

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

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 PNÖMONİ
ENFEKSİYONU OLGULARINDA FAKTÖR V LEIDEN G1691A
VE MTHFR A1298C GEN POLİMORFİZMİNİN KLİNİKLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hilal ÇIRALIOĞLU**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER**

DENİZLİ – 2023

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

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 PNÖMONİ
ENFEKSİYONU OLGULARINDA FAKTÖR V LEIDEN G1691A
VE MTHFR A1298C GEN POLİMORFİZMİNİN KLİNİKLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hilal ÇIRALIOĞLU**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 10.06.2021 tarih ve 2021TIPF019 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2023

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yürütülmesi 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 Fakültesi Acil Tıp A.B.D.' daki hocalarım Prof. Dr. Bülent ERDUR' a, Doç. Dr. Atakan YILMAZ' a, Doç. Dr. Murat SEYİT' e, Doç. Dr. Mert ÖZEN' e, Dr. Öğr. Üyesi Alten OSKAY' a,

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

Hayatım boyunca yanımda olan beni destekleyen emeği sonsuz olan anneme ve sevgili eşime

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koronavirüs.....	4
2.1.1. COVID-19 un Ortaya Çıkışı.....	4
2.1.2. Koronavirüslerin Genel Özelliği	4
2.1.2.1 Etiyoloji	4
2.1.2.2 Epidemiyoloji	5
2.1.2.2 Bulaş	6
2.1.3 COVID-19 Pnömonisinde Patogenez	7
2.1.4. COVID-19 Pnömonisinde Klinik Seyir.....	9
2.1.5. COVID-19 Pnömonisinde Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.6. COVID-19 Pnömonisinde Görüntüleme	12
2.1.7. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri	18
2.1.8. Hastaneye Yatış Endikasyonları.....	19
2.1.9. Pnömoni şiddet skora sistemleri	20
2.1.10. COVID-19 Tedavisi.....	21
2.1.10.1 COVID-19'da antiviral tedavi	22
2.1.10.2 COVID-19'da antitoksin ve antiinflamatuvar tedavi	24
2.1.10.3 COVID-19'da antikoagülan tedavi.....	25
2.2. MTHFR VE FAKTÖR 5 LEIDEN GEN POLİMORFİZMİ	26
2.2.1 Koagülasyon Fizyolojisi	26
2.2.2. Aktive Protein C (APC) ve Faktör V Leiden.....	28

2.2.3. Metilen Tetrahydrofolat Redüktaz Enzimi	29
3. MATERYAL METOT	32
3.1. İstatiksel Yöntem.....	33
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKÇA	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Hasarı
ACUS	: Akciğer Ultrasonografisi
ADP	: Adenozin difosfat
AKS	: Akut koroner sendrom
APC	: Aktive Protein C
aPTT	: Kısmi Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna
BMI	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografisi
CoV	: Koronavirüs
DSÖ (DSÖ)	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Zarf
ERGIC	: Endoplazmik Retikulum-Golgi Ara Bölmesi
FVL	: Factor V Leiden
FVL	: Faktör V Leiden
Glu429Ala	: Kodondaki glutamatın alanine
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
Gp	: Glikoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
INR	: Kan Pıhtılaşma Testi
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
KB	: Kan Basıncı
M	: Hücre Membranı
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MTHF	: Metilen Tetrahidrofolat
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

MTHFR	: Metilen-tetrahidrofolat-redüktaz
N	: Nükleokapsid
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PSI	: Pnömoni Ciddiyet Skoru
PT	: Protrombin Zamanı
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBP	: Reseptör Bağlanma Bölgesi
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı (Real Time) Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S	: Spike
TF	: Doku Faktörü
THF	: Tetrahidrofolat
TM	: Trombomodulin
TMPRSS2	: Transmembran Proteaz Serin 2
TNF a	: Tümör Nekroz Faktör-a
TXA2	: Trombaksan A2
US	: Ultrasonografisi
vWF	: von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Koronavirüsün Yapısı (17)	5
Şekil 2. SARS Cov-2'nin bulaş mekanizması (29).....	7
Şekil 3. Covid-19 tanılı İlk ve 9 gün Akciğer Durumu(49)	12
Şekil 4. Toraks BT'de mutlifokal buzlu cam opasiteleri (54).....	13
Şekil 5. Toraks BT'de bilateral periferik baskın konsolide alanlar (56).....	14
Şekil 6. Sağ akciğer posteriorda konsolide alan içerisinde hava bronkogramı bulgusu (58).	14
Şekil 7. Sağ akciğer alt lob yerleşimli kaldırım taşı görünümü (59).	15
Şekil 8. Covid-19 pnömonisinde sık görülen vasküler genişleme (59).	15
Şekil 9. Semptom Başlangıcına Göre COVID-19 Enfeksiyonunun Saptanmasına Yönelik Tanı Testlerinde Zaman İçinde Tahmini (73).	19
Şekil 10. Koagülasyon yolağı	27
Şekil 11. Faktör V'in bölümleri.	29
Şekil 12. FVL G1691A ve MTHFR A1298C gen poliformizmlerinin patern dağılımları	35
Şekil 13. Vaka ve kontrol grubu ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması	36
Şekil 14. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortaliteleri ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması.....	43
Şekil 15. Hastaların hastaneye çıkış verileri ve mortalitelerinin ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması	46
Şekil 16. Hastaların hastaneye çıkış verileri ve mortalitelerinin ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması.....	50

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Çeşitli çalışmalarda verilen COVID-19 semptomlarının sıklığı (38).....	9
Tablo 2. Britanya Toraks Görüntüleme Derneğinin yaptığı Co-Rads Sınıflaması(62, 63).	17
Tablo 3. CURB-65 skorlama sistemi (76).	20
Tablo 4. PSI skorlama sistemi (76).	21
Tablo 5. Hasta Grubunun Demografik Verileri	34
Tablo 6. Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaşları, cinsiyet, FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması	35
Tablo 7. Hasta Grubunun Klinik Verileri	37
Tablo 8. Hasta Grubunun Labratuvar bulguları	38
Tablo 9. Hasta Grubunun şikayetleri	39
Tablo 10. Hastaların demografik verileri ile FVL G1691A mutasyonlarının karşılaştırması.....	40
Tablo 11. Hastaların laboratuvar verileri ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması.....	41
Tablo 12. Hastaların klinik bulguları ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması	42
Tablo 13. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerinin ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması	43
Tablo 14. Hastaların demografik verileri ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması.....	44
Tablo 15. Hastaların laboratuvar verileri ile MTHFR A1298C gen mutasyonu karşılaştırması.....	44
Tablo 16. Hastaların klinik bulguları ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması.....	45
Tablo 17. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerinin ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması.....	46
Tablo 18. Hastaların demografik verileri ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması.....	47
Tablo 19. Hastaların laboratuvar verileri ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmlerinin karşılaştırması	48

Tablo 20. Hastaların klinik bulguları ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması.....	49
Tablo 21. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerinin ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması	50

ÖZET

Acil Servise Başvuran Covid-19 Pnömoni Enfeksiyonu Olgularında Faktör V Leiden G1691A ve MTHFR A1298C Gen Polimorfizminin Klinikle İlişkisinin Araştırılması

Dr. Hilal ÇIRALIOĞLU

Faktör V Leiden Mutasyonu trombofilinin en yaygın sebebi olarak kabul edilmektedir. Faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboz riskini arttırmaktadır. Faktör V Leiden G1691A ve MTHFR A1298C gen polimorfizminin klinik ile ilgisinin araştırılması, bu genlerdeki polimorfizmin viral pnömonili hastalardaki dağılımı, klinik seyrini öngörme ve mortalite üzerine olan etkisini araştırdığımız çalışmanın sonuçları aşağıda verilmiştir:

Hastalarımızın yaş ortalaması 53,4 idi ve %58' erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş olarak yetişkin hastalar ile çalışmamızdaki gen polimorfizmleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Vaka grubunda FVL G1691A GA oranı (%22,7) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). 150 hastanın 108'inin (%72) tedavisine hastanede devam edilirken, bu hastaların (%72) 81'i serviste, 27'si ise YBÜ'nde tedavi görmüştür. Gruplar arasında lökosit sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit, monosit, CDP, üre, kreatinin, D-dimer, ferritin, tromponin, fibrinojen, INR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grupları arasında yatış yeri, yatış süresi ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). MTHFR A1298C-AA ve MTHFR A1298C-AC grupları arasında yatış/taburculuk oranı, yatış yeri ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), MTHFR A1298C-AC grubunda yatış süresi MTHFR A1298C-AA grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). FVL G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot olan ve olmayan gruplar D-dimer değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,022$).

Pamukkale Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalında acil servise başvuran Covid pnömonili hastalarda FVL G1691A ve MTHFR A1298C gen polimorfizminin araştırılması ve bu durumun klinikle ilişkisini; elde ettiğimiz bulgularla güncel

literatür verilerinden yararlanarak tartıştığ. Çalışmamızda iki gende heterozigot olan hastalarda D-dimer oldukça yüksek ve bu hastalarda yatış süresi uzundu.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Tromboemboli, Faktör V Leiden, MTHFR, Gen Polimorfizmi

SUMMARY

Clinical Correlation of Factor V Leiden G1691A and MTHFR A1298C Gene Polymorphism in Cases of Covid-19 Pneumonia Infection Admitted to Emergency Department

Dr. Hilal ÇIRALIOĞLU

Factor V Leiden mutation is recognised as the most common cause of thrombophilia. Factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis. The results of the study in which we investigated the clinical relevance of Factor V Leiden G1691A and MTHFR A1298C gene polymorphism, the distribution of polymorphism in these genes in patients with viral pneumonia, their effect on prediction of clinical course and mortality are given below:

The mean age of our patients was 53.4 years and 58% of them were male. There was no statistically significant difference between adult patients in terms of age and gene polymorphisms in our study. The rate of FVL G1691A GA in the case group (22.7%) was statistically significantly higher than in the control group ($p<0.05$). Treatment of 108 (72%) of 150 patients was continued in the hospital, 81 of these patients (72%) were treated in the ward and 27 of them treated in the ICU. No statistically significant difference was found between the groups in terms of leukocyte count, haemoglobin, neutrophil count, lymphocyte count, platelet, monocyte, CRP, urea, creatinine, D-dimer, ferritin, thromponin, fibrinogen, INR value ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between FVL G1691A-GA and FVL G1691A-GG groups in terms of hospitalisation site, hospitalisation duration and survival ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the MTHFR A1298C-AA and MTHFR A1298C-AC groups in terms of hospitalisation/discharge rate, hospitalisation site and survival ($p>0.05$), while the length of hospitalisation in the MTHFR A1298C-AC group was significantly higher than in the MTHFR A1298C-AA group ($p<0.05$). There was a statistically significant difference between FVL G1691A and MTHFR A1298C heterozygous and non-heterozygous groups in terms of D-dimer values ($p=0.022$).

We investigated FVL G1691A and MTHFR A1298C gene polymorphism in patients with Covid pneumonia admitted to the emergency department of Pamukkale University, Department of Emergency Medicine and discussed the relationship between this situation and the clinic by making use of our findings and current literature data. In our study, D-dimer was quite high in patients who were heterozygous in both genes and the duration of hospitalisation was prolonged in these patients.

Key words: Covid-19, Thromboembolism, Factor V Leiden, MTHFR, Gene Polymorphism

1. GİRİŞ

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in Wuhan kentinde etyolojisi henüz netleştirilmeyen ve hızla artan sayıda pnömoni vakaları olduğunu duyurmuştur(1). 7 Ocak 2020'de hastalığa sebep olan etkenin yeni bir koronavirüs (CoV) olduğu duyurulmuştur. Hastalık önce 2019-nCoV, sonrasında ise COVID-19 olarak adlandırılmıştır (2).

DSÖ, artan vaka sayılarına ve kıtalara yayılım göstermesi üzerine COVID-19 hastalığını 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiştir. Türkiye'deki ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de Sağlık Bakanı tarafından duyurulmuştur. Pandeminin ilanından 20 Kasım 2022'ye kadar tüm dünyadan DSÖ'ye toplam 633,601,048 kanıtlanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir. Türkiye'den de 20 Kasım 2022'ye kadar 17.052.695 kanıtlanmış COVID-19 vakalarının bildirimi yapılmıştır (3, 4). Viral pnömoniler dünyada pandemiye sebep olabilen, yüksek morbidite ve mortalite ile seyredilen ciddi bir hastalıktır. DSÖ verilerine göre, dünyada her yıl 450 milyon kişinin pnömoniye yakalandığı tespit edilmekte ve yaklaşık 3 milyonu ise ölümlerle sonuçlanmaktadır (5). Bu duruma en çarpıcı örnek Sars-Cov-2 pandemisidir.

COVID-19, endotel hasarına ve mikrovasküler anormalliklere neden olan bir hastalıktır (6). Şiddetli COVID-19, yaşamı tehdit eden tromboembolik komplikasyonlara yol açan belirgin bir proinflatuar yanıt ve prokoagülan aktivite ile karakterizedir (7). Çoklu kohort çalışmaları, COVID-19'da tromboembolizm riskinin arttığını göstermiştir ve şiddetli pnömoni nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan COVID-19 hastalarında risk daha yüksektir (8). Yine COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2 virüsünün trombotik ve mikroanjyopatik etkileri bildirilmiştir (9).

Faktör V, Faktör VIII ile birlikte Faktör X'u aktive eder ve protrombinin trombine dönüşmesini hızlandırır. Protein S ve Protein C'nin işlevi ise Faktör V ve Faktör VIII'in aktivitesini azaltmaktır. Antitrombin de pıhtı oluşum kaskadını farklı aşamalarda inaktive ederek trombüs oluşumunu engeller (10, 11). Faktör V Leiden mutasyonu aktive protein C rezistansına yol açar ve Faktör V'in aşırı

aktivitesine neden olur. Faktör V Leiden Mutasyonu trombofilinin en sık sebebi olarak kabul edilmektedir. Faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboz riskini arttırmaktadır.

MTHFR folik asit ve türevlerinin metionin ve sisteine dönüşümünü katalizler. Bu enzimdeki defektler hiperhomosisteinemiye yol açar. Homosisteinemi arteriyel tromboz riskinde artışa yol açmaktadır. Metilen-tetrahidrofolat-redüktaz (C677T ve A1298C - MTHFR) genlerinin polimorfik varyantları ve faktör V Leiden (FVL) ile ilişkili koagülopati riski birçok çalışmada geniş çapta araştırılmıştır (12). MTHFR gen polimorfizmleri, MTHFR-C677T ve A1298C durumunda olduğu gibi, yüksek serum homosistein seviyeleri için ilişkili bir kalıtsal risk faktörü ile bağlantılıdır, bu da enzim aktivitesinin azalmasına ve dolayısıyla serum homosistein seviyesinin yükselmesine ve dolayısıyla tromboembolik olaylara yol açar (13).

Yüksek bir homosistein seviyesi, damarlarda kan pıhtısı olma olasılığının artması ve ateroskleroz gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu durum da koroner arter hastalığına, kalp krizine ve beyin kanamasına yol açabilir. Yatkınlıkla ilişkili faktörler; ileri yaş, sigara içenler ve erkek cinsiyet ve hamilelik olarak bulunmuştur (14). MTHFR polimorfizmleri folatı ve total homosisteini (tHcy) etkileyebilir. MTHFR 677 C > T için homozigot olan veya hem MTHFR 677 C > T hem de MTHFR 1298 A > C mutasyonları için çift heterozigot olan bireyler, mutasyona uğramamış genlere göre daha düşük kan folatına ve daha yüksek plazma tHcy konsantrasyonlarına sahiptir (15, 16).

Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili trombofilinin klinik görünümü, faktör V Leiden mutant allellerinin sayısı ile ilişkilendirilmektedir. Heterozigotluk, trombofilik olayların riskini üç ila sekiz kat artırır. Homozigotluk, bireylerde trombofilik olayların riskini 18 ila 80 kat artırır. Homozigot genotipleri, daha yüksek riske sahiptir ve daha genç yaşta trombofilik olaylar geliştirme eğilimindedir. Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili trombofili, en sık görülen genetik ilişkili trombofilidir. Prevalans popülasyona göre farklılık gösterir. FVL mutasyon heterozigot genotipi, genel Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa popülasyonlarında % 3-% 8 oranında saptanmıştır (17).

Bu alışmamızda; Faktör V Leiden G1691A ve MTHFR A1298C gen polimorfizminin klinik ile ilgisini ve bu genlerdeki polimorfizmin COVID-19 pnömonili hastalardaki dağılımını, klinik seyrini öngörme ve mortalite üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüs

2.1.1. COVID-19 un Ortaya Çıkışı

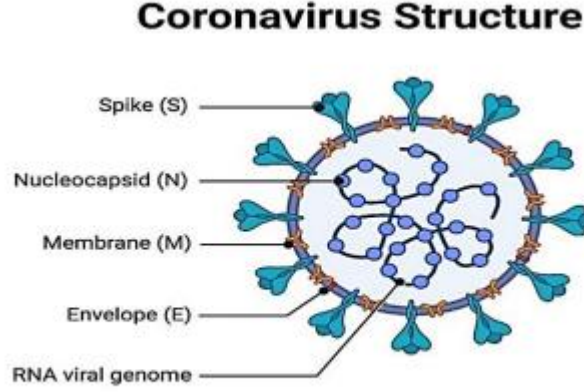
COVID-19, ilk kez Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019 sonlarında ateş, öksürük, nefes darlığı gibi solunum yolu semptomlarının geliştiği bir grup hastada yapılan araştırmalar neticesinde 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır. Salgın ilk olarak Wuhan'daki deniz ürünleri ve hayvan pazarında bulunmuş olanlarda tespit edilmiştir. Sonra bulaş yolu insandan insana olarak önce yakın şehirlere ve Çin Halk Cumhuriyeti'nin diğer eyaletlerine ve dünyadaki diğer ülkelere de yayılmıştır (18, 19). 7 Ocak 2020 tarihinde Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi patojeni tanımlamak amacıyla benzer özellikli hastaların farenks bölgesinden aldığı sürüntü örneklerini çalışarak yeni bir patojenin tanımlamasını yaptı ve Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi 12 Ocak 2020'de 2019-nCoV olarak isimlendirdi (18).

2.1.2. Koronavirüslerin Genel Özelliği

2.1.2.1 Etiyoloji

Koronavirüsler, zarflı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Pozitif polariteli, segmentsiz, tek sarmallı yapıdadırlar. Virüs elektron mikroskobu altında incelendiğinde zarf üzerindeki spike glikoproteinlerin varlığı nedeniyle taç benzeri (Corona= Latince taç) bir görünüme sahip olduklarından bu isimle anılmışlardır (Şekil 1). Koronavirüs ailesinin (Nidovirales takımı) Orthocoronavirinae alt ailesi, dört Koronavirüs (CoV) cinsine ayrılır: Alfa, beta, gama ve delta koronavirüs. SARS-CoV-2, daha önce SARS-CoV ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ile ilişkilendirilen SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ile aynı alt türe ait yeni bir betaCoV'dir (18). RNA virüslerinin replikasyon aşamasında mutasyon görülme sıklığı deoksiribonükleik asit (DNA) virüslerine göre fazladır. Diğer RNA virüsleri gibi, SARS-CoV-2 de yeni insan konaklarına adaptasyon sürecinde mutasyonların gelişmesi sebebiyle atalarının suşlarından farklı özelliklere sahip olabilecek mutant varyantlara neden olur. DSÖ'nün 11 Aralık 2021 itibarıyla son epidemiyolojik güncellemesine göre, pandeminin başlangıcından bu

yana SARS-CoV-2 : Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Omicron (B.1.1.529) olmak üzere beş ‘endişe verici varyant’ tespit etmiştir (18).



