düşünülmektedir. Buna göre pıhtılaşma süreciyle bağlantılı genlerdeki polimorfizmler, yüksek koagülopati riskini indükleyebilir. Bu nedenle, tespit edilmemiş bir spesifik mutasyon taşıyan habersiz popülasyon kümelerinde COVID-19 kaynaklı tromboemboli insidansı önemli hale gelmektedir (13). Örneğin, protrombin kalıtsal bir mutasyonun, yani plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1- 4G/5G'nin COVID-19 enfeksiyonlarındaki etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışma, PAI-1-4G/5G gen polimorfizmi ile intravasküler pıhtılaşmanın neden olduğu tromboz mekanizmalarının aracılık ettiği ve osteonekroz alanında fibrin trombusüne neden olan şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS) sonrası osteonekroz arasında bir ilişki ortaya çıkardı (14).

Bir başka çalışmada ise başlangıçta sağlıklı olan 45 yaş üzeri 39.876 kadında protrombin ve pıhtılaşma faktörü Leiden için değerlendirmenin ikincil analizi, uzun süreli düşük doz aspirin tedavisinin başlangıçta sağlıklı olan kadınlarda derin ven trombozu ve embolinin önlenmesinde çok az etkiye sahip olduğu gösterildi (15). Bu literatür verilerinden hareketle COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile protrombin G20210A (Faktör 2) ve PAI-1-4G/5G gen polimorfizminin ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin klinik gidişatı öngörmede fikir verdirebileceği düşüncesinden yola çıkarak bu polimorfizmlerin klinik ciddiyeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 Tanımı

Koronavirüsler pozitif polariteli, tek sarmallı, zarflı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir (16). Pozitif polariteleri nedeniyle RNA polimeraz enzimini içermezler, ancak bu enzim genomlarında kodlanmıştır. Yüzeylerinde çubuk benzeri uzantılar bulunur ve bu uzantılar Latince anlamı 'corona' (taç) olması nedeniyle taçlı virüs anlamında Koronavirüs olarak adlandırılmıştır (17).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı (18).

2.2. COVID-19 Tarihçesi

Koronavirüsler (CoV'ler) üzerine yapılan moleküler tarihlendirme araştırması, bu virüslerin en yakın ortak atasının 10.000 yıl önce var olduğunu gösteriyor (19). Koronavirüslerin konakçılarının uçabilen, sıcak kanlı kuşlar ve memeli omurgalılar olduğuna inanılıyor ve bunların virüslerin evriminde ve yayılmasında ana faktörler oldukları düşünülmektedir (19). Hayvan COV'lerinin solunum yollarında hastalıklara neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Kuş enfeksiyöz bronşit virüsünün (IBV, avian coronavirus) 1930'ların ortalarında tavuklarda ciddi bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (19, 20).

İnsan koronavirüsü (HCoV) dönemi, 1960'larda Tyrrell ve Bynoe'nin Birleşik Krallık Soğuk Algınlığı Araştırma Birimi'nde insan katılımcılar üzerinde araştırma yürütürken hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olan kişilerin burun salgılarından doku kültüründe bir virüs gözlemlemesiyle başladı (21, 22). Daha sonra 1966'da Hamre ve Procknow, soğuk algınlığı semptomları olan bir tıp mezunundan farklı doku kültürü özelliklerine sahip yeni bir virüs (HCoV-229E) üretmeyi başardılar (22, 23).

1960'ların sonlarına doğru McIntosh ve arkadaşları, trakeal organ kültüründe (OC) farelerin beyinlerine başarıyla adapte olan ancak doku kültüründe üremeyen IBV benzeri HCoV-OC43'ü gözlemlediler (24). Elektron mikroskopunda HCoV-229E, HCoV-OC43 ve IBV'nin benzer morfolojiye sahip olduğu görüldükten sonra bu virüslerin yeni grubuna 1968 yılında koronavirüs adı verilmiş ve aile adı 1975 yılında Coronaviridae olarak kabul edilmiştir (22, 25). HCoV-229E ve HCoV-OC43'ün her ikisi de hafif soğuk algınlığı benzeri bir enfeksiyona neden olur. Metodolojik çalışmanın zorluğu nedeniyle HCoV ile ilgili çalışmalar yavaş ilerlemiştir (26).

SARS, ilk olarak Çin'de Şubat 2003 sonunda ortaya çıkan viral bir solunum yolu hastalığıdır. Genel olarak yüksek ateş ($>38,0^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, genel bir rahatsızlık hissi, eklem ağrısı ve hafif solunum semptomları ile başlar. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde ishal ve 2-7 gün sonra kuru öksürük eşlik edebilmektedir. Çoğu hastada pnömoni gelişmektedir. Ölümcül vakalarda virüs akciğer, bağırsak, karaciğer, böbrekler ve beyin dahil birçok organda bulunmaktadır (2).

Virüsün zoonotik bir konakçıdan çıkması nedeniyle hayvan kaynakları araştırılmıştır. Bunun da ötesinde, Guangdong'da küçük memelilerin (misk kedileri) virüs taşıdığı kanıtlanmıştır (27). Çinli nalburunlu yarasanın SARS benzeri koronavirüslerin doğal rezervuarları olduğu anlaşılırken, misk kedilerinin Decoy konakçıları olduğu anlaşılmaktadır (28, 29). SARS küresel salgını, kontrol altına alınmadan önce Kuzey Amerika, Güney Amerika, Avrupa ve Asya'da iki düzineden fazla ülkeye yayıldı. DSÖ'ye göre, 2003 salgını sırasında dünya çapında toplam 8.098 kişi SARS'a yakalandı ve bunlardan 774'ü hayatını kaybetti (30).

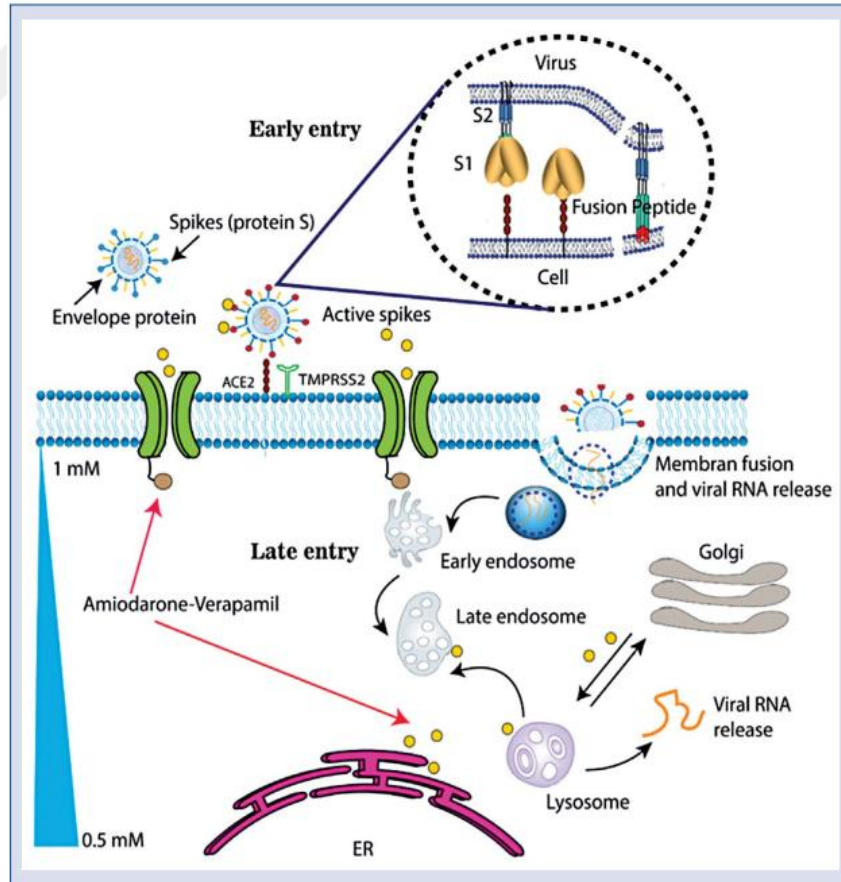
DSÖ vaka tanımını karşılayan hastalığı olan kişiler arasındaki vaka ölüm oranı yaklaşık %3'tür (31). Şu anda, dünyanın hiçbir yerinde bilinen bir SARS vaka bildirimi bulunmamaktadır. En son SARS-CoV enfeksiyonu, Nisan 2004'te, laboratuvarda edinilen enfeksiyonlardan kaynaklanan bir salgında Çin'de bildirilmiştir (32). Daha sonra 2004 yılında Amsterdam'da ateş ve bronşiolitli 7 aylık bir çocuktan ve yine aynı yıl Rotterdam'da pnömoni olan 8 aylık bir çocuktan HCoVNL63 tanımlanmıştır (33, 34). 2004 yılında Çin'de pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılan 71 yaşındaki bir erkekte HCoV-HKU1 tanımlanmıştır (35). HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 günümüzde endemik olarak görülen, özellikle kış aylarında sıklığı artan, insandan insana bulaşı yaygın olan ve tipik olarak bağışıklığı yeterli kişilerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olan insan koronavirüsleridir (36).

2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) adı verilen, enfekte tek hörgüçlü develerden insanlara geçen koronavirüsün (MERS-CoV) neden olduğu viral solunum yolu hastalığı ortaya çıkmıştır (37). Hastalar tipik olarak ateş, nefes darlığı, öksürük şikayetiyle başvurmuşlardır. Ek olarak ishal gibi gastrointestinal şikayetleri ve birçok hastada pnömoni, solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi ciddi semptomlar gelişmiştir (38). Virüsün kökeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak farklı virüs genomlarının analizine göre, yarasalarda ortaya çıktığı ve daha sonra develere bulaşmış olabileceğine inanılmaktadır. 2012'den bu yana toplamda 27 ülkeden vaka bildirilmiştir. Enfeksiyon ve ilgili komplikasyonlara bağlı olarak bilinen 858 ölüme yol açmıştır (39). Mortalite oranı laboratuvar onaylı vakalar için hesaplandığında %35 olarak tahmin edilmektedir (40). Sağlık yetkilileri, hastalığı ilk olarak Eylül 2012'de Suudi Arabistan'da bildirmişlerdir. Retrospektif araştırmalarla, daha sonra bilinen ilk MERS vakalarının Nisan 2012'de Ürdün'de meydana geldiği tespit edilmiştir. Şimdiye kadar, tüm MERS vakaları arasında Arap Yarımadası'ndaki ve yakınındaki ülkelere seyahat etme veya bu ülkelerde ikamet etme ilişkisi kurulmuştur (41). Günümüzde de MERS vakaları görülmeye devam etmektedir. Hem MERS-CoV hem de SARS-CoV'den farklı olarak SARS-CoV-2, insanları enfekte eden koronavirüs ailesinin yedinci üyesidir (42).

2.3. COVID-19 Patofizyolojisi

Virüs ve konakçı arasındaki döngü bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salıverme olmak üzere beş aşamada gerçekleşir. Virüsün hücre içine girişi S proteini ile birlikte konakçı hücre reseptörüne bağlanarak gerçekleşir. Hücre sitoplazmasında replike olur ve hücreden çıkar. Hücreden ayrılırken sitoplazma zarfını kullanarak hücreden çıkar (43).

COVID-19'un konakçı hücreye girişinin 'erken giriş' ve 'geç giriş' olmak üzere iki aşaması vardır. Erken giriş üzerine S proteini, hücreler üzerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2-reseptörlerine (ACE-2) bağlanır. Transmembran proteaz-serin 2 (TMPRSS2), virüsün hücre zarı füzyonunu kolaylaştırır. Ca^{2+} iyonları, bu füzyona ve füzyon peptidinin lipid çift tabakasına girmesine izin veren S proteini değişikliklerinde yer alır. Ca^{2+} iyonları endositik veziküllerin tamamlanmasına katkıda bulunur. Bu süreçte virüs, genomunu sitoplazmaya bırakır ve sonunda virüsü kopyalar (44).



Şekil 2. COVID-19 virüsünün hücreye giriş şekli (44)

SARS-CoV-2 virüsü hücreye girdiği aşamalarda hücreye zarar vermez, buraya yerleşir ve hücre içinde çoğalır. Ancak virüsün hücre içine girmesi ile birlikte bağışıklık sistemi harekete geçer ve bu aktivasyon ile birlikte bağışıklık tepkisine dahil olan hücreler ve özellikle sitokin fırtınası adı verilen sitokinlerin aşırı salınımı ile hücre hasar almaya başlar. Bu sayede özellikle akciğerdeki alveol hücrelerinde önemli miktarda hasar oluşur. Bu hasar ile alveoller ve dolayısıyla akciğer görevini tam olarak yerine getiremez hale gelir ve bu da hastanın durumunun ağırlaşmasına ve farklı tabloların gelişmesine yol açar (45).

SARS-CoV-2 vücuda ağızdan, gözlerden ve burundan solunum damlacıkları yoluyla girer. Solunum epitel hücrelerinin yüzeyindeki bir reseptör olan ACE-2 reseptörüne bağlandığı burun boşluğundan hücreye girer. Burun boşluğundan geçerek bronşlar ve boğazdaki mukoza zarlarına yayılır. Buradan da akciğerde yüzey aktif madde sentezleyen tip 2 pnömosit adı verilen alveoler epitel hücrelerine ulaşır. Buradan tekrar ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücreye girer. Bu durumla birlikte akciğerde sürfaktanda azalma ve iltihaplanma ile kendini gösteren ARDS'nin gelişmesine yol açar (46).

ACE-2 proteini hem mikrovasküler endotel hem de epitel hücre yüzeyine aktarılır. Bu durum nedeniyle ACE-2 proteini her iki hücre tipinin de virüs ile enfekte olmasını sağlar. Bağışıklık sistemi hücreleri hızla bu iki hücre tipinin bulunduğu bölgeye gelir ve bu bölgede yaygın bir iltihaplanma durumu gözlenir. Böylece akciğer, kalp, karaciğer, beyin ve böbreklerde endotel disfonksiyonu tablosu gelişir. Sitokin fırtınası adı verilen bu olayda diffüz intravasküler koagülasyon (DIC; diffuse intravascular coagulation) görülür. Bu olay sonucunda akciğer hasarı, kardiyovasküler inflamasyon, karaciğer hasarı, çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS; Multiorgan Disfonksiyon Sendromu) ve ölüme yol açabilen kritik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (43).

