



Kalıtsal Trombofili ve COVID-19 İlişkisinin Retrospektif Olarak Araştırılması: Tek Merkez Deneyimi

Retrospective Investigation of the Relationship between Hereditary Thrombophilia and COVID-19: A Single Center Experience

Neslihan DÜZKALE¹, Maşide ARI², Alparslan MERDİN³, Canan EMİROĞLU⁴,
Hacer Berna Afacan ÖZTÜRK⁵, Serap YÖRÜBULUT⁶, Emine Bahar KURT⁷, Serap DURU⁷

¹Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Isparta, Türkiye

⁴Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁶Kırıkkale Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, İstatistik Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

⁷Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

*Corresponding author: neslihanduzkale@gmail.com

ÖZ

Amaç: COVID-19, SARS-CoV-2'un neden olduğu, tüm sistemleri etkileyen ve en önemli etkisini trombofili yoluyla göstermekte olan yıkıcı bir pandemi durumudur. Bu çalışmada kalıtsal trombofili yatkınlığı genleri incelenen hastalarda genotip ile COVID-19 fenotipi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntemler: Çalışmanın örneklemi, 2017-2021 yılları arasında, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü'nde kalıtsal trombofili yatkınlık genleri analiz edilmiş olan hastalardan seçilmiştir. Genetik analizi gerçekleştirilmiş ve COVID-19 teşhis edilen 66 hastanın genotip-fenotip ilişkisi araştırılmıştır. Bulgular: Hastalardan 2'sinde heterozigot *protrombin (FII)-G20210A*, 11'inde heterozigot *Faktör V Leiden (FVL)-G1691A*, 15'inde *plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI) 4G/4G*, 30'unda *PAI 4G/5G*, 2'sinde homozigot *F13*, 15'inde heterozigot *F13*, 23'ünde heterozigot *Methylen tetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) C677T* (bunların 10'u birleşik heterozigot), 10'u homozigot *MTHFR C677T*, 24'ünde heterozigot *MTHFR A1298C* (bunların 10'u birleşik heterozigot), 10'u homozigot *MTHFR A1298C* genomik değişimleri saptanmıştır. *FVL* heterozigotluk durumu ile tanı anında takipne ve hipotansiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aktif sigara içen veya geçmişte sigara içmiş olan vakaların hiç sigara içmeyenlere kıyasla önemli lenfopenisi olduğu görülmüştür. Ayrıca aktif sigara kullanıcılarında, sigara kullanmayanlara göre troponin düzeyleri de daha yüksek olarak saptanmıştır. Sonuç: COVID-19 olgularında, kalıtsal trombofili genlerinin araştırılması farklı klinik bulguların açıklanmasında yardımcı olabilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, COVID-19 tanısı alan hastalarda, hastalığın klinik bulgularının, *FVL* heterozigotluk durumu ve sigara kullanımından önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-Cov-2, Kalıtsal trombofili, Genetik test, Sigara kullanımı

ABSTRACT

Objective: COVID-19 is a devastating pandemic caused by SARS-CoV-2, affecting all systems and showing its most important effect through thrombophilia. This study aimed to investigate the relationship between genotype and COVID-19 phenotype in patients whose hereditary thrombophilia susceptibility genes were examined. Material and Methods: The sample of the study was selected from patients whose hereditary thrombophilia susceptibility genes were analyzed at the Medical Genetics Department of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, between 2017 and 2021. The genotype-phenotype relationship was investigated in 66 patients whose genetic analysis was performed and diagnosed with COVID-19. Results: Heterozygous *prothrombin (FII)-G20210A* in 2 patients, heterozygous *Factor V Leiden (FVL)-G1691A* in 11 patients, *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI) 4G/4G* in 15 patients, *PAI 4G/5G* in 30 patients, 2 were homozygous *F13*, 15 were heterozygous *F13*, 23 were heterozygous *Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T* (10 of them compound heterozygous), 10 were homozygous *MTHFR C677T*, 24 were heterozygous *MTHFR A1298C* (10 of them combined heterozygous), 10 of which were homozygous *MTHFR A1298C* genomic alterations were detected. A significant relationship was detected between *FVL* heterozygosity status and tachypnea and hypotension at diagnosis. Cases who were active smokers or had smoked in the past had significant lymphopenia compared to never-smokers. Additionally, troponin levels were found to be higher in active smokers compared to non-smokers. Conclusion: In COVID-19 cases, investigating hereditary thrombophilia genes may help explain clinical findings. Data from this study have shown that in patients diagnosed with COVID-19, the clinical presentation of the disease is significantly affected by the state of *FVL* heterozygosity and smoking.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Hereditary thrombophilia, Genetic testing, smoking

