

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**COVID-19 SEYRİ İLE ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ (eNOS)
GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Aytekin İDİKUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**COVID-19 SEYRİ İLE ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ (eNOS)
GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Aytakin İDİKUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2022

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif BABAĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hastalara yaklaşımı ile örnek aldığım, tez sürecinin her aşamasında bana yol gösteren ve arkamda desteğini hissettiğim çok kıymetli hocam Doç. Dr. Elif BABAÖĞLU'na,

Tezimin hipotez oluşturma aşamasından son deney bitimine kadar fikirleri ve deneyimleri ile katkı sağlayan ve desteğini esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Melih Ö. BABAÖĞLU'na,

Araştırmanın laboratuvar kısmında gece gündüz benimle birlikte çalışan, çalışmanın sonuçlanmasında çok büyük emeği olan değerli arkadaşım, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. İlder DEĞER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince klinik yaklaşımlarından ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, beraber çalışmaktan onur duyduğum Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ziya Toros SELÇUK'a, engin deneyimlerinden faydalandığım, adeta bir baba gibi bizleri koruyup kollayan, varlığı ile gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ'ye, her fırsatta eğitimime katkıda bulunan ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ali Fuat KALYONCU'ya, Prof. Dr. Gül KARAKAYA'ya, Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR'e, Prof. Dr. Deniz KÖKSAL'a, Prof. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI'ya ve Prof. Dr. Ebru DAMADOĞLU'na,

Ben ve diğer araştırma görevlisi arkadaşlarımla eğitimimi ilk sıraya koyan, gelişimimiz için özveri gösteren, bilgi ve birikimini bizden esirgemeyen ve belki de en önemlisi bizi her zaman dinleyip sorunlarımıza çözüm bulmaya çabalayan, kendisini örnek bir hekim olarak gördüğüm ağabeyim Öğr. Gör. Dr. Oğuz KARCIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, bu tez çalışması dahil yaşamımda birçok önemli aşamada karşılıksız desteğini ve sevgisini veren, çok kıymetli annem Senem KORKMAZ'a ve ağabeyim Arda İDİKUT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını, araştırma sırasında aramızdan ayrılan, bilimi, adaleti ve hoşgörüyü daima en önde tutan ülkemize büyük hizmetlerde bulunmuş sevgili dedem AYTEKİN HAN İDİKUT'a ithaf etmekten gurur duyuyorum.

Dr. AYTEKİN İDİKUT

Kasım 2022, Ankara

ÖZET

İdikut, A., COVID-19 seyri ile Endotelial Nitrik Oksit Sentaz Genetik Polimorfizmlerinin İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Akut ciddi solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. Virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020’de küresel salgın (pandemi) olarak tanımlanmıştır. COVID-19 enfeksiyon seyrinin, hastalar arasında bireysel farklılık gösterebildiği izlenmiştir ve bu farklılıkları açıklayabilecek çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmada, bir enfeksiyöz etken olan COVID-19 hastalığının seyri ile eNOS genetik polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamıza 01.12.2021 ile 01.09.2022 tarihleri arasında herhangi bir sebeple Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran, 18 yaş üstü ve Ocak 2021’den önce COVID-19 geçirmiş hastalar dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün ve Sağlık Bakanlığı’nın yayınladığı COVID-19 rehberleri doğrultusunda, hastalardan alınan klinik öyküye göre hastalığın hafif veya ağır geçirmelerine göre gruplandırılmışlardır. Hafif geçiren hastalar grup 1, ağır geçiren hastalar grup 2 olarak ayrılmışlardır. Çalışmaya iştirak eden gönüllülerden poliklinik muayenesi sonrası istenilen kan tetkiklerine ek olarak EDTA’lı tüpe kan alınmış olup, daha sonra DNA izolasyonu ve akabinde genotipleme yapılmıştır. NOS3 G894T (rs1799983) ve NOS3 VNTR 4a/4b (rs61722009) genotipleme deneyleri polimeraz zincir tepkimesi (polymerase chain reaction; PCR) ve restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism; RFLP) yöntemi kullanılarak yürütülmüştür. Çalışmaya toplam 180 hasta dahil edilmiş olup, 107’si grup 1 hafif geçiren, 73’ü grup 2 ağır geçiren hastalar olarak ayrılmıştır. NOS3 G894T yabancıl tipte “wild type” olan G/G genotipi grup 1 hafif geçiren hastalarda 55 (%51,4) kişide gözlenmiş olup, grup 2 ağır geçirenlerde 40 (%54,8) kişide izlenmiştir. Heterozigot G/T genotipi grup 1 hafif geçirenlerde 38 (%35,3) kişide, grup 2 ağır geçirenlerde ise 23 (%31,5) olarak izlenmiştir. Polimorfik homozigot T/T genotipi ise grup 1’de 14 (%13,1) kişide grup 2’de ise 10 (%13,7) kişide görülmüştür. NOS3 VNTR 4a/4b genotiplerine bakıldığında grup 2’de yer alan 2 hastada literatürde nadir görüldüğü bildirilen 4c aleli tespit edilmiş olup bu hastaların her ikisinde de astım varlığı dikkat çekmiştir. Grup 1’de yer alan 107 hastanın, 3’ünde (%2,8) 4a/4a, 25’inde (%23,4) 4a/4b, 79’unda (%73,8) ise 4b/4b genotipi tespit edilmiştir. Grup 2’de yer alan 71 hastanın hiçbirinde 4a/4a genotipi saptanmazken, 15 (%21,1) kişide 4a/4b, 56 (%78,9) kişide ise 4b/4b genotipi saptanmıştır. Çalışma gruplarında genotip sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup ağır geçiren hasta grubunda 4b/4b genotipinde artış eğilimi olduğu izlenmiştir (p=0,193). Çalışmamızda NOS3 G894T ve NOS3 VNTR 4a/4b genetik polimorfizmleri ile COVID-19 seyri arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır. COVID-19 hastalarında, hipertansiyon, KAH, diyabet, kardiyak aritmi, KOAH varlığı ve ileri yaş, oksijen ihtiyacı gelişimi ve hastaneye yatış açısından risk faktörü olarak gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Endotelial Nitrik Oksit Sentaz, Farmakogenetik

ABSTRACT

İdikut, A., Endothelial Nitric Oxide Synthase Genetic Polymorphisms and Course of COVID-19, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis for Speciality in Pulmonology, Ankara, 2022 The World Health Organization has identified Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) as an epidemic of acute severe respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection. Due to the spread and severity of the virus, it was defined as a global epidemic (pandemic) on March 11, 2020. It has been observed that the course of COVID-19 infection may differ individually between patients, and studies that can explain these differences are needed. In this study, it is aimed to examine the relationship between the course of an infectious agent, COVID-19, and eNOS genetic polymorphisms. Patients who applied to the Pulmonology outpatient clinic between 01.12.2021 and 01.09.2022 for any reason, over the age of 18 and had COVID-19 before January 2021 were included in our study. According to the World Health Organization and the Ministry of Health's COVID-19 criteria, they were classified as mild or severe disease based on the clinical history provided by the patients. Mild patients were divided into group 1, severe patients were divided into group 2. After the polyclinic examination, blood was taken from the volunteers participating in the study in an EDTA tube in addition to the requested blood tests, and then DNA isolation and then genotyping were performed. Genotyping experiments of NOS3 G894T (rs1799983) and NOS3 VNTR 4a/4b (rs61722009) were carried out using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods. A total of 180 patients were included in the study, 107 of whom were group 1 mild and 73 group 2 severe patients. G/G genotype, which is NOS3 G894T wild type, was observed in 55 (51.4%) patients in group 1 mild patients, and 40 (54.8%) individuals in group 2 severe patients. Heterozygous G/T genotype was observed in 38 (35.3%) individuals in group 1 mild, and 23 (31.5%) in group 2 severe patients. Polymorphic T/T genotype was observed in 14 (13.1%) individuals in group 1 and in 10 (13.7%) individuals in group 2. When the NOS3 VNTR 4a/4b genotypes were examined, the 4c allele, which was reported to be rare in the literature, was detected in 2 patients in group 2, and the presence of asthma was noted in both of these patients. Of 107 patients in Group 1, 3 (2.8%) 4a/4a, 25 (23.4%) 4a/4b, 79 (73.8%) 4b/4b genotypes were detected. While 4a/4a genotype was not detected in any of the 71 patients in Group 2, 4a/4b genotypes were found in 15 (21.1%) and 4b/4b genotypes in 56 (78.9%) patients. There was no statistically significant difference in terms of genotype frequency in the study groups, and an increasing trend was observed in the 4b/4b genotype in the severely affected patient group ($p=0,193$). Our study detected no significant association between the NOS3 G894T and NOS3 VNTR 4a/4b genetic polymorphisms and the course of COVID-19. Presence of coronary arterial disease, diabetes, cardiac arrhythmia and COPD, and advanced age were seen as risk factors for the development of oxygen demand and hospitalization in COVID-19 patients.

Key Words: COVID-19, Endothelial Nitric Oxide Synthase, Pharmacogenetics.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	İV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 COVID-19	4
2.1.1 Coronavirüsün Yapısı	4
2.1.2 Coronavirüslerin tanımlanma süreci	5
2.1.3 Coronavirüslerin Taksonomisi.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.4 COVID-19 enfeksiyonunun patogenezi.....	7
2.1.5 COVID-19 klinik bulguları.....	10
2.1.6 COVID-19- Venöz Tromboemboli İlişkisi.....	14
2.1.7 COVID-19 enfeksiyonunun tanı yöntemleri.....	16
2.1.8 COVID-19 enfeksiyonunda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi..	17
2.1.9 COVID-19’da laboratuvar bulguları	19
2.1.10 COVID-19 Tedavisi	20
2.1.10.1 Antiviral Tedaviler.....	20
2.1.10.2 Makrofaj Aktivasyon Sendromu ve İmmunmodülatör Tedaviler....	24
2.1.10.2.1 Glukokortikoidler.....	25
2.1.10.2.2 Anti-Sitokin Tedaviler	26
2.1.10.2.2 Janus Kinaz İnhibitörleri ve diğer tedavi seçenekleri.....	27
2.1.10.3 Antikoagülan Tedaviler.....	28
2.1.11 SARS-CoV-2 varyantları.....	29
2.1.11.1 Alfa Varyantı.....	31
2.1.11.2 Beta Varyantı.....	31
2.1.11.3 Gama Varyantı.....	31
2.1.11.4 Delta Varyantı	32
2.1.11.5 Omicron Varyantı.....	32
2.1.11 COVID-19 Aşıları.....	32
2.2 Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)	33
2.2.1 eNOS Genetik Polimorfizmleri.....	36