COVID-19'un patofizyolojisi, diğer koronavirüs enfeksiyonlarının patofizyolojisine benzer bir tablo geliştirir (47). Özetle SARS-CoV-2 virüsünün patofizyolojisi, virüsün hedef hücrelerde ACE-2 reseptörlerine bağlanması, ardından virüsün hücreye girmesi ve hücre içinde replikasyonu içerir. ACE-2 reseptörlerinin,

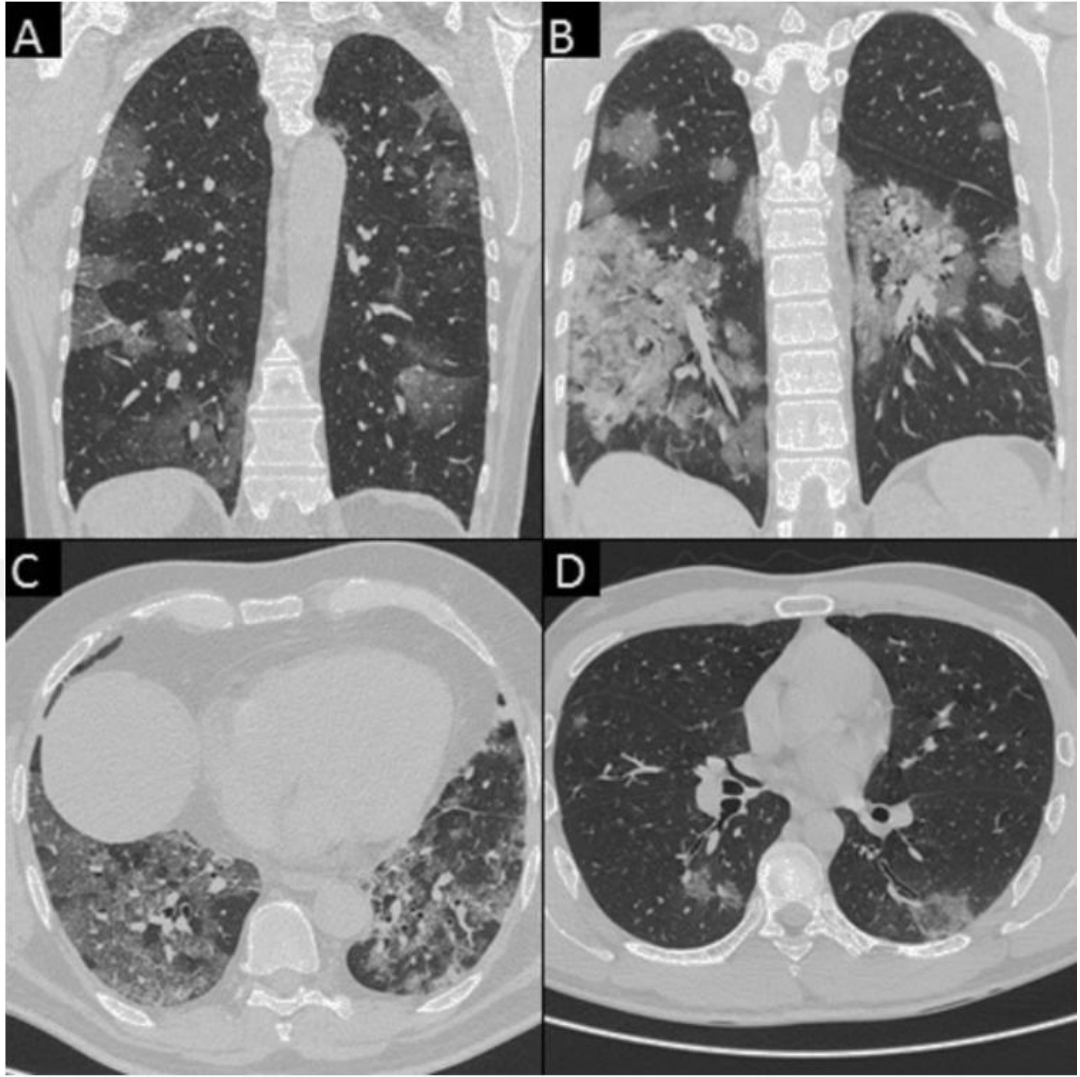
miyokard hücreleri ve böbrek epitel hücreleri, çoklu organlardaki endotel hücreleri gibi solunum dışı dokularda daha az miktarda bulunduğu rapor edilmiştir. Bu da yaşanan akciğer dışı semptomların bir kısmını açıklayabilir. Yaşanan viral hasara ek olarak, şiddetli COVID-19 enfeksiyonunun komplikasyonu, enfeksiyona bağlı venöz ve arteriyel tromboza neden olan yüksek düzeyde pıhtılaşmaya neden olabilir (48).

2.4. COVID-19 Tanı Testleri

COVID-19 tanısında kullanılan yöntemler ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve antijen testleridir. Ülkemizde COVID-19 hastalığı tanısı Sağlık Bakanlığı kılavuzları ile belirlenen olası vakalarda RT-PCR testi yapılarak konur. Antikor yanıtının (IgM, IgA ve IgG) gelişmesi için belirli bir süre geçmesi gerektiğinden, hastalığın erken evrelerinde tanı için antijen testlerinin kullanılması önerilmemektedir (49).

Teşhis için öncelikle test yapılacak olası vakaların belirlenmesi ve olası vakalar için test yapılması gerekir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, ishal, tat ve koku alamama gibi semptomların varlığı, riskli seyahat öyküsü gibi özelliklerle olası vaka tanımlamıştır (50). Bu olası vakalara COVID-19 RT-PCR testi uygulanarak teşhis konur. RT-PCR testinin erken dönemde yanlış negatiflik oranının yüksek olması, geç sonuç alınması, örneğin kalitesi, tespit kitleri ve teknik eksiklikler RT-PCR testi ile erken tanıyı zorlaştırmaktadır (51).

Başlangıçta RT-PCR'si negatif olan klinik olarak şüpheli hastalarda toraksın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmesi önerilir (52). Çin'de yapılan ve 1014 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, BT'nin COVID-19 tanısında %97'lik bir duyarlılığa sahip olduğu, aynı çalışmada RT-PCR yönteminin duyarlılığının ise %60-70 olduğu saptanmıştır (53). İtalya'da yapılan bir çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda tipik tutulum olarak bilateral, multilobar, periferik buzlu cam opasiteleri saptanmış, toraks BT duyarlılığı %97, özgüllüğü %56 olarak bulunmuştur (54).



Şekil 3. COVID-19 pnömoni paterninin göğüs BT görüntüleri (54)

A) Bilateral, periferik buzlu cam opasitesi (GGO) yamalı alanları olan 36 yaşında bir erkek (koronal kesit). B) Her iki tarafta yaygın GGO alanları olan 42 yaşında bir erkek (koronal kesit). C) GGO ile ilişkili iki taraflı yaygın konsolidasyon alanları olan 45 yaşında bir kadın (aksiyel kesit).

Toraks BT'nin tedaviye yanıtı değerlendirmek için rutin olarak kullanılması Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmezken, klinik kötüleşme durumlarında, pulmoner emboli ve bakteriyel pnömoni gibi sekonder kardiyopulmoner patolojilerin klinik progresyon sırasında değerlendirilmesi için toraks BT kullanılması önerilmektedir (49).

RT-PCR testi negatif çıkan COVID-19 olduğu düşünülen hastalarda laboratuvar bulguları ve görüntülemeler klinik tanıyı desteklemektedir. COVID-19 hastalarında yaygın laboratuvar bulguları arasında yüksek laktat dehidrojenaz,

lenfopeni, yüksek transaminaz, pıhtılaşma testlerinde anormallikler ve yüksek inflamatuvar belirteçler (eritrosit sedimentasyon hızı ve ferritin) yer alır (55, 56).

2.4.1. PCR

DSÖ tarafından da belirlenen yöntemlerden biri olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), COVID-19 vakalarının semptomatik, asemptomatik veya temaslı kişilerin tespitinde yaygın olarak kullanılmakta ve kabul gören bir test yöntemidir. Uygun örneklerin hızlı ve ilkelere uygun olarak alınması ve test edilmesi, salgının kontrolü için bir önceliktir. Vakalarda virüs ve nükleik asit taraması yapılır (52). PCR testi, vakalardan alınan örneklerde SARS-CoV-2 virüsünün nükleik asit varlığını kontrol eden moleküler bir teşhis sistemidir. Virüsün varlığı hastalardan solunum yolu sürüntü örnekleri (balgam, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler, bronkoalveolar lavaj) alınarak saptanır (57).

COVID-19 teşhisinde altın standart olarak kabul edilen PCR, hastalığın teşhisinde ortalama %70 güvenilirlik düzeyine sahiptir. Ağız ve burun mukozasından alınan örnekler, Real-Time Polymeraz Chain Reaction (RT-PCR) adı verilen özel bir yöntemle laboratuvar ortamında incelenir (53). Testin zamanlaması güvenilir sonuçlar açısından en önemli faktördür. En yüksek hassasiyet semptomların başlamasından 2-3 gün sonra, en düşük hassasiyet ise maruziyetten hemen sonradır (58). 10 kişiden 3'ünde yanlış negatif sonuç alınabileceği gösterilmiştir (59). Bu nedenle PCR negatif olmasına rağmen semptom gösteren hastalara tekrar test yapılması önerildi. Tekrar test süresinin 6 günü geçmemesi gerektiği vurgulanmıştır (60).

2.4.2. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi şüpheli hastalarda pnömoni saptamak amacıyla faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografiden daha kısa sürmesi, daha az ekipman temizliği gerektirmesi ve çalışanların daha kısa süreli maruziyeti ile bulaşın azaltılması gibi avantajları bulunmaktadır (61). Yatarak tedavi gören 234 hasta üstünde yapılan bir çalışmada akciğer tutulumunun boyutunu ölçmek adına RALE (Radiographic Assessment of Lung Edema) skoru kullanılmış. 0 ile 48 puan arasında puan verilmiş. Patolojik bulgunun artışı ile puan artışı sağlanmış. Sadece 13 hastanın

0 puan olarak tamamen normal grafilere sahip olduğu görülmüş. En sık görülen radyolojik bulgu retikülonodüler opasiteler, ikinci en sık radyolojik bulgu ise buzlu cam opasiteleri olarak izlenmiştir (62).



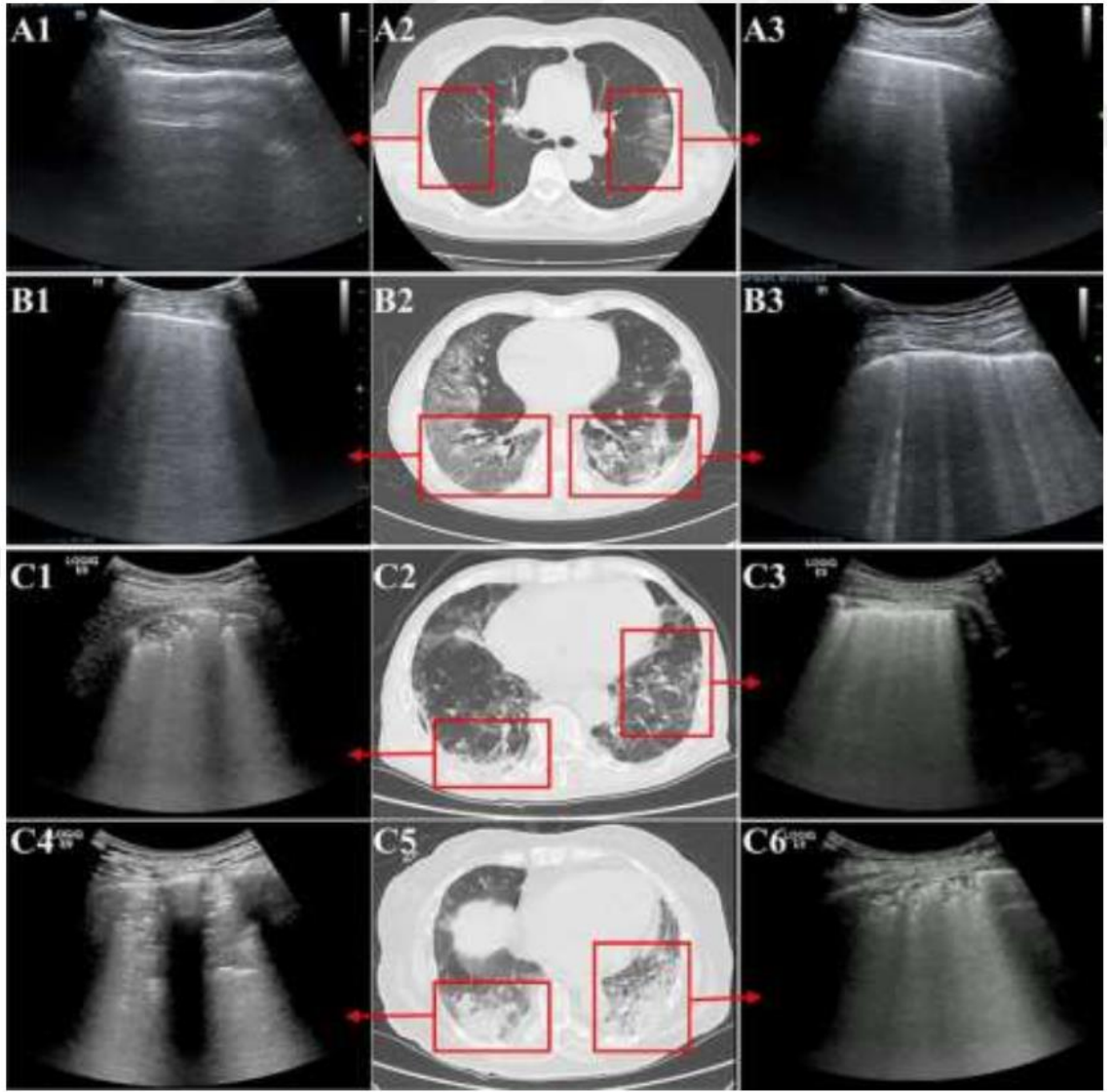
Şekil 4. Buzlu Cam Opasite ve Retikülonodüler Görünüm (62)

2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi

SARS-CoV-2 virüsü ACE-2 reseptörleri ile akciğer hücrelerine giriş yapar. Bu nedenle ilk olarak akciğerlerde intersitisyel hasar ve bunun yanında akciğer parankim hasarlarına neden olur (63). COVID-19 enfeksiyonunu tanılamada akciğer grafisi net olarak hastalığın bulunup bulunmadığını ortaya koyamamaktadır. Bu sebeple tanılamada kullanılması gereken yöntem kontrastsız toraks BT'dir (64). Toraks BT'de gözlemlenen en önemli oluşumlar bilateral, bazal yerleşimli, periferik buzlu cam oluşumlarıdır (65).

2.4.4. Ultrasonografi

COVID-19 hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir araçtır. Prospektif bir kohort çalışması, tanı için %94,4' lük bir duyarlılığa sahip olduğunu ve PCR 'de yanlış negatif vakaları belirleyebildiğini tespit etmiştir (66). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, ultrasonografinin orta düzeyde yüksek duyarlılıkta (%86,4) ancak düşük özgüllükte (%54,6) olduğu belirtilmiştir (67). Ultrasonografide bulgu olarak anormal plevral kalınlaşma ve kayma, B-çizgileri sayısında artma ve en sık posterior akciğeri tutan küçük yamalı konsolidasyon alanları görülür (68).



Şekil 5. Ultrasonun BT Karşılığı Görüntüleri (69)

2.5. COVID-19 Tedavisi

SARS-CoV-2, 2020 yılının başlarında tanımlanmış olmasına rağmen etkinliği kanıtlanmış, güvenilirliği tam olan bir tedavi seçeneği yoktur (70). Ülkemiz ve tüm dünya rehberlerinde önerilen tedavilerin ana amacını şu şekilde sıralayabiliriz. Virüsün hücre içine girişini engellemek, virüs replikasyonunu azaltma ya da inhibe etmek, hastalık neticesinde oluşan artmış inflamatuvar yanıtı baskılamak, immün plazma tedavileriyle virüsün nötralizasyonunu sağlamaktır (71). Ek olarak hastalığın

oluşturabileceği komplikasyonları önlemek amaçlı kullanılan ilaçlar da tedavi rejimine dahildir (72).

2.5.1 COVID-19’da antiviral tedavi

COVID-19 salgınının başlangıcında etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle, ülkemizde, başta Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2’ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkinliğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen ilaçlar kullanılmıştır (73).

-Hidroksiklorokin

Klorokinin türevi olan hidroksiklorokin, antimalaryal bir ilaç olup, romatizmal hastalıklarda da etkili olan, uzun süredir kullanılan bir ilaçtır. Virüsün hücreye girişini ve sonraki aşamalarını inhibe etmektedir (74). Ek olarak ilacın immünmodülatör etkisi vardır ve bu durum antiviral etkinliğini arttırmaktadır. Antitrombotik, anti-inflamatuar ve antilipidemik etkileri de mevcuttur (75).

Yan etki olarak gastrointestinal yakınmalar, kardiyotoksisite, hipoglisemi ve uzun dönem kullanımında retinopati görülebilmektedir. Kardiyak ileti hızını bozarak elektrokardiyografide (EKG) QT süresini uzatabilir ve ölümcül aritmilere sebep olabilir (76). Ülkemizde hidroksiklorokin pandemi başlarında öncelikli olarak kullanılmıştır ancak yapılan çalışmalar sonucu tedavide yeterince etkili olmadıkları görülüp kullanımından vazgeçilmiştir (73).

-Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan kombine proteaz inhibitörüdür. Yapılan in vitro çalışmalarda anti koronavirüs aktivitesine sahip olduğu görülmüştür (77). Bazı yapılan çalışmalarda tek başına veya interferon ile kombinasyonunda bazı MERS hastalarında klinik iyileşme

gözlenmiştir (78). Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan güncel COVID-19 rehberinde tedavide yeterince etkinliği olmadığı belirtilmiş ve kullanımdan vazgeçilmiştir (17).

-Favipiravir

Favipiravir, RNA virüslerinin RNA bağımlı RNA polimerazını güçlü şekilde inhibe eden antiviral bir ilaçtır (79). Çin’de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında favipiravir ve lopinavir/ritonavir tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmada, favipiravir grubunda erken viral klirens (4 güne karşı 11 gün) ve akciğer görüntüleme bulgularında daha etkili düzelme (%91’e karşı %62) olduğu saptanmıştır (80). Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmaya ek olarak güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar yapılmış; sonuç olarak favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19’a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediği ortaya konmuştur (17). Ek olarak yapılan bazı çalışmalarda, hastalığın semptom süresini azaltabileceği bildirildiğinden ilacın hekimin uygun görmesi halinde kullanılabilirliği güncel COVID-19 rehberince belirtilmiştir (73).