Şekil 1. Koronavirüsün Yapısı (19)

Koronavirüsler farklı hayvan türlerinde deve, sığır, kedi, yarasa gibi solunum, bağırsak, karaciğer ve nöropatolojilere yol açabilmektedir. Bugüne kadar, insanları enfekte edebilen yedi insan CoV'si (HCoV) tanımlanmıştır. Bunlar: İnsan Cov-229E, İnsan Cov-NL63, İnsan Cov-HKU1, İnsan Cov-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 veya 2019-nCoV'dir. Bunların arasında HCoV-229E ve HCoV-NL63, alfa-CoV'lerdir. HCoV-229E diğer alfa koronavirüsler gibi, insan aminopeptidazını (APN), HCoV-NL63 ise SARS-CoV2 gibi ACE-2'yi reseptör olarak kullanır. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63'ün sebep olduğu semptomlar hafif olarak nitelendirilebilirken; SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 daha yüksek patojenite içermekte ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar gidebilecek ciddi solunum sistemi enfeksiyonlarına sebep olabilir (20,21, 22).

2.1.2.2 Epidemiyoloji

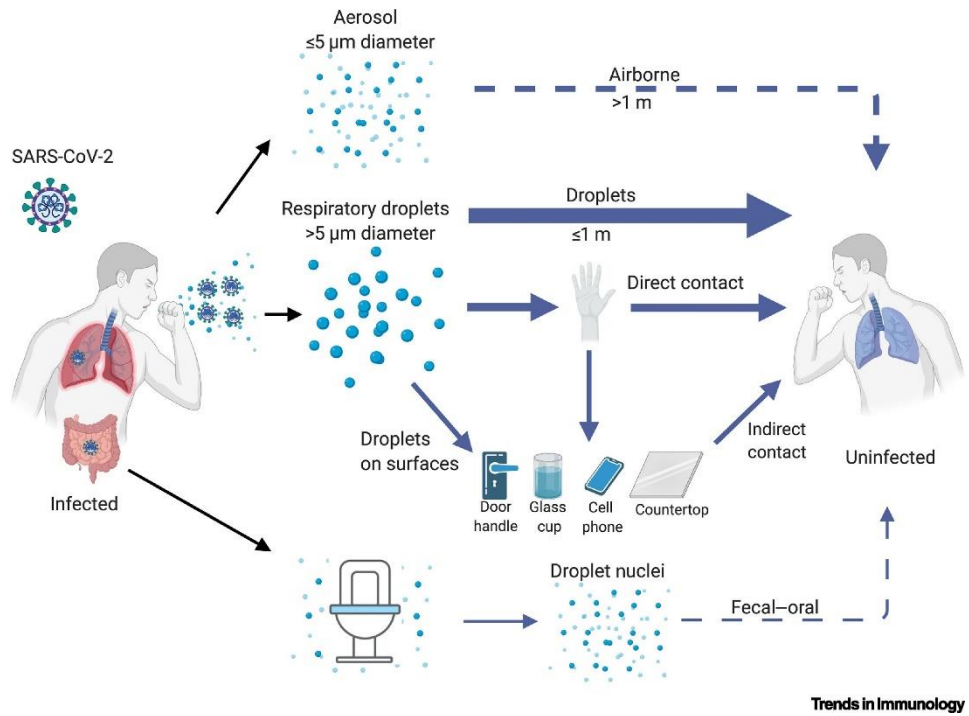
COVID-19, DSÖ tarafından küresel bir pandemi olarak ilan edildiğinden beri Kasım 2022 itibariyle tüm yerkürede 637 milyondan fazla vaka ve 6,6 milyondan fazla ölüme sebep olarak 223 ülkeye yayılmıştır (23). COVID-19 ile ilişkili ölüm sayısı ABD'de en fazla iken, onu Brezilya ve Hindistan izlemektedir (24). Her yaştan birey

COVID-19 enfeksiyonuna ve ciddi hastalığa yakalanma riski altındadır. Bununla birlikte, 50 yaş ve üstü hastalar ile altta yatan tıbbi komorbiditeleri (obezite, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kronik akciğer hastalığı, sigara, kanser, katı organ veya hematopoetik kök hücre nakli hastaları) olan hastalarda şiddetli COVID-19 enfeksiyonu gelişme riski daha yüksektir (25).

2.1.2.2 Bulaş

COVID-19'un sebep olduğu hastalığın öncelikli bulaş yolunun damlacık partikülleri (5-10 mikron çapından daha büyük olan ve yerçekiminden etkisinde olan) ile solunum yolundan olduğu düşünülmektedir. COVID-19 pozitif vakaların konuşma, öksürme veya hapşırma gibi eylemlerinde ortaya saçılan solunum sekresyonlarının hasta olmayan kişilere yakın temasla (2 metre içerisinde) maruziyetiyle mukozalarına doğrudan bulaş olabilmekte ya da COVID-19 pozitif vakaların solunum sekresyonlarının bulaşmış olduğu yüzeylere temasın ağız veya burnu kapsamıyla patojen alınmış olur ve bulaş gerçekleşir. (26). Yüzeylerde tutunan damlacıklar belli bir süre canlılığını sürdürebilir. Bu sağkalım süresi bakır yüzeylerde 4 saat, kartonda 24 saat, plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde 2-3 gündür (27). Ancak virüs cansız yüzeylerde birkaç saat içinde etkisini yitirmektedir. Cansız yüzeylerdeki aktivite süresini yorumlarken, bulaşta yalnızca virüsün aktivitesinin devam edebilirliği değil, maruziyet süresinin de bir o kadar önemli olduğu göz ardı edilmemelidir (28). 5 mikrondan küçük damlacık partiküllerin hava yolu ile bulaşı için yakın mesafede belli bir süre maruziyet gerekmektedir ancak, aerosol oluşturan işlemler sırasında üretilen maddelerin kontamine olması ve ya aerosollerin solunmasıyla da bulaş tanımlanmıştır. Aerosollerde tespit edilen COVID-19'un 3 saatten fazla asılı kalıp etkinlik gösterebildiği gözlenmiştir (27). Yapılan çalışmalarda özellikle kapalı alanların yeterince iyi havalandırılmaması, yeterli mesafenin gözetilememesi, insanların birlikte bulunduğu süre ve maske takıp takmamaları gibi faktörleri gözetilerek, ortamda bulunan viral yüklü semptomatik ya da asemptomatik kişilerin çok sayıda insanın enfekte olmasına yol açabileceği gösterilmiştir (29). DSÖ'deki uzmanlar yapmış oldukları çalışmalar sonucu, Çin'de SARS-CoV-2'nin çoğunlukla aile içindeki yakın temasla daha azınlıkla toplumdan bulaştığı neticesine vardılar (29). Ek olarak çocukların da bulaşta rol alabileceğini özellikle semptomlar başlamadan önce,

inkübasyon evresinde bu durumun gerçekleştiğini bildirdiler (30). Çin'deki vakalar epidemiyolojik açıdan incelendiğinde inkübasyon döneminin 5-6 gün (2-14 gün) olduğu ancak bazı vakalarda 14 güne kadar sürebileceği gözlenmiştir (31). COVID-19'un bulaştırıcılık süresi hakkında net bir tanımlama yapılamamaktadır. Belirtilerin başlangıcından 1-2 gün öncesi ve belirtilerin kaybolması sürecindeki zamanda bulaşın gerçekleştiği düşünülmektedir (31). SARS-CoV-2 enfeksiyonu mevcut birinin bulaştırıcılık düzeyi, maruz kalma şekli ve süresine, bulaşı önlemeye yönelik alınan tedbirlere ve olası kişisel faktörlere (örn. solunum salgılarındaki virüs miktarı) bağlı değişkenlik gösterebilir (28).



Şekil 2. SARS Cov-2'nin bulaş mekanizması (32)

2.1.3 COVID-19 Pnömonisinde Patogenez

SARS-CoV-2 dört yapısal proteinden oluşur; spike (S), zarf (E), hücre membranı (M) ve nükleokapsid (N). S proteini konak hücreye bağlanmada, M proteini viral şeklin sağlanmasında, E proteini viral partikül oluşumu ve hücreden atılmasında, N proteini ise genomun bir bütün halinde kalmasını sağlar (33, 34). SARS-CoV-2'nin yüzeyindeki spike (S) proteini, hücrelere bağlanmada SARS-CoV'daki gibi

anjyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'yi reseptör olarak kullanır. Bağlanma afinitesi, SARS-CoV'e göre oldukça güçlüdür ve bu durum virüsün patojenitesinde etkilidir. Virüse ait S proteini viral yüzeyden çıkan transmembran trimerik glikoprotein yapılı olup S1 ve S2 olmak üzere iki fonksiyonel alt birimden meydana gelir. S1 alt birimi reseptör bağlanma bölgesi (RBP) ile ACE-2'ye bağlanırken, S2 alt birimi konakçı hücrelerine ait bir transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ya da diğer bir proteaz olan furin tarafından parçalanır. Böylece virüsün membrana füzyonu sağlanmış olur. Ek olarak, S proteini katepsin L tarafından parçalanır ve hücre içine endositoz ile girer. Hücre tipine spesifik olarak ve seçilen proteazlara göre baskın giriş yöntemi değişiklik gösterir. (35, 36). Hücreye giriş sağlandığında viral genom serbest bırakılır ve pozitif RNA genomundan direkt replikaz-transkriptaz kompleksi oluşur. Koronavirüslerde bulunan bu yapı , yalnızca viral RNA sentezini gerçekleştirir ve bu sayede bağışıklık sisteminden kaçmayı başarır. Genom RNA replikasyonu ile gerekli proteinlerin üretimini sağlar; sonrasında üretilen M, S ve E proteinleri endoplazmik retikulum zarına dahil olur. Endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesi (ERGIC)'ne nükleokapsidin de ulaşmasıyla olgun virion oluşur ve salgın ekzositoz yoluyla olur (34, 37). COVID-19 damlacık yoluyla bulaştığı için ilk olarak nazal kavite ve farenkse ulaşır ve burada replike olmaya başlar. İlerleyerek alt solunum yollarına ulaşır. Akciğerleri ciddi olarak etkisi altına alır ve bunu tip II pnömositler üzerinden yapar. Akciğerdeki kapiller endotel hücrelerde ACE-2 eksprese eder ve tip II pnömositlerle aynı bazal membranı paylaşır. Bu nedenle akciğerdeki bir diğer hedef hücre topluluğudur (35, 38).

COVID-19 pnömonisi, atipik bir viral pnömonidir. Pnömoninin patogenezi erken ve geç faz olarak ikiye ayrılır. Erken faz, virüs replikasyonun gerçekleştiği ve bunun sonucunda doku hasarının olduğu fazdır. Bu durumu enfekte olmuş konakçı hücrelerin, tümör nekroz faktör-a (TNF-a), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, IL-12 ve interferon (IFN)- γ gibi sitokinleri serbest bırakan T lenfositlerin, monositlerin ve nötrofillerin alımı ile bağışıklık cevabının tetiklendiği geç bir faz takip eder. İmmün sistemin hızla aktivasyonu sonucu salınan sitokinlerin dolaşıma katılmasıyla lokal veya sistemik inflamatuvar yanıt oluşur. Buna sitokin fırtınası denir (39). Şiddetli COVID-19 hastalarında inflamatuvar yanıt sonucu vasküler geçirgenlik artar ve bunu pulmoner

ödem takip eder. Endotelin salınımı mikrovasküler trombus birikimine yol açar. ACE-2 ekspresyonunun kaybına bağlı renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) düzensizliği, kallikrein-bradikinin yolunun aktive olması, buna bağlı vasküler geçirgenliğin artması, hüclerde şişme, hücreler arası bağlantıların bozulması gibi faktörler şiddetli akciğer hasarı gelişiminde etkilidir. Akciğer inflamasyonu fibrozise kadar ilerleyebilir (38, 40).

2.1.4. COVID-19 Pnömonisinde Klinik Seyir

COVID-19 pnömonili olgular asemptomatik olarak karşımıza gelebileceği gibi çeşitli semptomlarla da başvurabilirler. En sık başvuru sebebi ateş, öksürük ve nefes darlığı olarak bildirilmiştir. Ancak koku ve tat duyusunda azalma, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, hemoptizi, yorgunluk, miyalji, karın ağrısı, kusma, ishal, konjunktival hiperemi ve değişik vasıflarda döküntüler gibi farklı semptomlar da görülebilmektedir.

Tablo 1. Çeşitli çalışmalarda verilen COVID-19 semptomlarının sıklığı (41)

Semptom	Tüm vakalar	Hafif pnömonili vaka	Ağır pnömonili vaka
Ateş	%43,8-98,6	%43-98	%48-100
Öksürük	%59-79	%59-82	%58,3-85
Balgam	%23-33,7	%21-33,4	%22,2-38
Boğaz ağrısı	%7-17,4	%14-28,4	%13,3-33,3
Dispne	%7-55	%15,1-37	%37,6-92
Hemoptizi	%0,9-5	%0,6-4	%0,3-8
Baş ağrısı	%6,5-13,6	%5,9-13,4	%0-15
Halsizlik	%7-69,6	%21-65,7	%28-80,6
İştahsızlık	%39,9	%30,4	%66,7
İshal	%3,8-10,1	%3,5-7,8	%0-16,7
Bulantı-Kusma	%5,4-10,1	%3-7,8	%6-16,7
Döküntü	%11,5	%10,8	%15
Miyalji	%14,9-44	%14,5-39	%15-54
Konjunktivit	%0,8	%0,5	%2,3

COVID-19 pnömonisi farklı hastalarda değişken semptomlar ve klinik şiddetle karşımıza çıkar. Klinik spektrum geniştir. Asemptomatik seyrettiği gibi invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olcak kadar ilerleye ARDS, septik şok, sepsis, çoklu organ

yetmezliği görülebilir. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), COVID-19 pnömonisini klinik şiddetine göre beş farklı sınıfa ayırmıştır (2).

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişilerdir.

Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas-iskelet ağrısı, gastrointestinal sistem bulguları, tat ve koku kaybı gibi semptomları olan ancak nefes darlığı ve radyolojik görüntüleme bulgusu olmayan hastalar hafif hastalık grubundadır.

Orta şiddetli hastalık: COVID-19 ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları bulunan ve radyolojik görüntüleme bulgusu olan, ek olarak oda havasında oksijen saturasyonu (SpO₂) ≥ %94 olan hastaların olduğu gruptur.

Ağır şiddetli hastalık: Semptomlara ek olarak oda havasında (SpO₂) <% 94, arteriyel parsiyel oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) <300, solunum sayısı >30/dk olan, belirgin takipne veya radyolojik görüntüleme akciğer infiltrasyonu >%50 olan hastaların olduğu gruptur.

Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ yetmezliğinin görülebildiği kritik hastaların olduğu gruptur.

Ekstrapulmoner bulgular: SARS-CoV-2'nin etkeni olduğu COVID-19, ağırlıklı olarak solunum sistemini etkiler ancak hastalarda görülen çoklu organ işlev bozukluğu COVID-19'un sistemik viral bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Renal bulgular: Hastaneye yatırılan hastalarda, en sık hipervolemi, ilaç hasarı, vasküler yaralanma ve muhtemelen virüsün doğrudan sitotoksitesi ile akut böbrek hasarı (ABH) gelişme riski mevcuttur. ABH, COVID-19'un en sık karşılaşılan ekstrapulmoner bulgusudur ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir (42).

Kardiyovasküler sistem: COVID-19'da kardiyak tutulumun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, muhtemelen multifaktöriyeldir. Akut koroner sendrom (AKS), COVID-19 ile ilişkili hiperkoagülabilité, proinflamatuvar sitokinlerin

salınması, önceden var olan şiddetli koroner arter hastalığın kötüleşmesi, stres kardiyomiyopatisi ve koroner kan akışını azaltabilen ilişkili hemodinamik düzensizlik, koroner plağın destabilizasyonu gibi birçok faktöre bağlıdır (2).

Merkezi sinir sistemi: COVID-19 virüsü glial ve nöral hücrelerdeki bulunan ACE-2 reseptörüyle ve yine ACE-2 reseptör aracılığıyla etmoidal kemiğin kribriform laminasından geçip olfaktör sinir vasıtasıyla nörolojik semptomlara yol açmaktadır. Bu semptomlar arasında baş dönmesi, baş ağrısı, kas tutulumu, periferik sinir tutulumu, bilinç bozukluğu, akut serebrovasküler hastalık, ataksi, epilepsi görülebilir (43).

Hematolojik etkiler: COVID-19 tanılı hastaların büyük çoğunluğunda lenfopeni sık görülen bir laboratuvar anormallığıdır. Diğer laboratuvar anormallikleri arasında trombositopeni, lökopeni, lökositoz vardır. COVID-19 hastalarında artmış inflamasyon koagülasyonu aktive eder. Terapötik antikoagülasyonla tedavi edilen hastalarda da meydana gelen pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT), miyokard infarktüsü (MI), iskemik inme, arteriyel venöz trombozlar gibi tromboembolik olayların yüksek prevalansı hiperkoagülabilité ile de ilişkilidir. Özellikle, COVID-19, arteriyel ve venöz tromboz gelişme riski taşıyan hastalarda belirgin şekilde yükselmiş D-dimer, fibrinojen seviyeleri, uzamış protrombin zamanı (PT) ve kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) ile ilişkilidir (44).

2.1.5. COVID-19 Pnömonisinde Laboratuvar Bulguları

COVID-19 pnömonili hastaları değerlendirmede; hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, kardiyak biyomarker, koagülasyon parametreleri, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), elektrolitler ve sitokin fırtınasına işaret eden bazı belirteçler kullanılmaktadır.

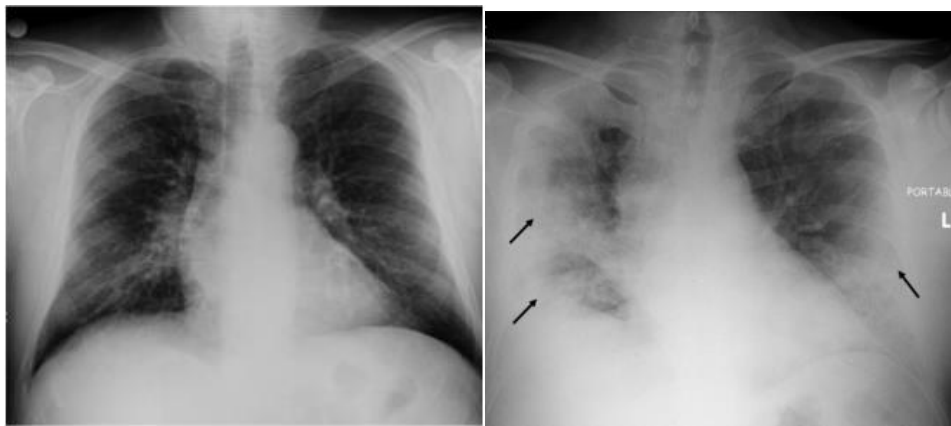
COVID-19 tanılı hastalarda hemogram değerlerinde bozulma, akut faz reaktanlarında, kardiyak biyomarkerlarda, karaciğer enzimlerinde yükseliş gözlenebilmektedir. Hastalarda görülen lenfopeni, karaciğer enzimleri ve laktatta yükseliş olması kötü sonuçlarla ilişkilendirilebilir. (45). Bunların dışında trombositopeni, prokalsitonin, D-dimer ve troponin yüksekliği gibi parametreler

başlangıçta silik olmakla birlikte hastalığı ilerlemesiyle beraber belirginleşebilir. Oksijenizasyonda bozulmayı takiben inflamatuvar belirteçlerindeki yükseklik hastalığın ciddiyeti ve mortalitesiyle ilişkilidir (46).

2.1.6. COVID-19 Pnömonisinde Görüntüleme

COVID-19'un en mühim tutulum yeri akciğerdir (47). Bu sebeple akciğer tutulumunun değerlendirilmesi(radyolojik olarak) çok önemlidir. Radyolojik görüntülemeler hastalığın tanı koyma ve takibinde kullanılan yardımcı bir yöntemdir (48). Görüntüleme seçenekleri arasında akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve bazı sınırlı merkezlerde toraks ultrasonografisi (USG) bulunmaktadır(47).