3. MATERYAL VE METOD.....	Error! Bookmark not defined.
3.1 Hasta seçimi ve kan örneklerinin toplanması	Error! Bookmark not defined.
3.2 DNA izolasyonu ve Genetik polimorfizmlerin çalışılması.....	40
3.3 İstatistiksel analiz yöntemleri	47
4. SONUÇLAR	48
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
7. KAYNAKLAR.....	77
8. EKLER	83
EK 1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.....	83
EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	85
EK 3: Olgu Rapor Formu.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-2	: Anjiotensin Dönüştürücü (Converting) Enzim-2
AIDS	: Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
Asp	: Aspartat
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BÇ	: Baz çifti
BKİ	: Beden kitle indeksi
BNP	: B tipi natriüretik peptid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CK-CPK	: Kreatin Fosfokinaz
CL	: Kimotripsin benzeri proteazı
CPAP	: Sürekli pozitif havayolu basıncı
CRISPR	: Düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik tekrar kümeleri
CRP	: C-reaktif protein
COVID-19	: Coronavirus Hastalığı 2019
DM	: Diabetes Mellitus
dNTP	: Deoksiribonükleotid trifosfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Envelope (zarf) proteini
EDFR	: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ELISA	: Enzyme-linked immunoassay
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
Glu	: Glutamat
HB	: Hemoglobin
HE	: Hemaglütinin esteraz
HIV	: Human immunodeficiency virus

IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
JAK	: Janus Kinaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KB	: Kilobaz
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KCL	: Potasyum Klorid
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
M*	: Membran
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS-CoV	: Orta Doğu solunum sendromu coronavirüs
mM	: Milimol
MgCl₂	: Magnezyum Klorid
N	: Nükleokapsid
NK	: Natural Killer
NL63	: Netherland 63 suşu
NLR	: Nötrofil/Lenfosit oranı
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NO₂	: Nitrit
NO₃	: Nitrat
NSP	: Yapısal olmayan proteinler
ORF	: Open reading frame
PCR	: Polimeraz zincir tepkimesi
PEEP	: Pozitif ekspiryum sonu basıncı
PLP	: Papain benzeri proteinaz
PO₂: FiO₂	: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı : solunan havadaki parsiyel oksijen basıncı

PTE	: Pulmoner tromboemboli
RNA	: Ribonükleik asit
RFLP	: Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi
RT-PCR	: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
S	: Spike protein
SARS-CoV	: Akut ciddi solunum yolu sendromu koronavirüs
Spo2	: Oksijen saturasyonu
SSCP	: Single Stranded Conformational Polimorphism
TMPRSS2	: Transmembran proteaz serin 2
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VNTR	: Değişken Ardışık Tekrarlar
VOC	: Endişe verici varyant
VOI	: Yakın takip edilmesi gereken varyant
VUM	: İzlem altında olan varyant
VTE	: Venöz tromboemboli
WB	: Western Blot
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Coronavirüs yapısı.....	5
Şekil 2. Coronavirüs taksonomisi	7
Şekil 3. DSÖ'nün COVID-19 enfeksiyonu klinik sınıflandırması	Error! Bookmark not defined.
Şekil 4. COVID-19 enfeksiyon süreci.....	15
Şekil 5. COVID-19 enfeksiyonunun seyri ve pandemi sürecinde boyunca kullanılan tedavi seçenekleri.....	29
Şekil 6. Nitrik Oksit Sentezi.....	34
Şekil 7. Nitrik Oksit Sentaz İzofomları.....	35
Şekil 8. NOS3 G894T genotip analiz sonucu örneği .	Error! Bookmark not defined.
Şekil 9. NOS3 VNTR genotip analiz sonucu örneği ...	Error! Bookmark not defined.

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 seyrini etkileyen komorbiditeler	Error! Bookmark not defined.
Tablo 2. Yoğun Bakım yatışı açısından dikkat edilmesi gereken bulgular	Error! Bookmark not defined.
Tablo 3. COVID-19 prognoz tahmini için sık kullanılan kan biyobelirteçleri	..Error! Bookmark not defined.
Tablo 4. Molnupravir endikasyonu olan yüksek riskli COVID-19 hastaları23
Tablo 5. PCR için kullanılan primerler ve oluşan ürünlerin uzunlukları 42
Tablo 6. <i>NOS3 G894T</i> genetik polimorfizmi için hazırlanan PCR mix içeriği 42
Tablo 7. <i>NOS3 VNTR 4a/4b</i> genetik polimorfizmi için hazırlanan PCR mix içeriği	43
Tablo 8. Genetik polimorfizmler için PCR koşulları 43
Tablo 9. RFLP yöntemi için kullanılan kesim enzimi ve alellerin kesim paternleri	44
Tablo 10. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri ve komorbiditeleri 51
Tablo 11. Hastaların kan değerleri ve uygulanmış olan tedaviler 54
Tablo 12. Yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların yatış süreleri, demografik bilgileri ve komorbiditeleri 56
Tablo 13. Yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların laboratuvar testleri ve aldıkları tedaviler 57
Tablo 14. Ağır COVID-19 geçiren ve düşük akımlı oksijen tedavisi alan hastalar ile yüksek akımlı oksijen veya non-invazif mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların demografik verileri ve komorbiditeleri 59
Tablo15. Ağır COVID-19 geçiren ve düşük akımlı oksijen tedavisi alan hastalar ile yüksek akımlı oksijen veya non-invazif mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların yatış süreleri, tedavi bilgileri ve laboratuvar sonuçları 60
Tablo 16. <i>NOS3 G894T</i> genetik polimorfizminin genotip ve alel sıklıkları 61
Tablo 17. <i>NOS3 VNTR (4a/4b)</i> genetik polimorfizminin genotip ve alel sıklıkları	...62
Tablo 18. <i>NOS3 G894T</i> genetik polimorfik alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi64
Tablo 19. <i>NOS3 G894T</i> genetik wild type alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi65

Tablo 20. NOS3 VNTR(4a/4b) wild type alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi.....66

Tablo 21. NOS3 VNTR(4a/4b) polimorfik alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi.....67

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut ciddi solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. DSÖ, COVID-19 salgınını 30 Ocak 2020’de ‘uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu’ olarak sınıflandırmış; ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020’de küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (1). COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalık oldukça bulaşıcıdır ve ana klinik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı olmak ile beraber, bazı vakalarda genellikle şikayetler başladıktan bir hafta sonra dispne ve/veya hipoksemi, septik şok veya akut solunum sıkıntısı sendromu oluşabilir (2). Bu kadar geniş bir klinik yelpazede yer alması ve hangi hastalarda ağır geçeceği öngörülemediği için hastalığın seyrini etkileyen nedenlerin ortaya konmasına katkı sağlayabilecek çalışmalara ihtiyaç doğmuştur. Tanısal süreçte hastalar, COVID-19 PCR testi veya akciğer tomografi bulguları ile tanı almaktadır. Hastanın yaşı, sigara durumu ve eşlik eden KOAH, astım, hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkları, hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırabilmektedir (3, 4). Ancak hastalığın seyri konusunda fikir verebilecek kesin bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Makrofaj aktivasyon sendromu, septik şok gibi vücutta inflamasyonun yüksek düzeyde olduğu komplikasyonlara yol açarak ölüme neden olabilmektedir; ancak bu ağır seyrin ortaya çıkmasında rol oynayan kolaylaştırıcı etkenler tam olarak ortaya konulamamıştır (5, 6). Şu an eldeki verilere göre hastaların kanlarında saptanan inflamatuvar belirteçlerin (C-reaktif protein, Laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK), ferritin ve D-dimer, troponin-I) gibi) yüksekliğinin, artmış nötrofil/lenfosit oranının ve bazı inflamatuvar sitokin ve kemokin seviyelerinin yüksekliğinin, COVID-19 şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7, 8). Bu

inflatuar süreçlere katkı sağlayabilecek fizyolojik yollar ile ilişkisinin irdelenmesi hastalığın patogenezi aydınlatmada yardımcı olacaktır.

Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) bazal nitrik oksit üretiminden sorumlu temel enzimdir. Nitrik oksit, trombosit agregasyonunu ve damar duvarında yer alan düz kasların kasılmasını düzenler. Damar endotelini koruyarak organlara kan akışının devamlılığını sağlar. Lökosit adhezyonu ve trombosit agregasyonunu engelleyerek inflamasyon sürecini baskılar (9, 10). Sepsis gibi enfeksiyöz süreçlerde yalnızca anti-inflatuar özelliği ile değil, vasküler yapıların tonusunu etkilemesi ve dolaşımdan dokulara geçirgenliği artırması ile insan vücudunda multisistemik etkilere yol açabilme özelliğine sahiptir. Hem enfeksiyöz hem non-enfeksiyöz patolojilerde artmış inflamasyon, akciğer gibi organlarda dolaşım problemlerine neden olmaktadır (11). Nitrik oksit düzeyi bu patolojilerde farklılık göstererek hastalıkların ilerlemesine yol açabilmektedir. Sepsis gelişen yoğun bakım hastalarının incelendiği bir çalışmada idrar nitrat-nitrit konsantrasyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olarak bulunmuştur (12). Bu nedenle sepsis gibi enfeksiyöz hastalıklar başta olmak üzere birçok durumda nitrik oksit düzeyinde değişikliğe yol açan ilaçlar kullanılabilir (13).

Genetik polimorfizm, normal populasyonda %1'den fazla sıklıkta rastlanabilen genomik varyasyonlardır. Bu varyasyonların bir kısmı enzimlerin işlevlerinde farklılıklara neden olabilmektedir. eNOS enziminin genetik polimorfizmlerinin damarlar ve endotel dışında kan hücreleri üzerindeki fizyolojik etkileri ve hastalık süreçlerinde rol alabilecekleri bazı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (10). Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı orak hücreli anemi, subaraknoid hemoraji, diyabetik retinopati gibi hastalıklar ile nitrik oksit polimorfizmleri arasındaki ilişki farklı çalışmalarda ortaya konmuştur (14-18). Ayrıca sepsiste de -786T/C (rs2070744), 4a/4b (27bp-VNTR intron 4, rs61722009), ve 894G/T (Glu298Asp, rs1799983) olarak tanımlanan 3 ayrı eNOS genetik

polimorfizm ile ilişkisi gösterilmiştir. Özellikle -786T/C (rs2070744) polimorfizminin Türk popülasyonunda sepsiste duyarlılık ile ilişkili olduğu ve inflamatuvar süreci etkileyebildiği yeni bir çalışmada ortaya konmuştur (11).