-Remdesivir

Remdesivir, viral RNA polimerazı inhibe eden bir hücre içi adenosin trifosfat analoguna metabolize olan bir nükleotid analogunun ön ilacıdır. Ebola ve Marburg, virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla geliştirilmiştir (81). Başta ABD ve Avrupa’da kullanılmakta olan remdesivir ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir (73).

-Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan bir nöraminidaz inhibitörüdür. COVID-19 tedavisinde yeri bulunmamakla birlikte, eşlik eden influenza olduğu durumlarda tedaviye oseltamivir eklenmesi önerilmektedir (73).

-Molnupiravir

Molnupiravir RNA virüslerinin replikasyonunu engelleyen sentetik nükleozid türevi bir ilaçtır. 1433 kişinin katıldığı randomize bir çalışmada 716 kişiye molnupiravir verilmiş, 717 kişi plasebo grubu olarak gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda hastaneye yatış ihtiyacı ve mortalite oranı molnupiravir grubunda daha düşük çıkmıştır (82). Molnupiravirin tanısı PCR testi pozitif olan, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve hastalığın şiddetli ilerlemesi açısından riskli gruplarda yer alan erişkin hastalarda, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir (83). Sağlık Bakanlığı'nın güncel COVID-19 rehberinde 5 gün boyunca, günde 2 kez, 800 mg olacak şekilde kullanılması önerilmektedir (17). Ek olarak gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Tedavi sürecinde ve son dozdan sonra 4 gün boyunca emzirmemelidir (73).

2.5.2 COVID-19'da antisitokin ve antiinflamatuvar tedavi

Ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastalarda aşırı sitokin salınımına IL-1, IL-6, interferon-gama vb.) bağlı olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilmektedir. COVID-19 hastalarındaki MAS tablosunda özellikle IL-6 yüksekliği göz önünde bulundurularak, bu hastaların tedavisinde sitokin supresyon tedavilerden yararlanılabileceği bildirilmiştir (84).

-Tosilizumab

IL-6 monoklonal antikoru olan tosilizumabın COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası üzerinde olumlu etkisi olduğu, mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir (85). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan 21 hastayı içeren bir çalışmada rutin tedaviye ek olarak tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda; akciğer lezyonlarının yüksek oranda düzeldiği, CRP değerinin daha düşük seyrettiği, oksijen gereksiniminde azalma ve hastaneden erken taburculuk görülmüştür (86).

-Anakinra

IL-1 reseptör antagonisti olan anakinranın, daha önce yapılan çalışmalarda, MAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olup, COVID-19 seyrinde görülen sitokin

fırtınasında kullanılabileceği öngörülmüştür. Cavali ve ark.'nın ARDS gelişmiş, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışında tedavi gören COVID-19 hastaları ile yapmış olduğu çalışmada; anakinra alanlarda (29 hasta) kontrol grubuna (16) göre tedavi güvenli bulunmuş ve anakinra tedavisi hastaların %72'sinde klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (85).

-Kortikosteroidler

Kortikosteroidler güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır. Kortikosteroidler proinflamatuvar sitokin sentezini azaltarak sitokin yanıtını önlemekte, pulmoner ve sistemik inflamasyonun azalmasını sağlamaktadır (87). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 10 gün boyunca 6 mg deksametazon kullanımının; ventilatör bağımlı kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi %12,1 , oksijen desteği alan hastalarda ise mortaliteyi %2,9 azalttığı gösterilmiştir (88).

2.5.3 COVID-19'da antikoagülan tedavi

SARS-CoV-2 virüsü doğrudan endotel hasarı, sepsise bağlı vasküler bozukluk ve hastalık sonucu immobiliteye bağlı olarak tromboza neden olmaktadır. COVID-19 hastaları koagülopati açısından araştırılmalıdır. Bunun için Uluslararası Hemostaz ve Tromboz Derneği ara rehberinde önerilen trombosit, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer belirteçleri koagülopati takibinde kullanılmalıdır (89).

Sağlık Bakanlığı'nın güncel rehberine göre; tüm hastaneye yatan hastalarda trombositopeni ve aktif kanama olmadıkça tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Profilaksi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) önerilmektedir (90).

Profilakside önerilen tedavi dozu (91);

Enoksaparin 40 mg: 4000 anti-Xa IU/0,4 ml

Heparin 25000 U/5 ml

Hafif vakalarda;

- Beden kitle indeksi (BMI) <40 kg/m² ise enoksaparin 40 mg/gün subkutan (sc) 1*1

- BMI >40 kg/m² ise enoksaparin 40 mg/gün sc 2*1

- CrCl <30ml/dk ise enoksoparin önerilmez. Standart heparin önerilir. 5000 U sc 2*1 veya 3*1

Ağır vakalarda;

-CrCl >30 ml/dk ise enoksoparin 40 mg sc 2*1 veya standart heparin 7500 U sc 3*1 önerilir.

2.6. Skalalar

2.6.1. CURB-65 Skalası

Pnömoni şiddet indeksi (PSI) için kullanılabilen skalalardan biri de CURB-65'tir. Pnömonili hastalarda prognoz belirlemek amacıyla kullanılır. 30 günlük mortalite ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve hastaların risk durumlarını belirlemek amacıyla kullanılır (92).

Kriterleri;

1. Confusion (Konfüzyon)

2. Urea (Üre)>42,8 mg/dL, (BUN >20 mg/dL ([7mmol/l])

3. Respiratory rate (Solunum sayısı \geq 30/dk)

4. Blood pressure (Kan basıncı) (Sistolik kan basıncı <90mmHg; diyastolik kan basıncı \leq 60mmHg)

5. Yaş \geq 65

CURB-65 skoru 1 ise mortalite oranı düşük (%1,5) ve evde tedavisi uygundur CURB-65 skoru 2 ise mortalite oranı orta düzeyde (%9,2) ve hastane gözetiminde tedavi düşünülmelidir. CURB-65 skoru 3 ve üstü ise mortalite oranı yüksektir (%22), şiddetli pnömoni kabul edilir ve yoğun bakım gözetimi gerekir (93).

2.6.2. Patient state index (PSI) Skalası

PSI skoru, toplumdaki edinilen pnömoni hastalarının hastaneye yatma gerekliliğini değerlendirmek ve hastaların mortalite riskini tahmin etmek amacıyla kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi, hastaları farklı risk gruplarına ayırmak ve hastaların daha iyi yönetilmesini sağlamak için geliştirilmiştir (94).

PSI skorunun temel belirleyicileri; yaş, komorbiditeler, vital bulgular, laboratuvar sonuçlarıdır. Yaş, hastanın riskini etkileyen önemli bir faktördür. Yaş arttıkça, mortalite riski de artar. Kişinin başka sağlık sorunları veya hastalıkları varsa (örneğin, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kalp hastalığı gibi), bu komorbiditeler PSI skorunu etkiler ve riski artırabilir. PSI skoru, vital bulgulardaki anormallikleri (örneğin, solunum hızı, kan basıncı, kalp atış hızı gibi) dikkate alır. Bu bulgular, hastanın genel sağlık durumu hakkında önemli bilgiler sunar. Ek laboratuvar tetkikleri ve kan gazı analizi gibi testler, hastanın pnömoniye nasıl yanıt verdiğini değerlendirmek için kullanılır. Bu sonuçlar da PSI skorunun hesaplanmasında etkilidir (95).

PSI skoru, hastaların risk düzeylerini belirlemek için kullanılarak farklı risk gruplarına ayrılır ve bu gruplara göre hastaların tedavi planları ve izlemi belirlenir. Bu skor, hastaneye yatma gerekliliğini değerlendirirken CURB-65 skoru ile karşılaştırıldığında daha fazla özgüllük sağlar. Yani, hastaneye yatma gerekliliği konusunda daha kesin bir tahminde bulunabilir. Ancak, yoğun bakım ünitesine kabul riskini değerlendirmede PSI skoru, CURB-65'ten daha yüksek sensitivite gösterir (94).

2.7. Kalıtsal Trombofili

Trombofili, kan pıhtılarının oluşma eğilimini artıran genetik veya edinsel faktörlerin varlığına işaret eder. Trombofili, venöz tromboembolizm (VTE) gibi kan pıhtısı sorunlarının riskini artırabilir. Doğal antikoagülanların eksikliği veya düşük seviyeleri, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gibi genetik mutasyonlar, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C poliformizmleri gibi genetik varyasyonlar trombofili ile ilişkilendirilen bazı faktörlerdir (96).

Protein C, kan pıhtılarını çözen bir proteindir. Protein C eksikliği, trombofilinin nadir bir nedeni olabilir. Protein C eksikliği olan kişiler, pıhtı oluşma riski taşırlar. Protein S, trombofili ile ilişkilendirilen bir başka doğal antikoagülandır. Protein S eksikliği, pıhtı oluşumunun artmasına neden olabilir. Ayrıca antitrombin eksikliği olan kişilerde trombofili riski yüksektir. Antitrombin, kan pıhtılarını kontrol eden bir proteindir (97).

Protein C, faktör V adlı proteinin bir mutasyonuna işaret eder. Bu mutasyon, kan pıhtılarının daha kolay oluşmasına neden olabilir ve VTE riskini artırır.

Protrombin G20210A mutasyonu, protrombinin seviyelerini artırarak trombofili riskini artırabilir. Protrombin, kan pıhtılarının oluşmasında önemli bir rol oynayan bir protein olan trombinin öncüsüdür.

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) adlı enzimi kodlayan genlerdeki poliformizmler (C677T ve A1298C), folik asit metabolizmasını etkileyebilir ve trombofili riskini artırabilir.

PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1) Poliformizmleri: PAI-1, kan pıhtılarının çözülmesini kontrol eden bir proteinin inhibitörüdür. PAI-1 poliformizmleri, trombofili ile ilişkilendirilebilir.

Son olarak faktör XIII A (V34L) ve Glikoprotein III A (L33P) gibi diğer genetik mutasyonlar da trombofili riskini artırabilir (98, 99).

Trombofili, VTE gibi kan pıhtısı sorunlarının riskini artırabilir, ancak her trombofili belirteci taşıyan kişi mutlaka bir pıhtı geçirmez. Tedavi ve önleyici önlemler, trombofiliye sahip olan bireyler için özel olarak belirlenir ve takip edilir. Trombofili durumları, hastanın tıbbi geçmişi, semptomları ve diğer risk faktörleri dikkate alınarak değerlendirilir ve tedavi planı buna göre oluşturulur (96).

2.8. Protrombin G20210A Alleli Mutasyonu

G20210A mutasyonu, protrombin (pıhtılaşma faktörü II; F2) geninin kodlanmayan bir bölgesine guanin (G) yerine adenin (A) gelmesiyle oluşur (100).

GG Alleli: Normalde, bu pozisyonlarda guanin (G) bulunur. Bu durum genetik olarak normal olan durumu temsil eder.

GA Alleli: Protrombin G20210A varyantında, 20. pozisyonda guanin (G) yerine adenin (A) bulunur.

Bu genetik varyantın GG ve GA allelleri arasındaki farkın klinik önemi, kan pıhtılaşma süreci ile ilişkilidir. Protrombin, kan pıhtılaşma kaskadında rol oynayan bir proteindir. GA alleli taşıyan bireylerde, protrombin seviyelerinde artış görülebilir. Bu durum, kanın daha hızlı pıhtılaşmasına ve tromboembolik olay riskinin artmasına neden olabilir. Tromboembolik olaylar, kan pıhtılarının damarlarda oluşup hareket etmesi sonucu kan akışının engellenmesi durumlarını içerir. Bu da kalp krizi, inme veya venöz tromboz gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Mutasyona sahip bireylerin çoğu heterozigottur ve mutasyonlar arasında az miktarda homozigotluk vardır (101). Heterozigot mutasyon beyaz popülasyonda %2-3 sıklığa sahiptir ve gebelikte tromboemboli vakalarının %17'sinden sorumludur. Otozomal dominant geçişli olarak kabul edilir ve heterozigotlarda tromboz riski kontrollere göre yaklaşık üç ila dört kat artar (102).

Kalıtsal trombofilinin nedenleri arasında toplumdaki sıklığı %1-2, trombofili hastalarındaki sıklığı ise %6'dır. Protrombin G20210A, faktör V Leiden ile karşılaştırıldığında daha düşük trombotik risk (yaklaşık 3 kat) taşır. Mutant alleli için işlevsel bir ölçüm yoktur. Bu nedenle, Protrombin G20210A mutasyonu, moleküler genetik analiz ile belirlenebilir (103).

Protrombin (faktör II), K vitaminine bağımlı olarak karaciğerden sentezlenen, trombinin bir öncüsüdür ve tek zincirli bir glikoproteindir. FV, FVIII, FXI, Faktör XIII ve trombosit aktivasyonundan sorumludur. Ayrıca fibrinojenin fibrine değişiminde önemli bir role sahiptir (104).

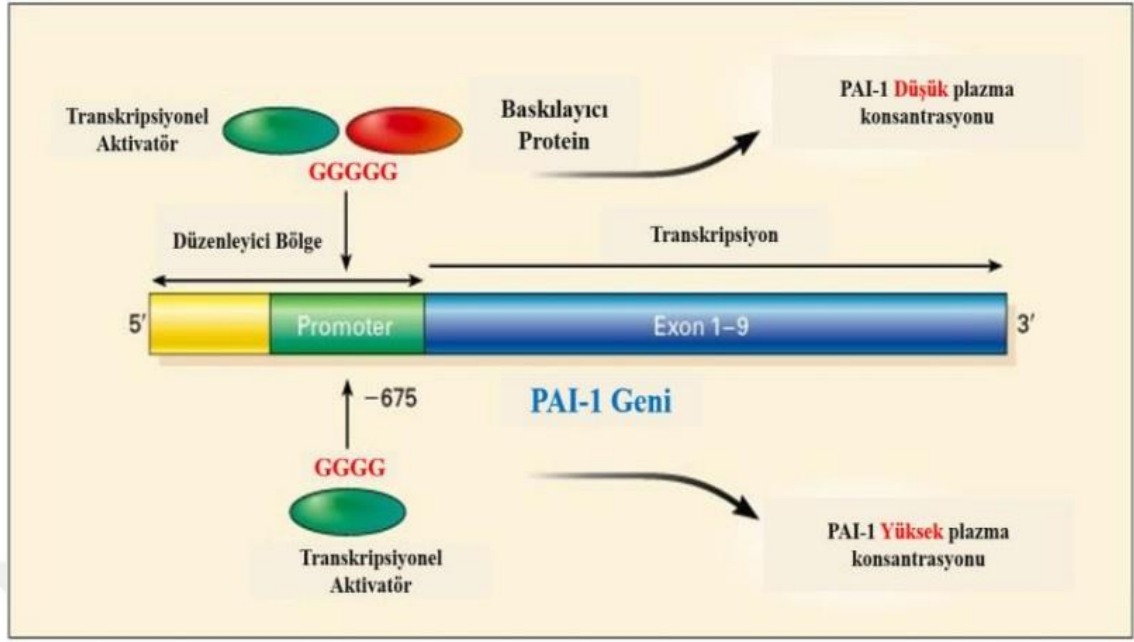
Protrombin mutasyonu genin kromozom üzerindeki 20210 konumunda meydana gelen guanin-adenin değişikliği ile protrombin düzeylerinin yükselmesine neden olur. Protrombin düzeylerindeki artış da trombotik olayları kolaylaştırmaktadır (109). FVL mutasyonu sonrası kalıtsal tromboz risk faktörlerine bakıldığında;

Protrombin G20210A mutasyonu en sık görülen ikinci mutasyon türüdür. Otozomal dominant geçişli G20210A mutasyonunun sağlıklı popülasyonda %2-3, trombozlu hastalarda %6 olduğu gösterilmiştir (105, 106). Protrombin G20210A mutasyonu FVL ile ilişkili olduğunda risk katlanarak artmaktadır. Ayrıca G20210A mutasyonunun da serebral tromboz için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (105). G20210A mutasyonu taraması için kullanılacak yöntem moleküler genetik inceleme olmalıdır. Kan protrombin aktivitesinin ölçülmesi önerilmemektedir (107, 108). Protrombin G20210A mutasyonu, özellikle Avrupa'nın kuzeyinde daha yaygındır. Toplumda homozigot mutasyon sıklığı 1/10000 iken heterozigot mutasyon sıklığı %0-3 arasında değişmektedir (106). Ülkemizde yapılan bir çalışmada G20210A heterozigot mutasyon prevalansı %2,7 olarak gösterilmiştir (109).