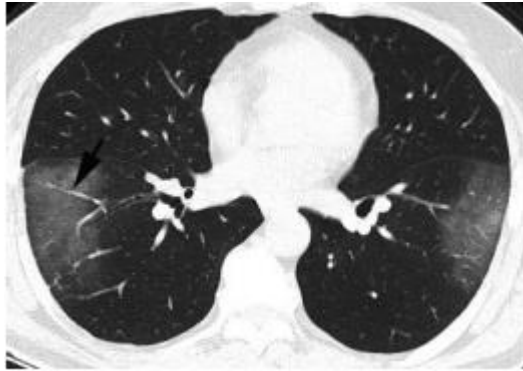
Akciğer grafisi değerlendirilerek %30–60 oranında tanı koyulabilir (43). Daha düşük radyasyona maruz kalma sebebiyle tercih edilmesi gereken ilk görüntüleme yöntemidir. Ancak hastalığın başlangıç evresinde akciğerde meydana gelen buzlu cam tarzındaki sınırlı tutulum akciğer grafisinde görülemeyebilir. Düşük duyarlılık düzeyine sahip olması nedeniyle akciğer grafisinin normal olarak değerlendirilmesi COVID-19 pnömonisini dışlamaz (49). Şekil 3'te soldaki resimde görüldüğü üzere hastalığın erken dönemlerinde akciğerde oluşan buzlu cam tarzındaki tutulum akciğer grafisinde gözlenmeyebilir. Hastada pnömoni tablosu oturdukça sağdaki resimde gösterildiği gibi akciğer grafisinde bilateral, özellikle alt zonlarda ve perifer kısımda belirgin, sınırları net olmayan opasite artışı ve konsolide alanlar görülür. Plevral efüzyon seyrek, %3 oranında görülür (50).



Şekil 3. Covid-19 tanı hastanın ilk gün(sol)ve 9. Gün(sağ) Akciğer Durumu (51)

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2 tanısı için altın standart kombine boğaz sürüntüsünden bakılan gerçek zamanlı reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir ancak erken dönemde yalancı negatiflik gösterebilir. Bu nedenle radyolojik değerlendirme özellikle BT tanı koymada yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (48). Fakat BT, COVID-19 tanısında bir tarama testi olarak değerlendirilmemelidir (52). BT hastalığın tanısında tedavi sürecini izlemede ve gelişebilecek komplikasyonları gözlemlenmede kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir (53). COVID-19 tanısı için BT yüksek çözünürlüklü ince kesit, kontrastsız olarak çekilmelidir. Ancak bu hastalarda tromboza yatkınlık olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu sebeple pulmoner emboli düşünülen hastalarda pulmoner arter anjiyografi BT çekilmesi önerilir (48).

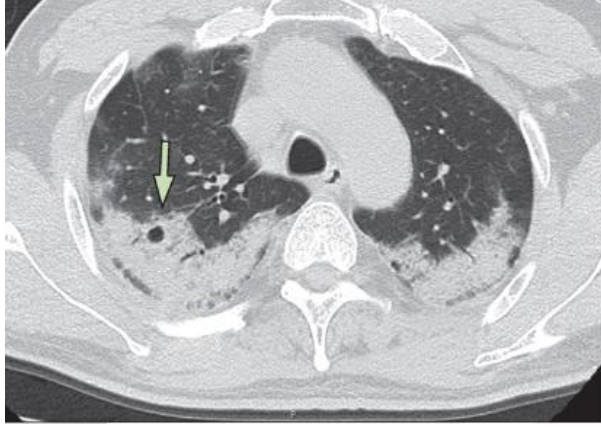
COVID-19 olgularında en sık rastlanan bulgu buzlu cam opasiteleridir. Alveollerde kısmi dolun, kapiller kan akımında artış, kollaps, interstisyel akciğer hastalığı veya bunların birleşmesiyle akciğer parankiminde meydana gelen akciğer yoğunluk artışlarıdır (49, 54). Buzlu cam alanları %46 ile %100 sıklıkla görülebilir. 919 hastanın katıldığı bir meta-analiz çalışmasında %88 oranında buzlu cam alanları görülmüş ve en yaygın görüntüleme bulgusu olarak rapor edilmiştir (54). Caruso ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada tüm hasta grubunda buzlu cam opasitelerinin görüldüğünü kaydetmiştir (55).



Şekil 4. Toraks BT’de multifokal buzlu cam opasiteleri (56).

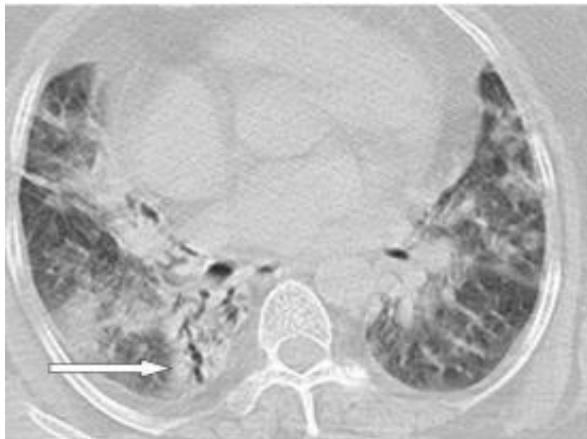
COVID-19 pnömonisinde alveol içerisindeki havanın yerini dolduran patolojik sıvılar sonucunda akciğer yoğunluğunda artış meydana gelir buna

konsolidasyon denir. Buzlu cam opasitesinden farklı olarak, damar ve hava yollarının sınırları kaybolur (57). COVID-19 hastalarının radyolojik görüntülerinde konsolidasyonlar görülmekte ve çoğunlukla bu konsolidasyonlar multifokal, segmental, yamalı tarzda, daha çok alt lob ve periferik yerleşimli, irregüler sınırlıdır (56).



Şekil 5. Toraks BT’de bilateral periferik baskın konsolide alanlar (58).

Hastalık seyri boyunca gözlenebilen hava bronkogramları, özellikle bronş çevresindeki akciğer dokusunda yumuşak dokunun hava yerine birikmesi neticesinde, hava dolu bronşların Hipodens olarak daha net görülebilmesi durumudur. COVID-19 olgularında %80 kadar çoğunlukta gözleendiği bildirilmiştir (59).



Şekil 6. Sağ akciğer posteriorda konsolide alan içerisinde hava bronkogramı bulgusu (60).

COVID-19 pnömonisinde kaldırım taşı bulgusu, buzlu cam alanlarına eşlik eden, kalınlaşmış interlobüler ve intralobüler septalar olarak tanımlanır. Özellikle konsolidasyon ile birlikte görüldüğünde, hastalığın progresyonunu gösterdiği düşünülmektedir (57).



Şekil 7. Sağ akciğer alt lob yerleşimli kaldırım taşı manzarası (61).

Akciğer parankimindeki hasar sonucu vasküler yapılarda genişleme görülebilir. COVID-19 pnömonisinde diğer pnömoni olgularına göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (62).



Şekil 8. Covid-19 pnömonisinde sık görülen vasküler genişleme (61).

Yapılan alışmalar sonucu COVID-19 pn6moni olguları toraks BT g6r6n6mlerindeki değişimlere g6re d6rt evreye ayrılır (63).

Erken d6nem: Hastalığın ilk evresidir. Genellikle semptomların başlamasından sonraki d6rt g6n6 içerir. Radyolojik olarak tek veya iki taraflı buzlu cam alanları g6r6l6r.

İlerleyici d6nem: Semptomların başlamasından sonraki beş ile sekizinci g6nleri içerir. Klinik hızlı ilerler. Radyolojik olarak buzlu cam alanlarına konsolidasyon ve infiltrasyonlar eklenir.

Pik d6nemi: Semptomların başlamasından sonraki dokuz ile on 66nc6 g6nleri içerir. Radyolojik olarak infiltrasyon ve konsolidasyonların baskın olarak g6r6ld6ę6 evredir. Ek olarak parankimal bantlar g6r6lebilir.

Gerileme d6nemi: Semptomların başlamasından sonraki on d6rd6nc6 g6n ve devamını kapsar. Bulgular kademeli olarak geriler. Akciğerde parankim hasarına sekonder fibrotik alanlar g6r6lebilir.

Tablo 2. Britanya Toraks Görüntüleme Derneğinin yaptığı Co-Rads Sınıflaması(64, 65).

Derece	Kuşku Düzeyi	Bulgular
CO-RADS 0	Değerlendirilemedi	Değerlendirme açısından yetersiz görüntü.
CO-RADS 1	Çok düşük	Normal veya enfektif olmayan görüntüler
CO-RADS 2	Düşük	COVID-19 dışı enfeksiyon bulguları (Tomurcuklu dal, sentrlobüler patern, lobar ya da segmental konsolidasyon, kavitasyon)
CO-RADS 3	Orta/belirsiz	Hem COVID-19 hem de diğer enfeksiyonlarda gözlenen bulgular (merkezi buzlu cam opasiteleri, pulmoner ödemi düşündürülen interlobüler septal kalınlaşma ya da plevral effüzyonla birlikte homojen, yaygın buzlu cam görünümü, sentrlobüler olmayan veya visseral plevraya komşu olmayan buzlu cam nodülleri)
CO-RADS 4	Yüksek	COVID-19 açısından kuşkulu/olası bulgular (Tipik olan bulguların tek taraflı mevcut olması, visseral plevraya yakın olmaması, peribronkovasküler ağırlıklı yerleşim ya da zeminde olan pulmoner bozuklukları üzerine süperpoze bulgular)
CO-RADS 5	Çok yüksek	COVID-19 için tipik bulgular (bilateral ve multifokal, fissür de dahil visseral plevraya komşu, konsolidasyon içeren ya da içermeyen buzlu cam opasiteleri) <ul style="list-style-type: none">• Diğer tipik bulgular: Bilateral, multifokal, visseral plevraya komşu konsolidasyon ya da kaldırım taşı içeren opasiteler, çizgisel/subplevral opasiteler, organize pnömoni bulguları, ters halo, hava bronkogramı ve vasküler dilatasyon• Diğer sınıflamaların aksine yalnızca periferik değil fissüre komşu da tipik kabul edilir.• Alt lob ağırlıklı tutulum zorunlu değildir.
CO-RADS 6	Kesin tanı	RT-PCR pozitif hasta

Pandemi sürecinde yoğun bakım ve acil servislerde yatak başı akciğer ultrasonografisi (ACUS) uygulamaları kullanılmaya başlamıştır. Düşük maliyetli oluşu ve kolay erişilebilirliği avantajlarından (66). Ancak yapılan çalışmalar yatak başı ACUS'nin duyarlılık açısından toraks BT ile kıyaslandığında geride kaldığı gösterilmiştir. (67).

Covid-19 pnömonisinde yatak başı ACUS da görülen bulgular (68);

-Plevra devamlılığında bozulma

-B çizgileri

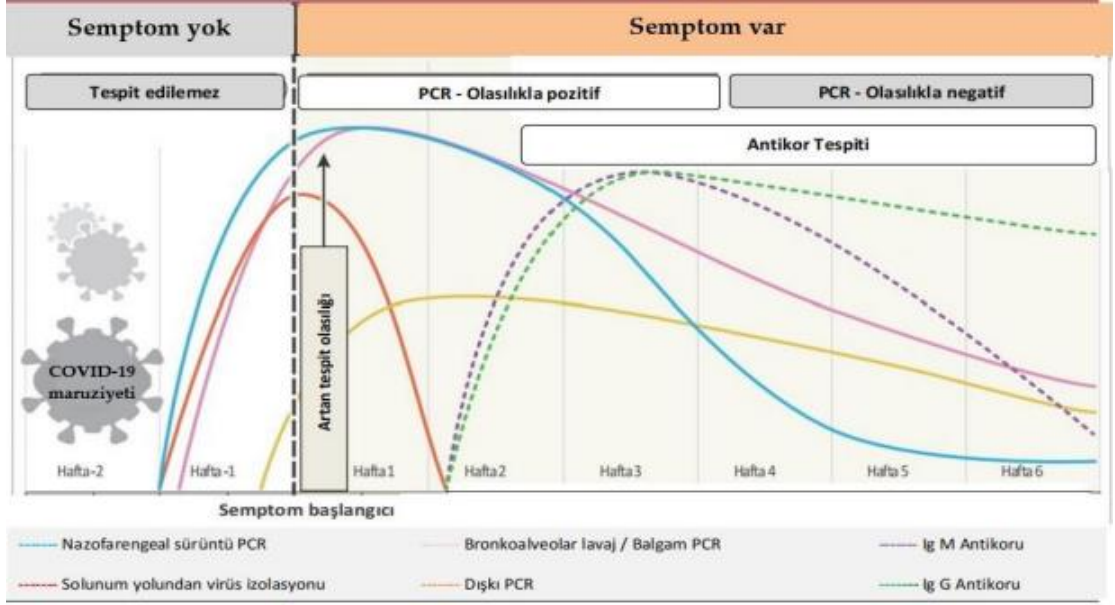
-Konsolidasyonlar ve bu alanlarda meydana gelmiş olan hava bronkogramları

2.1.7. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Viral enfeksiyonlarında tanı koymak amacıyla; virüs kültürü, moleküler yöntemler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Tanı koymada altın standart olan virüs kültürü ve izolasyonu, yüksek bulaş riskinden ötürü önerilmemektedir (69).

Esas olarak kullanılan moleküler yöntemler; gerçek zamanlı (real time) polimeraz zincir reaksiyonu RT-PCR ve sekanslama teknikleridir. Sekanslama tekniğinin maliyet yüksekliği, ekipman yetersizliği gibi sebeplerle kullanımını sınırlıdır (70). PCR (Polymerase Chain Reaction) testi; solunum yolundan izole edilen numunelerde çalışılır, virüsün tanımlanması kullanılan en yaygın ve basit testtir (71). COVID-19 şüpheli hastalarda semptom başlangıcından birkaç gün sonra PCR testi alınması önerilmektedir (72). PCR testi duyarlı bir yöntemdir ancak, yalancı negatiflik ihtimali göz önünde bulundurulmalı; hastanın kliniği, radyolojik görüntülemeleri ve laboratuvar parametreleri değerlendirilerek bütüncül bir yaklaşımla tedavi ve izolasyon kararı verilmelidir. (69). PCR, kısıtlılıklara rağmen SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tanısında uygulanan altın standart bir tanı yöntemidir (73).

Viral RNA'nın belirlenemediği durumlarda tanı koymak, asemptomatik, bulaştırıcı kişilerin tespiti bu sayede salgın boyutunu öngörmek ve enfeksiyonu geçirmiş kişilerde bağışıklık yanıtını değerlendirmek amacıyla serolojik testler kullanılmaktadır(74). Elisa yöntemiyle kanda Immunglobin; M,G,A tipi spesifik antikorlar veya total antikor bakılmaktadır.



Şekil 9. COVID-19 Enfeksiyonunun Saptanmasına Yönelik Tanı Testlerinin Semptom Başlangıcına Göre Değişimi (75).

2.1.8. Hastaneye Yatış Endikasyonları

COVID-19 olgularında hastaneye yatış gerekliliği saptamak için kullanılan bir skorlama sistemi yoktur. Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu güncel rehberde göre COVID-19 olguları; komplike olmayan olgular, pnömonili olgular (hafif-orta ve ağır enfeksiyon) ve yoğun bakım gereksinimi olan olgular olarak üç gruba ayrılır. Hafif-orta pnömonisi olan olgular hekimin uygun görmesi halinde hastaneye yatar. Ağır pnömonili olguların hastaneye yatması gerekir (76).

Aşağıda belirtilen özellikteki hastalar yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.(76).

- Dispne ve solunum distressi olan hastalar
- Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- PaO₂/FiO₂ < 300 olması
- takip altındayken oksijen açılığının gelişmesi
- 5 L/dk oksijen tedavisi alan ancak SpO₂ < % 90 veya PaO₂ < 70 mmHg olan
- Hipotansif seyreden (sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg ve mevcut normal SKB'ndan 40 mmHg'den fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg)

-Akut organ işlev bozukluğu gelişen hastalar(akut böbrek yetmezliği, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma devamında akut kanama diyatezi gelişmesi, konfüzyon) ve immünsüpresyonu olan hastalar

-Troponinin artması ve aritmi

-Laktat değerinde artış > 2 mmol/L

-Kapiller geri dönüşün bozulması bu sebeple cilt bozukluklarının (ör: cutis marmoratus) oluşması

2.1.9. Pnömoni şiddet skora sistemleri

Pnömoni hastalarının hastaneye yatış ihtiyacı ve ayaktan tedavi açısından değerlendirilmesine ek olarak mortalitenin belirlenmesinde sık kullanılan bazı skorlamalar vardır (77). Örnek olarak CURB-65 ve Pnömoni Ciddiyet Skoru (PSI) verilebilir. Skorlamaların kullanımı kolay olmakla birlikte mortalite üzerine fikir vermekte ve gereksiz hastane yatışlarını önüne geçmede kolaylık sağlamaktadır.

Tablo 3. CURB-65 skora sistemi (78).

Semptom	
Konfüzyon	1
BUN>7 mmol/l	1
Solunum Sayısı ≥ 30	1
Kan Basıncı (Sistolik <90 mm/Hg veya Diastolik<60 mm/Hg)	1
Yaş ≥ 65	1
Curb-65 skorunda 2 veya üstü puan alanların yatarak tedavi olması gerekir.	

Tablo 4. PSI skorumlama sistemi (78).

Yaş: Erkek Kadın	yıl-10	Vücut ısısı<35°C veya ≥40°C	15
Huzurevinde kalmak	10	Kalp Hızı ≥ 125/dk	10
Tümör varlığı	30	BUN ≥30mg/dl	20
Karaciğer hastalığı	20	Na<130 mmol/L	20
Kronik kalp yetmezliği	10	Glukoz ≥250mg/dl	10
Kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık	10	Htc <%30	10
Böbrek hastalığı	10	Plevral Efüzyon	10
Mental bozukluk	20	Arter pH<7,35	30
Solunum Sayısı ≥ 30/dk	20	PaO2<60 mm/Hg	10
Sistolik Kan Basıncı <90 mm/Hg	20	SaO2<%90	10
PSI skoruna göre mortalite riski ve hastaneye yatış için değerlendirme			
Risk grubu	PSI skoru	30 günlük mortalite riski	Tedavi Yeri
I – II	<70	<%1	Ayaktan
III	71-100	%1-3	Ayaktan ancak bireysel değerlendirilmeli
IV	91-130	%8-12	Hastane
V	>130	%27-31	Hastane-yoğun bakım yatış ihtiyacı açısından değerlendirilmeli

2.1.10. COVID-19 Tedavisi

SARS-CoV-2, 2020 yılının başlarında tanımlanmış olduğu halde etkinliği kanıtlanmış, güvenilirliği tam olan bir tedavi seçeneği yoktur (79). Ülkemiz ve tüm dünya rehberlerinde önerilen tedavilerin ana amacını şu şekilde sıralayabiliriz. Virüsün hücreye penetrasyonunu engellemek, virüs replikasyonunu azaltma ya da inhibe etmek, hastalık neticesinde oluşan artmış inflamatuvar yanıtı baskılamak, immün plazma tedavileriyle virüsün nötralizasyonunu sağlamaktır (80). Ek olarak hastalığın oluşturabileceği komplikasyonları önlemek amaçlı kullanılan ilaçlar da tedavi rejimine dahildir (81).

2.1.10.1 COVID-19'da antiviral tedavi

COVID-19 salgını sürecinde hastalığın hızla yayılması, hızlı klinik kötüleşme ve çok sayıda kişinin vefat etmesi tüm dünya bilim insanlarını alert etmiş etkin tedavi için yoğun çalışmalar yapılmıştır, başka hastalıkları tedavi etmek için ruhsatlandırılmış, geniş kitleler tarafından kullanılmış ve etkinliği gösterilmiş ilaçlar üzerinde in vitro çalışmalar yapılmış SARS-CoV-2' ye etkilediği gösterilmiş ya da küçük gönüllü gruplar üzerinde uygulanıp klinik olarak gözlenmiş ve etkili olabileceği düşünülen ilaçlar antiviral tedavi olarak kullanılmıştır. (76).