GİRİŞ

İlk olarak Aralık 2019'da Wuhan'da gözlenen COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) yol açtığı pandemiye neden olmuş bir hastalıktır (1). Bu virüsle enfekte hastalarda; asemptomatik hastalık, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, ölümlerle sonuçlanabilecek solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği gibi geniş spektrumda klinik bulgular gözlenebilmektedir. COVID-19 hastalarında tipik olarak görülen ve sık rastlanan semptomlar ateş, öksürük ve nefes darlığı iken daha az görülen semptomlar burun akıntısı, boğaz ağrısı, miyalji/yorgunluk, baş ağrısı ve ishal olarak bildirilmiştir (1,2). Yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni ve CRP yüksekliği bulunurken, özellikle koagülopati ile komplike olan vakalarda yüksek D-dimer, trombositopeni, uzamış PT, yüksek fibrinojen, yüksek laktat dehidrogenaz ve yüksek ferritin bulunur (3-8). Yüksek risk altındaki asemptomatik bireylerde gözlenen en yaygın akciğer BT anormallikleri; sıklıkla iki taraflı ve periferik dağılıma sahip olup, alt lobları içermektedir. Literatürde; göğüs BT ile COVID-19 ilişkisinin araştırıldığı ve 13 bağımsız çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı bir meta-analizin sonuçlarına göre, hastalarda buzlu cam opaklaşması yaklaşık %83, karışık konsolidasyonla birlikte buzlu cam opaklaşması ise yaklaşık %58 olarak bildirilmiş olup, interlobüler septal kalınlaşma, komşu plevra kalınlaşması ve hava bronkogramı insidansları da yüksek olarak tespit edilmiştir (9). COVID-19 hastalığı, aşırı inflamatuvar yanıt, düzensiz hemostaz ve yüksek trombotik risk ile ilişkilidir (6,7). Tüm sistemleri etkileyebilen COVID-19, en önemli etkisini trombofili yoluyla göstermektedir. Trombofili, tromboz (kan damarlarında trombüs oluşumu) riskini artıran bir pıhtılaşma anormalligidir ve genellikle pıhtılaşma kademesinde veya antikoagülasyon/fibrinolitik sistemde meydana gelen dengesizliği yansıtır (10,11). Trombofili kalıtsal ve edinsel olarak görülebilir. Kalıtsal trombofili, doğal antikoagülanların (antitrombin, protein C ve protein S) eksikliği, homosistein değerlerinin artması ve fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Edinsel trombofili ise, otoimmün bozukluklar (antifosfolipid sendromu), travma veya malignite gibi ikincil hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Trombofiliye neden olan faktörler, çoğunlukla hem kalıtsal hem de edinsel nedenlerin bir arada bulunması şeklinde görülür ve klinik tablonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Kalıtsal trombofilinin başlıca nedenleri; *protrombin (FII)-G20210A* ve *Faktör V Leiden-G1691A* olarak bildirilmiştir (12). Literatür araştırmasında, COVID-19 hastalarında trombofili ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12-15). Bu çalışmada, trombofiliye yatkınlık oluşturan genler ile COVID-19 hastalığının klinik bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Dünya Tabipler Birliği ve Helsinki Bildirgesi'nde bildirilen etik sorumluluklar dikkate alınarak gerçekleştirilmiş olup Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Belge No: 2021-112/12). Çalışmaya, daha önce kalıtsal trombofili yatkınlık genleri analiz edilmiş ve COVID-19 tanısı almış 66 hasta dahil edildi. Araştırma ile ilgili bilgilendirilen ve bilgilerinin kullanılmasına izin veren hastalara ait klinik bilgiler, muayene ve izlem dosyalarından elde edilmiştir. Daha önceden gerçekleştirilmiş olan moleküler