2.9. PAI-1 (5G/4G) Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1 Polimorfizmi

PAI-1 (5G/4G) doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz (uPA) olarak adlandırılan proteazları inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür. Fibrinoliz mekanizmasındaki denge unsurlarından biridir. Ana işlevi fibrinolitik aktiviteyi azaltmak ve böylece fibrin birikimini sağlamaktır. PAI-1, 379 amino asit ve 45-kDa içeren bir glikoproteindir (110). PAI-1 geni 7. kromozom (7q21,3-q22) üzerinde lokalizedir. PAI-1 aterotromboz oluşumunda önemli rol oynar ve dolaşımdaki PAI-1 düzeyi koroner kalp hastalarında yüksektir. PAI-1 4G aleli, 5G'ye kıyasla transkripsiyonel olarak daha aktiftir (PAI 5G/5G: Normal) (111). PAI-1 4G/5G polimorfizminin inme (iskemik inme) olayları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. PAI-1 polimorfizmindeki 4G/4G varyantının kalıtsal bir koroner risk faktörü olduğu ve bu nedenle koroner kalp hastalığı ve miyokardiyal iskemiye katkıda bulunabileceği bulunmuştur (112).

Düzenleyici bölgedeki -675 pozisyonundaki 4G/5G polimorfizmi, transkripsiyonu ve dolayısıyla plazma PAI-1 konsantrasyonlarını etkiler. Bu bölgede transkripsiyon düzenleyici proteinlerin farklı bağlanması tanımlanmıştır. 4G alleli gen ekspresyonunu arttırırken 5G alleli ekspresyonu azaltır (Şekil 6) (113).



Şekil 6. PAI-1 geninin yapısı ve 4G/5G polimorfizminin promotör bölgedeki yeri (113)

Yüksek PAI-1 aktivitesi ve 4G varyantı, miyokard enfarktüsü riskini artırabilir. Ayrıca PAI-1, çeşitli kanserlerde kanser hücrelerinin bazal laminaya invazyonunda önemli rol oynayan metaloproteinaz aktivitesini etkilemektedir. Perivasküler boşluktan tümör dokusuna endotel hücre göçünü artırarak anjiyogenez için anahtar bir rol oynar (112, 114).

3. YÖNTEM

Araştırma için; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na, öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı gibi şikâyetlerle başvurmuş, acil serviste PCR(+) olup COVID-19 tanısı almış hastalar ve acil servise PCR pozitifliği sonrası ileri tetkik amaçlı başvurmuş hastalar dahil edilmiştir (115). Çalışmaya herhangi bir aktif solunum yolu şikâyeti olmayan, herhangi bir hastalık öyküsü bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, son 6 ayda COVID-19 enfeksiyonu veya başka bir enfeksiyon geçirmemiş kişiler gönüllü sağlıklı kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmamıza vaka grubunda PCR pozitif olan 150 hasta, kontrol grubunda ise bilinen hiçbir hastalığı olmayan 300 gönüllü katılmış; toplam 450 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, bilinen inflamatuvar hastalığı olanlar, ötiroid olmayan tiroid hastalığı olanlar dahil major metabolik ya da endokrin hastalığı olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, astım hastası olan, bilinen kalp yetmezliği tanısına sahip olanlar, başka bir merkezden entübe halde sevk edilmiş hastalar, aktif kanser hastalığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur.

Olgu rapor formunda semptomların başlama zamanı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, vital bulguları, COVID-19 tedavisi için kullandığı ilaçlar, high sensitif troponin değeri, CK-MB değeri, hemogram parametreleri, kan gazı parametreleri, karaciğer enzim düzeyleri, böbrek fonksiyon parametreleri, D-dimer düzeyi, ferritin düzeyi, pnömoni ciddiyet skoru (PSI), komorbid hastalıkları değerlendirilmiştir.

Çalışmada yer alabilecek olan gönüllü bireylerden ortalama 2 ml antikoagülanlı (K3EDTA) vakumlu tüplere kan alınarak, standart fenol-kloroform yöntemine göre genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilecek genomik DNA'larda; PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile ilgili gene özgü bölge çoğaltılarak ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlemlendi ve DNA dizi analizine dayalı genotipleme yapıldı.

(PAI)-1- 4G/5G polimorfizmi için primerler

• Forward primer: 5'--AAGCTTTTACCATGGTAACCCCTGGT-3'

• Reverse primer: 5'-TGCAGCCAGCCACGTGATTGTCTAG-3'

Protrombin G20210A (Faktör 2) polimorfizmi için primerler

• Forward primer: 5'- TCTAGAAACAGTTGCCTGGC -3'

• Reverse primer: 5'- ATAGCACTGGGAGCATTGAAGC -3

İstatistiksel Analiz:

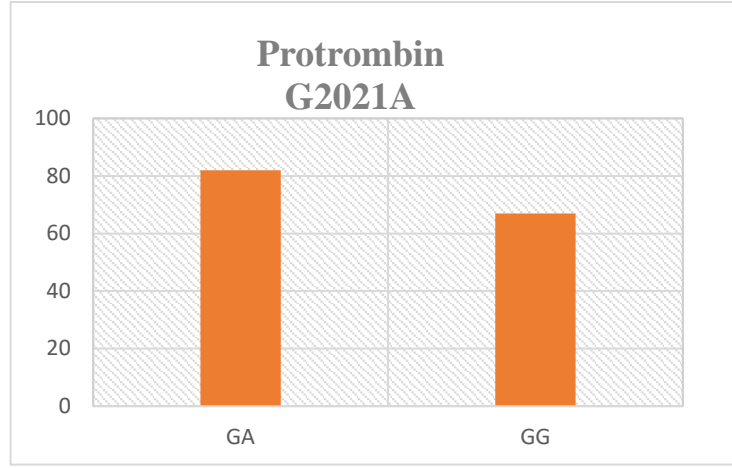
- Analizler için IBM SPSS for Windows versiyon 25 istatistik paket programı kullanıldı.
- Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı(n) ve yüzdeler (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değeri olarak sunuldu.
- Sürekli değişkenlerin ikili kategorik grup arasında karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.
- Sürekli değişkenlerin üç ve daha fazla kategorik grup arasında karşılaştırmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı.
- Kategorik değişkenler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde Pearsons Ki-kare testi uygulandı.
- Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

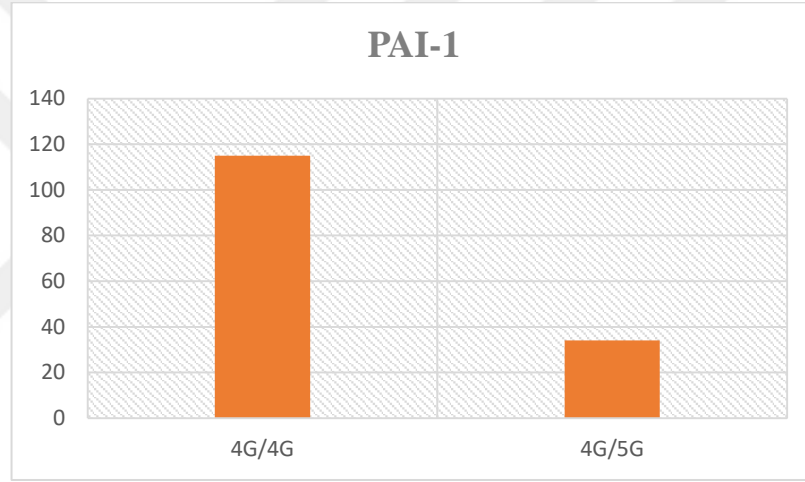
Çalışmaya dahil edilen hastalar $53,40 \pm 20,66$ yaş ortalamasında ve hastaların 87'si (%58) erkeklerden oluşmaktadır. Sistolik kan basıncı (KB) $126,15 \pm 22,28$ ortalamadayken diastolik KB $75,65 \pm 12,58$ ortalamaya sahipti. Komorbid hastalık varlığı bulunan 83 hastanın (%55,3) bulunduğu çalışmada protrombin G2021A genomunda GA alelinde 82 hasta (%54,67) ve GG alelinde 68 (%45,33) hasta olduğunu gördük. PAI-1 allelinde ise 4G/4G polimorfizminde 116 hasta (%77,33) ve 4G/5G polimorfizminde 34 hasta (%22,67) olduğunu gördük (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta Grubunun Demografik Verileri

		Ort.±s.s.	Medyan (min-maks)
Yaş		$53,40 \pm 20,66$	53(18-90)
Sistolik KB		$126,15 \pm 22,28$	120(60-200)
Diyastolik KB		$75,65 \pm 12,58$	78,5(30-123)
		n	%
Cinsiyet	Kadın	63	%42
	Erkek	87	%58
Komorbid Hastalık	Var	83	%55,3
	Yok	67	%44,7
Protrombin	GA	82	%54,67
G20210A	GG	68	%45,33
PAI-1	4G/4G	116	%77,33
	4G/5G	34	%22,67



Şekil 7. Protrombin G20210A gen polimorfizminin genom dağılımları



Şekil 8. PAI-1 gen polimorfizminin genom dağılımları

Vaka grubunda 53,40 yaş ortalaması ve kontrol grubunda 54,71 yaş ortalaması vardı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,512$). Erkekler vaka grubunda %58 ve kontrol grubunda %51 ile çoğunlukta idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,096$).

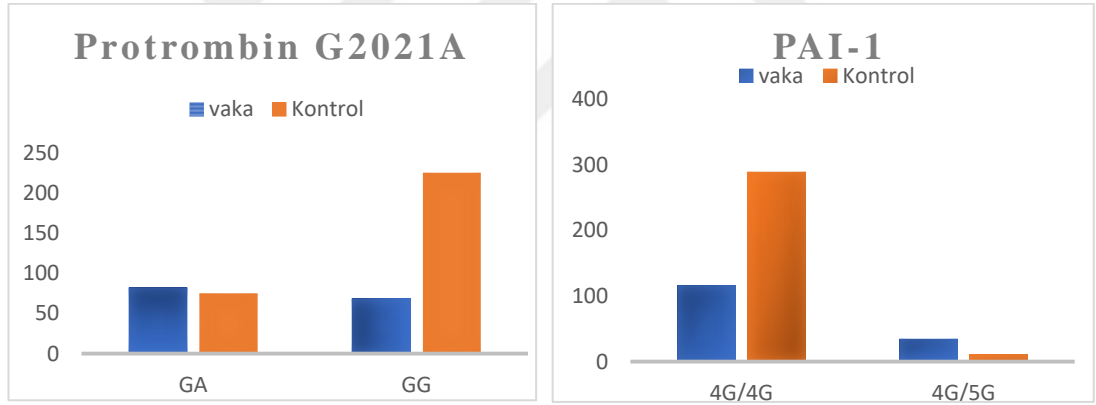
Protrombin G20210A fenotipinde GA genomu %54,67 oranında kontrol grubuna göre (%25) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,0001$). PAI-1 fenotipinde 4G/4G paterni 116 hasta (%77,33) ile kontrol grubuna göre (%96,3) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,0001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaşları, cinsiyet, Protrombin G20210A ve PAI-1 genomlarının karşılaştırması

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p	
	Ort.±s.s.	Medyan (min-maks)	Ort.±s.s.	Medyan (min-maks)		
Yaş	53,40±20,66	53(18-90)	54,71±19,63	56(18-95)	0,512 [^]	
	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	63	%42	147	%49	0,096*
	Erkek	87	%58	153	%51	
Protrombin G20210A	GA	82	%54,67	75	%25	0,0001*
	GG	68	%45,33	225	%75	
PAI-1	4G/5G	34	%22,67	11	%3,7	0,0001*
	4G/4G	116	%77,33	289	%96,3	

[^] Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

* ki-kare testi uygulanmıştır.



Şekil 9. Vaka ve kontrol grubu ile PAI-1 ve Protrombin G20210A polimorfizmlerinin karşılaştırması

Hastaların vücut sıcaklıkları ortalama 36,80 C°, oksijen saturasyonları ise %94,23 ortalamaydı. Hastaların CURB-65 skoru 1,23 ortalamadaydı ve PSI skoru 76,43 ortalamadaydı. Hastaneye yatış sonrası ortalama taburcu süresi 5,51 gündü. Tüm hastalar COVID-19 tanısı almıştır. Görüntüleme sonuçlarında pnömoni olan 120 (%80) hasta ve görüntülemesinde patolojik bulgu bulunmayan 30 hasta vardı. BT'sinde şiddetli tutulum olan 33 hasta (%22), hafif ve orta şiddetli tutulum olan 72

(%48) hasta vardı. COVID-19 semptomu gösteren 141 hasta (%94) varken, semptom süresi 10 günden fazla olan hastalar (%82) çoğunluğu oluşturuyordu.

150 hastanın 108'inin (%72) tedavisine hastanede devam edilirken, bu hastaların (%72) 81'i serviste, 27'si ise YBÜ'nde tedavi görmüştür. Çalışmaya katılan 18 hasta (%12) hayatını kaybetmiştir. Sağlıklı şekilde taburcu edilen veya hastalığı atlaman hastaların ortalama hastane yatış süresi 5,51 gün olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta Grubunun Klinik Verileri

		Ort.±	Medyan (min-maks)
Ateş C°		36.80±0,59	36,7(36-39,7)
SPO ₂		94,23±5,18	95(70-100)
CURB 65 Skoru		1,23±1,10	1(0-5)
PSI Skoru		76,43±47,03	70,50(8-217)
Yatış Süresi		5,51±6,33	5(0-42)
		n	%
Görüntüleme	Normal	30	%20
	Pnömoni	120	%80
BT Şiddeti	Normal	45	%30
	Hafif-Orta	72	%48
	Ağır	33	%22
COVID Semptomu	Yok	15	%10
	Var	135	%90
Semptom Süresi	Asemptomatik	9	%6
	1-10 Gün	18	%12
	≥ 10 Gün	123	%82
Yatış/Taburculuk	Taburcu	42	%28
	Yatış	108	%72
Yatış Yeri	Yok	42	%28
	Servis	81	%54
	Yoğun Bakım	27	%18
Son Durum	Sağ	132	%88
	Ex	18	%12

Hasta Grubunun laboratuvar bulguları Tablo 4’de verilmiştir. Hastaların laboratuvar değerlerinde; lökosit 10,3, hemoglobin (HGB) 13,18, nötrofil 6,97, lenfosit 1,71, trombosit 235,97, monosit 2,58, CRP 58,46, Üre 39,51, Kreatin 1,02, ferritin 369,52 ve D-dimer 457,45, troponin 35,65 fibrinojen 376,05 ve INR 1,20 ortalamadaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta Grubunun Laboratuvar bulguları

	Ort.±s.s	Medyan (min-maks)
Lökosit Sayısı $\times 10^9/L$	10,30±13,12	7,84(0,73-147,98)
Hemoglobin g/dL	13,18±2,33	13,25(5,4-17,5)
Nötrofil Sayısı $\times 10^9/L$	6,97±6,06	5,13(0,51-52,57)
Lenfosit Sayısı $\times 10^9/L$	1,71±0,96	1,49(0,14-5,5)
Trombosit $\times 10^9/L$	235,97±81,91	232,50(32-472)
Monosit $\times 10^9/L$	2,58±3,30	0,76(0,04-16)
CRP mg/L	58,46±78,03	21,10(0-350,89)
Üre mg/dL	39,51±32,49	29,50(11-276)
Kreatin mg/dL	1,02±0,84	0,87(0,22-9,8)
D-dimer $\mu g/L$	457,45±621,75	215,50(1-3293)
Ferritin	369,52±603,51	139(3-4866)
Troponin	35,65±211,59	6,37(3-2547)
Fibrinojen	376,05±177,68	322(78-942)
INR	1,20±0,75	1,08(0,82-9,4)

Çalışmaya katılan hastaların 9'u (%6) asemptomatikti. Semptom gösteren hastalarda en sık görülen şikâyet öksürük (%46) olarak tespit edildi. Öksürüğü sırasıyla nefes darlığı (%37,3), ateş (%24,7) ve halsizlik (%18) takip etmekteydi. Düşme, konuşma bozukluğu ve oral alım bozukluğu ise %1,3 ile en az görülen semptomlardı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların başvurudaki klinik bulguları

<i>Şikayetler</i>	n	%
Asemptomatik	9	%6,0
Öksürük	69	%46,0
Nefes Darlığı	56	%37,3
Ateş	37	%24,7
Halsizlik	27	%18,0
Miyalji	15	%10,0
Göğüs Ağrısı	13	%8,7
Boğaz Ağrısı	11	%7,3
Balgam	9	%6,0
Baş Ağrısı	8	%5,3
İshal	7	%4,7
Bulantı	6	%4,0
Kusma	5	%3,3
Bilinç Bulanıklığı	4	%2,7
Eklem Ağrısı	3	%2,0
Düşme	2	%1,3
Oral Alım Bozukluğu	2	%1,3
Konuşma Bozukluğu	2	%1,3

Hastaların demografik verilerini protrombin G20210A GA ve protrombin G20210A GG grupları arasında karşılaştırması Tablo 6'da verilmiştir. GA genomunda yaş 54,70 ortalamadayken GG genomunda 51,84 ortalamadaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,401$). Sistolik kan basıncında GA

genomu 128,62 ortalama ile daha yüksekken diastolik kan basıncında GG genomu 74,43 ortalama ile daha yüksekti. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile protrombin G20210A genomları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,050$).