-Hidroksiklorokin

Klorokinin türevidir olan hidroksiklorokin, antimalaryal bir ilaç olup, romatizmal hastalıklarda da etkili olan, uzun süredir kullanılan bir ilaçtır. Virüsün hücreye girişini ve sonraki aşamalarını inhibe etmektedir (82). Ek olarak ilacın immünmodülatör etkisi vardır ve bu durum antiviral etkinliğini arttırmaktadır. Antitrombotik, anti-inflamatuar ve antilipidemik etkileri de mevcuttur (83).

Yan etki olarak gastrointestinal yakınmalar, kardiyotoksikite, hipoglisemi ve uzun dönem kullanımında retinopati görülebilmektedir. Kardiyak ileti hızını bozarak elektrokardiyografide (EKG) QT süresini uzatabilir ve ölümcül aritmilere sebep olabilir (84). Ülkemizde hidroksiklorokin pandemi başlarında öncelikli olarak kullanılmıştır ancak yapılan çalışmalar sonucu tedavide yeterince etkili olmadıkları görülüp kullanımından vazgeçilmiştir (76).

-Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan kombine proteaz inhibitörüdür. Yapılan in vitro anti koronavirüs aktivitesine sahip olduğu görülmüştür (85). Bazı yapılan çalışmalarda tek başına veya interferon ile kombinasyonunda bazı MERS hastalarında klinik iyileşme gözlenmiştir (86). Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan güncel COVID-19 rehberinde tedavide yeterince etkinliği olmadığı belirtilmiş ve kullanımdan vazgeçilmiştir (87).

-Favipiravir

Favipiravir etkisini RNA virüslerinin RNA bağımlı RNA polimerazını güçlü şekilde baskılayarak gösterir (88). Çin’de yapılan bir çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda favipiravir ve lopinavir/ritonavir tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmada iki grup arasında radyolojik görüntülemeler ve viral klirens karşılaştırılmıştır. Favipiravirin kullanıldığı grupta viral klirensin kısa, radyolojik görüntüleme hızı düzelme olduğu görülmüştür (89). Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmaya ek olarak güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar yapılmış; sonuç olarak antiviral tedaviler arasında favipiravirin hastane yatış oranını azaltma ya da COVID-19 sebebiyle ölümleri engellemede belirgin bir üstünlük göstermediği belirlenmiştir. (87). Ek olarak yapılan bazı çalışmalarda, hastalığın semptom süresini azaltabileceği bildirildiğinden ilacın hekimin uygun görmesi halinde kullanılabileceği güncel COVID-19 rehberince belirtilmiştir (76).

-Remdesivir

Remdesivir bir nükleotid analogunun ön ilacıdır, viral RNA polimerazını inhibe ederek etki gösterir. Ebola ve Marburg virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla geliştirilmiştir (90). Remdesivir çoğunlukla ABD ve Avrupa’da kullanılmaktadır. İlacın etkinliği üzerine yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ilacın ağır COVID-19 hastalarında klinik iyileşme üzerine belirgin bir etkinliği olmadığı gösterilmiştir, ancak bu ülkelerde, antiviral ilaç eksikliğinin karşılanamaması sebebiyle ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir (76).

-Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan bir nörominidaz inhibitörüdür. Covid-19 tedavisinde yeri bulunmamakla birlikte, eşlik eden influenza olduğu durumlarda tedaviye oseltamivir eklenmesi önerilmektedir (76).

-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. Molnupiravirin üstünlüğü gözlenmiştir (91). 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 (92). Sağlık Bakanlığı'nın güncel COVID-19 rehberinde 5 gün boyunca, günde 2 kez, 800 mg olacak şekilde kullanılması önerilmektedir (87). Ek olarak gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Tedavi sürecinde emzirmeye ara verilmelidir, tedavi bittikten sonra 4. günde emzirmeye başlanabilir (76).

2.1.10.2 COVID-19'da antisitokin ve antiinflamatuvar tedavi

Ciddi COVID-19 pnömonisinde artmış inflamatuvar yanıt ve çok miktarda sitokin salınımı (IL-1, IL-6, interferon-gama vb.) sebebiyle makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilmektedir. MAS tablosu gelişen COVID-19 hastalarında özellikle IL-6 yüksekliği görülmüş ve tedavide sitokinlerin baskılanmasının etkili olabileceği bildirilmiştir (93).

-Tosilizumab

IL-6 monoklonal antikoru olan tosilizumabın COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası üzerinde olumlu etkisi olduğu, mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir (94). 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 (95).

-Anakinra

Anakinra IL-1 reseptör antagonistidir, MAS üzerinde etkinliği gösterilmiştir bu sebeple COVID-19 hastalığında gelişen sitokin fırtınasında etkili olacağı 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 (94).

-Kortikosteroidler

Kortikosteroidler antiinflamatuvar etkinliği güçlü ilaçlardır. Kortikosteroidler proinflamatuvar sitokin sentezini azaltarak sitokin yanıtını önlemekte, pulmoner ve sistemik inflamasyonun azalmasını sağlamaktadır (96). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 10 gün süresince 6 mg deksametazon kullanımının; ventilatör bağımlı ciddi COVID-19 hastalarında ve oksijen desteği alan hastalarda ise mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (97).

2.1.10.3 COVID-19'da antikoagülan tedavi

SARS-CoV-2 virüsü direkt endotel zararı, sepsis nedeni vasküler yatakta düzensizlik ve hastalık kaynaklı immobilite nedeniyle tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. 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 (98).

Sağlık Bakanlığı'nın güncel rehberine göre; tüm hastaneye yatan hastalarda trombositopeni, aktif kanama olmadıkça tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Profilaksi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) önerilmektedir (99).

Profilakside önerilen tedavi dozu (100);

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 enoksaparin önerilmez. Standart heparin önerilir. 5000 U sc 2*1 veya 3*1

Ağır vakalarda;

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

2.2. MTHFR VE FAKTÖR 5 LEIDEN GEN POLİMORFİZMİ

2.2.1 Koagölasyon Fizyolojisi

Endotelyum hücreleri, subendotelyal alanda doku hemostazında rol alan kollajen, fibronektin, vitronektin, trombosit aktive edici faktör (PAF), von Willebrand faktör (vWF) ve fibrinojen gibi pek çok adheziv glikoprotein (Gp) içerir. Ancak normal koşullar altında endotel yüzeyinde bu moleküller bulunmaz. Koagölasyonun olması gereken bir durum olduğu zaman yukarda saydığımız maddelerin sentezlenmesi ile kan, trombosit, koagölasyon faktörleri ve lökositler arasında bir bağlantı oluşur (101).

Koagölasyonun oluşumu üç aşamada gerçekleşir.

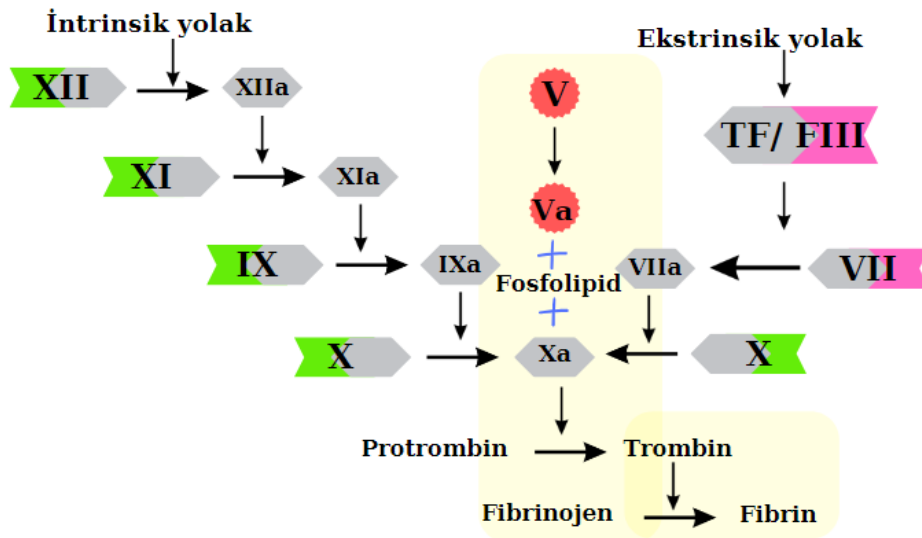
1. Trombosit sentezi, adhezyonu ve agregasyonu: Endotelyumda oluşan hasar ile kollajenden zengin subendotelyal ekstraselüler doku oluşur. Bu doku trombositler için bir yapışma zemini sağlar iken endotelyumdan salınan vWF ise trombositlerin hasarlı bölgeye yapışmasını kolaylaştırır. Subendotelyal dokuya yapışan trombositler aktive olur ve bu aktivasyonun ardından ortama α ve δ granüller salgılar. Bu granüller ise trombaksan A2 (TXA2) salgılayarak vazokonstriksiyonun devam etmesini sağlar. Ardından Adenozin difosfat (ADP) trombosit agregasyonunu, kalsiyum ise faktör XII ile başlayan koagölasyon kaskatını başlatır. Trombositlerden salınan granüller, diğer taraftan daha fazla trombositin hasarlı alana birikmesine neden olur. Fibrinojen ise trombosit yüzeyinde açığa çıkan GpIIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombositleri birbirine bağlayarak, trombositlerin bölgede agregasyonunu sağlar ve endotelyum hasarı için bir tıkaç görevi görür (102)

2. Koagölasyon faktörlerinin aktivasyonu: Normal şartlar altında pıhtılaşma, endotelyumda bulunan antikoagölün özelliklere sahip doku faktörü (TF), antitrombin ve trombomodulin (TM) gibi proteinlerce koagölasyon baskılanır. Hemostaz sırasında

bu baskı ortadan kalkar ve koagülasyon döngüsü ekstrinsik (dışsal) ve intrinsik (içsel) yollar olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşebilir (11).

3. Koagülasyon sistemi: Koagülasyon sürecinde rol oynayan faktörler proenzim (zimojen) formundadır ve döngü başladığında aktif formlara dönüşümü gerçekleşir. Koagülasyon faktörlerinden Faktör IV kalsiyum bağımlı olarak, Faktör II, VII, IX, X, protein C ve S ise K vitaminine bağımlı olarak çalışır. Faktör V ve VIII, enzim formunda değildir ve kemik iliği içerisinde megakaryositler tarafından üretilir. Faktör V ve VIII trombositlerde bulunan granüllerde depolanır ve trombosit aktivasyonu ile salgılanır. Ayrıca bu iki faktör trombinin yapısını güçlendirir. TF olarak da bilinen Faktör III transmembran bir proteindir ve kan dolaşımı içinde olmayıp endotel membranında bulunan tek faktördür (103).

Koagülasyon, pıhtılaşma faktörlerinin birbirini aktive ederek, bir sonraki aktif enzim formunun oluşturulduğu kaskat içerisinde gerçekleşir. Bu sistem ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere 2 yoldan başlatılmaktadır. İntrinsik yolak toplamda 5 reaksiyon basamağından, ekstrinsik yolak ise 4 reaksiyon basamağından oluşur (104).



Şekil 10. Koagülasyon yolağı

İntrinsik yolak, Faktör VII (Hageman faktör) aktivasyonu, ekstrinsik yolak TF aktivasyonu ile başlar. Her iki yolak da bir noktada Faktör X'u aktive ederek, pıhtı

oluşumunu sağlar. Sistem iki ayrı yolak gibi görünse de birçok noktada birbiri içine geçer, birbirini tetikler ya da inhibe eder (104).

2.2.2. Aktive Protein C (APC) ve Faktör V Leiden

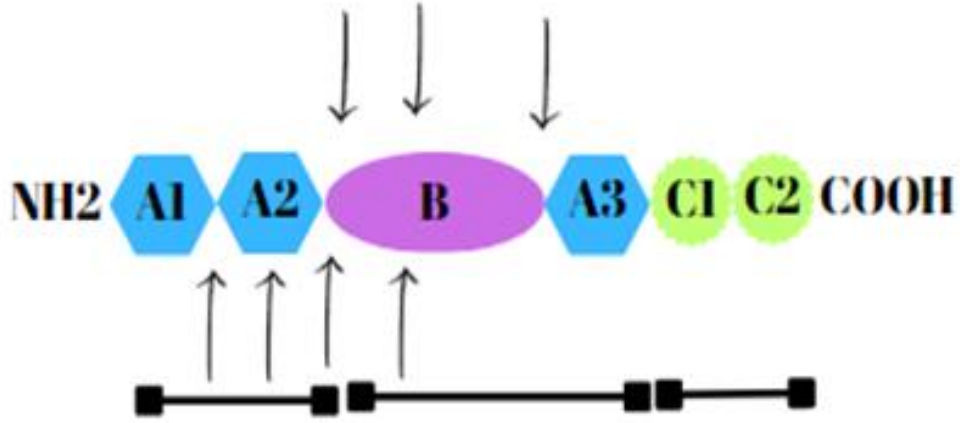
APC

APC, K vitaminine bağlı çalışan ağır ve hafif zincir olmak üzere iki peptid zincirinden oluşan bir proteindir. APC'nin hafif zincir üzerinde kalsiyum iyonunun bağlanabildiği Gla bölgesi, epidermal büyüme faktörü bölgesi ve ağır zincir üzerinde bulunan serin proteaz aktivitesi gösteren bölge olmak üzere üç bölgesi mevcuttur (105). En önemli aktivatörü olan trombin tarafından aktive edildikten sonra 8 ile 10 saat ömrü vardır. Reaksiyon hızı, in vitro ortamda kanın koagülasyonuna izin verecek kadar yavaş seyrederken, vasküler endotel yüzeyinde iki kofaktör ve bir reseptör varlığında (trombin, trombomodulin, epitelyal protein C reseptörü), reaksiyonu yirmi bin kat artırır (106).

APC'nin endotelial hücre yüzeyinde bulunan protein S ile ilişki halinde olması APC'nin trombosit ve diğer endotelial hücre yüzeyine bağlanmasını kolaylaştırır. Hücre yüzeyine bağlanan APC trombin tarafından aktive edilen faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive edebilme özelliğindedir. Ayrıca APC, faktör V'i aktive faktör Va'ya göre 5-10 kat daha yavaş parçalamaktadır (106).

Faktör V Leiden

Faktör V, koagülasyon döngüsünde görev yapan, tek zincir yapısında, yaklaşık 330 kD ağırlığında, 2224 amino asitten oluşan, 28 amino asitlik lider peptidi olan bir glikoproteindir. Bu glikoprotein birbirinin homoloğu iki bölüm içerir. Bu bölümler, üç tane A domaininden, iki tane de C domaininden meydana gelir. Büyük bir B domaini A2 domaininden A3 domainine uzanarak bu iki bölümü birbirine bağlar. A1-A2-A3-C1-C2 (Şekil 13) bölümleri ile mozaik benzeri bir yapıya sahiptir. Faktör V'i trombin Arg709, Arg1018 ve Arg1545 noktalarında keser ve protein aktif hale gelir. Aktif faktör Va'nın ağır zinciri olan A1-A2 domaini hafif zincir olan A3-C1-C2 domainine bağlanır. Ayrıca FV, APC tarafından Arg306, Arg506, Arg676 ve Lys994 noktalarından proteolitik olarak kesilerek inaktif hale gelir (107).



Şekil 11. Faktör V'in bölümleri.

Faktör V Leiden Gen ve Polmorfizmi

Faktör V Leiden geni birinci kromozomun uzun kolunun 21-25 bölgesinde haritalanmıştır. Yaklaşık büyüklüğü 80 kb olup 25 ekzondan oluşmuştur (108).

Faktör V Leiden, ilk kez 1994'te, hiperkoagülabiliiteye neden olan varyant olarak tanımlanmıştır. İsmi keşfin yapıldığı şehirden (Leiden, Hollanda) alır (109).

Otozomal dominant (OD) geçiş gösteren bir kalıtsal bozukluk faktör V geninin 1691. noktasındaki guaninin adenine dönüşmesi (G1691A) sonucu meydana gelir. Bu dönüşüm, protein üzerinde 506. kodonun öncesinde arginin kodlarken sonrasında glisin (Arg506Gln) kodlamasına neden olur. Oluşan bu mutasyon faktör V Leiden'in APC tarafından inaktive edilemez bir formunun oluşmasına neden olur (110).

Faktör V Leiden 1691A varyantı genel popülasyonda %2-15 arasında gözlemlenirken, tromboembolisi olan seçilmiş hasta grubunda bakıldığında bu sıklık %60 olarak belirlenmiştir (111).

2.2.3. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Enzimi

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, homosistein metilasyonu, DNA metilasyonu, nükleotid sentezi ve metiyonin sentezi gibi birçok biyokimyasal yolağın kavşak noktası olan folat metabolizmasında görev yapan önemli enzimlerden biridir. MTHFR, 5, 10 Metilen Tetrahidrofolat (MTHF)'in 5 Metil Tetrahidrofolat

(THF)'a dönüşümünü katalize eder (112). 5 Metil THF, majör bir karbon kaynağı olan metil (-CH₃) grubu sağlayıcısı olarak görev yapar. 5,10 Metilen THF ise pürin sentezi için gerekli olan, 10 Formil THF'a okside olmaktadır. Diğer taraftan 5,10 Metilen THF deoksiüridilatın timidilata dönüşmesinde de kullanılmaktadır (113).

MTHFR proteini 656 aminoasitten oluşan, 77 kD ağırlığında, katalitik aktivitesi olan bir enzimdir (114). Ancak, polimorfizmler neticesinde meydana gelen MTHFR varyantlarında enzim aktivite düşüşü meydana gelmekte; bu da 5 Metil THF'yi azaltmakta, 5,10 Metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyinde ise artışa neden olmaktadır. Sonuçta; folat, metiyonin, homosistein, DNA sentezi ve metilasyon yollarının kavşağında bulunan bu enzimin genindeki polimorfizmler hiperhomosisteinemi, homosisteinüri ve folat metabolizması kusurlarına neden olmaktadır. Bu problemler ise başta ateroskleroz ve tromboz olmak üzere kanser, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme, diyabet, doğum kusurları, iskemi, hipotoni, lösemi, migren, şizofreni, depresyon, preeklampsi, Alzheimer hastalığı, doğumsal kalp hastalıkları, Down sendromu ve yarık damak gibi pek çok patolojinin oluşmasına neden olmaktadır (115-117).

MTHFR Geni ve Polimorfizmler

MTHFR enziminin geni, birinci kromozomun kısa kolunun 36.3 bölgesinde (1p36.3) haritalanmıştır. İnsan MTHFR cDNA'sı ilk kez 1994 yılında izole edilmiş ve bu cDNA'nın büyüklüğünün 2.2 kb olduğu, 11 ekzon 10 introndan meydana geldiği gösterilmiştir (114, 118).

MTHFR geninde oluşan polimorfizmler neticesinde MTHFR enziminin çeşitli alt varyantları meydana gelmiştir. Enzim aktivitesinin düşük olduğu varyantların yani MTHFR aktivitesine en çok etki eden polimorfizmlerin A1298C, C677T, T1059C, T1317C, G1793A olduğu bildirilmiştir (119).

A1298C polimorfizmi: MTHFR geninin 7. Ekzonuna denk gelen 1298. noktasındaki adeninin sitozine (A1298C) dönüşümüdür. Bu dönüşüm 429. kodondaki glutamatın alanine (Glu429Ala) dönüşmesine neden olmaktadır. Değişikliğin olduğu bölge enzimin karboksi terminal bölgesine denk gelmekte ve S-adenozil metiyonin regülatör bölgesini oluşturmaktadır. Buradaki glutamat-alanin değişikliği enzimin üç

boyutlu (3D) konformasyonel yapısının bozulmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda 1298 CC genotipinin MTHFR enzim aktivitesini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir. 1298C allel frekansı Asya popülasyonunda %17-19, batı Avrupa'da %27-36 arasında olduğu bulunmuş olup, Afrika ve Güney Amerika popülasyonlarındaki oranlarının ise küçük olduğu belirtilmiştir (113).