Yukarıda bahsedildiği üzere COVID-19 seyri, hastalar arasında bireysel farklılık gösterebilmekte olup, bunun nedenlerini ortaya koyabilecek çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmada, bir enfeksiyöz etken olan COVID-19 hastalığının seyri ile eNOS genetik polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Sepsis ve başka hastalıklar ile ilişkisi irdelenen ancak COVID-19 hastalığında çalışılmamış olan iki eNOS polimorfizmi 894G/T (Glu298Asp, rs1799983) ve 4a/4b (27bp-VNTR intron 4, rs61722009) çalışmamızda incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1 Coronavirüslerin yapısı

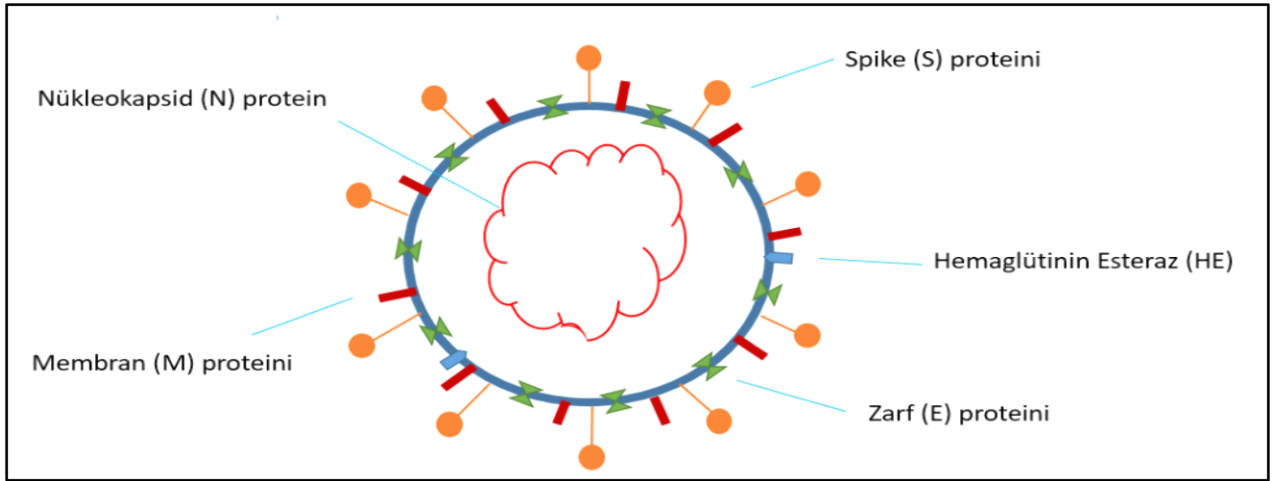
Coronavirüsler, pozitif polariteli, tek zincirli, zarflı RNA virüsleridir. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini yapılarında taşımazlar, ancak pozitif polariteleri nedeni ile genomlarında bu enzimin proteinlerini kodlarlar. Yüzeylerinde iğsi çıkıntılar (spike protein) mevcuttur.

Latince'de "corona" olarak ifade edilen "taç" kelimesi ile ilişkilendirilerek, yüzeyindeki çıkıntıların taca benzerliğinden ötürü bu virüslere Coronavirus adı verilmiştir (Şekil 1).

Elektron mikroskopisinde bir halo olarak görünen, yüzeyindeki iğsi çıkıntıları ile zarflanmış ve 125 nm çapında küresel bir şekle sahiptir. Coronavirüs genomunun boyutu 26 ila 32 kb (kilobaz) arasında değişmekte olup, sarmal şekilli pozitif anlamda tek sarmallı nükleokapsid ile RNA virüsleri arasında en büyük genomdur.(19) Bu genomda 14 tane olduğu düşünülen protein sentezinde görev alan ve stop kodunu içermeyen 'open reading frame' -ORF- içermektedir. İki büyük ORF olan ORF1a ve 1b 16 ayrı yapısal olmayan proteinleri (NSP) kodlar. NSP3 ve NSP5, sırasıyla Papain benzeri proteaz (PLP) ve 3CL-proteazı kodlar. Her iki protein de polipeptitlerin parçalanmasında işlev görür ve konakçının doğal immün yanıtını baskılar. NSP12 RNA bağımlı RNA polimerazı kodlarken, NSP15 RNA sarmalını kodlamaktadır (20).

Virüsün zarf yapısı, çift lipit tabakasından oluşmakta olup, membran (M), zarf (E), spike (S) yapısal proteinlerini içermektedir. S glikoproteini, iki fonksiyonel alt ünite S1 ve S2'den oluşan tip 1 transmembran proteinidir. S1, konak hücre reseptörüne bağlanmadan sorumlu olan bir reseptör bağlanma alanı içerir. S2, virüsün füzyonu için gerekli elementleri içerir

(21). Betacoronavirüs gibi bazı coronavirüs tiplerinde ayrıca hemagglutinin esteraz (HE) adı verilen spike proteinine göre daha, kısa bir yüzey proteini mevcuttur (22). Zarfın içerisinde, çok sayıda nükleokapsid (N) proteinin bir araya gelmesi ile oluşan nükleokapsid yapısı vardır. Bu yapı tek sarmallı RNA genomuna bağlanmaktadır. Lipid çift katmanlı zarf, zar proteinleri ve nükleokapsid, virüsü konak hücrenin dışındayken korur (23).



Şekil 1: Coronavirüs Yapısı

2.1.2. Coronavirüslerin tanımlanma süreci

Pandemi dönemi ile birlikte klinik pratikte sık karşılaşılan 7 farklı insan coronavirüsü tanımlanmış olup, bunlar HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, ciddi akut solunum sendromu coronavirüs (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu coronavirüs (MERS-CoV) ve yeni tip coronavirüs (2019-nCoV, SARS-CoV-2) olarak adlandırılmaktadır.

İlk insan coronavirüsü olan B814 suşu 1965 yılında soğuk algınlığı tanısı düşünülen bir hastanın burun akıntısından izole edilmiştir. Sonrasında 30'a yakın suş daha izole edilmiş olup, standart doku kültürü kullanılarak izole edilen prototipik suş HCoV-229E olmuştur. Trakeal kültür kullanılarak elde edilen organ kültürü 43, HCoV-OC43 olarak tanımlanmış ve serolojik açıdan 229E suşundan farklı olduğu bulunmuştur. 229E ve OC43 suşları, 2002-2003 yılında ortaya çıkan SARS-CoV'a kadar, insan coronavirüs araştırmalarında virüsün patojenitesi ve yapısı

üzerinde durulan suşlar olmuşlardır. SARS sonrası dönemde 2 tane daha insan koronavirüsü tanımlanmıştır. Bunlardan ilki 2004 yılında bronşiyolit tanılı 7 aylık bir bebek hastadan izole edilen HCoV-NL63 (NetherLand 63) olarak tanımlanmıştır. 2005 yılında ise HCoV-HKU1 Hong Kong'da pnömoni nedeni ile izlenen bir hastadan izole edilmiştir. En son olarak MERS-CoV ve 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 tanımlanmıştır. Ağır solunum yolu yetmezliği ile ilişkilendirilen SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 tiplerinin aksine, sık görülen 4 insan koronavirüsü (229E, OC43, NL63 ve HKU1) genelde hafif-orta ağırlıkta üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakta ve soğuk algınlığı olgularının %15-30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir.(24)

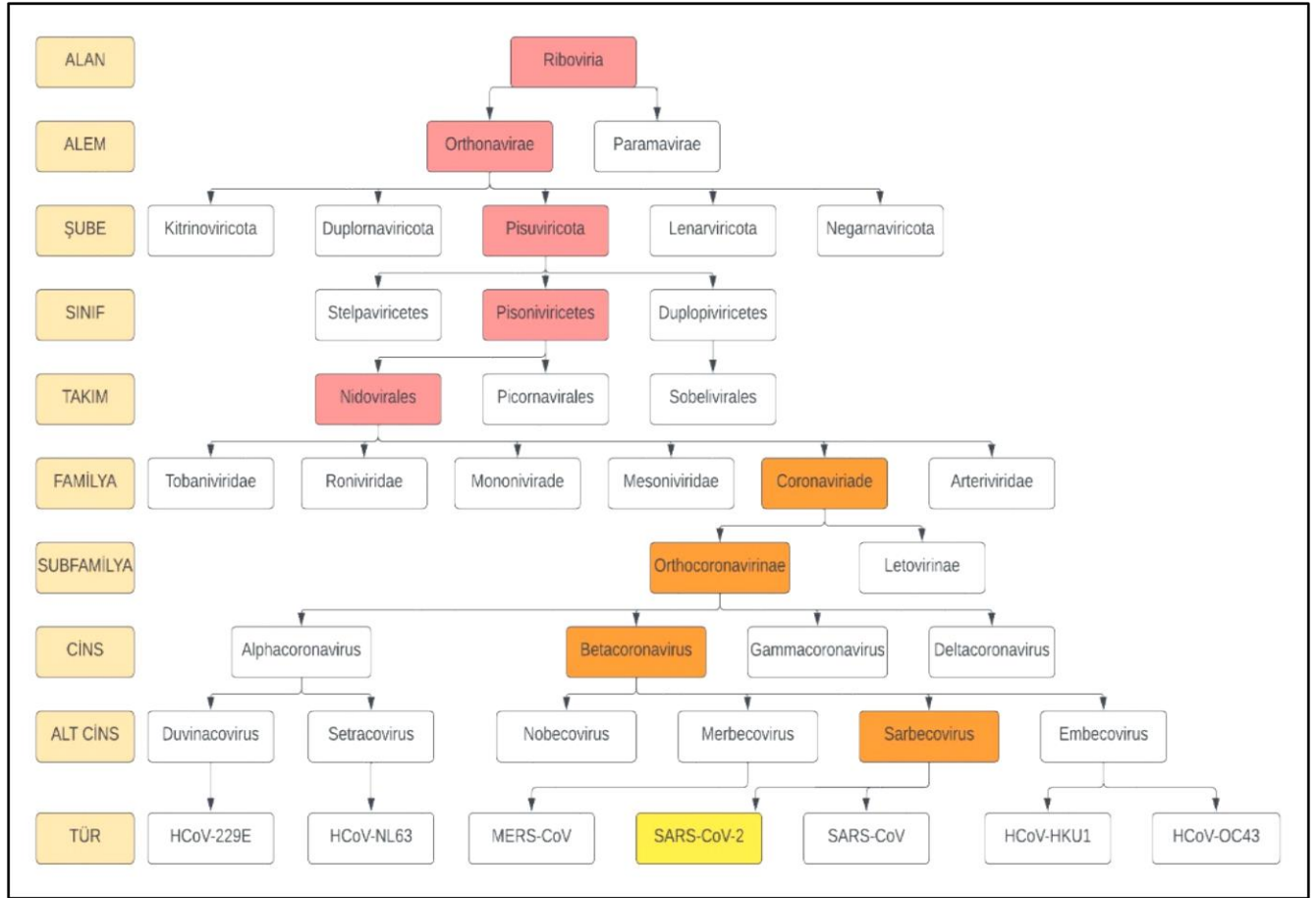
2.1.3. Coronavirüslerin taksonomisi

Taksonomik olarak Coronavirüsler, Coronaviridae alt familya bünyesinde, Orthocoronavirinae alt familyası içinde yer alırlar. Bu alt familyada Alfa, Beta, Gama ve Deltacoronavirus olarak adlandırılan dört cins yer almakta olup; bu cinslerin altında çok sayıda alt cins sınıflandırılmıştır. Bu ailedeki virüsler insan, yaras, kedi, köpek, domuz ve kemirgenlerde bulunabilmektedir (1).