çalışmada, hastalardan 2 ml periferik venöz kan örnekleri Etilen Diamin Tetra Asetikası'tli (EDTA) tüplere alınmış ve genomik materyalin izole edilmesinde, otomatik DNA izolasyon sistemi olan QIAcube® (Qiagen Inc. Mississauga, Kanada) kullanılmıştır. Bir spektrofotometrik ölçüm cihazı olan ND-1000 (Nano-Drop Technologies, Wilmington, DE, ABD) ile, elde edilen DNA'nın konsantrasyon ve kalitesinin değerlendirilmesi sağlanmış olup, uygun saflık/konsantrasyonu (OD260/OD280, 1.8-2.0) olan genomik materyaller çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen DNA materyaline hereditör trombofili yatkınlık gen bölgelerine spesifik olan primer proplar (çalışılacak bölgeye özel dizayn edilen küçük DNA parçaları) kullanılmıştır. Araştırılan gen bölgeleri; *Faktör V Leiden-G1691A (FVL)*, *Faktör II-G20210A*, *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *PAI-1-4G/5G*, *Faktör XIII-V34L* olarak sıralanmıştır. "Thrombophilia Multiplex Real Time PCR Kit" kullanılarak Real-Time PCR tekniği ile yapılan genetik analiz, "Rotor-Gene Q" cihazında gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, moleküler analiz gerçekleştirilmiş olan hastalardaki, herediter trombofili yatkınlık gen bölgeleri değişimleri ile hastaların demografik bulguları (cinsiyet, yaş, kronik hastalık, sigara içimi), COVID-19 tanısı konulan hastaların başvuru sırasındaki klinik (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, halsizlik, yorgunluk, myalji, gastro intestinal semptomlar, anosmi, takipne, taşikardi, hipotansiyon) ve laboratuvar bulguları (hipoksemi, lökosit, lenfosit, trombosit, hemoglobin, ALT/AST, üre, kreatinin, albümin, Ca, total bilirubin, LDH, CRP, Prokalsitonin, troponin, ferritin, D-Dimer, fibrinojen ve laktat düzeyleri) arasındaki ilişki incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, SPSS 25.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) versiyon programına girilerek analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kalitatif veriler, oranlar ve ortanca değer ile; kantitatif veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ile ifade edildi. Dağılımları arasındaki farklılıklar Ki-kare analizi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılanların 44'ü (%66,7) kadın, 22'si (%33,3) erkek cinsiyette olup, yaş ortalaması 41,74 olarak tespit edilmiştir. Olguların 26'sında (%39,4) tanı konulmuş bir hastalık yokken, kalan 40 (%60,6) olguda komorbidite (hipertansiyon, KOAH, geçirilmiş pulmoner tromboemboli öyküsü, kardiyovasküler hastalık gibi) rapor edildi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların Tanı Anında Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Klinik Bulgular		Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Komorbidite (hipertansiyon, KOAH, geçirilmiş pulmoner tromboemboli öyküsü, kardiyovasküler hastalık)	Var	40	60,6
	Yok	26	39,4
Sigara kullanım öyküsü	Hiç kullanmamış	42	63,6
	Sigarayı bırakmış	10	15,2
	Aktif kullanıcı	14	21,2
Yüksek Ateş		27	40,9
Öksürük		31	47
Solunum sıkıntısı		18	27,3
Halsizlik		60	90,9
Myalji		65	98,5
Anosmi		15	22,7
GIS semptomları		20	30,3
Takipne		15	22,7
Hipotansiyon		7	10,6
Taşikardi		3	4,5
Hipoksemi		4	6,1
Sedimentasyon yüksekliği		66	100
Lökosit sayısı	Normal	35	53
	Düşük	2	3
	Yüksek	29	43,9
Fibrinojen	Normal	50	75,8
	Düşük	10	15,2
	Yüksek	6	9,1
Prokalsitonin	Normal	4	6,1
	Düşük risk	16	24,2
	Orta risk	46	69,7
Nötropeni	Yok	64	97
	Var	2	3
Lenfopeni	Yok	26	39,4
	Var	40	60,6
Trombosit sayısı	Normal	66	100