Hastaların komorbiditesi incelendiğinde GA genomunda %59,76 ve GG genomunda %50 oranında hastalık öyküsü gözlemlendi. Protrombin G20210A genomları ile komorbid hastalık dağılımı açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Protrombin G20210A GA paterninde PAI-1 4G/4G alellerinde %84,15 ile protrombin G20210A GG paterninden PAI-1 4G/4G alellerinde %69,12 oranında daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,023$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik verileri ile Protrombin G20210A mutasyonlarının karşılaştırması

		Protrombin G20210A GA		Protrombin G20210A GG		p
		Ort.±s.s.	Medyan (min-maks)	Ort.±s.s.	Medyan (min-maks)	
Yaş		54,70±20,01	58(20-90)	51,84±21,47	46,5(18-90)	0,401 [^]
Sistolik KB		128,62±20,75	128,5(60-200)	123,16±23,80	120(60-200)	0,740 [^]
Diastolik KB		76,67±11,72	79(30-120)	74,43±13,54	46,50(40-123)	0,279 [^]
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	34	%41,46	29	%42,65	0,508*
	Erkek	48	%58,54	39	%57,35	
Komorbid Hastalık	Var	49	%59,76	34	%50	0,151*
	Yok	33	%40,24	34	%50	
PAI-1	4G/5G	13	%15,85	21	%30,88	0,023*
	4G/4G	69	%84,15	47	%69,12	

[^] Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

* ki-kare testi uygulanmıştır.

Protrombin G20210A GA ve protrombin G20210A GG grupları arasında lökosit sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, trombosit, monosit, üre, kreatin, D-dimer, ferritin, troponin, fibrinojen, INR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Lenfosit sayısı, GA grubu ortalaması 1,55, GG grubu ortalaması 1,91 şeklindedir ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların laboratuvar verileri ile Protrombin G20210A mutasyonu karşılaştırması

	Protrombin G20210A GA		Protrombin G20210A GG		P*
	Ort.±s.s	Medyan (min-maks)	Ort.±s.s	Medyan (min-maks)	
WBC	10,32±16,17	7,43(0,73-147,98)	10,28±8,14	8,15(2,38-61,3)	0,985
Hemoglobin	13,17±2,37	13,35(5,4-17,5)	13,18±2,29	13,2(5,5-17,4)	0,981
Nötrofil Sayısı	6,46±4,67	5,22(0,51-28,88)	7,57±7,38	5,11(0,96-52,57)	0,264
Lenfosit Sayısı	1,55±0,84	1,36(0,15-3,78)	1,91±1,06	1,735(0,14-5,5)	0,021
Trombosit	237,38±93,01	232,5(32-472)	234,26±66,74	232,5(94-370)	0,818
Monosit	2,68±3,27	0,76(0,04-12,1)	2,47±3,35	0,81(0,1-16)	0,704
CRP	51,47±61,49	24,47(0-280,77)	66,88±94,01	20,02(0-350,89)	0,230
Üre	38,23±27,28	29(11-149)	41,04±38,00	30(11-276)	0,599
Kreatin	1,07±1,06	0,88(0,4-9,8)	0,95±0,48	0,83(0,22-3,29)	0,394
D-dimer	429,96±576,04	228,5(1-2914)	490,60±675,64	192,5(12-3293)	0,591
Ferritin	382,05±519,0	139,5(8,44-2000)	354,41±695,65	136,5(3-4866)	0,781
Troponin	51,83±285,18	7,5(3-2547)	16,13±23,1	5,165(3-126,7)	0,305
Fibrinojen	367,33±172,73	312(85-872)	386,56±184,21	327,5(78-942)	0,514
INR	1,24±0,98	1,09(0,82-9,4)	1,15±0,29	1,08(0,88-2,49)	0,458

* Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Protrombin G20210A GA ve Protrombin G20210A GG grupları arasında ateş, SpO₂, COVID-19 semptomu oranı, semptom süresi, tanı, görüntüleme şekli, BT şiddeti, CURB-65 skoru ve PSI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların klinik bulguları ile Protrombin G20210A mutasyonu karşılaştırması

	Protrombin G20210A GA		Protrombin G20210A GG		p
	Ort.±S.S.	Medyan (min-maks)	Ort.±	Medyan (min-maks)	
Ateş	36,81±0,60	36,6(36-39,5)	36,78±0,59	36,7(36-39,7)	0,708 [^]
SPO ₂	93,93±4,50	95(71-100)	94,60±5,91	96(70-100)	0,441 [^]
CURB-65 Skoru	1,27±1,10	1(0-4)	1,18±1,11	1(0-5)	0,612 [^]
PSI Skoru	77,73±45,49	70,50(8-217)	74,85±49,12	63(8-217)	0,710 [^]
Yatış Süresi	5,62±6,72	5(0-42)	5,38±5,87	5(0-26)	0,818 [^]
		n %	n %		P
Tanı	COVID-19	82 %54,7	68 %45,3		
Görüntüleme	Normal	14 %17,1	16 %23,5		0,218*
	Pnömoni	68 %82,9	52 %76,5		
BT Şiddeti	Normal	22 %26,8	23 %33,8		0,263*
	Hafif-Orta	38 %46,3	34 %50		
	Ağır	22 %26,8	11 %16,2		
COVID-19 Semptomu	Yok	8 %9,8	7 %10,3		0,562*
	Var	74 %90,2	61 %89,7		
Semptom Süresi	Asemptomatik	5 %6,1	4 %5,9		0,274*
	1-10 Gün	64 %78	59 %86,8		
	≥ 10 Gün	13 %15,9	5 %7,4		
Yatış/Taburculuk	Taburcu	22 %26,8	20 %29,4		0,432*
	Yatış	60 %73,2	48 %70,6		
Yatış Yeri	Yok	22 %26,8	20 %29,4		0,940*
	Servis	45 %54,9	36 %52,9		
	Yoğun Bakım	15 %18,3	12 %17,6		
Son Durum	Sağ	72 %87,8	60 %88,2		0,570*
	Ex	10 %12,2	8 %11,8		

[^] Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

* ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların demografik verilerini PAI-1 -4G/4G ve PAI-1 -4G/5G grupları arasında karşılaştırması Tablo 9’da verilmiştir. 4G/4G genomunda yaş 52,26 ortalamadayken 4G/5G genomunda 57,29 ortalamadaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,213$). Sistolik ve diastolik kan basıncı cinsiyet, komorbid hastalık varlığı durumu ile PAI-1 genomları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,050$). PAI-1 -4G/4G paterninde protrombin GA %59,5 oranında daha yüksekken 4G/5G paterninde protrombin GG paterni %61,8 oranında daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,023$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların demografik bulguları ile PAI-1 mutasyonu karşılaştırması

	PAI-1 -4G/5G		PAI-1 4G/4G		p	
	Ort.±	Medyan (min-maks)	Ort.±	Medyan (min-maks)		
Yaş	57,29±22,17	57,5(26-90)	52,26±20,16	49,5(18-90)	0,213 [^]	
Sistolik Kan Basıncı	126,21±23,29	128,5(70-200)	126,13±22,07	120(60-200)	0,986 [^]	
Diastolik Kan Basıncı	74,79±13,55	78,5(43-123)	75,91±12,33	78,5(30-120)	0,652 [^]	
	n	%	n	%	p	
Cinsiyet	Kadın	14	%41,2	49	%42,2	0,537*
	Erkek	20	%58,8	67	%57,8	
Komorbid Hastalık	Var	22	%64,7	55	%47,4	0,146*
	Yok	12	%35,3	66	%47,4	
Protrombin G20210A	GA	13	%38,2	69	%59,5	0,023*
	GG	21	%61,8	47	%40,5	

[^] Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

* ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların laboratuvar değerleri ile 4G/4G ve 4G/5G grupları arasında WBC, lökosit sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit, CRP, kreatin, D-dimer, ferritin, troponin, fibrinojen ve INR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Monosit sayımında 4G/5G paterni $4,11 \times 10^9/L$ ile daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Üre sayımında 4G/5G paterni 49,21 mg/dL ile daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,047$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların laboratuvar verileri ile PAI-1 gen mutasyonu karşılaştırması

	PAI-1 4G/5G		PAI-1 4G/4G		p*
	Ort. \pm s.s	Medyan (min-maks)	Ort. \pm s.s	Medyan (min-maks)	
WBC	12,62 \pm 24,59	6,72(0,73-147,98)	9,63 \pm 6,88	7,93(2,67-61,30)	0,243
Hemoglobin	12,70 \pm 2,22	12,95(7,5-16,4)	13,32 \pm 2,35	13,4(5,4-17,5)	0,174
Nötrofil Sayısı	6,65 \pm 5,43	4,47(0,51-25,77)	7,06 \pm 6,24	5,21(1,48-52,57)	0,732
Lenfosit Sayısı	1,45 \pm 0,83	1,49(0,15-3,26)	1,79 \pm 0,99	1,5(0,14-55)	0,071
Trombosit	217,94 \pm 88,61	211(32-452)	241,25 \pm 79,47	235,5(51-472)	0,145
Monosit	4,11 \pm 3,76	2,9(0,15-11)	2,15 \pm 3,04	0,72(0,04-16)	0,002
CRP	56,62 \pm 75,09	32,64(0,27-350,07)	59,0 \pm 79,18	20,02(0-350,89)	0,877
Üre	49,21 \pm 49,21	30,5(11-276)	36,66 \pm 25,24	29(11-149)	0,047
Kreatin	1,07 \pm 0,59	0,9(0,48-3,29)	1,00 \pm 0,91	0,85(0,22-9,8)	0,702
D-dimer	642,82 \pm 851,94	286,5(50-3293)	403,12 \pm 528,63	210(1-2914)	0,133
Ferritin	412,43 \pm 543,53	204,51(5,2-2000)	356,94 \pm 621,64	117(3-4866)	0,639
Troponin	31,08 \pm 87,93	10,03(3-520)	36,99 \pm 236,17	6(3-2547)	0,887
Fibrinojen	390,85 \pm 183,39	372,5(78-735)	371,71 \pm 176,55	318,5(85-942)	0,539
INR	1,15 \pm 0,31	1,06(0,83-2,49)	1,21 \pm 0,83	1,09(0,82-9,4)	0,693

* Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Hastaların klinik bulguları ile PAI-1 gen mutasyonu ilişkisine baktığımızda; 4G/4G ile 4G/5G allelleri arasında Ateş, SpO₂, BT şiddeti, COVID-19 semptom varlığı, semptom süresi, yatış/taburculuk açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

CURB-65 Skoru (1,56), PSI Skoru (89,35), yatış süresi (5,85 gün) 4G/5G paterninde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,050$). Pnömoni tutulumu olan görüntüleme sonuçlarında (%91,2) 4G/5G paterni, hayatını kaybeden hasta sayısında (10 hasta) 4G/4G paterni anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,050$). 4G/4G

paterninde serviste yatan 69 hasta, yoğun bakımda yatan 17 hasta ile anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,034) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların klinik bulguları ile PAI-1 mutasyonu karşılaştırması

		PAI-1 4G/5G		PAI-1 4G/4G		p
		Ort.±S.S.	Medyan (min-maks)	Ort.±S.S.	Medyan (min-maks)	
Ateş		36,63±0,41	36,7(36-37,7)	36,85±0,63	36,65(36-39,7)	0,053 [^]
SPO ₂		93,59±5,72	95(71-100)	94,42±5,02	95,5(70-100)	0,548 [^]
CURB-65 Skoru		1,56±1,52	1(0-5)	1,13±0,93	1(0-4)	0,001[^]
PSI Skoru		89,35±59,68	84(16-217)	72,64±42,20	66(8-178)	0,001[^]
Yatış Süresi		5,85±8,67	2,5(0-42)	5,41±5,50	5(0-32)	0,043[^]
		n	%	n	%	p
Görüntüleme	Normal	3	%8,8	27	%23,3	0,048*
	Pnömoni	31	%91,2	89	%76,7	
BT Şiddeti	Normal	12	%35,3	33	%28,4	0,643*
	Hafif-Orta	14	%41,2	58	%50	
	Ağır	8	%23,5	25	%21,6	
COVID-19 Semptomu	Yok	1	%2,9	14	%12,1	0,102*
	Var	33	%97,1	102	%87,9	
Semptom Süresi	Asemptomatik	0	0	9	%7,8	0,241*
	1-10 Gün	30	%88,2	93	%80,2	
	≥ 10 Gün	4	%11,8	14	%12,1	
Yatış/Taburculuk	Taburcu	12	%35,3	30	%25,9	0,194*
	Yatış	22	%64,7	86	%74,1	
Yatış Yeri	Yok	12	%35,3	30	%25,9	0,034*
	Servis	12	%35,3	69	%59,5	
	Yoğun Bakım	10	%29,4	17	%14,7	
Son Durum	Sağ	26	%76,5	106	%91,4	0,025*
	Ex	8	%23,5	10	%8,6	

[^] Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

* ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların laboratuvar verileri ile Protrombin G20210A ve PAI-1 genlerinin korelasyon analizine bakıldığında; Protrombin G20210A ile lenfosit arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmuştur ($p=0,021/r=-0,189$). PAI-1 ile monosit ($p=0,002/r=0,248$) ve üre ($p=0,047/r=0,162$) arasında pozitif yönde düşük düzeyde korelasyon ilişkisi bulunmuştur. Çift gen homozigot/ heterozigot ile lenfosit arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmuştur ($p=0,047/r=-0,221$).

Tablo 12. Hastaların laboratuvar verileri ile Protrombin G20210A ve PAI-1 genlerinin korelasyon analizi

		Protrombin G20210A	PAI-1	Çift gen homozigot/ heterozigot
WBC	r	0,002	0,096	-0,019
	p	0,985	0,243	0,817
Hemoglobin	r	-0,002	-0,111	0,027
	p	0,981	0,174	0,738
Nötrofil	r	-0,092	-0,028	-0,089
	p	0,264	0,732	0,279
Lenfosit	r	-0,189*	-0,148	-0,221*
	p	0,021	0,071	0,047
Trombosit	r	0,019	-0,120	-0,024
	p	0,818	0,145	0,774
Monosit	r	0,031	0,248**	0,074
	p	0,704	0,002	0,367
CRP	r	-0,099	-0,013	-0,105
	p	0,230	0,877	0,199
Üre	r	-0,043	0,162*	0,072
	p	0,599	0,047	0,383
Kreatin	r	0,070	0,032	0,111
	p	0,394	0,702	0,177
D-Dimer	r	-0,044	0,160	0,057
	p	0,591	0,052	0,487
Ferritin	r	0,023	0,039	-0,028
	p	0,781	0,639	0,736
Troponin	r	0,084	-0,012	0,062
	p	0,305	0,887	0,454
Fibrinojen	r	-0,054	0,045	-0,065
	p	0,511	0,582	0,429
INR	r	0,061	-0,032	0,049
	p	0,458	0,693	0,548

Hastaların demografik verileri ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırmasına bakıldığında; (PAI-1)- (G2021A) çift gen Heterozigot varlığı ile yaş, sistolik KB, diastolik KB, cinsiyet ve komorbid hastalık varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 13. Hastaların demografik verileri ile PAI-1 ve G2021A polimorfizmleri karşılaştırması

	(PAI-1)- (G20210A) Heterozigot (-) (n=137)		(PAI-1)- (G20210A) Heterozigot (+) (n=13)		p	
	Ort.±s.s.	Medyan (min- maks)	Ort.±s.s.	Medyan (min- maks)		
Yaş	53,94±20,02	55 (14-95)	63,44±16,47	68 (32-90)	0,061 [^]	
Sistolik KB	125,89±22,96	120 (60-200)	128,85±13,32	130 (110- 152)	0,411 [^]	
Diastolik KB	75,77±12,93	79 (30-123)	74,38±8,36	76 (60-90)	0,401 [^]	
	N	%	N	%		
Cinsiyet	Kadın	204	47	6	37,5	0,313 [*]
	Erkek	230	53	10	62,5	
Komorbid Hastalık	Var	64	46,7	3	23,1	0,087 [*]
	Yok	73	53,3	10	76,9	

[^] Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

^{*} ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların laboratuvar bulguları ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırmasına bakıldığında; çift gen heterozigot varlığının laboratuvar değerleri (WBC, nötrofil, Trombosit, CRP, Üre, Kreatin, D-dimer, Ferritin, Troponin, Fibrinojen, INR) ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hemoglobin sayımında çift gen heterozigot olanlarda 11,56 ortalama ile çift gen heterozigot olmayanlara göre (13,33) daha düşüktü ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,010$). Lenfosit sayımında çift gen heterozigot olanlarda 1,08 ortalama ile çift gen heterozigot olmayanlara göre (1,77) daha düşüktü ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,012$). Monosit sayımında çift gen heterozigot olanlarda 6,02 ortalama ile çift gen heterozigot olmayanlara göre (2,28) daha yüksekti ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,0001$).