21 Aralık 2019'da Wuhan'da nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye başlamıştır. Bunun üzerine Çin Ulusal Sağlık Komitesi tarafından etyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar yürütülmüş olup, 3 Ocak 2020'de beta cinsi koronavirüslerin tam genomu, kombinasyonu bir hastanın bronkoalveolar lavaj örneğine yönelik sanger sekanslama, illumina sekanslama ve nanopore sekanslama yöntemlerinin kombinasyonu ile ilk defa tanımlanmıştır (25).

Coronavirus ailesinin tipik özelliklerine sahip olan bu virüs, soyağacında Betacoronavirus 2b'de yer almaktadır. Bu suşların ve Betacoronavirus'ların genomlarının, yaras SARS benzeri Coronavirus suşu Bat-SL-CoVZC45 ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19'dan sorumlu virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV'unda içinde bulunduğu betacoronavirus cinsi

içindeki Sarbecovirus alt familyası altında yer almaktadır. Virüsün isimlendirmesi SARS-CoV-2 olarak kabul edilmiştir (1).



Şekil 2: Coronavirüs Taksonomisi

2.1.4. COVID-19 enfeksiyonunun patogenezi

COVID-19 enfeksiyon süreci, SARS-CoV-2'nin spike (S) proteininin konak hücre zarına bağlanmasıyla başlar. S proteini, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından, reseptör tanıma ve hücre zarı füzyon işlemi için önemli bir rol oynayan iki alt birime (S1 ve S2) bölünür (26). S1 alt birimi, konakçı anjiyotensin converting enzim 2 reseptörünü (ACE-2) tanıyan ve ona bağlanan bir reseptör bağlanma alanı içerirken, S2 alt birimi viral hücre membran füzyonuna ve virüs genomunun enfekte olmuş hücreye girişine aracılık etmektedir.

Konak hücrenin sitoplazmasında viral RNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu tamamlanarak, enfekte hücreden ekzositoz yoluyla çıkan, başka bir hücreyi enfekte etmek ve böylece enfeksiyon döngüsünün tekrarlanmasını sağlayan yeni virüsler üretilir (27).

SARS-CoV-2, nazofaringeal sürüntülerden izole edilen canlı virüs örnekleri ve üst solunum yolu dokularında viral mRNA'nın tespiti ile gösterildiği gibi, üst solunum yolu dokularında aktif replikasyon yeteneğine sahiptir. SARS-CoV-2'nin üst solunum yoluna tropizminin yüksek olması nedeni ile semptomların üst solunum yolu ile sınırlı olduğu dönemde daha bulaşıcı olduğu dikkat çekmektedir. COVID-19 alt solunum yollarında ikincil viremi dönemi geçirerek ACE-2 ekspresyonu yapan vasküler dokular, gastrointestinal sistem, böbrek ve kalpte tutulum yaparak, bu organlar ile ilgili patolojik durumlara yol açabilmektedir. Bu yaygın tutulum özellikle hastalığın ikinci haftasından sonra klinik durumda kötüleşme ile paralel olarak seyretmektedir. Hastalığın ilerlemesi yalnızca doğrudan viral hasara bağlı değil, aynı zamanda virüsün meydana getirdiği immunité ve inflamasyon aracılı hasar sonucu da olmaktadır (28).

Yapılan araştırmalarda SARS-CoV-2'nin influenzaya benzer şekilde tip 2 alveolar hücreleri tip 1 hücrelere göre daha fazla enfekte ettiği görülmüştür. Enfekte olan alveollerin, parankimdeki yerleşim itibari ile daha çok periferel ve subplevral alanlarda yoğunlaştığı izlenmiştir. Tip 2 alveoler hücreler işlev olarak tip 1 alveol hücrelerin prekürsörü olup akciğer dokusunun rejenerasyonunu sağlamaktadır. COVID-19 ile enfeksiyonun yoğunlaştığı bölgelerde tip 2 alveol hücreler virüsün etkisi nedeni ile işlevini kaybetmekte ve böylece akciğer dokusunda epitelyal rejenerasyonun gerçekteşebilmesi için alternatif yolaklar kullanılmaktadır (29). COVID-19 patolojik olarak fibrinden zengin diffüz alveolar hasar yapmakta ve az sayıda multinükleer dev hücrelerin görülmesine yol açmaktadır (30). Akciđer dokusunda oluşan alveolar hasarın düzelmesine yönelik, tip 2 alveolar hücrelerin işlevini kaybetmesi sebebi ile normal bir yara iyileşme süreci gerçekteşemez. Anormal yara iyileşmesi sebebi ile ARDS'ye yol ačan diğer patolojilerden farklı olarak daha şiddetli skarlaşma ve fibrozise yol açabilir (29).

İleri yaşlı hastaların, dokuları hasarlı epitel dokusunu iyileştirme kabiliyetleri azaldığı ve bağışıklık sistemlerinin etkinliği azaldığı için genç hastalara göre daha fazla risk altındadır. Bu yaş grubunda ayrıca mukosilyer klirens oldukça azalmıştır. Böylece virüs alveollerdeki gaz değişim bölgelerine daha hızlı yayılabilmektedir (31).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğal bağışıklığı yüksek düzeyde tetiklediği ve bronşiyollerdeki sitokin ve kemokin seviyesini artırarak monosit, lökosit, NK (natural killer) hücreleri ve interlökinlerin salınmasına yol açtığı gösterilmiştir. Bu inflamasyon etkenlerinin yüksek düzeyde ekspresyonu, öksürük, ateş ve pnömoni benzeri semptomlara ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açan inflamatuvar reaksiyonlara neden olmaktadır (32).

Hastaların lenfosit düzeyinde düşüş ve nötrofil sayılarındaki belirgin artış COVID-19 enfeksiyonunun progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde bu hastalarda CRP, ferritin, IL-6, TNF-alfa gibi inflamatuvar belirteçlerin yükseldiği izlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda lenfosit sayısının düşük olması ve ferritin, IL-6 ve d-dimer düzeylerinde yükselme görülmesi, COVID-19'a bağlı mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (33). Ağır COVID-19 geçiren hastalarda izlenen lenfopeninin altta yatan mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ağır seyreden hastalarda yapılan lenfosit subset analizlerinde T hücreler, B hücreler ve NK hücrelerin hepsinde azalma olduğu izlenmiştir (34).

Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'nin dizilimleri incelendiğinde, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 düzeyinde benzerlik olduğu görülmüştür. SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörü aracılığı ile yol açtığı patogenezin SARS-CoV ve hCoV-NL63'üne benzer şekilde geliştiği görülmektedir (19, 35). Ancak SARS-CoV'a karşı üretilen poliklonal antikoların, SARS-CoV-2'nin yapısında antiijenik değişikliğe yol açan $\beta 1'/\beta 2'$ sarmallarının olması nedeni ile virüsün enfeksiyonunu inhibe edemedikleri görülmüştür (36).

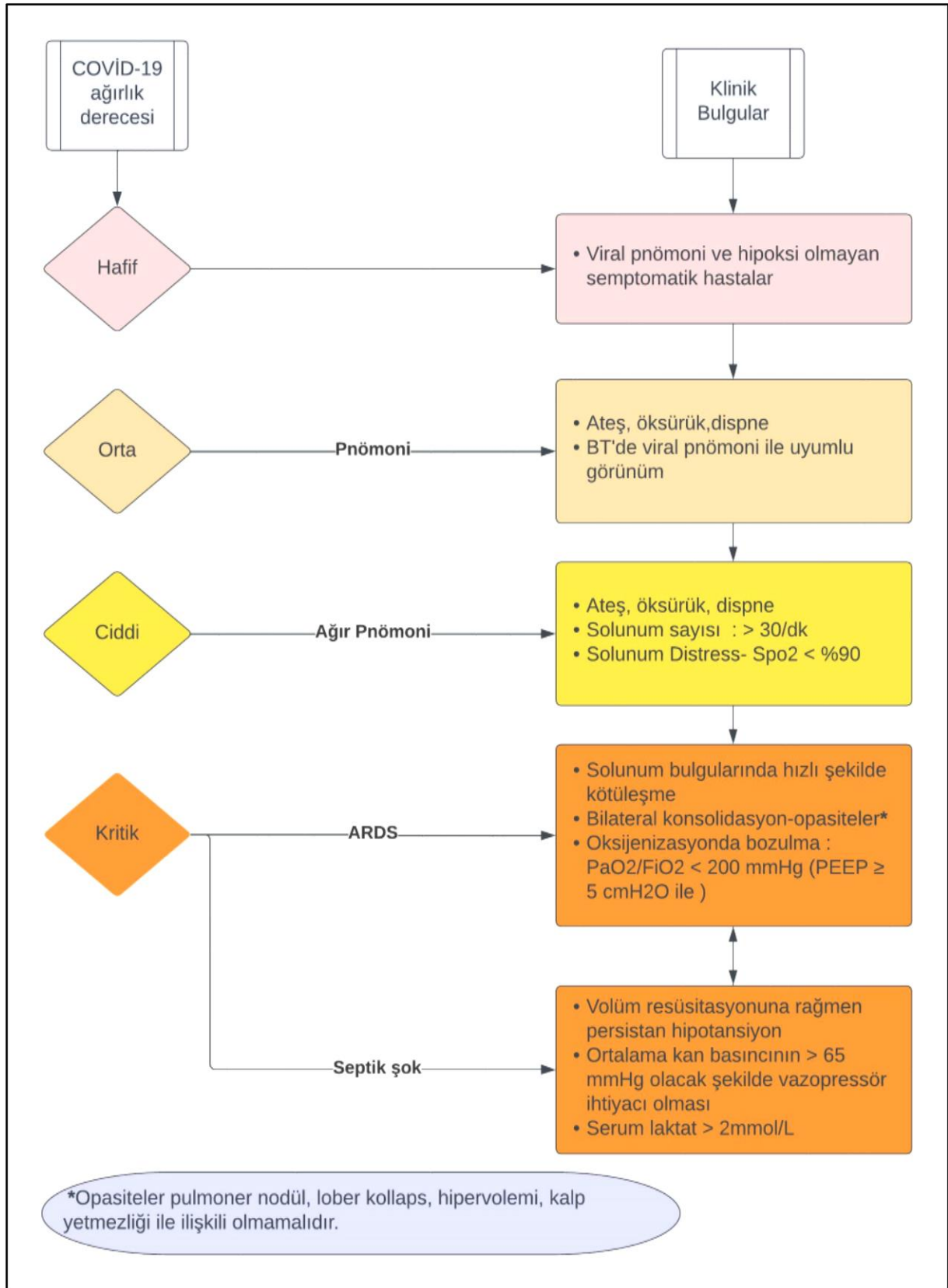
2.1.5. COVID-19 klinik bulguları

COVID-19 enfeksiyonu herhangi bir semptomla neden olmadan seyredebileceği gibi, solunum semptomları ön planda olmak üzere birçok semptomla yol açabilmektedir. Enfeksiyonun ilk aşamasında, ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısının yanı sıra ishal, baş ağrısı gibi solunum sistemi dışı semptomlara ve halsizlik, kas ağrıları gibi konstitüsyonel bulgulara yol açabilmektedir. Ayrıca koku ve tat kaybı solunum semptomları gelişmeden önce görülebilmektedir. İleri yaş hastalar ve immunsupresif hastalarda bahsedilen ateş yüksekliği görülmeyebilir ve deliryum gibi atipik semptomlar izlenebilir (37).