3. MATERYAL METOT

Araştırmamız tek merkezli, tanımlayıcı-analitik özellikte bir çalışmadır. Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma 11 numaralı etik kurul onayını takiben 10.06.2021-10.04.2023 tarihleri arasında yürütüldü. Acil servise öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı gibi şikayetlerle başvuran Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre COVID-19 pnömonisi tanısı almış hastalar ile acil servise PCR pozitifliği sonrası ileri tetkik amaçlı gelen, klinik durumu açısından servis ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar(150) dahil edilmiştir. Çalışmaya aktif solunum yolu şikâyeti olmayan, herhangi bir hastalık öyküsü bulunmayan, ilaç kullanmayan, son 6 ayda COVID-19 enfeksiyonu veya başka bir enfeksiyon geçirmemiş kişiler(300) gönüllü sağlıklı kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışma formuna yaş, cinsiyet, semptomların başlama zamanı, vital bulguları, komorbidite durumu, laboratuvar değerleri (biyokimya, hemogram, koagülasyon) ve gen polimorfizm sonucu not edildi. Ayrıca hastanın hospitalizasyon süresi, CURB-65 , PSI skor puanları, başvuru sonlanımı(taburculuk, hastaneye yatış, yoğun bakım yatışı, sağkalım) kayıt edildi.

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

MTHFR A 1298 C polimorfizmi için primerler

- Forward primer: 5'-CAAGGAGGAGCTGCTGAAGA-3'
- Reverse primer: 5'-CAACTCCAGCATCACT-3'

FAKTÖR V Leiden G 1691 A polimorfizmi için primerler

• Forward primer: 5'-CATACTACAGTGACGTGGAC-3'

• Reverse primer: 5'-TGTTCTCTTGAAGGAAATGC-3

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- Hasta grubu: Acil serviste Covid-19 enfeksiyonu tanısı almış olmak
- Son 6 ayda pnömoni geçirmemiş olmak
- Çalışmaya katılmak için yazılı onam vermek (kendisi veya yakını).

Kontrol grubu :

- Çalışmaya katılım için yazılı onam vermek

Bu araştırmada Pamukkale Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı (10.06.2021 tarih ve 11 sayılı karar) alınmıştır.

3.1. İstatiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer kesin testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 17.0 programı kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

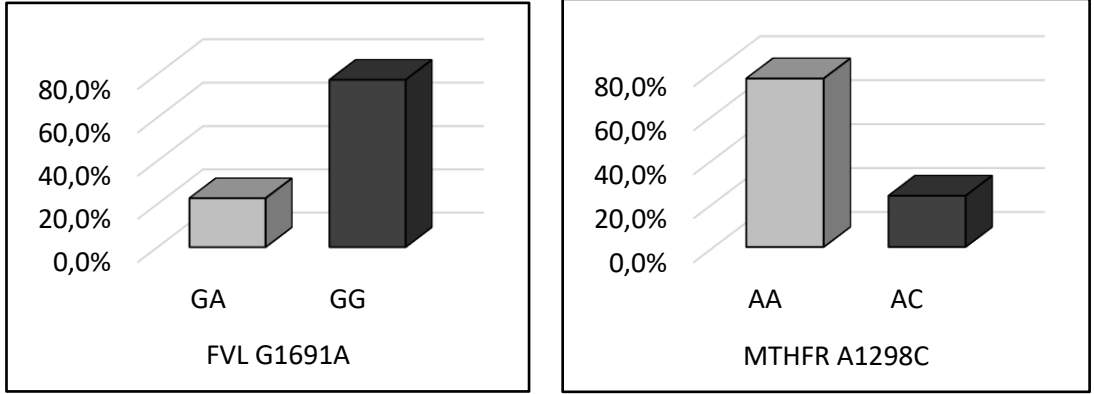
4. BULGULAR

Çalışmamıza PCR pozitif 150 hasta, bilinen hiçbir hastalığı olmayan 300 gönüllü kontrol grubu olarak katılmış, toplam 450 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol ve vaka grubunun yaş ortalaması 52,9 olarak saptandı. Hastaların %47,6'sı kadın, %52,4'ü erkeklerden oluşmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 53,4 olarak saptandı. Hastaların %58'i erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların sistolik kan basıncı (SKB) değerleri ortalama 126,1 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri ise ortalama 75,1 mmHg olarak bulundu. 83 hastada (55,3) komorbid hastalık öyküsü bulunmaktaydı. FVL G1691A gen poliformizminde GA paterni %22,7 ve GG paterni %77,3 iken, MTHFR A1298C poliformizminde AA paterni %76,7 ve AC paterni %23,3 şeklindeydi. Her iki geninde heterozigot olduğu 12 (%8) kişi vardı (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta Grubunun Demografik Verileri

		Min-Mak		Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		18.0	-	90.0	53.0	53.4 ± 20.7
Cinsiyet	Kadın					63 42.0%
	Erkek					87 58.0%
Sistolik Kan Basıncı		60	-	200	120.0	126.1 ± 22.3
Diyastolik Kan Basıncı		30	-	123	78.5	75.7 ± 12.6
Komorbid Hastalık	(-)					67 44.7%
	(+)					83 55.3%
FVL G1691A	GA					34 22.7%
	GG					116 77.3%
MTHFR A1298C	AA					115 76.7%
	AC					35 23.3%
İki Gen De Heterozigot	Hayır					138 92.0%
	Evet					12 8.0%



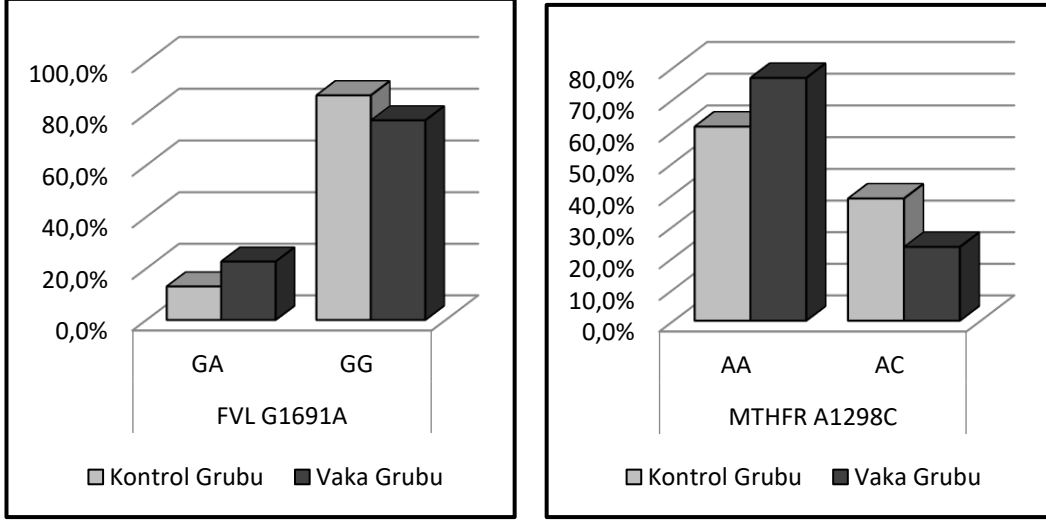
Şekil 12. FVL G1691A ve MTHFR A1298C gen poliformizmlerinin patern dağılımları

Vaka ve kontrol grupları arasında hastaların yaşları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Vaka grubunda FVL G1691A GA oranı (%22,7) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Vaka grubunda MTHFR A1298C AA oranı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 6. Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaşları, cinsiyet, FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		52.6 ± 21.1	55.0	53.4 ± 20.7	53.0	0.628 ^m
Cinsiyet	Kadın	151	50.3%	63	42.0%	0.095 ^{X²}
	Erkek	149	49.7%	87	58.0%	
FVL G1691A	GA	39	13.0%	34	22.7%	0.009 ^{X²}
	GG	261	87.0%	116	77.3%	
MTHFR A1298C	AA	184	61.3%	115	76.7%	0.001 ^{X²}
	AC	116	38.7%	35	23.3%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 13. Vaka ve kontrol grubu ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması

Hastaların vücut sıcakları ortalama 36,8 santigrad derece, oksijen saturasyonları ise ortalama %94,2 olarak tespit edildi. COVID-19 tanısı alan hastaların oranı %99,3 olarak saptandı. Görüntüleme sonuçlarında pnömoni olan 120 (%80) hasta, BT'sinde şiddetli tutulum olan 33 hasta (%22), hafif ve orta şiddetli tutulum olan 72 (%48) hasta vardı. COVID-19 semptomu gösteren 135 hasta (%90) varken, semptom süresi 1-10 gün arası olan hastalar (%82) çoğunluğu oluşturuyordu.

Hastaların CURB-65 skoru ortalaması 1,2 ve PSI skoru 76,4 olarak tespit edildi. 150 hastanın 108'inin (%72) tedavisine hastanede devam edilirken, bu hastaların (%72) 81'i serviste tedavi görürken, 27'si ise YBÜ'nde tedavi görmüştür. Çalışmaya katılan 18 hasta (%12) hayatını kaybetmiştir. Sağlıklı şekilde taburcu edilen veya hastalığı atlatan hastaların ortalama hastane yatış süresi 7,8 gün olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta Grubunun Klinik Verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Vücut sıcaklığı	36.0 - 39.7	36.7	36.8 ± 0.6
SPO ₂	70.0 - 100.0	95.0	94.2 ± 5.2
Tanı	Covid-19		150 100%
Görüntüleme	Normal		30 20.0%
	Pnömoni		120 80.0%
BT Şiddeti	Normal		45 30.0%
	Hafif-Orta		72 48.0%
	Ağır		33 22.0%
Covid Semptomu	(-)		15 10.0%
	(+)		135 90.0%
Semptom Süresi	Asemptomatik		9 6.0%
	1-10 Gün		123 82.0%
	≥ 10 Gün		18 12.0%
Curb 65 Skoru	0.0 - 5.0	1.0	1.2 ± 1.1
PSI Skoru	8.0 - 217.0	70.5	76.4 ± 47.0
Yatış/Taburculuk	Taburcu		42 28.0%
	Yatış		108 72.0%
Yatış Yeri	Yok		42 28.0%
	Servis		81 54.0%
	Yoğun Bakım		27 18.0%
Yatış Süresi	1.0 - 42.0	6.0	7.8 ± 6.2
Son Durum	Sağ		132 88.0%
	Ex		18 12.0%

Hastaların laboratuvar değerlerinde; lökosit $10,3 \times 10^9/L$, hemoglobin (HGB) 13,2 g/dL, nötrofil $7 \times 10^9/L$, lenfosit $1,7 \times 10^9/L$, trombosit $236 \times 10^9/L$, monosit $2,6 \times 10^9/L$, CRP 58,5 mg/L ve D-dimer 460,5 $\mu g/L$ şeklindeydi (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta Grubunun Labratuvar bulguları

	Min-Mak			Medyan	Ort. \pm ss/n-%		
Lökosit Sayısı	0.7	-	148.0	7.8	10.3	\pm	13.1
Hemoglobin	5.4	-	17.5	13.3	13.2	\pm	2.3
Nötrofil Sayısı	0.5	-	52.6	5.1	7.0	\pm	6.1
Lenfosit Sayısı	0.1	-	5.5	1.5	1.7	\pm	1.0
Trombosit	32.0	-	472.0	232.5	236.0	\pm	81.9
Monosit	0.0	-	16.0	0.8	2.6	\pm	3.3
CRP	0.0	-	350.9	21.1	58.5	\pm	78.0
Üre	11.0	-	276.0	29.5	39.5	\pm	32.5
Kreatinin	0.22	-	9.80	0.87	1.02	\pm	0.85
D-dimer	12.0	-	3293.0	217.0	460.5	\pm	622.7
Ferritin	3.0	-	4866.0	139.0	369.5	\pm	603.5
Troponin	3.0	-	2547.0	6.4	35.6	\pm	211.6
Fibrinojen	78.0	-	942.0	322.0	376.0	\pm	177.7
INR	0.8	-	9.4	1.1	1.2	\pm	0.7

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 (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta Grubunun şikayetleri

	n	%
<i>Şikayetler</i>		
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%
Baş Dönmesi	1	0.7%
Bel Ağrısı	1	0.7%
Burun Akıntısı	1	0.7%
Efor Dispnesi	1	0.7%
Gözlerde Yanma	1	0.7%
Hematüri	1	0.7%
Hemoptizi	1	0.7%
İştahsızlık	1	0.7%
Karın Ağrısı	1	0.7%
KBY Nedeniyle İlaç Doz Ayarı	1	0.7%
Near-Senkop	1	0.7%
Nekrotik Yara	1	0.7%
Senkop	1	0.7%
Sırt Ağrısı	1	0.7%
Solunum Arresti	1	0.7%
Tat Koku Kaybı	1	0.7%
Yürüyememe	1	0.7%

Hastaların demografik verilerini FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grupları arasında karşılaştırdığımızda; iki grup arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grupları arasında hastaların sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grupları arasında hastalarda komorbid hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grubu arasında MTHFR A1298C dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların demografik verileri ile FVL G1691A mutasyonlarının karşılaştırması

		FVL G1691A-GA		FVL G1691A-GG		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		54.7 ± 18.3	57.0	53.0 ± 21.4	49.0	0.711 ^m
Cinsiyet	Kadın	18	52.9%	45	38.8%	0.142 ^{X²}
	Erkek	16	47.1%	71	61.2%	
Komorbid Hastalık	(-)	13	38.2%	54	46.6%	0.391 ^{X²}
	(+)	21	61.8%	62	53.4%	
Sistolik Basıncı	Kan	127.0 ± 16.9	126.5	125.9 ± 23.7	120.0	0.613 ^m
Diyastolik Basıncı	Kan	75.6 ± 12.4	77.0	75.7 ± 12.7	79.0	0.643 ^m
MTHFR A1298C	AA	22	64.7%	93	80.2%	0.061 ^{X²}
	AC	12	35.3%	23	19.8%	

^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grupları arasında lökosit sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit, monosit, CDP, üre, kreatinin, D-dimer, ferritin, tromponin, fibrinojen, INR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların laboratuvar verileri ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması

	FVL G1691A-GA		FVL G1691A-GG		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC	7.8 ± 3.6	6.9	11.0 ± 14.7	7.9	0.173 ^m
Hemoglobin	13.0 ± 2.2	12.8	13.2 ± 2.4	13.4	0.699 ^t
Nötrofil Sayısı	5.5 ± 3.0	4.8	7.4 ± 6.6	5.3	0.232 ^m
Lenfosit Sayısı	1.7 ± 1.0	1.5	1.7 ± 1.0	1.5	0.944 ^m
Trombosit	245.4 ± 106.4	229.0	233.2 ± 73.5	234.0	0.533 ^t
Monosit	3.1 ± 3.4	0.7	2.4 ± 3.3	0.8	0.492 ^m
CRP	42.2 ± 52.4	14.3	63.2 ± 83.7	22.7	0.625 ^m
Üre	36.7 ± 22.6	29.5	40.3 ± 34.9	29.5	0.880 ^m
Kreatinin	0.98 ± 0.50	0.88	1.03 ± 0.92	0.87	0.824 ^m
D-Dimer	477.4 ± 635.4	249.5	455.5 ± 621.6	201.0	0.608 ^m
Ferritin	408.7 ± 595.0	133.0	358.0 ± 608.1	145.5	0.817 ^m
Troponin	27.2 ± 88.5	6.5	38.1 ± 236.1	6.2	0.874 ^m
Fibrinojen	394.4 ± 178.9	366.5	370.7 ± 177.8	312.0	0.363 ^m
INR	1.11 ± 0.20	1.09	1.22 ± 0.84	1.08	0.615 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grupları arasında vücut sıcaklığı, 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 12).

Tablo 12. Hastaların klinik bulguları ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması

	FVL G1691A-GA		FVL G1691A-GG		P
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Vücut sıcaklığı	36.8 ± 0.6	36.6	36.8 ± 0.6	36.7	0.727 ^m
SPO ₂	94.6 ± 3.6	95.0	94.1 ± 5.6	95.5	0.733 ^m
Covid (-)	6	17.6%	9	7.8%	0.091 ^{X²}
Semptomu (+)	28	82.4%	107	92.2%	
<i>Semptom Süresi</i>					
Aseptomatik	4	11.8%	5	4.3%	0.214 ^{X²}
1-10 Gün	25	73.5%	98	84.5%	
≥ 10 Gün	5	14.7%	13	11.2%	
<i>Görüntüleme</i>					
Normal	8	23.5%	22	19.0%	0.559 ^{X²}
Pnömoni	26	76.5%	94	81.0%	
<i>Tanı</i>					
Covid-19	34	100.0%	115	99.1%	1.000 ^{X²}
Pnömoni	0	0.0%	1	0.9%	
<i>BT Şiddeti</i>					
Normal	12	35.3%	33	28.4%	0.671 ^{X²}
Hafif-Orta	16	47.1%	56	48.3%	
Ağır	6	17.6%	27	23.3%	
Curb 65 Skoru	1.3 ± 1.1	1.0	1.2 ± 1.1	1.0	0.736 ^m
PSI Skoru	73.1 ± 40.1	72.0	77.4 ± 49.0	68.5	0.789 ^m

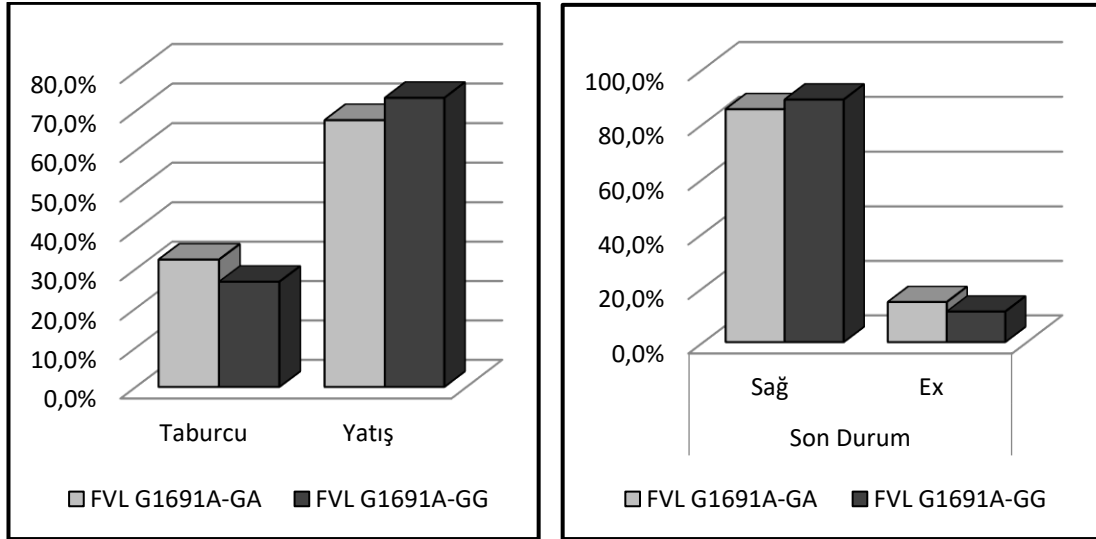
^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerini FVL G1691A mutasyonu ile ilişkisini incelediğimizde, FVL G1691A-GA ve FVL G1691A-GG grupları arasında yatış yeri, yatış süresi ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerinin ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması

	FVL G1691A-GA		FVL G1691A-GG		P	
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
<i>Durum</i>						
Taburcu	11	32.4%	31	26.7%	0.520 ^{X²}	
Yatış	23	67.6%	85	73.3%		
<i>Yatış Yeri</i>						
Servis	17	50.0%	64	55.2%	0.892 ^{X²}	
Yoğun Bakım	6	17.6%	21	18.1%		
Yatış Süresi	7.3 ± 3.6	7.0	7.9 ± 6.8	6.0	0.506 ^m	
Son Durum	Sağ	29	85.3%	103	88.8%	0.581 ^{X²}
	Ex	5	14.7%	13	11.2%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 14. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortaliteleri ile FVL G1691A mutasyonu karşılaştırması

Hastaların demografik verilerinin MTHFR A1298C gen mutasyonu ile ilişkisine baktığımızda; MTHFR A1298C-AA ve MTHFR A1298C-AC grupları arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı, SKB, DKB, komorbid hastalık oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). MTHFR A1298C-AA ve MTHFR A1298C-AC grupları arasında FVL G1691A dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların demografik verileri ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması

		MTHFR A1298C-AA		MTHFR A1298C-AC		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		54.8 ± 20.9	56.0	48.7 ± 19.5	46.0	0.130 ^m
Cinsiyet	Kadın	50	43.5%	13	37.1%	0.506 ^{X²}
	Erkek	65	56.5%	22	62.9%	
Komorbid Hastalık	(-)	47	40.9%	20	57.1%	0.090 ^{X²}
	(+)	68	59.1%	15	42.9%	
Sistolik Basıncı	Kan	126.0 ± 21.6	120.0	126.7 ± 24.8	120.0	0.979 ^m
Diastolik Basıncı	Kan	76.0 ± 12.3	79.0	74.6 ± 13.7	75.0	0.623 ^m
FVL	GA	22	19.1%	12	34.3%	0.061 ^{X²}
G1691A	GG	93	80.9%	23	65.7%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Hastaların laboratuvar değerleri ile MTHFR A1298C gen mutasyonu ilişkisine baktığımızda; MTHFR A1298C-AA ve MTHFR A1298C-AC grupları arasında lökosit sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit, monosit, CRP, üre, kreatinin, D-dimer, ferritin, tromponin, fibrinojen ve INR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların laboratuvar verileri ile MTHFR A1298C gen mutasyonu karşılaştırması

	MTHFR A1298C-AA		MTHFR A1298C-AC		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC	10.2 ± 13.9	7.9	10.5 ± 10.1	7.7	0.714 ^m
Hemoglobin	13.2 ± 2.3	13.3	13.2 ± 2.6	13.1	0.941 ^t
Nötrofil Sayısı	6.7 ± 4.7	5.1	7.9 ± 9.2	5.4	0.616 ^m
Lenfosit Sayısı	1.7 ± 1.0	1.5	1.7 ± 0.9	1.6	0.825 ^m
Trombosit	236.9 ± 85.6	233.0	233.0 ± 69.5	231.0	0.806 ^t
Monosit	2.6 ± 3.5	0.8	2.4 ± 2.6	0.8	0.769 ^m
CRP	57.0 ± 78.3	20.2	63.4 ± 78.1	32.3	0.428 ^m
Üre	38.9 ± 32.4	30.0	41.4 ± 33.4	27.0	0.663 ^m
Kreatinin	0.99 ± 0.89	0.86	1.10 ± 0.67	0.91	0.477 ^m
D-Dimer	434.1 ± 633.2	199.0	546.4 ± 587.7	372.0	0.121 ^m
Ferritin	358.8 ± 489.8	150.0	404.8 ± 888.8	102.0	0.472 ^m
Troponin	43.2 ± 241.3	7.0	10.7 ± 11.9	5.3	0.412 ^m
Fibrinojen	374.3 ± 174.1	320.0	381.9 ± 191.5	340.0	0.931 ^m
INR	1.23 ± 0.85	1.09	1.08 ± 0.12	1.07	0.429 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Hastaların klinik bulguları ile MTHFR A1298C gen mutasyonu ilişkisine baktığımızda; MTHFR A1298C-AA ve MTHFR A1298C-AC grupları arasında vücut sıcaklığı, SpO₂, COVID semptomu, semptom süresi, tanı, görüntüleme şekli, BT şiddeti, CURB-65 skoru ve PSI parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların klinik bulguları ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması

	MTHFR A1298C-AA		MTHFR A1298C-AC		P
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Vücut sıcaklığı	36.8 ± 0.6	36.7	36.8 ± 0.6	36.6	0.745 ^m
SPO ₂	94.1 ± 5.3	95.0	94.7 ± 5.0	96.0	0.353 ^m
Covid (-)	10	8.7%	5	14.3%	0.334 ^{X²}
Semptomu (+)	105	91.3%	30	85.7%	
<i>Semptom Süresi</i>					
Asemptomatik	6	5.2%	3	8.6%	0.353 ^{X²}
1-10 Gün	93	80.9%	30	85.7%	
≥ 10 Gün	16	13.9%	2	5.7%	
<i>Görüntüleme</i>					
Normal	22	19.1%	8	22.9%	0.629 ^{X²}
Pnömoni	93	80.9%	27	77.1%	
<i>Tanı</i>					
Covid-19	114	99.1%	35	100.0%	1.000 ^{X²}
Pnömoni	1	0.9%	0	0.0%	
<i>BT Şiddeti</i>					
Normal	34	29.6%	11	31.4%	0.729 ^{X²}
Hafif-Orta	54	47.0%	18	51.4%	
Ağır	27	23.5%	6	17.1%	
Curb 65 Skoru	1.2 ± 1.1	1.0	1.2 ± 1.1	1.0	0.819 ^m
PSI Skoru	79.3 ± 47.7	76.0	66.9 ± 43.9	48.0	0.197 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

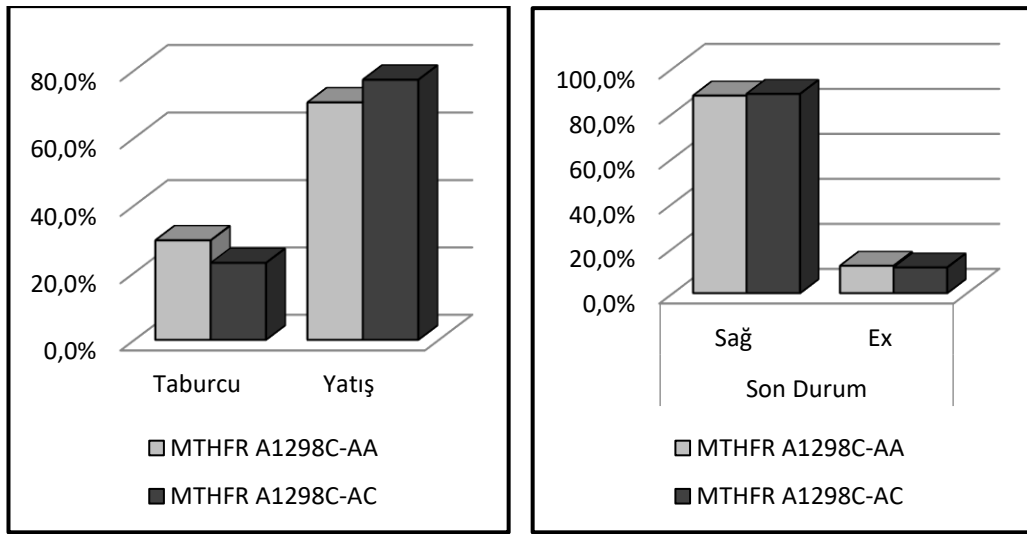
Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerinin MTHFR A1298C gen mutasyonu ile ilişkisini incelediğimizde; MTHFR A1298C-AA ve MTHFR A1298C-AC grupları arasında yatış/taburculuk oranı, yatış yeri ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), MTHFR A1298C-AC

grubunda yatış süresi MTHFR A1298C-AA grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerinin ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması

	MTHFR A1298C-AA		MTHFR A1298C-AC		P	
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
<i>Durum</i>						
Taburcu	34	29.6%	8	22.9%	0.439 ^{X²}	
Yatış	81	70.4%	27	77.1%		
<i>Yatış Yeri</i>						
Servis	59	51.3%	22	62.9%	0.521 ^{X²}	
Yoğun Bakım	22	19.1%	5	14.3%		
Son Durum	Sağ	101	87.8%	31	88.6%	0.905 ^{X²}
	Ex	14	12.2%	4	11.4%	
Yatış Süresi	7.6 ± 6.6	6.0	8.5 ± 4.8	7.0	0.045 ^m	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 15. Hastaların hastaneye çıkış verileri ve mortalitelerinin ile MTHFR A1298C mutasyonu karşılaştırması

Hastaların demografik verileri ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmlerini karşılaştırdığımızda; FVL G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, SKB, DKB ve komorbid hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 18)

Tablo 18. Hastaların demografik verileri ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması

		FVL G1691A ve MTHFR A1298C				p
		İki gen de Heterozigot (-)		İki gen de Heterozigot (+)		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		53.5 ± 21.0	51.5	52.2 ± 17.5	61.5	0.763 ^m
Cinsiyet	Kadın	56	40.6%	7	58.3%	0.232 ^{X²}
	Erkek	82	59.4%	5	41.7%	
Komorbid Hastalık	(-)	62	44.9%	5	41.7%	0.827 ^{X²}
	(+)	76	55.1%	7	58.3%	
Sistolik Kan Basıncı		125.8 ± 22.8	120.0	129.8 ± 14.8	127.5	0.324 ^m
Diyastolik Kan Basıncı		75.9 ± 12.9	78.5	72.8 ± 8.6	76.5	0.483 ^m

^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

Hastaların laboratuvar verileri ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; FVL G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot olan ve olmayan gruplar arasında lökosit sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit, monosit, CRP, üre, kreatinin, ferritin, tromponin, fibrinojen, INR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) fark gözlenmemiştir. Buna karşın D-dimer değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların laboratuvar verileri ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmlerinin karşılaştırması

	FVL G1691A ve MTHFR A1298C								p	
	Heterozigot (-)				Heterozigot (+)					
	Ort.±ss		Medyan		Ort.±ss		Medyan			
WBC	10.5	± 13.6	7.8		8.6	± 3.0	8.6		0.865	^m
Hemoglobin	13.2	± 2.3	13.3		12.7	± 2.4	12.3		0.492	^t
Nötrofil Sayısı	7.0	± 6.2	5.1		6.4	± 3.2	6.2		0.761	^m
Lenfosit Sayısı	1.7	± 1.0	1.5		1.6	± 0.8	1.6		0.922	^m
Trombosit	235.3	± 81.0	232.5		243.6	± 95.2	240.0		0.738	^t
Monosit	2.7	± 3.4	0.8		1.8	± 2.3	0.7		0.483	^m
CRP	58.5	± 79.2	20.6		57.9	± 66.4	36.6		0.608	^m
Üre	39.3	± 32.7	30.0		41.4	± 31.0	26.5		0.873	^m
Kreatinin	1.02	± 0.86	0.87		1.07	± 0.75	0.84		0.469	^m
D-Dimer	435.7	± 610.0	201.0		743.8	± 721.9	435.0		0.024	^m
Ferritin	378.5	± 617.4	145.5		266.5	± 416.1	108.5		0.528	^m
Troponin	37.7	± 220.5	6.1		11.5	± 10.8	7.8		0.961	^m
Fibrinojen	370.6	± 173.7	318.5		439.2	± 216.8	403.5		0.317	^m
INR	1.21	± 0.78	1.09		1.05	± 0.10	1.06		0.348	^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Hastaların klinik bulguları ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; FVL G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot olan ve olmayan gruplar arasında vücut sıcaklığı, SpO₂, COVID semptomu oranı, semptom süresi, tanı, görüntüleme şekli, BT şiddeti, CURB-65 ve PSI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 21)

Tablo 20. Hastaların klinik bulguları ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması

		FVL G1691A ve MTHFR A1298C				p
		Heterozigot (-)		Heterozigot (+)		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Vücut sıcaklığı		36.8 ± 0.6	36.7	36.9 ± 0.5	36.9	0.250 ^m
SPO ₂		94.2 ± 5.3	95.0	94.1 ± 4.4	95.0	0.635 ^m
Covid Semptomu	(-)	13	9.4%	2	16.7%	0.342 ^{X²}
	(+)	125	90.6%	10	83.3%	
<i>Semptom Süresi</i>						
Asemptomatik		7	5.1%	2	16.7%	0.154 ^{X²}
1-10 Gün		114	82.6%	9	75.0%	
≥ 10 Gün		17	12.3%	1	8.3%	
<i>Görüntüleme</i>						
Normal		26	18.8%	4	33.3%	0.229 ^{X²}
Pnömoni		112	81.2%	8	66.7%	
<i>Tanı</i>						
Covid-19		138	99.3%	12	100.0%	1.000 ^{X²}
<i>BT Şiddeti</i>						
Normal		42	30.4%	3	25.0%	0.917 ^{X²}
Hafif-Orta		66	47.8%	6	50.0%	
Ağır		30	21.7%	3	25.0%	
Curb 65 Skoru		1.2 ± 1.1	1.0	1.6 ± 1.1	1.5	0.178 ^m
PSI Skoru		76.4 ± 47.0	68.5	77.2 ± 49.0	80.0	0.983 ^m

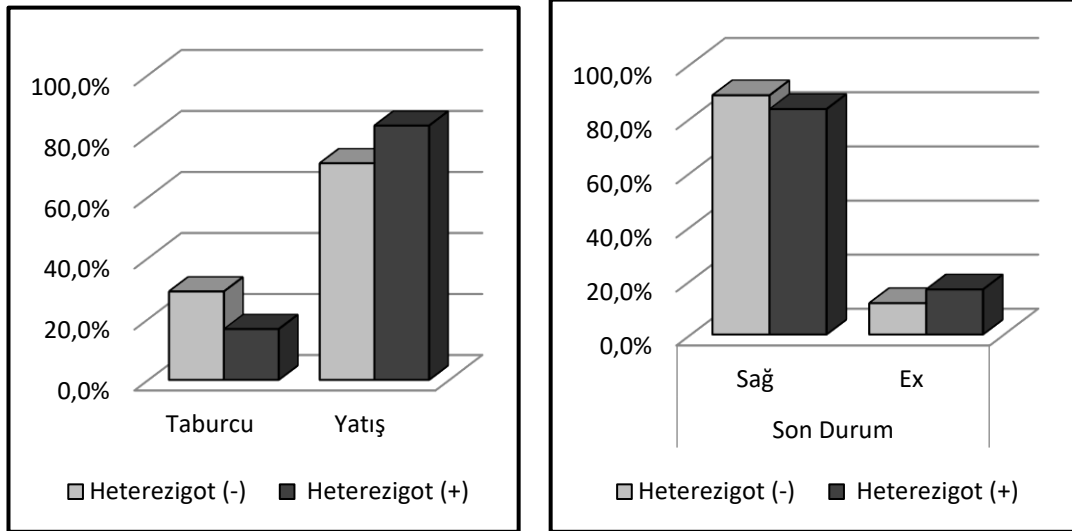
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortaliteleri ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; FVL G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot olan ve olmayan gruplar arasında yatış/taburculuk oranı, yatış yeri, sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; FVL G1691A/MTHFR A1298C heterozigot olan grupta yatış süresi heterozigot olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların hastaneye yatış verileri ve mortalitelerinin ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması

	FVL G1691A ve MTHFR A1298C				p	
	Heterozigot (-)		Heterozigot (+)			
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
<i>Durum</i>						
Taburcu	40	29.0%	2	16.7%	0.362 ^{X²}	
Yatış	98	71.0%	10	83.3%		
<i>Yatış Yeri</i>						
Servis	74	53.6%	7	58.3%	0.564 ^{X²}	
Yoğun Bakım	24	17.4%	3	25.0%		
Yatış Süresi	7.7 ± 6.4	6.0	9.2 ± 3.6	9.0	0.046 ^m	
Son Durum	Sağ	122	88.4%	10	83.3%	0.639 ^{X²}
	Ex	16	11.6%	2	16.7%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



Şekil 16. Hastaların hastaneye çıkış verileri ve mortalitelerinin ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C poliformizmleri karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ve venöz tromboembolizm (VTE) arasındaki ilişki ilk olarak pandeminin başlangıcına yakın olan Mart 2020'de bir vaka raporu olarak bildirilmiştir (120). O zamandan beri muazzam miktarda kanıt ortaya çıktı ve son iki yıl içinde COVID-19 ve VTE hakkında birçok makale yayınlandı. (121).

Patofizyolojik mekanizmalar net bir şekilde tanımlanmamakla birlikte, hastanede yatan ve şiddetli semptomları olan COVID-19 tanılı hastalar hem sistemik (sitokin) hem de lokal (tromboinflamasyon ile endotel hasarı) düzeyde artmış bir inflamatuvar durum sergiler (122-124). COVID-19 ile ilişkili koagülopati, trombosit sayısı korunduğundan, pıhtılaşma fonksiyon testleri normal veya minimal olarak uzadığından ve kanama olayları nadir olduğundan, esas olarak protrombotik bir eğilimle kendini gösterir (125). Bu özellikler, kritik enfeksiyöz hastalığı olan hastalarda ortaya çıkabilen yaygın damar içi pıhtılaşma (DIP) tanısından ayırt edilebilir (125). İlginç bir şekilde, otopsi çalışmaları ile doğrulandığı gibi, COVID-19 ile ilişkili koagülopati ve ilgili mikrotrombüs oluşumu esas olarak akciğer damarlarını etkiler (122, 126).

FVL mutasyon sıklığı, farklı coğrafi bölgeler ve etnik kökenler arasında değişiklik gösterir. FVL'nin sağlıklı popülasyon sıklığı Kafkasya'da, Yunanistan, Kıbrıs ve Türkiye'de sırasıyla %2-15, %7,5, %12,1 ve %8,4'tür (127, 128). Türkiye'de yapılan son meta-analiz çalışmasında, FVL sıklığı sağlıklı popülasyonda %7,9 ve VTE hastalarında %22,8'dir (129).

Faktör V Leiden G1691A ve MTHFR A1298C gen polimorfizminin klinik ile ilgisini ve bu genlerdeki polimorfizmin COVID-19 pnömonili hastalardaki dağılımını, klinik seyrini öngörme ve mortalite üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmanın sonuçları aşağıda tartışılmıştır. Pamukkale Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalında acil servise başvuran Covid pnömonili hastalarda FVL G1691A ve MTHFR A1298C gen polimorfizmin araştırılması ve bu durumun klinikle ilişkisini; elde ettiğimiz bulgularla güncel literatür verilerinden yararlanarak tartıştık. Çalışmamızda

iki gende heterozigot olan hastalarda D-dimer oldukça yüksekti ve bu hastalarda yatış süresi uzundu.

Xie ve ark., FVL kalıtsal trombofilinin COVID-19 hastalığının protrombotik doğası için ek bir risk oluşturduğunu göstermiştir (130). Araştırmacılar, erkek ve yaşlı popülasyonun önemli ölçüde daha yüksek hastalık pozitifliği oranına sahip olduğunu gösterdi (130). Kiraz ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 hasta grubunda saptanan tromboz sıklığı, COVID-19 olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuş ve FVL mutasyonunun trombozu etkilediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada FVL G1691A (GA paterni) prevalansı COVID-19 pozitif grupta %13,17, COVID-19 negatif grupta %20,22 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır (131). Minnier ve ark. FVL paternleri ile COVID-19 ilişkisinin TE oluşumuna etkisini araştırdıkları bir çalışmada ortalama yaşı 66,59 olarak bildirmiştir (132). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalamasını 53,4 olarak saptadık. Benzer sonuçlar FVL G1691A ve MTHFR A1298C paternleri ve alt varyantlarında da vardı. Sonuçlarımız literatürdeki sonuçlarla benzerdi.

Çok merkezli bir çalışmada; erkek hastaların oranı %90,7 olarak saptanmış ve FVL GA mutant paternlerinin olduğu hastaların yaş ortalaması 65,71 ile yine geriatric hastalardan oluştuğu bildirilmiştir (132). COVID-19 pozitif hastalar daha yaşlıyken (>50) (133), başka bir çalışmada hastalar daha genç bir popülasyondan oluşmaktaydı (134). Bazı araştırmalarda cinsiyet farkı saptanmazken (133), bazılarında da erkek popülasyonun daha fazla olduğu saptanmıştır (135). Patel ve ark. yaptıkları bir çalışmada; 121 gönüllüden 71'inin erkeklerden oluştuğunu, katılımcıların yaşlarının 18 ile 86 arasında değiştiğini ve yaş ortalamasının 38.6 ± 14.6 olduğunu bildirmiştir. Üç farklı gen çalışılmış; arasında en yaygın olanı MTHFR allel mutasyonu bulunmuştur. COVID-19 tanılı hastalardaki A1298C mutasyonu için toplam 121 örnekten 53'ü heterozigot, 13'ü homozigot bulunmuştur. Bu nedenle, A1298C için mutant alleli, %36.78'lik allelik frekansa karşılık gelen Gujarat popülasyonunda yaygın olarak mevcut olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada cinsiyet, yaş, COVID öyküsü frekansları ile MTHFR mutasyonu arasında fark yoktu ($p=0,065$) (136). Bizim çalışmamızda; erkek sıklığı daha fazlaydı (%58). FVL mutasyonunda GA varyantında kadınlar (%52,9) çoğunlukta, GG wild type homozigot varyantta erkekler daha

fazlaydı (%61,2). MTHFR A1298C tüm gruplarında erkekler daha fazlaydı. Çalışmamızda, erkek sayısı literatür ile uyumlu olacak şekilde daha fazla idi. Buna karşın FVL G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot varyantların olduğu grupta ve FVL G1691A GA varyantında (tüm vaka grubunda erkek baskın olmasına rağmen) istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen kadınların daha fazla olduğunu gördük. Literatürde benzer FVL GA paterni ile uyumlu sonuç içermesine rağmen heterozigot MTHFR varyantı ile uyumunun ilerideki çalışmalarda tekrar değerlendirilebileceği görüşündeyiz.