Ferritin sayımında çift gen heterozigot olanlarda 650,23 ortalama ile çift gen heterozigot olmayanlara göre (342,88) daha düşüktü ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p=0,006).

Tablo 14. Hastaların laboratuvar bulguları ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırması

	(PAI-1)- (G20210A) Heterozigot (-) (n=137)		(PAI-1)- (G20210A) Heterozigot (+) (n=13)		p*
	Ort.±s.s	Medyan (min- maks)	Ort.±s.s	Medyan (min- maks)	
WBC	9,59±6,79	7,90 (2,3861,3)	17,81±36,34	5,49 (0,73-147,98)	0,251
Hemoglobin	13,33±2,29	13,40 (5,40-17,5)	11,56±2,15	11,90 (7,50-15)	0,010
Nötrofil Sayısı	7,07±6,23	5,28 (0,96-52,57)	5,84±3,81	4,36 (0,51-12,54)	0,489
Lenfosit Sayısı	1,77±0,96	1,57 (0,14-5,50)	1,08±0,83	0,84 (0,15-2,71)	0,012
Trombosit	238,08±76,96	234,00 (51-472)	208,08±123,49	212,00 (32-452)	0,208
Monosit	2,28±3,14	0,72 (0,04-16,0)	6,02±3,27	6,35 (0,54-10,50)	0,0001
CRP	58,93±80,60	19,83 (0,0-350,89)	53,45±44,09	49,66 (9,72-145,0)	0,192
Üre	39,0432,77	29,00 (11,0-276,0)	44,39±30,17	38,00 (16-124)	0,363
Kreatin	1,02±0,88	0,86 (0,22-9,80)	0,99±0,40	0,88 (0,48-1,85)	0,723
D-dimer	448,10±615,19	200,50 (12,0-3293,0)	590,39±710,46	348,00 (65-2651)	0,089
Ferritin	342,88±596,66	125,60 (3-4866)	650,23±628,01	422,00 (39-2000)	0,006
Troponin	33,69±217,43	6,00 (3-2547)	56,25±139,88	16,20 (3-520)	0,050
Fibrinojen	371,75±180,88	317,00 (78-942)	421,39±137,02	458,00 (185-631)	0,141
INR	1,20±0,78	1,08 (0,82-9,40)	1,15±0,29	1,14 (0,83-2,02)	0,949

*Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Hastaların klinik bulguları ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırmasına bakıldığında; çift gen heterozigot varlığı ile Ateş, SPO₂, CURB-65 Skoru, PSI Skoru, BT şiddeti, Yatış Süresi değerlerinin anlamlı düzeyde farklılaşmamıştır (p>0,05). Ayrıca bu gruplar arasında, COVID-19 semptomu, semptom süresi, yatış/taburculuk değişkenleri anlamlı düzeyde farklılaşmamıştır (p>0,05). Görüntüleme sonuçları incelendiğinde çift gen heterozigot olan 13 hastada pnömoni görülmedi ve çift gen heterozigot olmayan hastalarda 30 hastada pnömoni görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,048). Yatış yeri incelendiğinde çift gen heterozigot olan 6 hasta (%46,2) yoğun bakıma yatışı

çoğunlukta ve çift gen heterozigot olmayan 79 hastada (%57,7) servise yatış görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,005).

Hastaların mortaliteleri incelendiğinde çift gen heterozigot olan 5 (%38,5) hasta ex oldu ve çift gen heterozigot olmayan 13 (%9,5) hasta ex oldu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,010).

Tablo 15. Hastaların klinik bulguları ile PAI-1 ve G20210A polimorfizmleri karşılaştırması

	(PAI-1)- (G20210A) Heterozigot (-) (n=137)		(PAI-1)- (G20210A) Heterozigot (+) (n=13)		p	
	Ort.±S.S.	Medyan (min-maks)	Ort.±S.S.	Medyan (min-maks)		
Ateş	36,82±0,61	36,7 (36-39,7)	36,59±0,44	36,6 (36-37,6)	0,241 [^]	
SPO ₂	94,47±4,93	96 (70-100)	91,70±7,10	94 (71-98)	0,055 [^]	
CURB-65 Skoru	1,16±1,02	1 (0-5)	1,92±1,61	2 (0-5)	0,092 [^]	
PSI Skoru	73,85±45,53	64 (8-217)	103±55,67	101 (22-200)	0,063 [^]	
Yatış Süresi	5,44±5,62	5 (0-32)	6,31±11,79	1 (0-42)	0,348 [^]	
		n	%	n	%	p
Görüntüleme	Normal	107	78,1	13	100	0,048*
	Pnömoni	30	21,9	0	0	
BT Şiddeti	Normal	39	28,5	6	46,2	0,167*
	Hafif-Orta	69	50,4	3	23,1	
	Ağır	26	21,2	4	30,8	
COVID-19 Semptomu	Yok	15	10,9	0	0	0,239*
	Var	122	89,1	13	100	
Semptom Süresi	Asemptomatik	9	6,6	0	0	0,606*
	1-10 Gün	112	81,8	11	84,6	
	≥ 10 Gün	16	11,7	2	15,4	
Yatış/ Taburculuk	Taburcu	37	27	5	38,5	0,280*
	Yatış	100	73	8	61,5	
Yatış Yeri	Yok	37	27	5	38,5	0,005*
	Servis	79	57,7	2	15,4	
	Yoğun Bakım	21	15,3	6	46,2	
Son Durum	Ex	13	9,5	5	38,5	0,010*
	Sağ	124	90,5	8	61,5	

[^] Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

* ki-kare testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı ile protrombin G20210A ve PAI-1-4G/5G gen polimorfizminin ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin klinik gidişatı öngörmede fikir verdirebileceğini düşündüren literatürdeki kaynaklardan yola çıkarak polimorfizmlerin klinik ciddiyeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladığımız çalışmamızın bulguları ile literatürdeki kaynaklar aşağıda karşılaştırılmıştır.

COVID-19 öncesi çalışmalar, hayatta kalmayan hastalarda, hayatta kalan septik hastalara göre daha yüksek plazma PAI-1 konsantrasyonları bulmuştur (116-118). Ayrıca PAI-1 4G/5G polimorfizmi ile septik hastalarda mortalite arasındaki ilişki de incelenmiştir (119-121). PAI-1 geninin homozigot mutant 4G/4G genotipine sahip hastaların diğer genotiplere sahip hastalara göre daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğunu bildirilmektedir (119, 122). COVID-19 öncesi yapılan bir meta analizde septik hastalıklara bağlanan durumlarda PAI-1 geninin homozigot mutant 4G/4G genotipine sahip hastaların ölüm riskinin heterozigot mutant 4G/5G veya normal allel 5G/5G olan hastalara göre daha yüksek olduğunu buldu (121). COVID-19 ile ilişkilendirilen PAI-1 genomunun polimorfizmleri arasında benzer işlevselliğin oluşacağı düşünülmektedir (123). Çalışmamıza dahil edilen COVID-19 tanılı hastaların 18'inin (%12) çalışma sonunda hayatını kaybettiğini gördük. Protrombin G20210A geninin halotipleri arasında ve benzer şekilde PAI-1 ile birlikte homozigot/heterozigot eşleştirmesinde çift gen heterozigot olan 13 hastanın 5'inin (%38,5) hayatını kaybettiğini ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bir oran olduğunu gördük ($p=0,010$). PAI-1 gen polimorfizminde heterozigot 4G/5G allellerinde %23,5 ve homozigot 4G/4G alellerinde %8,6 oranında ölüm oranı vardı. Çalışmamızdaki gibi heterozigot 4G/5G alellerinde daha yüksek ölüm oranına sahip başka bir çalışmaya rastlamadık. Bu durumun COVID-19 ile ilişkili olabileceği gibi hasta sayıları arasındaki ciddi yığılmadan (heterozigot 4G/5G=34 hasta, homozigot 4G/4G=116 hasta) kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. PAI-1 genomu ile COVID-19 tanılı hastaların ölüm oranları arasında hasta sayısı daha fazla olan bir vaka serisi ile çalışmanın tekrarlanması ve sonuçlarımızın tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

VTE multifaktöriyel kökenli olup genetik, çevresel ve edinilmiş hastalık faktörleri tanımlanmıştır. Genetik faktörler arasında, protrombin geni G20210A'nın mutasyonunun varlığı (%1 ila 6 yaygınlığı) gibi kalıtsal trombofililerin varlığı öne çıkmaktadır (124). Protrombin geni G20210A'nın mutasyonu, artan venöz tromboz riski ile ilişkilidir. Poort ve arkadaşları, 1996'da, guaninin adenozin tarafından 20210 pozisyonuna aktarılmasının, bu mutasyonun taşıyıcılarında plazma protrombin seviyelerinde bir artışa neden olduğunu açıklamıştır (100). Başka bir çalışmada; heterozigotlarda (G/A) protrombin düzeyinin %30, homozigotlarda (A/A) ise protrombin düzeyinin %70 oranında arttığı tespit edilmiştir (130). Irklara göre, G20210A mutasyonunun beyaz Amerikalılarda görülme sıklığı %2'dir; Afrikalı Amerikalılar, Asyalılar, Afrikalılar ve Yerli Amerikalılarda bu oran %0,5'tir. Bu mutasyon, hem yaşa hem de cinsiyete göre aynı davranışla VTE gelişme riskini 2 ila 5 kat artırır (125). Çalışmamızda VTE riski ile ilişkilendirilen G20210A gen mutasyonunun COVID-19 tanılı hastalardaki bulgulara (görüntüleme pnömoni varlığı, BT şiddeti, sağ kalım, PSI skoru, ...) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük. G20210A gen mutasyonunda GA alelinin 82 hasta ve GG alelinin 68 hasta ile istatistiksel olarak kabul edilebilir dağılımda olmasına rağmen hastalarımızda öne çıkanlar sadece lenfosit sayısı ve PAI-1 gen polimorfizmleri arasındaki anlamlılıktı. COVID-19 pozitif hastalarda lenfosit 1,15 ve negatif hastalarda lenfosit değerinin 1,81 ile anlamlı olduğu ve protrombin G20210A-GA polimorfizminin %56 olduğu bildirilmiştir (126). Çalışmamızda da CRP, D-Dimer, fibrinojen gibi değerler yüksekken lenfositte diğer laboratuvar bulgularına göre daha düşük skor olduğunu gördük. Elde ettiğimiz verilerin literatürle benzer aralıkta olduğunu düşünüyoruz. Bunun yanında çalışmaya dahil ettiğimiz sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar bulgularının olmaması bizim çalışmanın kısıtlılığydı.

Konjenital trombofili erken ve tekrarlayan trombozlarla ilişkilidir. Hem ciddi trombofilik bozukluklar (antitrombin, protein C ve protein S eksikliği) hem de hafif protrombotik polimorfizmler (temel olarak Faktör V Leiden ve protrombin G20210A), özellikle ek faktörlerle birleştiğinde tromboz riskini önemli ölçüde artırır (127). Meijenfeldt ve ark. protrombin G20210A polimorfizmi ile DVT ve COVID-19 hastalarında pulmoner emboli (PE) arasında bir bağlantı olduğunu bildirmiştir (128,

129). Literatürde protrombin G20210A ile PAI-1 ile ilişkilendirilmiş ve izole bir vaka serisine rastlayamadık. COVID-19 tanılı hastaların karşılaştırıldığı çalışmamızda PAI-1 gen polimorfizmleri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. PAI-1 gen polimorfizmleri ile ilişkili olarak hastalık seyrini etkileyebilecek bir gen olabileceğini düşünüyoruz.

COVID-19 ile PAI-1 seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 69,8 yaş ortalamasına sahip yaşlı popülasyon değerlendirilmiş ve genel mortalite %24 ve hastane yatışı ortalama 22,8 gün olarak bildirilmiştir (130). Aynı çalışmada 70 yaş üstü erkeklerde kadın ve genç hastalara göre mortalitesi anlamlı derecede yüksek olarak görülmüştür (130). Patel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 121 gönüllüden 71'i erkek, 50'si kadın ve yaşları 18 ile 86 arasında değişiyor ve yaş ortalaması 38.6 ± 14.6 olarak bulunmuştur. (131). Çalışmamızdaki hasta grubu 53,40 yaş ortalamasına sahipti bu hastalar 18-90 yaş aralığındaydı ve aralarında 65 yaş üstü yaşlı popülasyon bulunsa da ortalama olarak literatüre göre daha az riskli bir hasta serisine sahip olduğumuzu düşünüyoruz.

Monositler, kan dolaşımında dolaşan, fagositik doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir. Viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere patolojik koşullar altında, inflamatuvar araçlar tarafından aktive edilen ve toplanan monositler, etkilenen dokulara sızar ve pro- ve anti-inflamatuvar aktivite sağlar (132). COVID-19 pnömonisi olan hastalarda proinflamatuvar monositlerin metabolik işlev bozuklukları bildirilmiştir (133). COVID-19 ile monosit dağılımının değerli bir erken sepsis göstergesi oluşturduğu ve acil servise veya enfeksiyon hastalıkları bölümüne başvuran hastalarda sepsis oluşumundan hızlı bir şekilde şüphelenmeye olanak sağladığı gösterilmiştir (134-136). Acil servise kabul sırasında monosit için bir kez test edilen, 41 COVID-19 hastasından oluşan bir seride, çok kritik hastalarda (acil servis triyajından sonra yoğun bakıma kabul edilen) monosit yüksekliği bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda standart değer aralığı olarak kabul edilen $0-0,9 \times 10^9/L$ üstünde monosit sayımı vardı. Medyan değeri 0,76 ile hastalarda çoğunlukla görülen monosit değeri normal değer olarak kabul edilse de standart sapması ve ortalamayı yükseltecek monosit oranına sahip hastalarımız vardı. Monosit ile protrombin G20210A genomu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken PAI-1 gen mutasyonu ile anlamlı

fark olduğunu gördük. PAI-1 heterozigot 4G/5G alelinde $4,11 \times 10^9/L$ ile monosit homozigot allele göre oldukça yüksekti. Benzer şekilde CURB-65 skoru, PSI skoru, yatış süresi ve yatış yerinde de heterozigot 4G/5G alelinde yüksek sonuçları almamızın literatürdeki monosit ile ilişkili çalışmalarla paralellik gösterdiğini gördük. Çalışmamızda protrombin G20210A ve PAI-1 genlerinin her ikisinde de kontrol grubuna göre heterozigot alellerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla hasta vardı. Bununla birlikte heterozigot mutant genomlarda COVID-19 ile ilişkisinin literatürde geçtiği gibi genlerin VTE riskini arttırmamasından kaynaklı olabileceğini düşündürdü. PAI-1 gen mutasyonunun monosit sayımı ile doğrudan ilişkili olabileceğini VTE riskinin yanında COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalıklarda önemli bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Şu ana kadar yapılan çok sayıda klinik gözlem Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden alınmıştır. COVID-19 testi pozitif çıkan 44.000 hastayı içeren raporlarında, ileri yaş ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon ve malignite gibi komorbiditelerin tümü daha yüksek ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir (138). Çin'in Wuhan şehrinde yapılan retrospektif bir kohort çalışması COVID-19 hastalarında en sık görülen eşlik eden hastalıkların hipertansiyon (%30), diyabet (%19) ve %8'in koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir (139). ABD'deki COVID-19 hastalarında seçilmiş altta yatan sağlık hastalıklarının yaygınlığına ilişkin ön tahminler, COVID-19 hastalığının şiddetinin diyabet gibi kronik rahatsızlıklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık vb. ve çoğu zaman bu tür kişilerde ölümlerin doğrudan COVID-19 ile bağlantılı olduğu kabul edilmeyebilir (30). İtalya'da ölen 355 COVID-19 hastasının ayrıntılı bir grafik incelemesi, hastaların ortalama yaşının 79,5 olduğunu ve diyabet (%35,5), iskemik kalp hastalığı (%30) ve aktif malignite (%20,3) atriyal fibrilasyon (%24,5), demans (%6,8), inme öyküsü (%9,6) gibi komorbiditelerin bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. İtalya'da ölen hastaların ortalama yaşı 81 idi ve bu hastaların üçte ikisinden fazlası diyabet, KVH, kanser gibi önceden var olan kronik rahatsızlıkları vardı ve aynı zamanda sigara öyküsü bulunmuştur (140). Çalışmamızda komorbid hastalık varlığı acil servise başvuru anında sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Komorbid hastalıkları ayrı