Hemoglobin	Normal	51	77,3
	Düşük	15	22,7
ALT	Normal	48	72,7
	Yüksek	18	27,3
AST	Normal	50	75,8
	Yüksek	16	24,2
Üre	Normal	51	77,3
	Yüksek	15	22,7
Kreatinin	Normal	34	51,5
	Yüksek	32	48,5
Albümin	Normal	40	60,6
	Yüksek	26	39,4
Total Bilirubin	Normal	65	98,5
	Yüksek	1	1,5
LDH	Normal	47	71,2
	Yüksek	19	28,8
CRP	Normal	13	19,7
	Yüksek	53	80,3
Troponin	Normal	60	90,9
	Yüksek	6	9,1
PO2	Normal	46	69,7
	Yüksek	20	30,3
CK-MB	Normal	62	93,9
	Yüksek	4	6,1
Ferritin	Normal	62	93,9
	Yüksek	4	6,1
D-Dimer	Normal	46	69,7
	Yüksek	20	30,3
Laktat	Normal	54	81,8
	Yüksek	12	18,2
Pnömoni	Var	40	60,6
	Yok	26	39,4

Bu komorbiditeler, kadın hastaların 24'ünde (%54,5) ve erkek hastaların 16'sında (%72,7) tespit edildi. Yapılan istatistiksel analiz (Ki-Kare Test) sonucunda, zigosite durumuna bakılmaksızın trombofili ilişkili genotip ile komorbidite arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Komorbidite ve Trombofili İlişkili Genlerin İlişkilerinin Analiz Sonuçları

Genotip	Zigosite	Komorbidite (Var)	Komorbidite (Yok)	P değeri
<i>Faktör II-G20210A</i>	Heterozigot	1	1	0,097
	Homozigot	0	0	
	Normal	39	25	
<i>Faktör V Leiden-G1691A</i>	Heterozigot	8	3	0,812
	Homozigot	0	0	
	Normal	32	23	
<i>PAI-1</i>	Heterozigot	20	10	1,697
	Homozigot	7	8	
	Normal	13	8	
<i>Faktör XIII-V34L</i>	Heterozigot	10	5	1,777
	Homozigot	2	0	
	Normal	28	21	
<i>MTHFRC677T</i>	Heterozigot	15	8	0,333
	Homozigot	6	4	
	Normal	19	14	
<i>MTHFRA1298C</i>	Heterozigot	13	11	1,777
	Homozigot	5	5	
	Normal	22	10	

Çalışmaya dahil edilen hastaların moleküler genetik analiz sonuçları Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Hastaların Moleküler Genetik Analiz Sonuçları

Genotip	Zigosite	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
<i>Faktör II-G20210A</i>	Heterozigot	2	3
<i>Faktör V Leiden-G1691A</i>	Heterozigot	11	16,7
<i>PAI-1-4G/4G</i>	Homozigot	15	22,7
<i>PAI-1-4G/5G</i>	Heterozigot	30	45,5
<i>PAI-1-5G/5G</i>	Homozigot	21	31,8
<i>Faktör XIII-V34L</i>	Homozigot	2	3
<i>Faktör XIII-V34L</i>	Heterozigot	15	22,7
<i>MTHFRC677T</i>	Heterozigot	23 (10’u birleşik heterozigot olgu)	34,8
<i>MTHFRC677T</i>	Homozigot	10	15,2
<i>MTHFRA1298C</i>	Heterozigot	24 (10’u birleşik heterozigot olgu)	36,4
<i>MTHFRA1298C</i>	Homozigot	10	15,2