Ciddi komorbiditeleri olan COVID-19 hastalarının yaklaşık %50-75'inde koagülopati gözlemlendi (137). Birçok çalışma, kalıtsal trombofilik faktörleri (FVL, PAI-1, vb.) ile şiddetli COVID-19 pnömonisinde yaygın olan ve sıklıkla ölümle ilişkilendirilen tromboembolik hastalık arasında ilişkiler bulmuştur (138). Diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastaların COVID-19 tanısı sonrası mortalitesinin %91,8 olduğu bildirilmiştir (139). Komorbiditelerle FVL ilişkisinin anlamlı olduğunu bildiren bir çalışma yoktur. Buna karşın MTHFR A1298C poliformizminin komorbiditeler (hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, DM) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (140-142). DM'nin COVID-19 hastalarında altta yatan yaygın bir hastalık olduğu bildirilmiştir (143). COVID-19 hastalarında en yaygın kardiyovasküler metabolik komorbiditelerin hipertansiyon (%17,1), kardiyovasküler hastalık (%16,4) ve DM'nin (%9,7) olduğu bildirilmiştir (144, 145). Çalışmamızda komorbid hastalıkları ayrıca sınıflandırmadık. Bizim sonuçlarımızda 83 hastanın (%55,3) komorbiditesinin olduğunu, buna karşın çalışmamızda COVID-19 ile gen poliformizmleri ilişkisinde komorbiditelerin etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu gördük. Sonuçlarımızdaki komorbidite oranları literatürle kısmen uyumlu olduğunu düşünüyoruz. Buna karşın komorbiditenin ayrıca sınıflandırılmamasının çalışmamızın kısıtlılığı olduğunu ama sonuçlarımıza etkisinin az olduğu için bunun kabul edilebilir olduğu fikrindeyiz.

Gao ve ark., COVID-19 pozitif ve BT raporu şiddetli tutulum olarak bildirilen hastalarda lökosit sayısının ($4,26 \pm 1,64$) ve hafif tutulumu bulunan hastalardaki lökosit sayısının hastalık şiddeti ile ilişkisinin anlamlı olmadığını bildirmiştir (146). Chen ve ark., COVID-19 pozitif ve hastanede yatan hastalarda lökosit sayısı normal değerinden

yüksek olan 23/29 hasta oranı bildirmiştir. Bu hastaların 9'unda BT sonucu şiddetli tutulum, 15'inde ise hafif şiddetli tutulum olarak bildirilmiştir. 9 hasta ise YBÜ yatışı bulunan kritik vakalardan oluşmaktadır (147). Li ve ark., yaptıkları meta analiz çalışmasında, lökosit sayısı ile COVID-19 ilişkisinin zayıf olduğunu bildirmiştir (144). Hematolojik parametreler arasında lenfopeni açıkça hastalık şiddeti ile ilişkilidir; COVID-19'dan ölen hastaların lenfosit sayıları hayatta kalanlara göre önemli ölçüde daha düşük olmuştur. Aslında, lenfositlerin yeniden doldurulması, iyileşme için önemli bir faktör olabilir (148). Beyaz kan hücreleri, nötrofiller, eozinofiller ve trombositler dahil olmak üzere diğer kan hücreleri, hafif COVID-19'u şiddetli COVID-19'dan ayırmada kısmi belirleyicilerdir (149). Laboratuvar sonuçları lenfositopeni (%64,5), CRP artışı (%44,3), LDH artışı (%28,3) ve lökopeninin (%29,4) yüksekliğinin COVID-19 ile ilişkisinin daha sık olduğunu göstermiştir (144). Çalışmalar, inflamatuvar sitokin düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bunun da hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi olması beklenmektedir (1, 147). Huang ve ark., çoğu hastada düşük lenfosit ve lökosit sayıları bulmuştur (1).

Pnömoni ile ilişkili hipoksi, kritik derecede hasta olan COVID-19 hastalarında karaciğer hasarına yol açabilir (150). COVID-19 hastalarında CRP seviyeleri yükselir ve hayatta kalanların medyan CRP değerlerinin yaklaşık 40 mg/L olduğu, hayatta kalmayanların ve hastalık şiddeti ve prognozu yüksek olan hastalarda medyan değerlerinin ise 125 mg/L olduğu gösterilmiştir (151).

Gao ve ark., COVID-19 şiddetine göre yatış yerinin belirlendiği bir çalışmada üreyi şiddetli hastaların bulunduğu grupta 4,51 mmol/L ortalama ve hafif düzeyli COVID-19 olan hastalarda 4,09 mmol/L ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunmadığını bildirmiştir (146).

Fibrinojen ile ilişkili COVID-19 vakalarında ise 183 hastanın incelendiği bir çalışmada PCR pozitif hastaların hepsi olağan değerden yüksek fibrinojen bildirirken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (152). Benzer sonuçlar FVL ile ilişkili olmasa da FVL G1691A paternlerinin bulunduğu bir çalışmada da bulunmuştur (146).

Bizim çalışmamızdaki laboratuvar sonuçlarında (D-dimer hariç) FVL G1691A ve MTHFR A1298C varyantları ile ilişki yoktu. Ayrıca normal değerlerin çok üstünde birkaç birey olsa da serimizdeki ortalamaların literatürle paralellik gösterdiğini gördük.

D-dimer seviyeleri, COVID-19 hastalarında hiperkoagülabileteyi göstermek için iyi bir belirteçtir (1). Kan D-dimer düzeyi, COVID-19 hastalarının ilk başvurusunda hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan parametrelerden biridir ve genellikle hastaneye ilk başvuruda normal bulunur (153). Özellikle ağır COVID-19 hastalarında artan sitokin seviyeleri ile koagülopati olasılığı artar. Bir çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarında koagülopati olasılığı yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (154). COVID-19 ile D-dimer arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta analiz çalışmasında D-dimer düzeyi ile hastalığın ciddiyeti ve mortalitesinin ilişkili olduğu belirtilmiştir.(155). Öte yandan 554 inme hastasının incelendiği bir çalışmada COVID pozitif olan ve olmayanlar arasında D-dimer düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiş olsa da COVID pozitif olan hastalarda D-dimer düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (156). Hastanede yatan hastalarda hipoksi, sürekli girişimsel işlemler veya COVID-19'un doğrudan endotel hasarına bağlı olarak trombotik sürecin başlamasına sekonder D-dimer seviyeleri yüksek bulunabilir. İlk başvuruda D-dimer yüksekliğinin 3 kat ve üzerinde olması emboli için riskli kabul edilirken, takipte D-dimer düzeyinin 4 kat ve üzerinde olması hastanede yatan hastalarda mortalite için iyi bir gösterge olarak bulunmuştur (149). Başka bir çalışmada D-dimer düzeyi 2000 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda D-dimer düzeyi 2000 ng/ml'nin altında olan hastalara göre daha yüksek ölüm oranları saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda D-dimer sonuçları ile FVL G1691A ve MTHFR A1298C gen poliformizmleri arasında istatistiksel olarak benzer sonuçlar vardı. Buna karşın iki genin de heterozigot (FVL G1691A GA ve MTHFR A1298C AC) olduğu hastalarda D-dimer oldukça yüksekti (743,8 ng/ml). Bu hastaların hastane yatış süresi uzundu. Her iki gende heterozigot (FVL G1691A GA ve MTHFR A1298C AC) olan hastaların D-dimer yüksekliğinin ve bunun kliniğe yasımasının gen polimorfizmiyle alakalı olduğunu düşünüyoruz. Literatürde iki genin de aynı hastada heterozigot olmasının D-dimer üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. İleride yapılacak çalışmalarda D-dimer ile gen poliformizmlerinin ilişkisinin daha kapsamlı incelenmesi gerektiğini fikrindeyiz.

SPO₂ ≥%90 olan hastalarla SPO₂ <%90 olan hastaların COVID-19 belirtilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada yaş açısından iki grup arasında oldukça belirgin farklılık saptanmıştır (SPO₂ ≥90=37 ort., SPO₂ <90=70,5 ort.). Bunun tam tersine SPO₂ ≥90 olan hastaların vücut sıcaklıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (157). Çalışmamızdaki hastaların tümünün SPO₂ düzeyi 90 üstüydü. Hastalarımızın vücut sıcaklığı ortalaması 36,6 santigrad derece olarak ölçülmüş ve tüm karşılaştırmalarımızda benzer derecede ölçümler alınmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm karşılaştırmalarımızda istatistiksel olarak benzer sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamıza alınan hastalar literatürdekine benzer yaş aralığında olup hastalarımızın kabul aşamasında oksijen saturasyonuna bağlı sıkıntı çekmediği kanısındayız.

Türkiye Sağlık Bakanlığı yönergeleri, 50 yaş ve üzerinde herhangi bir ek hastalığı olan olası hastaların, bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, vital bulguları ve laboratuvar sonuçlarına bakılmaksızın hastaneye yatış için uygun olarak sınıflandırılmayı önermiştir (87). Bu nedenle geriatric hastalarda hastaneye yatış yükünü azaltmak için öncelikle PSI veya CURB-65 gibi pratik bir skorlama sistemi uygulanmalıdır (158). Başka bir çalışmada, CURB-65 skoru 2 veya üzerinde olan yaşlı hastaların, genç hastalara kıyasla COVID-19 enfeksiyonundan sağ çıkamadığı bildirilmiştir (159). Toplum kökenli pnömoni için yapılan bir meta-analizde, PSI ve CURB-65 skor sistemlerinin mortaliteyi öngörmede yüksek negatif prediktif değerlere sahip olduğu gösterilmiştir (160). Bizim çalışmamızda CURB-65 skoru ortalaması 1,1 olarak saptandı ve tüm karşılaştırma parametrelerinde de CURB-65 skorunun literatürdeki mortalite oranı olan 2'nin altında olduğunu gördük. Hastalarımızın literatüre göre daha yüksek mortalitede olmasının sebebi olarak; CURB-65 skor ortalaması 2'nin altında olmasına rağmen FVL G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot hasta grubunda 1,6 ortalama ile yüksek olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. CURB-65 skoruna göre literatüre göre daha iyi sonuçlara sahip bir veri serisine sahip olduğumuzu düşünüyoruz.

FVL ile ilişkili COVID-19 vakalarının incelendiği, yaş ortalamasının 59 olduğu ve %44,9'unu kadın hastaların oluşturduğu bir başka çalışmada ise FVL (rs6025; chr1:169519049:T:C,) ve protrombin G20210A (rs1799963;

chr11:46761055:G:A) mutasyonlarına dayanan klasik genetik trombofili modeli uygulanmış ve yapılan modellemede COVID-19 tanısı sonrasında mortalite oranının %38 olduğu tahmin edilmiştir (161).

FVL prevalansı, normal popülasyona kıyasla ilk VTE için genel popülasyonda risk oranı yaklaşık %3-7'dir ve MTHFR mutasyonlarının varlığının hiperkoagülabilitate bozuklukları için birleşik bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (162, 163). Heterozigot A1298C MTHFR mutasyonu olan bir hastada tromboz bildirilmiştir (164). Atoui ve ark., heterozigot FVL, homozigot MTHFR ve aşından sonra güçlü bir inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere tüm bu faktörlerin birlikteliğinin COVID-19'da hastalık seyrini etkilediği ve BT şiddeti ile mortalitede önemli bir kriter olduğunu bildirmiştir (165). Aynı çalışmada heterozigot A1298C MTHFR mutasyonu olan bir bireye uygulanan mRNA tabanlı aşının ikinci dozunda COVID-19 BT bulgularının oluştuğu bildirilmiştir (165).

Retrospektif bir çalışmada, kritik durumdaki 60 COVID-19 hastasında klinik, laboratuvar ve BT bulguları karşılaştırılmıştır. Özellikle, BT bulguları ölen hastaların %100'ünde COVID-19 ile uyumluydu. BT sonucu negatif olan ölen hastaların oranı, BT sonucu COVID-19 ile uyumlu olan ölen hastaların oranından anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (166). Önceki çalışmayı destekleyen ve postmortem COVID ile ilişkili pulmoner tutulumu inceleyen bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle ölen hastaların akciğer dokularının küçük arteriyel damarlarında trombositten zengin fibrin trombüs varlığı, ölüm nedeni olarak değerlendirildi. mortalite, yaygın trombozu göstermiştir (167). Kiraz ve ark.'nın yaptığı çalışmada tromboz öyküsünün PCR pozitifliği ile ters, BT pozitifliği ile doğru orantılı olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada görüntüleme sonuçlarında BT pozitif olan hasta oranı tromboz öyküsü olanlarda %63,64, tromboz öyküsü olmayanlarda %45,31 bulunmuş ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0,017$). Yine aynı çalışmada tromboz öyküsü olan COVID-19 hastalarında tespit edilen FVL mutasyon sıklığı(%23,88), tromboz öyküsü olmayan COVID-19 hastalarına(%10,82) oranla önemli ölçüde yüksek çıkmıştır ($p=0,004$) (131).

Bizim çalışmamızdaki hastaların BT sonuçlarının %80'inin pozitif ve %20'sinin normal olduğunu görmekteyiz. COVID-19 tanısı alan 150 hasta (%100)

olmasına rağmen COVID-19 semptomu göstermeyen 15 hastamız vardı. BT tutulumu, COVID -19 tanısı, semptomlar, ve görüntüleme pnömoni olan hastaların gen poliformizmlerinde tüm poliformizmler arasında benzer sonuçlar vardı. FVL G1691A-GA (%76,5) ve GG (%81) BT görüntüleme akciğer tutulumunun olduğu bu gen poliformizmlerin literatürdeki gibi TE oluşumunu ve pnömoni oluşumunda etkin rol aldığını kanaatindeyiz.

FVL mutasyonlarının pıhtılaşma faktörü üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada GA mutasyonu tüm hastaların %14,3'ünü oluştururken GG wild type %86,3'ünü oluşturmaktadır (168). Pıhtılaşma faktörü V varyantı, ekson 16'da 1601-1691 nükleotid pozisyonunda G'nin (guanin) A'ya (adenin) geçişi olarak tanımlanan tek nokta mutasyondur, protein zincirinde değişikliklere neden olur; arginin yerine glutamin (R506Q) gelerek protein yapısına etki eder (169). Bu patojenik varyant, pıhtılaşma faktörü V'in aktif protein C (APC) tarafından proteolitik inaktivasyona karşı direncine yol açar, bu sonuç olarak tromboza yatkınlık ile ilişkilidir. Trombofili ile ilişkili gen varyantlarının araştırıldığı bir çalışmada FVL G1601-2020A ile TE gelişiminin etkisinin daha az olduğu ve GG wild type genotipine göre daha az risk taşıma olasılığının araştırılması önerilmiştir (168). Covid19 tanılı hastalarda MTHFR A1298C poliformizminin %56 oranında bulunduğu heterozigot paternler %24 ve homozigot wild type GG paternleri %6 oranında olduğu bildirilmiştir (156). Çalışmamızda MTHFR A1298C-AA wild type genotipte BT şiddetinde ağır hastalar 27 (%23,5) ve hafif orta hastalar 54 (%47) kişiyken MTHFR A1298C-AC heterozigot gen poliformizminde ağır sadece 6 (%17,1) hasta vardı. Dağılım istatistiksel olarak anlamsız olsa da MTHFR A1298C-AC heterozigot gen poliformizminde ağır hasta oranının daha az olmasının önemli bir bulgu olduğunu düşünüyoruz.

Faktör V Leiden (FVL) fizyolojik koşullar altında faktör V protrombinin trombine dönüşümünü hızlandıran ve aktive edilmiş protein C tarafından inaktive edilen bir prokoagülan proteindir. FVL, aktifleştirilmiş protein C'ye dirence neden olan ve VTE riskinde artış sağlar (170). Geçmişte DVT ve TE ile ilişkilendirilen bu protein farklı bölgelerde farklı mutasyonlarla tromboz üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (109, 171, 172). Covid-19 sonrasında DVT ve TE ile ilişkili olduğu düşünülen FVL ile ilgili araştırmalar sıklaşmış ve ilişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Çalışmamızda DVT ile ilgili ek bir veri tutmadık ama BT'si şiddetli tutulum gösteren hastalarımız arasında DVT bulgularına rastladık. Bunların hepsi YBÜ yatışlı hastalardı.

Genel popülasyonda, FVL prevalansı %2–7'dir; heterozigot taşıyıcılarda 4-7 kat daha fazla risk vardır (173). Yakın zamanda ülke çapında İsveç merkezli bir kohort çalışmasında, hastaneye ve YBÜ'ye kabul edilen COVID-19 hastalarında TE riski sırasıyla yaklaşık 140 kat (hastane) ve 290 kat(YBÜ) artmıştır (174). Minnier ve ark. venöz tromboembolide hastalığın seyri ile poligenik yatkınlık arasında FVL-GA varyantının COVID-19 ile ilişkili olduğunu bulmuştur (132). Çalışmalarında TE riskinin GA paterninde %41,9 oranında arttığını ve hastane yatış yerinin genellikle YBÜ olduğu (%62) bildirilmiştir. Hastane yatış süresinin ortalama 9 gün olduğu bir çalışmada serviste yatan hastalar %50,9, YBÜ yatışı ise %36,9 olarak bildirilen bir çalışmada FVL ile ilişki incelendiğinde anlamsız olsa da GA paternlerinde YBÜ yatışının (%64,2) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (175). Yapılan bir çalışmada acil serviste COVID-19 tanısı alan hastaların 42'si evde bakım için taburcu edilirken 108 hasta hastanede yatış aldı. Bu hastaların 81'i (%54) servise ve 27'si (%18) YBÜ yatarak tedaviye başlandı. Hastaneye COVID-19 tanısı ile yatış yapan hastalarda, YBÜ'de kullanılan invaziv mekanik ventilasyona bağlanan hastaların %17sinin öldüğü ve serviste entübe edilmeden tedavi gören hastalarda ise mortalitenin daha düşük olduğunu bildirilmiştir (176). Bizim çalışmamızda hastanede ortalama yatış süresi 7,8 gün ile literatüre göre daha düşük bir sürede evde bakım ve izolasyon için taburculuk sağladık. Hastalarımızın 18'i (%12) hayatını kaybetti. Mortalitenin literatüre göre yüksek olmasının hasta grubumuzdaki BT tutulumu şiddetli hastalardan kaynaklandığını ayrıca hastanemizin 3. basamak hastane olması ve komorbid hastalık sayısı fazla olan, genel durumu kötü olan hastaların hastanemize yönlendirilmesiyle alakalı olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca hastane yatış süresinde MTHFR A1298C homozigot AA alellinde yatış süresi 7,6 günle AC aleline göre daha azdı. FVL G1691A ve MTHFR A1298C çift heterozigotta ise 9,2 gün ile daha yüksek yatış süresi mevcuttu. Çalıştığımız gen poliformizmleri ile hastane yatışı arasındaki istatistiksel farklar literatürdeki mortalite ile tutarlıdır (175, 177, 178).