ayrı değerlendirmek yerine çalışmamızdaki genetik materyalleri araştırmayı amaçladığımız için komorbid hastalıkları ayırıştırılmadan tek değişkende inceledik. Komorbiditenin ayrıca sınıflandırılmaması çalışmamızın kısıtlılığıydı. Vaka serimizde komorbid hastalığı bulunan 83 hasta (%55,3) ile protrombin G20210A polimorfizmi ve PAI-1 gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Salgının başlangıcından bu yana, hastanede yatan COVID-19 hastalarında VTE riski hakkında çeşitli çalışmalar rapor edildi. İlk gözlemler %15-25 oranında VTE insidansını gösterirken, daha yeni çalışmalar, tüm hastalara farmakolojik tromboprolaksi uygulanmasına rağmen VTE riskinin %85 kadar yüksek olabileceğini bulmuştur (12, 141-143). COVID-19'lu hastanede yatan hastalar hem sistemik (sitokin) hem de lokal (tromboinflamasyon ile endotel hasarı) düzeyde artmış bir inflamatuvar durum sergiler (144-146). COVID-19 tanısı alan tüm hastaların %17 ila %35'i YBÜ hastaneye yatırılacak ve %9 ila %19'u invazif mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (141, 147, 148). COVID-19 tahmini prevalansı yaş grubuna, hastalığın ciddiyetine ve kalıcı semptomun türüne göre değişir ancak %10 ile %71 arasında değişebilir (149, 150). Daha yaygın semptomları arasında, yorgunluk(%58), nefes darlığı (%24), Ateş (%21) ve öksürük (%19) gibi çeşitli semptomları vardır (151). Çalışmamızdaki tüm hastalarımıza PCR testi görüntüleme gibi doğrulayıcı testlerde uygulanmıştır. Hastalarımızda öksürük (%46), nefes darlığı (%37,3) ateş (%24,7) ve halsizlik (%18) en sık karşılaştığımız semptomlardı. Buna karşılık hastalarımızda ek semptomlara (Miyalji, Göğüs Ağrısı, Boğaz Ağrısı, Balgam, Baş Ağrısı, İshal, Bulantı, Kusma, Bilinç Bulanıklığı, Eklem Ağrısı, Düşme, Oral Alım Bozukluğu, Konuşma Bozukluğu) rastladık. Tüm bulgularımız DSÖ raporlarındaki semptomlar ile uyumlu ve sıklığı da benzer şekildeydi (2).

Zuo ve arkadaşları, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar arasında belirgin derecede yüksek doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAI-1 seviyeleri bulmuşlardır. Her iki faktör de nötrofil sayısı ve nötrofil aktivasyonunun belirteçleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği ancak D-dimer ile ilişkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (152). Çalışmada yüksek PAI-1 seviyeleri, daha kötü solunum durumuyla ilişkilendirildi. Nougier ve arkadaşları 78 COVID-19 hastasında fibrinolitik aktiviteyi ve trombin oluşumunu değerlendirdiler. Çalışmaya yoğun bakım

ünitesine başvuran 48 hasta ve dahiliye servisine başvuran 30 hasta dahil edildi. Yoğun bakım hastalarında yoğun bakım ünitesi olmayan hastalara ($76,8 \pm 40$ ng/mL) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir PAI-1 düzeyi ($96,3 \pm 35$ ng/mL, $P = 0,017$ ve yoğun bakım dışı hastalar) buldular (153). Çalışmamızdaki laboratuvar bulguları ile PAI-1 gen polimorfizmi arasında monosit ($p=0,002$) ve üre ($p=0,047$) sonuçları hariç istatistiksel olarak anlamlı sonuç yoktu. Heterozigot PAI-1- G20210A kombinasyonun bulunduğu hastalarda YBÜ yatış oranımız %46,2 ve hastaların mortalitesinde oranımız %38,5 ile çift gen heterozigot olmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek ortalamalara sahipti. Her iki geninde mutant alelinin bulunduğu heterozigot taşıyıcılarda hastalık bulaşması hakkında bir yorum yapacak verimiz olmasa da COVID-19 tanısı sonrasında hastalığın seyrini kötüleştirdiğini düşünüyoruz.

Enflamasyon, endotel hücrelerinden PAI-1'in lokal salınımını artırır (154). Ek olarak, aktive edilmiş trombositler de büyük miktarlarda PAI-1 salabilir, çünkü trombositler, büyüyen fibrin pıhtısı bölgesinde yüksek lokal PAI-1 konsantrasyonuna katkıda bulunabilen, dolaşımdaki ana PAI-1 havuzudur. Artan PAI-1 hipofibrinoliz ve fibrin kalıcılığından sorumludur. İlginç bir şekilde, 2002'deki SARS-CoV salgını sırasında hastalarda PAI-1 plazma seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (155). COVID-19 hastalarının akciğer parankiminde ve alveolar boşluklarında kalıcı fibrin birikmesi, artan tPA seviyelerine rağmen yüksek PAI-1 seviyelerinin olduğunu kuvvetle akla getirmiştir (156). Yüksek PAI-1 düzeylerinden kaynaklanan plazma hipofibrinolizi, venöz tromboz için bir risk faktörüdür (154). Çalışmamızda PAI-1 salınımını incelemedik. Bunun çalışmamızın kısıtlılığı olmasına rağmen literatürde PAI salınımının daha yüksek seyrettiği 4G/4G homozigot alellere göre heterozigot alellerin tutulumlarının yoğun bakım yatış yerinde daha yüksek oranlardaydı. Benzer skorlar pnömoni tutulumunun %91,2 ile 4G/5G alelinde olmasıydı. PAI-1 endotel hücre salınımını artırarak 4G/4G mutant homozigot alelde daha düşük pnömoni görünmesini sağladığını düşünüyoruz. Heterozigot PAI-1- G20210A kombinasyonun bulunduğu 13 hastanın tamamında görüntüleme sonuçlarında Pnömoni olmadığını gördük. İleride daha yüksek heterozigot mutant gen kombinasyonunun bulunduğu çalışmalarla desteklenerek hastalarda heterozigot mutant gen çifti ihtimalinin pnömoni

görüntülemesi bulunmayan hastalarda aranabileceği gibi bir çıkarım sağlanabileceğini düşünüyoruz.

Baglin 4G alelinin transkripsiyon aktivatörüne bağlanarak mRNA transkripsiyonunu güçlendirdiğini ve PAI-1 seviyesini arttırdığını bulmuştur (157). Buna karşılık, normal 5G aleli baskılayıcılara bağlanarak mRNA transkripsiyonunu ve PAI-1 seviyesini azaltabilir. PAI-1'in 4G/4G mutant homozigot genotipi, düşük fibrinoliz durumuna yol açan ve dolayısıyla venöz tromboembolizm riskini artıran PAI-1 seviyesinin artışıyla ilişkilidir. Zhang ve ark. PAI-1 mutant 4G/4G'nin daha yüksek venöz tromboz riski sunduğunu gösterirken (158) başka bir çalışmada ise PAI-1 polimorfizmleri ile venöz tromboemboli arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (159). PAI-1 mutant 4G/4G şiddetli COVID-19 semptomları gösteren 12 hastaya karşılık 4G/5G genomunun bulunduğu 24 hastada COVID-19 semptomları CURB-65 skorlamasına göre daha az şiddetli hissedilmiş ve 5G/5G normal gen polimorfizminde yine daha az semptom gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada PAI-1 4G/5G'nin COVID-19 şiddetine katkısı doğrulanmamıştır (160). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, ciddi COVID-19 hastalarında 4G/4G genotipinin iki kat daha yüksek sıklığının yanı sıra 4G aleli taşıyıcılarında yaklaşık iki kat daha yüksek şiddetli COVID-19 riskin bulunduğu bir hasta serisini bildirmişlerdir. Çalışmamızda PAI-1 4G/4G polimorfizmi ile 4G/5G polimorfizmi arasında acil servise başvuru esnasında kullandığımız hasta değerlendirme formu olan CURB-65 skorlamasının istatistiksel olarak güçlü anlamlılığının tromboze olmuş görüntüleme sonuçlarına bağlı olduğunu düşünüyoruz. ayrıca çalışmamızda normal 5G/5G gen polimorfizmine sahip hastanın bulunmaması COVID-19 ile ilişki incelemesi için çalışmamızın kısıtlılığıydı. Bunun yanında COVID-19 ilişkisinde literatürün aksine 4G/4G mutant homozigot genomunda CURB-65 skorunda, PSI skorunda, yatış süresinde ve görüntüleme sonuçlarında daha iyi sonuçlar verdiğini gördük. Bu sonuçların hasta serimizle literatürde belirtilen sonuçların karşısında olduğu başka çalışmaya rastlamadık. Bunun daha geniş bir hasta kitlesi ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Bireysel vaka kontrol çalışmalarının sonuçları örneklem seçimi, ırk ve bölge vb. nedeniyle çelişkili sonuçlar üretebilir ve genetik polimorfizm ile hastalığa yatkınlık arasındaki ilişki birden fazla çalışmanın sonucunda daha anlamlı olacağını

düşünüyoruz. PAI-1 4G/4G genotipinin daha yüksek PAI-1 seviyeleri ve dolayısıyla artan protrombotik risk ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, bu bulgu, PAI-1 4G/4G genotipinin şiddetli COVID-19 gelişiminde rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda 5G/5G gen polimorfizmine sahip bir hastamız yoktu ve bu çalışmanın kısıtlılıklarından biriydi. İleride yapılacak çalışmalarla bu çalışmanın tekrarlanması ve PAI-1 polimorfizmleri ile PAI-I konsantrasyonuna etkisinin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan COVID-19 hastalarında veya yüksek tansiyon, erkek cinsiyet, sigara, diyabetes mellitus gibi endotel hasarı için risk faktörleri olan hastalarda daha yüksek tromboz riski olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızda hastaların risk faktörlerini incelemedik. Risk faktörlerine göre hastalığın seyrinin değişebileceği düşünülerek çalışmamız için bir kısıtlılık olduğunu bilmemize rağmen gen mutasyonlarının ilişkisini öncelikli olarak değerlendirdik. Ve hastaların risk faktörlerini değil tanı sonrası hastalık seyri ile gen mutasyonlarına odaklandık. Ayrıca kontrol grubunda laboratuvar değerleri için ölçüm yapmamamız çalışmamın kısıtlılıklarından biriydi.

Protrombin G20210A GA veya GG genomları ile COVID-19 tanı kriterleri için taradığımız istatistiklerde anlamlı bir farka rastlamadık. Hastalarımıza ait verilere göre sonuçlarımızda protrombin G20210A genomlarının homozigot veya heterozigot olması hastalık seyrine etkisinin benzer olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda sonuç olarak PAI-1 gen polimorfizmlerinin COVID-19 tanı, hastaneye başvuruda yönlendirme, mortalite ve PSI skorlamalarında etkili rol oynadığını gördük. Protrombin G20210A gen mutasyonu ile ters orantılı dağılım bulunan vaka serimizde homozigot ve heterozigot genlerin dağılımının G20210A mutasyonundaki dağılımdan kaynaklı değiştiğini düşünüyoruz. Çalışmamızdaki en önemli bulgu literatürde VTE ile ilişkilendirilen 4G/4G alelinin bizim çalışmamızda 4G/5G aleline göre daha iyi sonuçlar vermesiydi. Bunun yanında monosit ve üre değerlerinde de PAI-1 4G/5G alellerinde yüksek seyrettiğini gördük. PAI-1 gen mutasyonunun monosit sayımı ile doğrudan ilişkili olabileceğini VTE riskinin yanında COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalıklarda önemli bir belirteç olabileceğini

düşünüyoruz. Bunun yanında acil servise kabul aşamasında kullanılan PAI-1 4G/5G heterozigot genomda CURB-65 skorunda 1,56 ortalama ile daha yüksek skor ve benzer oranda yoğun bakım yatışı vardı. Ayrıca pnömoni görülmesinde de 4G/5G heterozigot genomda %91,2 ile anlamlı şekilde yüksek tutulum gördük.

Çalışmamızın tek merkezli ve kısıtlı sayıda popülasyonda yapılmış olması önemli kısıtlamalardan birisidir. Öte yandan çalışmamızda PAI 5G/5G homozigot polimorfizminin tespit edilememiş olması nedeniyle bu polimorfizm varlığının çalışma sonuçlarını nasıl değiştireceğini ön görememekteyiz. Çalışmamızda genetik polimorfizmlere ön planda yer verdiğimiz için risk faktörlerini ayrı ayrı gruplandırmadık; bu nedenle risk faktörleri ayrı ayrı gruplandırıldığında genetik polimorfizmlerin nasıl etkili olabileceği ile ilgili bir sonuç ortaya koyamadık. Çalışmamız tek merkezli ve belirli bir bölgede yapılmasından dolayı ırksal ve bölgesel farklılıkların sonuçları nasıl değiştireceğini bilememekteyiz. Çalışmamızın sonuçlarının genellenebilmesi için farklı bölgelerde bulunan çok sayıda merkezde ve daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

COVID-19 hastalığı Protrombin G20210A ve PAI-1-4G/5G gen polimorfizminin ilişkili olabileceği ve klinik seyrini öngörme ve mortalite üzerine olan etkisini araştırdığımız çalışmanın sonuçları aşağıda verilmiştir:

1. 18-90 yaş aralığında 53,4 ortalamaya sahip olan hastalarımızın %42'si kadındı ve incelediğimiz genomlar ve polimorfizmler ile anlamlı farklılık yoktu.
2. Hasta ve kontrol grupları arasında Protrombin G20210A ve PAI-1 gen polimorfizmleri anlamlıydı.
3. Hastalarda en sık görülen semptomlar öksürük (%46), nefes darlığı (%37,3), ateş (%24,7) ve halsizlik (%18).
4. Hastaların klinik bulguları ve laboratuvar bulgularında Protrombin G20210A GA ve GG alelleri arasında anlamlı fark yoktu.
5. Hastaların klinik bulguları ile G20210A gen polimorfizmleri arasında anlamlı fark yoktu.
6. Hastaların laboratuvar bulgularında Monosit ve Üre 4G/5G PAI-1 gen polimorfizmlerinde anlamlıydı.
7. PAI-1 gen polimorfizmi ile CURB-65 skoru, PSI skoru, yatış süresi, görüntüleme sonuçları, yatış yeri ve mortalite anlamlıydı.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>. Erişim tarihi: 8.10.2023
2. World Health Organization %J World Health Organization Uhcwi. World Health Organization (WHO) Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2022). 2022.
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli RJS. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2020. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk554776>, Erişim tarihi: 11.10.2023
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020;18(4):844-7.
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of cardiology*, 2020;75(18):2352-71.
6. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*, 2020;7(5):e362-e3.
7. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, 2020;77(2):198-209.
8. Wichmann, D., & Sperhake, J. P. Lütgehetmann Met al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study *Annals of internal medicine*, 2020; 173(4), 268-277. Doi, 10, M20-2003.
9. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Annals of internal medicine*, 2020;173(5):350-61.
10. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*, 2020;191:9-14.
11. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 2020;191:145-7.
12. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020;18(6):1421-4.

13. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 2020; 46(6): 1089-98.
14. Sun W, Li Z, Shi Z, Wang B, Gao F, Yang Y, et al. Relationship between post-SARS osteonecrosis and PAI-1 4G/5G gene polymorphisms. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 2014;24:525-9.
15. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Buring JE. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 2007;147(8):525-33.
16. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis—A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 2021;172:112752.
17. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. 2020. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>. Erişim tarihi: 24.10.2023
18. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses*, 2019;11(1):60.
19. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, Kosakovsky Pond SL, Poon LL. A case for the ancient origin of coronaviruses. *Journal of Virology*, 2013;87(12):7039-45.
20. Fabricant J. The early history of infectious bronchitis. *Avian diseases*, 1998;42(4):648-50.
21. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *Journal of General Virology*, 1967;1(2):175-8.
22. Saxena SK. Medical virology: from Pathogenesis to Disease control. *Springer Nature Singapore Pte Ltd. Singapore City*, 2020.
23. Hamre D, Procknow J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, 1966;121(1):190-3.
24. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1967;57(4):933-40.
25. Tyrrell DA, Almeida J, Cunningham C, Dowdle W, Hofstad M, McIntosh K, et al. Coronaviridae. *Intervirology*, 1975;5(1-2):76.
26. Monto AS, Cowling BJ, Peiris JM. Coronaviruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, 2014:199-223.
27. Guan Y, Zheng B, He Y, Liu X, Zhuang Z, Cheung C, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, 2003;302(5643):276-8.

28. Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi H-W, Wong BH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005;102(39):14040-5.
29. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 2005;310(5748):676-9.
30. National Vaccine Program Office Workshop on Aluminum in Vaccines. Centers for disease control and prevention. *JAMA*. 2000;283(15):1955. doi:10.1001/jama.283.15.1955-JWR0419-5-1
31. World Health Organization. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002-7 August 2003. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2003;78(35):310-1.
32. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clinical infectious diseases*, 2004;38(10):1420-7.
33. Van Der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*, 2004;10(4):368-73.
34. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, De Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004;101(16):6212-6.
35. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*, 2005;79(2):884-95.
36. Specter SC, Hodinka RL, Wiedbrauk DL, Young SA. *Clinical virology manual*: American Society for Microbiology Press; 2009.
37. De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Commentary: Middle east respiratory syndrome coronavirus (mers-cov): announcement of the coronavirus study group. *Journal of virology*, 2013; 87(14):7790-2.
38. World Health Organization. WHO MERS global summary and assessment of risk, July 2019. World Health Organization; 2019.
39. Azhar EI, Hui DS, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The middle east respiratory syndrome (MERS). *Infectious Disease Clinics*, 2019;33(4):891-905.
40. World Health Organization. MERS situation update: June 2021. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2021.
41. Hall AJ, Tokars JI, Badreddine SA, Saad ZB, Furukawa E, Al Masri M, et al. Health care worker contact with MERS patient, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*, 2014;20(12):2148.
42. Kocaay D, Baba Ö. Geçmişten Günümüze Salgın Hastalıkların Tarihi. *COVID-19 Pandemisinin Olumlu ve Olumsuz Etkileri*, 1.

43. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*, 2020;215:108427.
44. Navarese EP, Musci RL, Frediani L, Gurbel PA, Kubica JJ. Ion channel inhibition against COVID-19: A novel target for clinical investigation. *Cardiology Journal*, 2020;27(4):421-4.
45. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*, 2020;13(5):667-73.
46. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (albany NY)*, 2020;12(10):9959.
47. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 2020;8(4):420-2.
48. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *Jama*, 2020;324(8):799-801.
49. TC Sağlık bakanlığı, COVID Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı.
50. TC Sağlık bakanlığı, Covid-19 Rehberi Epidemiyoloji ve Tanı. Genel Bilgiler 27 Kasım. 2020.
51. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction–based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Annals of internal medicine*, 2020;173(4):262-7.
52. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization; 2020.
53. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 2020;25(3):2000045.
54. Falaschi Z, Danna PS, Arioli R, Pasche A, Zagaria D, Percivale I, et al. Chest CT accuracy in diagnosing COVID-19 during the peak of the Italian epidemic: a retrospective correlation with RT-PCR testing and analysis of discordant cases. *European journal of radiology*, 2020;130:109192.
55. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020;382(18):1708-20.
56. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*, 2020;382(24):2372-4.
57. Temel A, Ateş A, Eraç B. Covid-19 pandemisinde mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;54(2):99-108.

58. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction–based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Annals of internal medicine*. 2020;173(4):262-7.
59. Che Y, Liu X, Pu Y, Zhou M, Zhao Z, Jiang R, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial of an inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine in healthy adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(11):e3949-e55.
60. Godbout EJ, Pryor R, Harmon M, Montpetit A, Greer J, Bachmann LM, et al. Severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) seroprevalence among healthcare workers in a low prevalence region. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022;43(1):120-2.
61. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, Kicska G, Kanne JP. Review of chest radiograph findings of COVID-19 pneumonia and suggested reporting language. *Journal of thoracic imaging*. 2020;35(6):354-60.
62. Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Moroni C, Bindi A, Luvarà S, et al. Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *La radiologia medica*. 2020;125:730-7.
63. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
64. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiological Society of North America*; 2020. p. E113-E4.
65. Özdemir M, Taydaş O, Öztürk MH. COVID-19 enfeksiyonunda toraks bilgisayarlı tomografi bulguları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2020;4:91-6.
66. Pivetta E, Goffi A, Tizzani M, Locatelli SM, Porrino G, Losano I, et al. Lung ultrasonography for the diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia in the emergency department. *Annals of emergency medicine*. 2021;77(4):385-94.
67. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(3).
68. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020;39(7):1459.
69. Ji L, Cao C, Gao Y, Zhang W, Xie Y, Duan Y, et al. Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. *Critical care*. 2020;24(1):1-12.
70. Kayta S, Alkan S, Şener A, Doğan E, Kartal H. Covid-19 Hastalarında Favipiravir Tedavisinin Mortaliteye Etkisinin Araştırılması: Erken Pandemi Deneyimi. *Eskisehir Medical Journal*. 2023;4(1):1-5.

71. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
72. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*. 2003;3(11):722-7.
73. Gopisankar MG. CYP2D6 pharmacogenomics. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 2017;18(4):309-13.
74. Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell death & disease*. 2020;11(7):512.
75. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody–positive patients. *Current rheumatology reports*. 2011;13:77-80.
76. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(3):155-66.
77. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral research*. 2020;178:104786.
78. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):556-63.
79. Seneviratne SL, Abeysuriya V, De Mel S, De Zoysa I, Niloofa R. Favipiravir in COVID-19. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*. 2020;19(2):143-5.
80. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-8.
81. Mustafa U, Eşkut B. Covid 19 enfeksiyon tedavisi. *Medical Research Reports*. 2020;3(Özel Sayı):17-31.
82. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
83. Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Quinidine revisited. *The American journal of medicine*, 2009;122(4):317-21.
84. Halacli B, Topeli A. Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Crit Intensive Care*. 2020;11(Suppl 1):36-40.
85. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(6):e325-e31.

86. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970-5.
87. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80:1267-92.
88. Chappell L, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. *The New England journal of medicine*. 2020.
89. Akpınar S. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) İle İlişkili Koagülopati. *Namik Kemal Tıp Dergisi*, 2020.
90. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, Relling MV, Evans WE, Therapeutics. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012;92(4):467-75.
91. Lopes GS, Bielinski SJ, Moyer AM, Black III JL, Jacobson DJ, Jiang R, et al. Sex differences in associations between CYP2D6 phenotypes and response to opioid analgesics. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 2020;13:71.
92. Lim W, Van der Eerden M, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town G, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82.
93. Lim WS, Baudouin S, George R, Hill A, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl 3):iii1-iii55.
94. Drover D, Ortega HR. Patient state index. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 2006;20(1):121-8.
95. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New England journal of medicine*, 1997;336(4):243-50.
96. Kyrle PA. Venous thrombosis: Who should be screened for thrombophilia in 2014. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(1-2):65-9.
97. Knoebl PN, Therapy. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biologics: Targets and Therapy*, 2008;2(2):285-96.
98. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306→ Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;91(4):1140-4.
99. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *The Lancet*. 1999; 353(9159):1167-73.
100. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. 1996.

101. Girolami A, Scarano L, Tormene D, Cella G. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2001;7(2):122-5.
102. Esmon CT. Protein S and protein C: biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies. *Trends in cardiovascular medicine*. 1992; 2(6): 214-9.
103. Akpınar B. 2013-2018 Yılları arasında hastanemize başvuran venöz tromboz ve tromboemboli tanılı hastaların demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi.
104. Nguyen A, editor Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clinic Proceedings*; 2000: Elsevier.
105. McColl M, Chalmers E, Thomas A, Sproul A, Healey C, Rafferty I, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210 G→A and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(05):690-4.
106. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda V, Aiach M, Siscovick D, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79(04):706-8.
107. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, Kornbrot N, Peretz H, Mannhalter C, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;92(4):1119-24.
108. Whitlatch NL, Ortel TL. Thrombophilias: when should we test and how does it help? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*; 2008: © Thieme Medical Publishers.
109. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *American journal of hematology*. 1998;58(3):249-.
110. Savan K. Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası oluşan gebeliklerin seyri. TC Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi İstanbul. 2007.
111. Glueck C, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK, et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2000;49(7):845-52.
112. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Büller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2001; 104(25): 3063-8.
113. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(24):1792-801.

114. Horrevoets AJ. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1): in vitro activities and clinical relevance. *British journal of haematology*. 2004;125(1):12-23.
115. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. *Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA*. 2020.
116. Shapiro NI, Schuetz P, Yano K, Sorasaki M, Parikh SM, Jones AE, et al. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis. *Critical care*, 2010;14(5):1-12.
117. Lorente L, Martín MM, Borreguero-León JM, Solé-Violán J, Ferreres J, Labarta L, et al. Sustained high plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Thrombosis Research*, 2014;134(1):182-6.
118. Wingeyer SD, Cunto ER, Noguerras CM, San Juan JA, Gomez N, de Larrañaga GF. Biomarkers in sepsis at time zero: intensive care unit scores, plasma measurements and polymorphisms in Argentina. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2012;6(07):555-62.
119. Wingeyer SP, de Larrañaga G, Cunto E, Fontana L, Noguerras C, San Juan JJ. Role of 4G/5G promoter polymorphism of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) gene in outcome of sepsis. *Thrombosis research*, 2010;125(4):367-9.
120. Tsantes AE, Tsangaris I, Bonovas S, Kopterides P, Rapti E, Dimopoulou I, et al. The effect of four hemostatic gene polymorphisms on the outcome of septic critically ill patients. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 2010;21(2):175-81.
121. Li L, Nie W, Zhou H, Yuan W, Li W, Huang WJ. Association between plasminogen activator inhibitor-1-675 4G/5G polymorphism and sepsis: A meta-analysis. *PLoS One*, 2013;8(1):e54883.
122. García-Segarra G, Espinosa G, Tassies D, Oriola J, Aibar J, Bové A, et al. Increased mortality in septic shock with the 4G/4G genotype of plasminogen activator inhibitor 1 in patients of white descent. *Intensive care medicine*, 2007;33:1354-62.
123. Fernández S, Moreno-Castaño AB, Palomo M, Martínez-Sánchez J, Torramadé-Moix S, Téllez A, et al. Distinctive Biomarker Features in the Endotheliopathy of COVID-19 and Septic Syndromes. *Shock (Augusta, Ga)*. 2022;57(1):95-105.
124. Casique-Bocanegra L, Rodríguez-Garrote A, Danabayeva G, Alonso-Díaz J, Díez-Martín N, Gonzalez-Tejedor L, et al. Immobility due to COVID-19 confinement, use of contraceptives and presence of the G20210A mutation. Validity of the Virchow triad for the presentation of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism. 2021.
125. Cabrera-Payne Y, Castillo-González D, Rodríguez-Pérez L, Tejeda-González M, Fonseca-Polanco C, Rubio Blanco Y. Mutación g20210a del gen de la protrombina: presentación clínica en dos gestantes. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2015;31(4):0-.

126. Topcuoglu MA, Pektezel MY, Oge DD, Bulut Yüksel ND, Ayvacioglu C, Demirel E, et al. Stroke Mechanism in COVID-19 Infection: A Prospective Case-Control Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(8):105919.
127. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, 2014;11(3):140-56.
128. Von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Lundström A, Magnusson M, Mackman N, et al. Elevated factor V activity and antigen levels in patients with Covid-19 are related to disease severity and 30-day mortality. *American Journal of Hematology*, 2021;96(4):E98.
129. Ali EW, Ibrahim IK. Multi-factorial Mechanism Behind COVID-19 Related Thrombosis. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2022; 76(1):62-5.
130. Della-Morte D, Pacifici F, Ricordi C, Massoud R, Rovella V, Proietti S, et al. Low level of plasminogen increases risk for mortality in COVID-19 patients. *Cell Death & Disease*. 2021;12(8):773.
131. Patel MV, Daruwala KD, Barik S, Aggarwal S, Shah S, Singh K, et al. Prevalence of Three Prothrombotic Genes Polymorphisms: Factor II, Factor V and MTHFR in Referred Population of Gujarat. *Asian Journal of Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*, 2022;10(4):27-37.
132. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 2021;12.
133. Gibellini L, De Biasi S, Paolini A, Borella R, Boraldi F, Mattioli M, et al. Altered bioenergetics and mitochondrial dysfunction of monocytes in patients with COVID-19 pneumonia. *EMBO molecular medicine*, 2020;12(12):e13001.
134. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejdor L, et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. *Chest*, 2017;152(3):518-26.
135. Crouser ED, Parrillo JE, Martin GS, Huang DT, Hausfater P, Grigorov I, et al. Monocyte distribution width enhances early sepsis detection in the emergency department beyond SIRS and qSOFA. *Journal of Intensive Care*, 2020;8(1):1-10.
136. Riva G, Castellano S, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, et al. Monocyte Distribution Width (MDW) as novel inflammatory marker with prognostic significance in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021; 11(1):12716.
137. Ognibene A, Lorubbio M, Magliocca P, Tripodo E, Vaggelli G, Iannelli G, et al. Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator. *Clinica Chimica Acta*, 2020;509:22-4.
138. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report

- of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020;323(13):1239-42.
139. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The lancet*, 2020;395(10229):1054-62.
 140. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The lancet*, 2020; 395(10231):1225-8.
 141. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*, 2020;24:1-12.
 142. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thrombosis research*, 2020;191:148-50.
 143. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020;18(7):1743-6.
 144. Kyriakoulis KG, Kokkinidis DG, Kyprianou IA, Papanastasiou CA, Archontakis-Barakakis P, Doundoulakis I, et al. Venous thromboembolism in the era of COVID-19. *Phlebology*, 2021;36(2):91-9.
 145. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*, 2020; 46(8):1603-6.
 146. Poredos P, Poredos P, editors. Involvement of inflammation in venous thromboembolic disease: an update in the age of COVID-19. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2022: Thieme Medical Publishers, Inc.
 147. Docherty A, Harrison E, Green C. Features of 20 133 UK patients in hospital 382 with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective 383 observational cohort study. *BMJ*, 2020.
 148. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PloS one*, 2020;15(6):e0234765.
 149. Arévalos V, Ortega-Paz L, Rodríguez-Arias JJ, Calvo Lopez M, Castrillo-Golvano L, Salazar-Rodríguez A, et al. Acute and chronic effects of COVID-19 on the cardiovascular system. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2021;8(10):128.
 150. 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. *Emergency radiology*, 2022;29(4):625-9.

151. Ortega-Paz L, Talasaz AH, Sadeghipour P, Potpara TS, Aronow HD, Jara-Palomares L, et al. COVID-19-associated pulmonary embolism: review of the pathophysiology, epidemiology, prevention, diagnosis, and treatment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2022: Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY
152. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients (preprint). *Scientific reports*, 2020.
153. Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020;18(9):2215-9.
154. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, le Cessie S, Doggen CJ, et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2010;116(1):113-21.
155. Prabhakaran P, Ware LB, White KE, Cross MT, Matthay MA, Olman MA, et al. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2003;285(1):L20-L8.
156. Chen R, Yan J, Liu P, Wang Z, Wang C. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke. *Metabolic brain disease*, 2017;32:667-73.
157. Baglin T, *Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolism. Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2012: Thieme Medical Publishers.
158. Zhang Q, Jin Y, Li X, Peng X, Peng N, Song J, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review. *Vasa*, 2020; 49(2):141-6.
159. Akar N, Yilmaz E, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Cin Ş. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombotic patients with and without FV1691 GA. *Thrombosis research*, 2000;97(4):227-30.
160. Lapić I, Radić Antolic M, Horvat I, Premužić V, Palić J, Rogić D, et al. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study. *Journal of Medical Virology*, 2022;94(8):3669-75.