FVL heterozigot hastalar ve normal genotipte olanlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, yüksek ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, halsizlik, myalji, GIS semptomları, anosmi, taşikardi, hipoksemi, tanı anı lökosit, hemoglobin, ALT, AST, üre, kreatinin, albümin, total bilirubin, LDH, CRP, troponin, prokalsitonin, CK-MB, D-Dimer, fibrinojen, laktat, PO2 düzeyleri, pnömoni gelişimi, nötropeni ve lenfopeni varlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

FVL normal genotipte olan 55 hastadan yalnızca 10'unda (%18,2) tanı anında takipne varken, FVL heterozigot durumdaki 11 hastadan 5'inde (%45,5) tanı anında takipne vardı. FVL normal genotipte olan 55 hastanın 4'ünde (%7,3) tanı anında hipotansiyon teşhis edildi ve FVL heterozigot olan 11 hastanın 3'ünde (%27,3) tanı anında hipotansiyon gözlemlendi. FVL heterozigotluk durumu ile hem tanı anında takipne hem de tanı anında hipotansiyon arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,049$).

Normal genotipte olan hastalar ve *Faktör XIII-V34L*, *PAI 4G/5G* ve *MTHFR 677/1298* heterozigot/homozigot hastalar arasında bu sayılan parametrelerin tamamında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu çalışmada yalnızca 2 hastada heterozigot *Faktör II-G20210A* genotipi saptandığı için istatistiksel bir analiz gerçekleştirilebilmesi mümkün olmadı.

Çalışmaya katılan olguların 42'si (%63,6) yaşamları boyunca hiç sigara içmemişti ve 14'ü (%21,2) 10 yıl ve daha uzun zamandır sigara kullananlardı. Kalan 10 (%15,2) olgu ise 5 yıl ve daha uzun zamandır sigarayı bırakmış olan hastalardı (Tablo 1). Sigarayı halen içiyor olan ve geçmişte içmiş olan hastalarda, sigara hiç içmemiş olanlarla kıyaslandığında, anlamlı düzeyde lenfopeni tespit edildi ($p=0,02$). Sigara içmek ve tanı anı troponin yüksekliği arasında da anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,015$). Halen sigara içen hastaların, sigarayı hiç içmemiş veya geçmişte bırakmış olanlara göre troponin düzeyleri daha yüksek bulundu ($p=0,004$).

Sigara değişkeni ile yüksek ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, halsizlik, myalji, GIS semptomları, anosmi, takipne, hipotansiyon, taşikardi, hipoksemi, lökosit düzeyleri, trombosit düzeyleri, nötropeni varlığı, hemoglobin düzeyleri, ALT, AST, üre, kreatinin, albümin, total bilirubin, LDH, CRP, prokalsitonin, CK-MB, D-Dimer, fibrinojen, laktat, PO2 düzeyleri, pnömoni gelişimi, nötropeni ve lenfopeni parametreleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürdeki çok sayıda çalışmada, trombozun COVID-19 hastalarında meydana gelebilecek en ciddi komplikasyonlardan biri olduğu ve bu hastalarda trombotik komplikasyon görülme sıklığının %80 oranına yaklaştığı raporlanmıştır (16,17).

Özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş olan COVID-19 hastalarında, hiperkoagülasyon durumunun varlığını araştıran çok sayıda araştırma, olguların tromboz insidanslarının %30-80 arasında değiştiğini bildirmiştir. COVID-19 tanısı konulmuş ve yoğun bakımda izlenen bu hastalarda mikrovasküler emboli ve pıhtılaşma bozuklukları nedeniyle klinik tablonun kötüleştiği, koagülopati gelişenlerde ise mortalitenin daha yüksek sıklıkta gözlemlendiği rapor edilmiştir (17-20).