FVL G1691A GA veya GG paternleri ile MTHFR A1298C AA ve AC paternlerinin COVID-19 etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Verilerimize göre bu paternlerin etkisi belirgin şekilde daha yüksekti, ancak yine de COVID-19 şiddetine göre değerlendirilmesi açısından gen poliformizmleri arasında benzer sonuçlar vardı. Hastalarda MTHFR paternleri ile FVL paternleri ile enfektif parametre değerleri anlamsızdı. COVID-19 hastaları ile kontrol grupları karşılaştırmasında enfektif parametrelerin karşılaştırmasını yapamadık. Kontrol grubuna (%87) göre FVL G1691A homozigot GG paterni hasta grubunda %77,3 ile daha azdı heterozigot GA gen poliformizmi ise %22,7 ile vaka grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olmasının FVL ile COVID-19 ilişkisinin literatürdeki yayınları desteklediği kanısındayız. MTHFR A1298C ile vaka/kontrol grubu karşılaştırmasında literatüre göre her iki grupta da AC heterozigot alellerin yüksek olduğu bir vaka serisi yakaladık. Vaka grubunda wild type homozigot AA paterninin daha yüksek olduğu ve kontrol grubunda AC heterozigot alellerin çoğunlukta olduğunu gördük. Bu oranların bulunduğu ve COVID-19 skorları ile karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmaya rastlamadık. MTHFR A1298C ile COVID-19 ilişkisinin literatürdeki gibi güçlü bir yapıda olduğunu düşünüyoruz. AA wild type homozigot MTHFR A1298C gen poliformizminin bulunduğu hastaların COVID-19 riskinin daha fazla olduğunu gördük.

6. SONUÇ

Çalışmadaki asıl amaç; Faktör V Leiden G1691A ve MTHFR A1298C gen polimorfizminin klinik ile ilgisinin araştırılması, bu genlerdeki polimorfizmin viral pnömonili hastalardaki dağılımı, klinik seyrini öngörme ve mortalite üzerine olan etkisini araştırdığımız çalışmanın sonuçları aşağıda verilmiştir:

- 53,4 yaş ortalamasında ve %58 erkek vardı ve yaş olarak yetişkin hastalar ile çalışmamızdaki gen poliformizmleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.
- Tüm gruplarda ve genler arasında SPO2 düzeyi 90 üstü ile istenilen düzeydeydi.
- Görüntülemeye 120 (%80) hasta pnömoni tanısı alırken BT şiddetinde ağır olan hastalar veri setimizde 1/5 oranının biraz üstündeydi.
- CURB-65 skoru ile mortalite uyumlu ve çalışmamızdaki hastalar literatüre göre daha iyi sonuçlar vardı.
- Ortalama yatış süresinde MTHFR A1298C AC poliformizminde daha uzun tedavi gerekti. FVL G1691A ve MTHFR A1298C çift heterozigotta ise 9,2 gün ile en uzun tedavi süresi vardı.
- D-Dimer FVL G1691A ve MTHFR A1298C çift heterozigotta 743,8 ortalama ile çok yüksekti.
- D-Dimer hariç tüm labratuvar bulgularımız literatürle uyumlu ve gen poliformizmleri karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Hastane kabulü, hastede yattığı servis ve mortalitede tüm genetik karşılaştırmalar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.
- Vaka grubunda homozigot AA paterninin daha yüksek olduğu ve kontrol grubunda AC heterozigot alellerin çoğunlukta olduğunu gördük. Bu oranların bulunduğu ve covid-19 skorları ile karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

- MTHFR A1298C ile Covid-19 ilişkisinin literatürdeki gibi güçlü bir yapıda olduğunu düşünüyoruz. AA homozigot MTHFR A1298C gen poliformizminin bulunduğu hastaların covid-19 riskinin daha fazla olduğunu gördük.

7. KAYNAKÇA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls* [internet]. 2022.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot -RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. 2020;5(4):536-44.
4. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı TCS. COVID-19 Bilgilendirme Platformu 2022 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>]. (20 Kasım 2022)
5. Aydemir Y. Viral Pnömoniler, Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. ed. *Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 2019:L151-168.
6. Badulescu OV, Sirbu PD, Filip N, Bordeianu G, Cojocaru E, Budacu CC, et al., editors. Hereditary Thrombophilia in the Era of COVID-19. *Healthcare*; 2022: MDPI.
7. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. 2020;75(11):1009-16.
8. Mansory EM, Srigunapalan S, Lazo-Langner AJTO. Venous thromboembolism in hospitalized critical and noncritical COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. 2021;5(03):e286-e94.
9. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RSJTLM. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. 2020;8(7):681-6.
10. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Sem Hematol* 1992; 29:213-226
11. Lee R. Factor V Leiden: a clinical review. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2001;322(2):88-102.
12. Oztuzcu S, Ergun S, Ulaşlı M, Nacarkahya G, Iğci YZ, Iğci M, et al. Evaluation of Factor V G1691A, prothrombin G20210A, Factor XIII V34L, MTHFR A1298C, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G genotype frequencies of patients subjected to cardiovascular disease (CVD) panel in south-east region of Turkey. 2014;41:3671-6.

13. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll SJC. Homocysteine and MTHFR mutations: relation to thrombosis and coronary artery disease. 2005;111(19):e289-e93.
14. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. 2013;28:621-47.
15. Chango A, Boisson F, Barbe F, Quilliot D, Droesch S, Pfister M, et al. The effect of 677C→ T and 1298A→ C mutations on plasma homocysteine and 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. 2000;83(6):593-6.
16. 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. 2020;191:9-14.
17. Kujovich JLGim. Factor v Leiden thrombophilia. 2011;13(1):1-16.
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet. 2020;395(10223):507-13.
19. Biophysical Society - <https://www.biophysics.org/blog/coronavirus-structure-vaccine-and-therapy-development>. (20 Aralık 2022)
20. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of COVID-19. The Indian journal of medical research. 2020;151(5):401.
21. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):221-36.
22. Han J, Chen L, Duan S-M, Yang Q-X, Yang M, Gao C, et al. Efficient and quick inactivation of SARS coronavirus and other microbes exposed to the surfaces of some metal catalysts. Biomedical and environmental sciences: BES. 2005;18(3):176-80.
23. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---30-november-2022>.(30 Kasım 2022)
24. National Library of Medicine - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#article-52171.s4>.(30 Kasım 2022)

25. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı - <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html>.(30 Kasım 2022)
26. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *International journal of infectious diseases*. 2020;94:44-8.
27. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.
28. Türken M, Köse Ş. Covid-19 bulaş yolları ve önleme. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2020;30:36-42.
29. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(7):1628.
30. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(6):633-4.
31. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(5):2000062.
32. [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(20\)30233-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490620302337%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(20)30233-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490620302337%3Fshowall%3Dtrue).
33. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395(10224):565-74.
34. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(2):159-63.
35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
36. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92. e6.
37. Ogando NS, Dalebout TJ, Zevenhoven-Dobbe JC, Limpens RW, van der Meer Y, Caly L, et al. SARS-coronavirus-2 replication in Vero E6 cells: replication kinetics, rapid adaptation and cytopathology. *The Journal of general virology*. 2020;101(9):925.

38. 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.
39. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology*. 2020;30:4381-9.
40. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-8.
41. Çelik D, Köse Ş. Erişkinlerde COVID-19: klinik bulgular. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2020;30(2):43-8.
42. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*. 2020;46(7):1339-48.
43. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11(7):995-8.
44. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(7):1017-32.
45. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2020;14:1753466620937175.
46. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *bmj*. 2020;369.
47. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020.
48. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(4):664-78.
49. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiological Society of North America*; 2020. p. E113-E4.

50. Rodrigues J, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist-A British society of Thoracic Imaging statement. *Clinical radiology*. 2020;75(5):323-5.
51. Güneyli S, Atceken Z, Doğan H, Altınmakas E, Atasoy KC. Radiological approach to COVID-19 pneumonia with an emphasis on chest CT. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2020;26(4):323.
52. Erturk SM, Durak G, Ayyildiz H, Comert RG, Medetalibeyoglu A, Senkal N, et al. Covid-19: correlation of early chest computed tomography findings with the course of disease. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2020;44(5):633-9.
53. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiological Society of North America*; 2020. p. 16-7.
54. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Ajr Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.
55. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020;296(2):E79-E85.
56. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *European journal of radiology*. 2020;127:109009.
57. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
58. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(4):425-34.
59. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1):e200034.
60. Alpaslan M, ÖZKAÇMAZ S, DADALI Y, Dündar İ. COVID-19 tanılı hastalarımızın bilgisayarlı tomografi sonuçları: tipik ve atipik bulgular. *Ahi Evran Medical Journal*. 2020;4(3):109-16.
61. Cömert SŞ, Kırıl N. COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 2020.
62. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46-E54.

63. AKÇAY MŞ, Özlü T, Yılmaz A. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(9):604-10.
64. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *European radiology*. 2020;30:4930-42.
65. Prokop M, Van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19—definition and evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97-E104.
66. Amatya Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *International journal of emergency medicine*. 2018;11(1):1-5.
67. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: a reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography*. 2020;26(4):e297-e302.
68. Batur A, DÜZGÜN SA, Erbil B, AKPINAR E. COVID-19 Pandemisinde Radyolojik Değerlendirme. *Anatolian Journal of Emergency Medicine*. 2021;4(4):153-7.
69. Tekol SD. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 2020.
70. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020;579(7798):270-3.
71. 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.
72. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):747-56.
73. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*. 2020;323(18):1843-4.
74. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *Am Soc Microbiol*; 2020. p. e00722-20.

75. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Jama*. 2020;323(22):2249-51.
76. Türliye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Covid-19 Bilgilendirme Formu - <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavi-12042022pdf.pdf>. (15 Aralık 2022)
77. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 2010;52(1):9.
78. Türk Toraks Derneği
<https://www.toraks.org.tr/site/sf/books/2022/12/7f996a9b650d792ae0096c78c08245664f5e4c2749be689f3470a2c881242b37.pdf>. (20 Aralık 2022)
79. KAYTA SGB, ALKAN S, ŞENER A, DOĞAN E, KARTAL H. COVID-19 HASTALARINDA FAVİPİRAVİR TEDAVİSİNİN MORTALİTEYE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: ERKEN PANDEMİ DENEYİMİ. *Eskisehir Medical Journal*. 2023;4(1):1-5.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(3):155-66.
85. Choy K-T, Wong AY-L, 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.
86. 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.
87. Sağlık Bakanlığı TSJE. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. 2020.

88. 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.
89. 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.
90. Mustafa U, EŞKUT B. Covid 19 enfeksiyon tedavisi. *Medical Research Reports*. 2020;3(Özel Sayı):17-31.
91. 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.
92. Covid-19 treatment Guidelines - <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.(15 Şubat 2023)
93. Halacli B, Topeli A. Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Crit Intensive Care*. 2020;11(Suppl 1):36-40.
94. 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.
95. 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.
96. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmac-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80:1267-92.
97. 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.
98. Akpınar SJNKTD. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) İle İlişkili Koagülopati. 2020.
99. Covid Protocols - <https://covidprotocols.org/en/chapters/treatments/#prophylactic-dosing-8qpojiljj6p8>.(26 Şubat 2023)
100. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi - <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>.(30 Şubat2023)
101. Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA. Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. *Annals of vascular surgery*. 1993;7(2):200-7.

102. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. Current opinion in hematology. 2004;11(4):272-7.
103. Szántó T, Joutsu-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R, editors. New insights into von Willebrand disease and platelet function. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2012: Thieme Medical Publishers.
104. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA, Weiskopf RB. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2004;100(3):722-30.
105. Dahlbäck B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg506 to Gin mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. Thrombosis and haemostasis. 1995;74(07):139-48.
106. Chrobák L, Dulicek P. Resistance to activated protein C as pathogenic factor of venous thromboembolism. Acta Medica (Hradec Králové). 1996;39(2):55-62.
107. Nicolaes GA, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FVLeiden) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. Hematology/Oncology Clinics. 2003;17(1):37-61.
108. Kalafatis M, Mann KG. Factor VLeiden and thrombophilia. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1997;17(4):620-7.
109. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994;369(6475):64-7.
110. Legnani C, Palareti G, Biagi R, Coccheri S, Bernardi F, Rosendaal F, et al. Activated protein C resistance: a comparison between two clotting assays and their relationship to the presence of the factor V Leiden mutation. British journal of haematology. 1996;93(3):694-9.
111. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet (London, England). 1995;346(8983):1133-4.
112. Schwahn B, Rozen R. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. American journal of pharmacogenomics. 2001;1:189-201.
113. Robien K, Ulrich CM. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. American journal of epidemiology. 2003;157(7):571-82.
114. İzmirlı M, Aldemir Ö, Gögebakan B, Alptekin D. The studies about diseases concerning with contemplated MTHFR 677 C> T polymorphism. Dicle Tıp Dergisi. 2014;41(1):244-56.

115. Izmirli M. A literature review of MTHFR (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk. *Molecular biology reports*. 2013;40:625-37.
116. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *Jama*. 1995;274(13):1049-57.
117. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clinical chemistry*. 1993;39(9):1764-79.
118. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*. 1998;9:652-6.
119. Goyette P, Rozen R. The thermolabile variant 677C→ T can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylenetetrahydrofolate reductase. *Human mutation*. 2000;16(2):132-8.
120. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi EJEhj. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? 2020;41(19):1858-.
121. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stergiou GS, Syrigos KJBjoh. Heterogeneity in reporting venous thromboembolic phenotypes in COVID-19: methodological issues and clinical implications. 2020;190(4):529-32.
122. Kyriakoulis KG, Kokkinidis DG, Kyprianou IA, Papanastasiou CA, Archontakis-Barakakis P, Doundoulakis I, et al. Venous thromboembolism in the era of COVID-19. 2021;36(2):91-9.
123. Joly BS, Siguret V, Veyradier AJIcm. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. 2020;46(8):1603-6.
124. 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.
125. Gerber GF, Chaturvedi SJH. How to recognize and manage COVID-19-associated coagulopathy. 2021;2021(1):614-20.
126. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. 2020;134:1275-84.
127. Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay EJC, Thrombosis/Hemostasis A. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. 2007;13(2):166-71.

128. Raptopoulou A, Michou V, Mourtzi N, Papageorgiou EG, Voyiatzaki C, Tsilivakos V, et al. Large-scale screening for factor V Leiden (G1691A), prothrombin (G20210A), and MTHFR (C677T) mutations in Greek population. 2022;5(4):e457.
129. Eroglu A, Sertkaya D, Akar NJC, Thrombosis/Hemostasis A. The role of factor V Leiden in adult patients with venous thromboembolism: a meta-analysis of published studies from Turkey. 2012;18(1):40-4.
130. Xie J, Prats-Uribe A, Feng Q, Wang Y, Gill D, Paredes R, et al. Clinical and genetic risk factors for acute incident venous thromboembolism in ambulatory patients with COVID-19. 2022;182(10):1063-70.
131. Kiraz A, Sezer O, Alemdar A, Canbek S, Duman N, Bisgin A, et al. Contribution of genotypes in Prothrombin and Factor V Leiden to COVID-19 and disease severity in patients at high risk for hereditary thrombophilia. 2023;95(2):e28457.
132. Minnier J, Huffman JE, Gao L, Joseph J, Wan ES, Wu W-C, et al. Polygenic predisposition to venous thromboembolism is associated with increased COVID-19 positive testing rates. 2022:2022.01.29.22270094.
133. Annie F, Bates MC, Nanjundappa A, Bhatt DL, Alkhouli MJAJoC. Prevalence and outcomes of acute ischemic stroke among patients \leq 50 years of age with laboratory confirmed COVID-19 infection. 2020;130:169-70.
134. Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, Xu H, Rutan C, Alger HM, et al. Acute ischemic stroke in patients with COVID-19: an analysis from Get With the Guidelines–Stroke. 2021;52(5):1826-9.
135. de Havenon A, Ney JP, Callaghan B, Delic A, Hohmann S, Shippey E, et al. Impact of COVID-19 on outcomes in ischemic stroke patients in the United States. 2021;30(2):105535.
136. 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. 2022;10(4):27-37.
137. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary BJE. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. 2020;29:100639.
138. Sezer O, Gunal O, Aci R, Keskin ABBJoB, Sciences AB. Possible effect of genetic background in thrombophilia genes on clinical severity of patients with coronavirus disease-2019: A prospective cohort study. 2022;3(03):183-99.
139. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, Liang H-r, Chen Z-s, Li Y-m, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. 2020;55(5).

140. Lwin H, Yokoyama T, Yoshiike N, Saito K, Yamamoto A, Date C, et al. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T MTHFR) is not a confounding factor of the relationship between serum uric acid level and the prevalence of hypertension in Japanese men. 2006;70(1):83-7.
141. Gurbuz RH, Atilla P, Orgul G, Tanacan A, Dolgun A, Cakar AN, et al. Impaired placentation and early pregnancy loss in patients with MTHFR polymorphisms and type-1 diabetes mellitus. 2019;38(5):376-86.
142. Pekel NB, Turgut N, Altıay G, Demir M, Turgut B, Erbaş H, et al. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi. 2018;14(1).
143. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Archives of Medical Research. 2020;51(7):700-9.
144. Li Lq, Huang T, Wang Yq, Wang Zp, Liang Y, Huang Tb, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. 2020;92(6):577-83.
145. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. 2020;9(6):1733.
146. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. 2020;92(7):791-6.
147. Chen L, Liu H, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. 2020;43:E005-E.
148. Henry BMJTLRM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. 2020;8(4):e24.
149. Velavan TP, Meyer CGJIJoID. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. 2020;95:304-7.
150. Zhang C, Shi L, Wang F-SJTIG, hepatology. Liver injury in COVID-19: management and challenges. 2020;5(5):428-30.
151. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song JJIcm. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. 2020;46(5):846-8.
152. Tang N, Li D, Wang X, Sun ZJJot, haemostasis. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. 2020;18(4):844-7.

153. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020;46(5):854-87.
154. Lippi G, Plebani MJ. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. 2020;58(7):1131-4.
155. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. 2020;13(11):1265-75.
156. 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.
157. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. 2020;71(15):769-77.
158. Satici C, Demirkol MA, Altunok ES, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. 2020;98:84-9.
159. Pondaven-Letourmy S, Alvin F, Boumghit Y, Simon F. How to perform a nasopharyngeal swab in adults and children in the COVID-19 era. 2020;137(4):325-7.
160. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. 2020;180(7):934-43.
161. Soria JM, Mojal S, Martinez-Perez A, Acosta FR, López S, Miqueleiz S, et al. A validated clinical-genetic score for assessing the risk of thrombosis in patients with COVID-19 receiving thromboprophylaxis. 2022;107(9):2244-8.
162. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg AJ. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? 2008;143(3):321-35.
163. Bansal P. Factor V Leiden and MTHFR mutations as a combined risk factor for hypercoagulability in referred Patients population from Western India. 2014;7(1):1-.
164. Ghumman GM, Ishtiaq R, Avasthi DJ. Portal vein thrombosis in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and normal homocysteine levels. 2021;13(9).
165. Atoui A, Jarrah K, Al Mahmasani L, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after COVID-19 mRNA vaccination. *Annals of Hematology*. 2022;101(5):1111-3.

166. Zhang N, Xu X, Zhou L-Y, Chen G, Li Y, Yin H, et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. 2020;30:6151-60.
167. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. 2020;20(10):1135-40.
168. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Krętowski AJ, Posmyk RJBMG. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. 2020;21(1):1-5.
169. George MGJS. Risk factors for ischemic stroke in younger adults: a focused update. 2020;51(3):729-35.
170. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. 2016;41:154-64.
171. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FRJJ. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. 2005;293(19):2352-61.
172. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JWJAoim. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. 2006;166(7):729-36.
173. Mannucci PM, Franchini MJT, haemostasis. Classic thrombophilic gene variants. 2015;114(11):885-9.
174. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. 2022;377.
175. Appenzeller F, Schmehl J, Gawaz M, Müller IJH. Extensive thromboembolism in a young male with asymptomatic COVID-19 infection and heterozygous factor V Leiden mutation. 2021;41(05):400-2.
176. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. 2020;382(24):2372-4.
177. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HBJE. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. 2021;71:3-8.
178. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJJAjoic. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. 2021;49(2):238-46.