Enfeksiyonun erken döneminde SARS-CoV-2 özellikle solunum sisteminde replike olmaktadır. ACE-2 reseptörleri akciğer, ince barsak epiteli ile vasküler epitelde ve alveolar monosit ile makrofajlarda çok sayıda bulunmaktadır. Virüsün hava yolu ile bulaşması ve ACE-2 reseptörlerine affinitesinin yüksek olması sebebi ile enfeksiyon solunum yolu bulguları ile seyretmektedir. Genelde hastane yatışı gerektirecek bir klinik tablo, hastalığın semptomlarının görülmeye başladığı ilk 7 gün görülmemektedir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların çoğunluğu hastalığı hafif bulgularla ve hastane yatışı gerekmeden, yaşadıkları yerde izole edilerek geçirmektedirler (38). Ancak kalan hastalarda birinci haftadan sonra ilk aşamayı, virüse karşı bozulmuş immün yanıt ile beraber akciğer inflamasyonu ve buna bağlı akciğer hasarı gelişimi ile karakterize ikinci bir faz takip eder. İnflamatuvar akciğer hasarı gelişen hastalarda sıklıkla hastaneye yatış gerektirecek bulgular gelişmektedir (39). Bazı çalışmalarda Ciddi COVID-19 enfeksiyonu; dispne, solunum sayısının 30/dk üzerinde olması, arteriyel kan oksijen saturasyonunun %93'ün altında olması, kandaki parsiyel oksijen basıncının, solunan havadaki parsiyel oksijen basıncına oranının ($PO_2: FiO_2$) 300'den düşük olması, akciğer alanlarının %50'den fazlasında infiltrasyon görülmesi olarak tanımlanmıştır. Pandeminin ilk dönemlerinde semptomu olan 72,314 COVID-19 hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların %81'inde hafif-orta düzeyde hastalık, %14'ünde ciddi hastalık, %5'inde ise organ yetmezliği

görülen kritik hastalık olduğu görülmüştür. Kritik hastalarda mortalite oranının %49'a ulaştığı tespit edilmiştir (40).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulunun en son 12 Nisan 2022 güncellediği COVID-19 rehberinde, hastalar komplike olmayan hasta ve pnömonili hasta olarak ayrılmıştır. Komplike olmayan hastalar ateş yüksekliği, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, kas ve eklem ağrıları olan, desatüre ve takipne olmayan hastaları tanımlamaktadır. Bu hastaların ayrıca akciğer grafileri veya Toraks BT'lerinde COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulgular izlenmemektedir. Pnömonili hastalar, hafif-orta seyirli ve ağır seyirli olarak tanımlanmıştır. Hafif-orta seyirli hastalar ateş yüksekliği, öksürük, boğaz ağrısı, miyalji ve eklem ağrısı gibi semptomları olan, solunum sayısı 30/dk'dan az, oda havasında oksijen saturasyonu ise %90 üzerinde olup solunum yetmezliği olmayan, akciğer grafisinde veya toraks BT'de hafif-orta pnömoni bulguları mevcut olan hastalardır. Ağır seyirli hastalar aynı semptomların yanı sıra solunum sayısının 30/dk'dan fazla, oksijen saturasyonunun %90'ın altında olan, Toraks BT'de bilateral yaygın COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulgular izlenen hastaları ifade etmektedir. Bu hastalarda solunum sıkıntısı izlenebilmekte ve yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir (41).



Şekil 3: DSÖ'nün COVID-19 enfeksiyonu klinik sınıflandırması (Kaynak 37'den hazırlanmıştır.)

Dispne, ağır seyreden hastalığın ilk bulgusudur. Dispne ile beraber hipokseminin de olması halinde solunum yetmezliğine gidiş söz konusudur. Ağır COVID-19 hastalarında dispne ve hipokseminin başlaması itibariyle progresif solunum yetmezliği meydana gelmektedir. Bu hastalarda ARDS gelişebilmektedir (2). COVID-19 nedeni ile hayatını kaybeden ağır hastaların otopsilerinin incelendiği bir çalışmada, hastaların akciğerlerinin patolojik incelenmesinde ARDS'nin tipik bulgusu olan diffüz alveolar hasar görülmüştür (42). ARDS tanı kriterleri arasında, akut seyreden bir klinik tablo olmasının yanı sıra refrakter hipoksemi, akciğer görüntülemelerinde bilateral diffüz konsolidasyon, kalp yetmezliği veya hipervolemi ile açıklanamayan akciğer ödemi yer almaktadır (43). Bu hastalar yoğun bakım şartlarında yakın takip edilerek mekanik ventilatör desteği ile izlenmesi gerekli olup entübe hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlara dikkat edilmesi gerekmektedir.

Berlin tanımlamasına göre ARDS evrelemesi şu şekildedir (43):

- Hafif ARDS: $200 < PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ (PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH₂ O)
- Orta ARDS: $100 < PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ (PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH₂ O)
- Ağır ARDS: $PaO_2 / FiO_2 \leq 100$ (PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH₂ O)

Eşlik eden sistemik hastalıkları olan ileri yaş hastalarda COVID-19 enfeksiyon riski artmaktadır. Özellikle diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler COVID-19 enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (44). İmmüsupresyon yapan durumlar, kanser gibi bağışıklığı etkileyen faktörler ve sigara kullanımı hastalığın ciddiyetini arttırabilmektedir (45).

Tip 1 membrana bağlı proteaz olan furin, diyabetik hastalarda yüksek düzeyde eksprese olmaktadır. SARS-CoV-2'nin S proteini yüksek furin düzeyi ile aktive olur. Böylece konak

dokularında yer alan ACE-2 reseptörlerine daha fazla virüs bağlanır. S proteinin aktivasyonu ile virüsün hücre girişi artarak immün sistemden kaçışa yol açar (4).

Tablo 1: COVID-19 seyrini etkileyen komorbiditeler (Kaynak no 4'den değiştirilerek hazırlanmıştır.)

Komorbiditeler	SARS-CoV-2'nin etkisi	Semptomlar
Hipertansiyon	ACE-2 ekspresyonunun upregülasyonu	Kan basıncında artış ve pnömoni
KOAH	ACE-2 ekspresyonunun upregülasyonu	Ciddi hipoksemi
Kardiyovasküler Hastalıklar	İmmün sistemde bozulma	Miyokardiyal hasar, infarktüs
Karaciğer Hastalıkları	Karaciğer hücrelerinde ACE-2 ekspresyonu	Serum aminotransferazlarda artış
Malignensi	İmmün sistemde bozulma	ARDS
Astım	İnterferon-Alfa salınımında azalma	Pnömoni benzeri kronik havayolu hast.
Böbrek Hastalıkları	Dipeptidil peptidaz-4 ve ACE-2 enzimlerinde artış	Akut böbrek hasarı
HIV	İmmün sistemde bozulma	Pnömoni benzeri semptomlar ve sarılık
Obezite	Sitokinler, adipokinler ve interferonların anormal salınımı	Bronş ve akciğer parankimini etkileyen abdominal obeziteye bağlı kronik inflamasyon
Diabetes Mellitus	Bozulmuş T hücre fonksiyonu, IL-6 sekresyon artışı	Pnömoni benzeri semptomlar

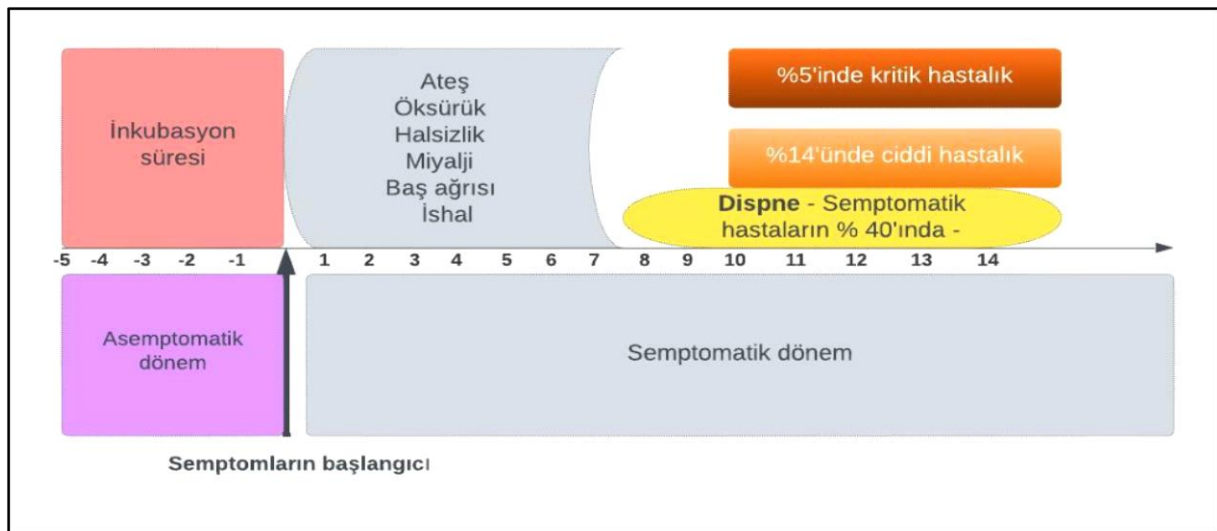
2.1.6 COVID-19- Venöz Tromboemboli İlişkisi

COVID-19 geçiren ciddi ve kritik hastalarda, inflamasyon ve pıhtılaşma eğiliminde belirgin artış izlenmektedir. Özellikle hiperkoagülasyon durumu diğer koronavirüs enfeksiyonlarında daha nadir olarak izlenmekteyken, bazı ciddi influenza enfeksiyonlarında daha ön planda izlenmektedir (28).