COVID-19 tanılı fakat yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda tromboz insidanslarının %9-15 arasında olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde tedavi alan hastalarda tromboz riskinin daha yüksek görülmesinin nedeni, enfeksiyonun daha şiddetli olması nedeniyle bu hastalarda görülen pro-inflamatuvar ve anti-fibrinolitik durumun artması olabileceği düşünülmüştür (20,21).

Literatürde bildirilen çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölen 54 hastada, şiddetli lenfopeninin yanı sıra D-dimer, kardiyak troponin, ferritin, laktat dehidrogenaz ve IL-6 düzeylerinin yüksek olması da bu görüşü desteklemiştir (22).

COVID-19 hastalarının otopsi bulgularının incelendiği bir çalışmada, 4 hastada ölüm nedeninin masif pulmoner emboli olduğu ve tüm hastaların yarısından fazlasında da tanı konulmamış derin ven trombozu (DVT) olduğu bildirilmiştir (23).

DVT, pulmoner emboli ve serebrovasküler komplikasyonlar gibi tromboembolik komplikasyonlar, çoklu organ yetmezliği ve artan mortalite ile ilişkilidir. Bu bağlamda pıhtılaşma aktivasyonu ve trombositopeni, COVID-19'de prognostik belirteçler olarak ortaya çıkmıştır (16).

Bizim çalışmamızda araştırmış olduğumuz 66 olgunun 40'ında (%60,6) komorbidite rapor edildi. Moleküler analiz sonuçlarına göre, 11 hastada (%16,7) heterozigot *FVL* genotipi saptandı ve bu heterozigotlar ile normal genotipte olan hastalar karşılaştırıldığında, tanı anında tespit edilen takipne ve hipotansiyon arasında anlamlı bir ilişki vardı. Sağlıklı Türk toplumunda *FVL* sıklığı %7,9'dur (%3,5-15) (24). Birçok çalışmada Türkiye'nin farklı yerlerinden venöz tromboemboli (VTE) geçirmiş Türklerde *FVL* prevalansı rapor edilmiştir. Türk toplumunda *FVL* ile ilişkili VTE riskini tahmin etmek için gerçekleştirilen ve 1202 VTE tanılı hasta ile 1283 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, *FVL* görülme oranı VTE'li hastalarda (%22,8) kontrollere (%7,6) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (25). Literatürden başka bir çalışmada, *FVL* heterozigotluk durumunun, VTE riskini 5 ila 10 kat artırdığı ve *FVL* homozigotluk durumunun ise, bu riski normal popülasyona göre 80 ila 100 kat artırdığı gösterilmiştir (26). Literatürde yayımlanan birçok çalışmada, COVID-19 trombozu ve kalıtsal trombofili faktörleri arasında anlamlı ilişki olduğu da kanıtlanmıştır (27,28). Yakın zamanda, ülkemizde gerçekleşen, 9508 olgunun dahil edildiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada, *FVL* ve *FII* mutasyonları ile COVID-19 hastalığının klinik bulguları arasındaki ilişki araştırılmış ve COVID-19 tanılı hasta grubunda tespit edilen tromboz sıklığının, COVID-19 olmayan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. COVID-19 ile enfekte olan ve özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören kritik derecede ağır hastalarda trombozun arttığı görülmüştür. Aynı araştırmada; COVID-19 grubunda *FII* prevalansı daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı, *FVL* prevalansı ise daha düşük bulunmuştur. Tromboz öyküsü olan COVID-19 hastalarında tespit edilen *FVL* mutasyonunun sıklığı, tromboz öyküsü olmayan COVID-19 hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalarında ayrıca, COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda hem tromboz öyküsü varlığı hem de *FVL* mutasyonunun sıklığı daha yüksek bulunmuş fakat tromboz öyküsü ve *FII* mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (13).

Bizim çalışmamızda, sigarayı halen kullanan hastalarda, sigarayı hiç içmemiş veya geçmişte bırakmış olanlara göre troponin düzeyleri daha yüksek tespit edildi ($p=0,004$). Yakın zamanda Türkiye'den gerçekleşen bir çalışmada, bizim çalışmamızın aksine troponin düzeyleri ve sigara kullanımı arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (29).