Almanya'da 2020 yılında COVID-19 nedeni ile hastanede yatarak tedavi gören hastaların incelendiği retrospektif bir çalışmada, COVID-19 ve pulmoner tromboembolinin beraber görüldüğü hastaların %28,7'sinin- yaklaşık üçte birinin- hayatını kaybettiği görülmüştür. PTE eşlik etmeyen COVID-19 hastalarının mortalite oranı %17,7 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde PTE nedeni ile hastanede yatarak tedavi gören hastalar da retrospektif olarak incelenmiş

ve COVID-19 eşlik etmeyen PTE hastalarının mortalite oranı %12,5 iken, COVID-19 ile beraber PTE olan hastalarda bu oran %28,7 olarak hesaplanmıştır. Bu durum COVID-19 varlığında PTE'ye bağlı ölüm riskinin yaklaşık 3 kat arttığını ortaya koymaktadır. Çalışma sonuç olarak hem COVID-19 hem de PTE'li hastalar arasındaki ölüm oranı, bu hastalıklardan yalnızca birine sahip olanlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve bu durumun, COVID-PTE kombinasyonunun yaşamı tehdit eden prognostik etkisinin varlığını ortaya koymaktadır (46).

Pulmoner tromboemboli tanısında kullanılan D-dimer düzeyi, COVID-19 hastalarında görülen şiddetli inflamatuvar yanıt ve COVID-19'a özgü koagülopati süreci nedeni ile yüksek seyredebilmekte, pulmoner embolinin tanısında spesifitesini yitirebilmektedir. Ayrıca, COVID-19'un semptomlarının çoğu, örneğin dispne, hipoksi, göğüs ağrısı ve taşikardi gibi akut PTE semptomlarıyla örtüştüğü için, PTE tanısını dışlamak vasküler görüntüleme yapmadan dışlamak mümkün olmayabilir. Bu nedenle COVID-19 hastaları gelişen hiperkoagülabilité sebebi ile PTE açısından değerlendirilmeli ve şüpheli durumlarda gerekli tanısal testler yapılmalıdır (47).



Şekil 4: COVID-19 enfeksiyon süreci (Kaynak no 40'dan değiştirilerek hazırlanmıştır.)

Tablo 2: Yoğun Bakım yatışı açısından dikkat edilmesi gereken bulgular (Kaynak no 41'den değiştirilerek hazırlanmıştır.)

Dispne ve solunum sıkıntısı
Solunum sayısı > 30/dakika
PaO ₂ /FiO ₂ < 300
5 lt/dk oksijen tedavisine rağmen Spo ₂ <%90 veya PaO ₂ < 70 mmHg
Hipotansiyon (Ortalama arter basıncı < 65 mmHg)
Troponin yüksekliği ve aritmi
Akut böbrek hasarı, KCFT'de bozulma, konfüzyon, akut kanama diyatezi gelişmesi
Laktat > 2mmol/L
Kapiller geri dönüş bozukluğu ve "cutis marmoratus" gibi cilt bulguları

2.1.7. COVID-19 enfeksiyonunun tanı yöntemleri

COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerin erken dönemde tanılarının konularak tespit edilmesi, hastalığın epidemiyolojisi açısından bilgi vermesi, vakaların yönetilmesi ve yayılma riskinin azaltılması için kritik öneme sahiptir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunu doğrulamak için viral nükleik asitleri, viral antijenleri veya serolojik testleri tanımlayan doğru teşhis prosedürleri gereklidir. Testler uygun klinik kararları hızla vermek için yeterli hassasiyete ve doğruluğa sahip olmalıdır. Hastalık ile ilişki olabilecek öksürük, nefes darlığı gibi semptomların varlığı halinde bilgisayarlı tomograf ile tanı desteklenmektedir.

Günümüz itibari ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etmek için dört temel yöntem uygulanmaktadır. Bazı testler viral RNA'yı tespit ederek enfeksiyonu doğrudan saptarken, bazı testler enfekte konakçının ürettiği antikorları ölçerek tanıya yardımcı olur. İlk yöntemde hücre kültürleri kullanılarak hastanın biyolojik materyallerinden virüs izolasyonunu sağlanmaktadır.

Bu yöntemin biyogüvenlik seviyesi 3 olan bir laboratuvarında yapılması gerekmektedir. İkinci yöntemde, viral nükleik asitleri saptamak için kullanılabilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), mikrodizi, döngü aracılı izotermal amplifikasyon, düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik tekrar kümeleri (CRISPR) ve yüksek verimli dizileme gibi moleküler yöntemlerdir (48).

Enzyme linked immunosorbent assays (ELISA), immunofluorescence assays, Western blot (WB) immün filtrasyon ve immünokromatografi testleri diğer kullanılan yöntemlerdendir. Son olarak SARS-CoV-2 antijenine özgü monoklonal antikorlarla antijen tanımlama testleri mevcuttur (23, 48).

Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak nükleik asit amplifikasyonu (RT-PCR), SARS-CoV-2 teşhisi için en yaygın kullanılan yöntemdir. En sık nazofarengeal sürüntü örneğinden elde edilen örnek ile bu yöntem kullanılmaktadır (49).

2.1.8. COVID-19 enfeksiyonunda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografinin yeri

Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde hastaların tanı sürecinde ağır hastalık faktörleri olmaması halinde akciğer grafisi çekilmesi önerilmiştir. Solunum sıkıntısı, oksijen saturasyonunun oda havasında %92'den düşük olması, solunum sayısının 24/dk'dan yüksek olması ve solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı halinde, akciğer grafisi normale veya grafi çekilmeden önce ilk olarak Toraks BT çekilmesi önerilmektedir (1, 41).

Akciğer grafisinde bilateral parankimde periferik konsolidasyon görülmesi COVID-19 ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir. Bu bulgunun varlığı halinde Toraks BT çekilmesine gerek kalmadan akciğer grafisi ile hastanın takibi yapılabilir (2, 41).

Toraks BT pandeminin ilk günlerinden beri sık kullanılan ve pnömoni gelişen vakaları tanımda en etkili yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ancak yeterli klinik değerlendirme yapmadan her COVID PCR pozitif hastaya uygulanması gereksiz radyasyon maruziyetine yol

açabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların hafif semptomları olan, belirgin solunumsal semptomu olmayan ve hastalığı progresyonu için risk faktörleri taşımayan hastalarda Toraks BT çekilmesi önerilmemektedir (1).

Toraks BT çekilmesi gereken hastaların, çekimi radyasyon dozu çekim kalitesini etkilemeyecek şekilde düşük doz olarak yapılmalıdır. Eşlik eden pulmoner emboli gibi kontrast madde kullanımını gerektiren bir patoloji şüphesi yok ise COVID-19 pnömonisinin tespiti için intravenöz kontrast madde kullanılması önerilmemektedir (41).

COVID-19 pnömonisinin en karakteristik Toraks BT bulguları çoğunlukla akciğerlerin bazallerinde subplevral ve perifer alanlarında görülen, genellikle yuvarlak şekilli, bilateral buzlu cam alanlarıdır. Bu bulgu enfeksiyonun genelde ilk dönemlerinde, ortalama olarak semptomların başlangıcından 4 gün sonra görülmeye başlamaktadır. Bu alanlar birleşim göstererek konsolidasyon ve “crazy paving paternine” dönüşebilir. Crazy paving paterni, buzlu cam opasitelerinin bazen sekonder pulmoner lobüllerin içindeki intralobüler ve interlobüler septalar ile süperpoze olması sonucu ortaya çıkan görüntüdür. Bu durum genelde enfeksiyonun ilerleyen günlerinde görülebilmektedir (50). Bu bulgular sıklıkla diğer viral pnömoni bulguları ile benzer nitelikte olup COVID-19 enfeksiyonuna spesifik değildir. Hava yolu tutulumu, lenfadenopatiler, lobar konsolidasyonlar, parankim kaviteleri, nodüller veya perihiler değişiklikler COVID-19 enfeksiyonunda sık görülmemektedir. Bu bulguların varlığı halinde eşlik eden başka bir enfeksiyon veya alternatif tanıları düşünülmelidir (51).

COVID-19 enfeksiyonu için risk yüksek risk taşıyan, BT bulguları viral pnömoni ve COVID-19 ile uyumlu hastalarda PCR testi negatif olarak saptanabilmektedir. Bazen bu durum alınan örnekte viral materyalin yeterli olmaması, alınan örneğin uygun koşullarda saklanmaması veya çalışılmaması sebebi ile gözlenebilmektedir. Semptomatik ve BT bulguları viral pnömoni

düşündüren hastalarda COVID PCR testleri tekrarlanmalı ve hastalar yanlış negatif olarak değerlendirilerek izole edilmelidir (52).

2.1.9. COVID-19’da laboratuvar bulguları

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda bazı kan tetkikleri, klinisyene hastalığı ayırıcı tanıda diğer enfektif süreçlerden ayırt etmesini ve hastalığın prognozu hakkında fikir yürütmesini sağlamaktadır. Bu sayede kötü prognoz seyredeceği ön görülen hastaların, klinik durumları göz önünde bulundurularak ayaktan veya yatarak tedavi açısından değerlendirilebilmektedir. Lökosit sayısı, CRP, interlökin-6, d-dimer gibi koagülasyon parametreleri, doku hasarı göstergeleri LDH, CPK gibi biyokimyasal testler COVID-19 hastalarında kullanılmaktadır. Bu testler COVID-19 için sensitif veya spesifik olmamakla beraber hastalığın prognozu hakkında fikir vermektedir. Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi’nin yayınladığı kılavuzda, COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılmış hastalarda en sık laboratuvar bulgusu lenfopeni olarak bulunmuştur. Ayrıca kılavuzda hastalık ciddiyeti ile nütropeni, lenfopeni ve LDH, CRP ve ferritin düzeylerindeki yükselme arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Organ yetmezliği ile seyreden ağır hastalarda plazma inflamatuvar belirteçlerinde artış, d-dimer düzeyinde yükselme ve lenfopeni saptanması mortalite ile ilişkili bulunmuştur (53).

Tablo 3: COVID-19 prognoz tahmini için sık kullanılan kan biyobelirteçleri

○	Lenfosit sayısı ve Nötrofil/lenfosit oranı
○	C-reaktif Protein
○	D-Dimer
○	Troponin I
○	CPK
○	Laktat Dehidrogenaz
○	Ferritin

2.1.10 COVID-19 Tedavisi

Coronavirüsler daha önce SARS ve MERS salgınlarına neden olsa da etkili tedaviler COVID-19 pandemisinin başlangıcında sınırlı kalmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün ortaya çıkması ve dünya çapında hızla yayılması, terapötik ilaçların hızlıca geliştirilmesini gerektirmiştir. Mevcut tedaviler, doğrudan SARS-CoV-2 virüsünü hedeflemekte veya virüse karşı konakçı inflamatuvar yanıtını modüle etmeye odaklanmaktadır.

2.1.10.1 Antiviral Tedaviler

COVID-19 salgınının 2020 yılı başında etkisini gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda, halen SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı güvenilirliği ve etkinliği kesin bir antiviral tedavi bulunamamıştır. Buna karşın ayaktan veya yatarak tedavi ihtiyacı olan yüksek riskli bireylerde COVID-19 tedavisi ve hastalığın daha ağır seyretmesinin önlenmesi için birçok tedavi seçeneği yetkili kurumlarca onaylanmıştır. ABD’de hastanede takip gerektiren ve ağır seyreden hastalarda immunmodülatör ve antiviral tedavi kombinasyonu kullanımı önerilmektedir. Yatan hastaların yanı sıra, daha bulaşıcı varyantların ortaya çıkması ve toplumların hedeflenen aşılama düzeyine ulaşamaması, hafif-orta şiddette hastalık için ayakta tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır. Son verilere bakıldığında ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) acil kullanım izni almış 2 oral ajan vardır.