Yayımlanan bazı çalışmalarda, hem aktif sigara kullananlardan hem de geçmişte sigara içip bırakmış olan olgulardan elde edilen akciğer doku örneklerinde, nikotinik asetilkolin reseptörünün α -7 alt tipinin aracılık ettiği bir "ACE-2 ekspresyon yukarı doğru düzenlenmesi (up-regulasyon)" varlığı tespit edilmiştir (30-34). Literatürde diğer bir in vitro deneyin sonuçları, sigara içme öyküsü ile artan ACE-2 ekspresyonu arasında doza bağımlı bir korelasyon olduğunu doğrulamaktadır. Bu nedenle sigara içenlerin, artan ACE-2 ekspresyonu sonucunda daha yüksek SARS-CoV-2 yüklerine maruz kalması olasıdır ve bu durum, COVID-19'da sigara içmeye bağlı artan ciddi hastalık ve ölüm riski için mekanik bir açıklama sağlayabilir (35). Bu hipotez; bizim çalışmamızda, halen aktif sigara içen ve daha önceden sigara kullanmış olan 24 hastada, daha önce hiç sigara içmemiş olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde lenfopeni saptanmış olmasını açıklayabilir. Çünkü hücre yüzeyinde ACE-2 reseptörü bulunan lenfositlerin, bu reseptörlere oldukça güçlü bir şekilde tutunmak yoluyla giriş kapısı olarak kullanan ve yaşam döngüsünü başlatan SARS-CoV-2'nin hedefi olması olması ve hasar alması beklenmektedir (1). Çalışmamızda tespit edilen, COVID-19 hastalarında sigara içimi ve lenfopeni ilişkisinin tam anlamıyla açıklanabilmesinde, lenfopeniye yol açan potansiyel mekanizmaların ele alındığı daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen en önemli sonuç, sigarayı halen kullanan hastalarda, sigarayı hiç içmemiş veya geçmişte bırakmış olanlara göre troponin düzeyleri daha yüksek tespit edilmiş olmasıdır ($p=0,004$).

Araştırmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İncelenen hasta sayısının az olması araştırmanın şüphesiz en önemli sınırlamasıdır. Bunun dışında retrospektif olarak ve tek merkezli gerçekleşmesi de diğer sınırlamalardandır ve bu nedenle sonuçlar önyargılı olabilir. Örneklem büyüklüğünün geniş olmamasına rağmen, bu çalışmadan elde edilen bulguların, daha çok sayıda hastanın dahil edileceği geniş ölçekli çalışmalar açısından faydalı olacağını düşünüyoruz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Çalışma, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu’nun, 31.05.2021 tarih ve 112/12 sayılı kararı ile onaylanmış olup, Dünya Tabipler Birliği ve Helsinki Bildirgesi’nde bildirilen etik sorumluluklar dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKÇA

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. 2020. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*, 7(6), e438-e440.
- Oğuzlar FÇ, Tomruk Ö. 2021. Covid-19 Management In Emergency Service. *Med J SDU*, (ozelsayi-1), 189-196.
- Alizad G, Ayatollahi AA, Shariati Samani A, Samadizadeh S, Aghcheli B, Rajabi A, et al. 2023. Hematological and Biochemical Laboratory Parameters in COVID-19 Patients: A Retrospective Modeling Study of Severity and Mortality Predictors. *Biomed Res Int*. 18,7753631. doi: 10.1155/2023/7753631. PMID: 38027038; PMCID: PMC10676280.
- Gietl M, Burkert F, Hofer S, Gostner JM, Sonnweber T, Tancevski I, et al. 2024. Laboratory parameters related to disease severity and physical performance after reconvalescence of acute COVID-19 infection. *Sci Rep*. 14(1),10388. doi: 10.1038/s41598-024-57448-6. PMID: 38710760; PMCID: PMC11074335.
- Jeraiby MA. 2024. Analysis of Laboratory Critical Values During COVID-19 Pandemic at Tertiary Hospital in Saudi Arabia. *Int J Gen Med*. 17,367-375. doi: 10.2147/IJGM.S449505. PMID: 38327817; PMCID: PMC10849053.
- Montero S, Maguiña JL, Soto-Becerra P, Failoc-Rojas, Chira-Sosa J, Apolaya-Segura M, et al. 2024. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 mortality among inpatients in a Peruvian referral hospital. *Heliyon*. 10(6):e27251. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27251. PMID: 38500972; PMCID: PMC10945112.
- Mahmood N, Riaz Z, Sattar A, Kiran M. 2023. Hematological findings in COVID-19 and their correlation with severity of Disease. *Pak J Med Sci*. 39(3):795-798. doi: 10.12669/pjms.39.3.6836. PMID: 37250575; PMCID: PMC10214815.
- Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*, 17(6), 701-709.
- Montagnana M, Lippi G, Danese E. 2017. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol*, 1646, 113-135.
- Pamukçu B. 2020. Inflammation and thrombosis in patients with COVID-19: A prothrombotic and inflammatory disease caused by SARS coronavirus-2. *Anatol J Cardiol*, 24(4), 224-234.
- Altinisik J, Ates O, Ulutin T, Cengiz M, Buyru N. 2008. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and protein C mutation frequency in Turkish venous thrombosis patients. *Clin Appl Thromb Hemost*, 14(4), 415-20.
- Kiraz A, Sezer O, Alemdar A, Canbek S, Duman N, Bisgin A, et al. 2023. Contribution of genotypes in Prothrombin and Factor V Leiden to COVID-19 and disease severity in patients at high risk for hereditary thrombophilia. *J Med Virol*, 95(2), e28457.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. 2020. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18(6), 1421-1424.
- Kiraz A, Guzeldag S, Eren E, Goksu M, Bayram A. 2021. Investigation of the relationship between inherited thrombophilia and novel coronavirus pneumonia. *Future Virol*, fvl-2020-0395.
- Losso JN. 2022. The Potential of Dietary Bioactive Compounds against SARS-CoV-2 and COVID-19-Induced Endothelial Dysfunction. *Molecules*, 27(5), 1623.
- Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. 2020. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*, 3(5), e2010478.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 191, 145-147.

19. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. 2020. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*, 296(3), E189-E191.
20. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. 2020. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 46(6), 1089-1098.
21. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. 2020. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18(8), 1995-2002.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062.
23. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. 2020. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, 173(4), 268-277.
24. Özbek N. 2009. Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. *Turk J Haematol*, 26(1), 9-11.
25. Eroglu A, Sertkaya D, Akar N. 2012. The role of Factor V Leiden in adult patients with venous thromboembolism: a meta-analysis of published studies from Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost*, 18(1), 40-4.
26. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. 1995. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*, 85(6), 1504-8.
27. Xie J, Prats-Urbe A, Feng Q, Wang Y, Gill D, Paredes R, et al. 2022. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*, 182(10), 1063-1070.
28. Lillicrap D. 2020. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18(4), 786-787.
29. Çetin Kargin N. 2021. The effect of smoking on COVID-19-linked biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Lab Anal*, 35(10), e23983.
30. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. 2020. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*, 55(5), 2000688.
31. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. 2020. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*, 201(12), 1557-1559.
32. Shevchuk O, Pak A, Palii S, Ivankiv Y, Kozak K, Korda M, et al. 2023. Blood ACE2 Protein Level Correlates with COVID-19 Severity. *Int J Mol Sci*. 24(18), 13957.
33. Trofor AC, Robu Popa D, Melinte OE, Trofor L, Vicol C, Grosu-Creangă IA, et al. 2024. Looking at the Data on Smoking and Post-COVID-19 Syndrome-A Literature Review. *J Pers Med*. 14(1), 97.
34. Vecchio J, Regan J, Jiang Y, Li R, Romain H, Yousuf F, et al. 2023. Viral and immunologic evaluation of smokers with severe COVID-19. *Sci Rep*. 13(1), 17898.
35. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. 2020. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell*, 53(5), 514-529.