- **Molnupravir:** Viral genom replikasyon hatalarına neden olan bir oral ribonükleosit analogudur (Endikasyonları tablo 4’te yer almaktadır)
- **Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid):** Nirmatrelvir, fonksiyonel SARS-CoV-2 proteinlerini üretmek için gerekli bir enzim olan SARS-CoV-2-3-kimotripsin benzeri (3CL) proteazı inhibe etmektedir.

Remdesivir, viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olarak viral replikasyonu inhibe ederek COVID-19’da kullanılan ilk antiviral ajanlardan birisi olarak tedavi seçenekleri arasında

yerini almıştır. İlk olarak 2014 yılında Ebola virüsünün tedavisi için kullanılmıştır. Daha sonra SARS ve MERS coronavirüslerine karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Hastalığın ağır seyretmesini önleme ve klinik durumda düzelme sağladığını gösteren çalışmalar olsa da henüz yapılan çalışmaların hiçbiri remdesivir kullanımıyla mortalitede önemli bir azalma gösterememiştir (54, 55).

Yukarıda bahsedilen tedaviler SARS-CoV-2'nin viral replikasyonunu inhibe etmeye yönelik tedavilerdir. Bu tedavilerin yanı sıra direk SARS-CoV-2'yi nötralize etmeyi hedefleyen monoklonal antikor tedavileri de COVID-19 enfeksiyonunda kullanılmaktadır. Monoklonal antikorlar, spesifik olarak SARS-CoV-2 S proteinin bağlandığı ACE-2 reseptör alanlarını tanıyarak bu alanlara bağlanmaktadır. Bu şekilde virüsün hücre içine girişine engel olurlar. Ancak Delta, Omikron gibi yeni varyantlarda S proteininde görülen mutasyonlar sebebi ile monoklonal antikorların etkinliği kaybolmaktadır. Pandemi sürecinde günümüze kadar Bamlanivimab/ Etesevimab, Caririvimab / Imdevimab, Sotrovimab ve Bebtelovimab tedavileri kullanılmıştır (54, 56).

Pandeminin başlangıcında, etkili bir antiviral seçenek bulunmaması ve hastalığın yüksek seviyede morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile başta Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa olmak üzere, ülkemizde ve diğer ülkelerde COVID-19'a karşı antiviral tedavi olarak, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplar ile yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkinliğinin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar yeniden değerlendirilerek tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinler alınarak çok sayıda hastada kullanılmıştır. İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen, daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve COVID-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize

kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir. Yeniden konumlandırılan ilaçlardan hidroklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanımlarından vazgeçilmiştir (41).

Başta ABD ve Avrupa'da kullanılmakta olan remdesivir ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir. Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur (41).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı COVID-19 erişkin hasta tedavisi kılavuzuna göre antiviral seçeneği olarak yalnızca molnupravir tedavisi seçilmiş gruplarda kullanılmaktadır. Bu tedavinin hastalığın erken evresinde kullanılması halinde fayda sağladığı düşünülmüş ve bu nedenle semptomlarının henüz ilk 5 gününde olan, COVID-19 tanısı PCR testi ile doğrulanmış, ağır hastalığa ilerleme açısından yüksek risk taşıyan, hafif-orta şiddetli erişkin COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir. Tedavi şekli oral olarak 2x800 mg/gün şeklinde toplam 5 gündür (41, 57).

Tablo 4: Molnupravir tedavisi endikasyonu olan yüksek riskli COVID-19 hastaları (41):

1. 65 yaş üstü
2. Primer İmmun Yetmezlikler
3. Solid veya hematolojik kanser nedeni ile son 1 yılda kemoterapi alınması
4. Son 6 ayda radyoterapi alınmış olması
5. Solid organ nakli
6. Kemik İliği nakli
7. AİDS (CD4 <200/mikrolitre olanlar)
8. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle 1 aydan uzun süredir 20 mg prednizolon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanılması
9. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle immunosupresif ajanları mTOR inhibitörlerini, antiproliferatif ajanlar, leflunomid, metotreksat, siklofosfamid, klorambusil veya biyolojik ajanların kullanılması
10. Down Sendromu
11. Karaciğer sirozu
12. Diyaliz ihtiyacı olan kronik böbrek hastalığı
13. Orak hücreli anemi
14. Organ hasarı gelişmiş Diabetes Mellitus
15. Myokard infarktüsü
16. İnme
17. Multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, myastenia gravis, Huntington hastalığı, Alzheimer gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar
18. Morbid obez hastalar (BKİ >40)
19. Evre 3 ve Evre 4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, amfizem

2.1.10.2 Makrofaj Aktivasyon Sendromu ve İmmunmodülatör Tedaviler

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren hastalığı ağır geçiren hastaların bazılarında virüse karşı artmış inflamatuvar yanıt izlenmiştir. ‘Sitokin fırtınası’ kavramı son yıllarda kontrolsüz inflamatuvar yanıt görülen hastalıkların neden olduğu tabloyu tanımlamak için kullanılmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunun meydana getirdiği aşırı inflamatuvar yanıt bu kavramın daha fazla ele alınmasına sebep olmuştur. Enfektif veya sistemik nedenler ile yüksek düzeyde sitokin salınımının yol açtığı hiperinflamasyon çoklu organ yetmezliklerine ve hemodinamik instabiliteye yol açmaktadır. Bu tablo “Sitokin Fırtınası Sendromu” olarak tanımlanmıştır ve çeşitli nedenler ile ortaya çıkan hiperinflamatuvar hastalıkları kapsamaktadır (58).

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) sitokin fırtınası sendromunun protitipi olarak tanımlanmaktadır. MAS, T hücrelerinin ve hemofagositik aktiviteye sahip iyi diferansiye makrofajların aşırı aktivasyonunu ve proliferasyonunu içeren sistemik bir sitokin fırtınası sendromudur (59). Juvenil idiyomatik artrit, sistemik lupus eritematozus, erişkin still hastalığı gibi romatolojik hastalıklarda görülmektedir. Aynı zamanda sekonder hemofagositik lenfositosis olarak da adlandırılmaktadır. Klinik olarak dirençli ateş, hiperferritinemi, pansitopeni, koagülopati ve karaciğer disfonksiyonu görülmektedir (60). COVID-19’un ortaya çıktığı ve ilk hastaların görüldüğü yer olan Wuhan’da, kritik COVID-19 hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının MAS gibi sitokin fırtınası sendromlarının komponentleri ile benzer olduğu izlenmiştir (61). COVID-19 nedeni ile hastanede vefat eden hastaların lenfopeni, anemi ve trombositopenilerinin olduğu, AST, LDH, d-dimer ve ferritin düzeylerinin çok yüksek olduğu tespit edilmiştir (62). Ayrıca ARDS’ye progrese olmuş COVID-19 pnömonisi ile hastanede kaybedilen hastaların incelendiği bir çalışmada yüksek ateş, nötrofili, d-dimer, LDH ve ferritin miktarlarında artış gözlenmiştir (63). COVID-19’a bağlı MAS’ın tanınması ve etkin tedavisi ARDS ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların meydana gelmesini önlemek

açısından önemlidir. MAS erken dönemde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak ve endotel hasarını önlemek mümkün olamamaktadır (64).

2.1.10.2.1 Glukokortikoidler

SARS ve MERS’de glukokortikoidlerin kullanımı daha önce araştırılmış, ancak elde edilen veriler net bir sonucu ortaya koyamamıştır. ABD’de COVID-19’un oluşturduğu aşırı inflamatuvar yanıt için en sık kullanılan glukokortikoid deksametazondur. RECOVERY çalışması COVID-19’da deksametazon kullanımının araştırıldığı ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada randomize edilen hastalara 10 gün süre ile 6 mg deksametazon verilerek, standart tedavi verilen hastalar ile karşılaştırılmış. Deksametazon grubunda tüm mortalitenin, 28. günde standart bakım grubuna göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Mortalitedeki bu azalma mekanik ventilatör desteği alıp almadığı farketmeksizin oksijen ihtiyacı olan hastalarda izlenmektedir. Ancak oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda mortalitede değişiklik yaratmamıştır (65). Yapılan çalışmalar sonucunda, glukokortikoidler COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile görülen hiperinflamatuvar cevaba karşı tedavide en etkili, kanıta dayalı ilaç seçeneği olarak kullanılmaktadır (54).

Sağlık Bakanlığı’nın COVID-19 tedavi rehberinde hastanede tedavi edilen, oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya eşdeğeri metilprednizolon veya prednizolon tedavilerinin 5-10 gün süre ile verilebileceği önerilmektedir. Kötü prognoz faktörleri olan ve verilen steroid tedavisine rağmen oksijen ihtiyacında artış izlenen hastalara, kısa süreli yüksek doz glukokortikoid tedavisi uygulanabilir. Steroid tedavisinden fayda görmeyen, inflamatuvar bulguları giderek artan, hızlı ilerleyen MAS vakalarında IL-1 veya IL-6 reseptör antagonistleri, Janus Kinaz inhibitörleri (JAK) gibi anti-sitokin tedavi seçeneklerine geçilmelidir (64).

2.1.10.2.2 Anti-Sitokin Tedaviler

Yapılan çalışmalarda IL-6 inhibitörlerinin COVID-19'a bağlı gelişen sitokin fırtınası ve MAS'da etkili olduğu izlenmiştir. Tosilizumab ve sarilumab, IL-6 reseptörüne bağlanarak sinyal yollarını inhibe eden monoklonal antikordur. Böylece IL-6 etkisi ile görülebilecek hiperinflamatuvar yanıtın önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Daha önce romatoid artrit, dev hücreli artrit gibi hastalıklarda kullanım endikasyonu olan tosilizumabın COVID-19 tedavisinde kullanımı REMAP-CAP, EMPACTA, COVACTA ve RECOVERY çalışmalarında değerlendirilmiştir (54). Özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan ve organ yetmezliği ile seyreden COVID-19 hastalarında tosilizumab, sarilumab tedavilerinin klinik durumda düzelmeye sağladığı düşünülmüştür (66). Sarilumab, tosilizumabın bulunmadığı durumlarda kullanılması önerilmiş olup IL-6 reseptör antagonistleri arasında ilk seçenek olarak tosilizumab kullanılması önerilmiştir (67). Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 rehberinde tosilizumab, glukortikoid tedaviye yanıt alınmamış, MAS gelişen hastalarda önerilmiştir. 8 mg/kg dozunda toplam en fazla 800 mg olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir. İlacın etki mekanizması nedeni ile CRP düşüklüğü gözlenebileceğinden akut faz yanıtının takibinde, hastanın takip edildiği merkezde çalışılıyor ise, serum amiloid A proteini ya da IL-6 düzeyi gibi alternatif tetkikler yapılmalıdır. Tedavi yanıt değerlendirmede hipoksi, organ yetmezliği gibi durumlar yakından takip edilmelidir (64).

IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra, COVID-19 nedeni ile meydana gelen hiperinflamasyon durumuna karşı kullanılan ilaçlar arasında yerini almıştır. Yapılan çalışmalarda COVID-19'a karşı etkinliği açısından çelişkili sonuçlar görülmektedir. Mekanik ventilasyon ve oksijen desteği ihtiyacını azaltabileceğini gösteren yayınlara karşın, hastalığa karşı herhangi bir etkinliğinin olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (68, 69). Sağlık Bakanlığı rehberinde Anakinra, bulguların şiddetine göre günde 3 defa 200 mg'a kadar kullanılabilmesini

önermiştir. Tosilizumabdan farklı olarak doğrudan CRP sentezini engellemediği için, akut faz cevabının takibinde CRP güvenle kullanılabilir (64).

2.1.10.2.3. Janus Kinaz İnhibitörleri ve diğer tedavi seçenekleri

Tirozin kinaz ailesinden bir düzenleyici enzim olarak görev yapan Janus Kinaz (JAK) IL-2, IL-6, IL-10, interferon gama gibi birçok inflamatuvar sitokinin reseptörlerini düzenler. Bu enzimin inhibisyonu, IL-6 reseptör inhibitörlerinden daha geniş bir inflamtuvar sürecin baskılanmasına neden olur. ABD’de ağır COVID-19 hastalarında JAK inhibitörü olan baricitinib kullanımı onaylanmıştır (54).

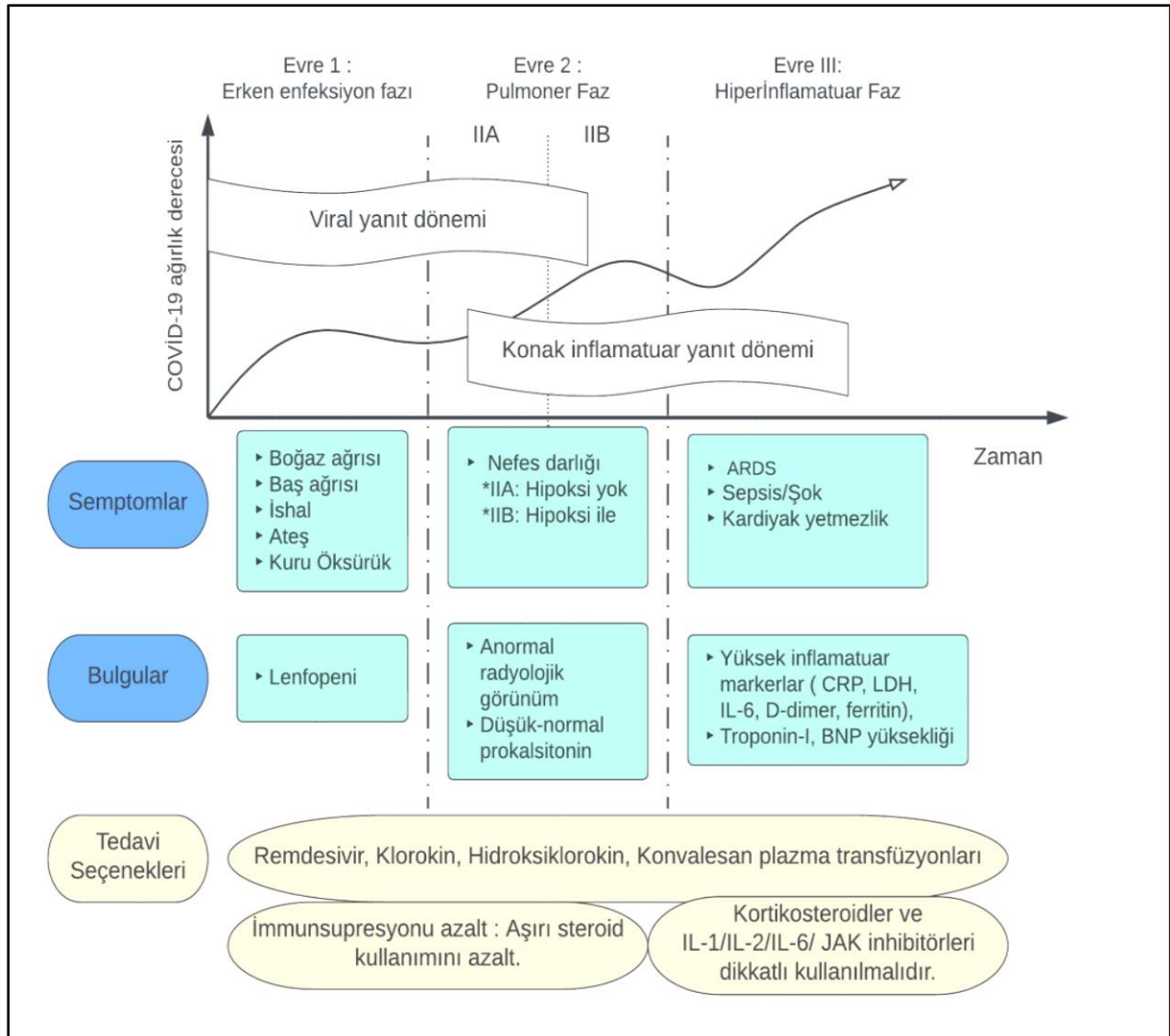
Pandeminin erken döneminden itibaren İntravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımı COVID-19 hastalarında denenmiş yöntemlerden birisi olmuştur. Meta-analizlerde COVID-19 hastalık şiddeti ile IVIG’in etkinliği ile arasında bir ilişki olabileceği değerlendirilmiştir (70). Ancak pandemi devam ettikçe yapılan yeni retrospektif çalışmalarda IVIG kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Hastanede ve yoğun bakımda yatış süresini kısaltmadığı ve mortalitede azalmayı sağlamadığı bildirilmiştir (71). Sağlık Bakanlığı’nın COVID-19 rehberinde IVIG kullanımı immunglobulin düzey takibi yapılarak kullanılabilirliği önerilmiştir (64).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk dönemlerinde, konvelasan plazma tedavisi sık uygulanan bir yöntem olmuştur. Bu yöntemdeki amaç, daha önce hastalığı geçirip iyileşen kişilerde oluşan antikörlerin, halen hasta olan kişilere verilerek tedavi etmesidir. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan eski bir yöntem olmasına rağmen, tedaviye katkısı halen sınırlı olan bu yöntem COVID-19’da hastanede yatan ve yoğun bakım ihtiyacı olan kişilerde kullanılmıştır. Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalardaki kanıtlar, konvelasan plazmanın oksijen ihtiyacı olan hastalarda iyileşme ve hastalığa bağlı 28 günlük mortalitede belirgin bir düzelme

sağlamadığını göstermiştir. Aralık 2021 itibari ile konvelasan plazma tedavisinin acil kullanım onayı sadece immunsupresif hastalar ile kısıtlanmıştır (72, 73).

2.1.10.3. Antikoagülan Tedavi

COVID-19 hastalarında doğrudan ya da sepsis gibi mikrotrombotik komplikasyonlarda gelişen endotel hasarına bağlı ya da uzun süre immobilizasyona bağlı gelişen staz sebebi ile tromboembolik olaylar gelişebilmektedir. Bu nedenle COVID-19 hastaları venöz tromboemboli açısından yakın takip edilmeli ve gerektiği durumlarda profilaktik antikoagülan tedavi verilmelidir. Trombosit sayısı, fibrinojen düzeyi, protrombin zamanı ve aPTT düzeyleri ölçülmelidir. COVID-19'da kötü prognoz belirteçlerinden olan D-dimer yüksekliği mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (74). Şiddetli COVID-19 vakalarında tromboembolik olayların gelişme riskinin arttığı ve antikoagülan tedavi ile izlenmesini öneren yayınlar pandeminin henüz başlangıcında yayınlanmıştır (75). Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde tüm hastanede yatan COVID-19 hastalarında aktif kanama bulgusu veya derin trombositopeni olmaması halinde venöz tromboemboli profilaksisi uygulanması önerilmektedir. Eğer D-dimer düzeyi yüksekse ve tromboz için başka risk faktörleri de varsa hastalar erken taburcu bile olsa 45 güne kadar antikoagülan profilaksi önerilmektedir. Profilaksi ve tedavi için düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmekte olup, dozları hastanın ağırlığına göre planlanmalıdır. Profilaktik olarak 1x40 mg enoksaparin kullanılması önerilmekte olup beden kitle indeksi 40 üzerinde olan morbid obezlerde bu dozun kılavuzlarda önerildiği şekilde arttırılması gerekmektedir (64).



Şekil 5: COVID-19 enfeksiyonunun seyri ve pandemi sürecinde boyunca kullanılan tedavi seçenekleri (Kaynak no 38'den değiştirilerek hazırlanmıştır.)

2.1.11. SARS-CoV-2 varyantları

Virüs varyantı, bir veya daha fazla mutasyonu içerebilen viral genomu ifade etmektedir. SARS-CoV-2 gibi virüsler, genomlarında replikasyon sırasında mutasyonlar veya viral rekombinasyondan kaynaklanan değişiklikler meydana geldikçe sürekli olarak değişmektedirler. Pandeminin başlangıcından günümüze kadar olan süreçte, SARS-CoV-2 virüsünün çeşitli varyantları ortaya çıkmıştır. Bu varyantlar hastalığın seyrini ve bulaştırıcılığını değiştirmişlerdir. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün rehberlerine göre halk sağlığını en çok

tehdit eden 5 ayrı varyant tanımlanmıştır. Bu varyantlar Latin alfabesine göre Alfa, Beta, Gama, Delta ve Omicron olarak isimlendirilmiştir. En son ortaya çıkan Omicron varyantının, diğer varyantlardan daha bulaşıcı olduğu dikkat çekmektedir. Varyantların hangilerininin daha ağır hastalığa ve mortaliteye neden olduğunu belirlemek, hastaların komorbiditeleri, yaşları gibi diğer mortaliteyi etkileyen faktörlerin varlığı sebebi ile net bir şekilde ortaya konamamaktadır (37, 76).

DSÖ tarafından varyantlar 3 ayrı dinamik kategoride değerlendirilmektedir:

- Endişe verici varyant / variant of concern (VOC):
- Yakın takip edilmesi gereken varyant / variant of interest (VOI)
- İzlem altında olan varyant / variant under monitoring (VUM)

VOC veya VOI olarak kategorize edilen virüs, orijinal virüse göre daha bulaştırıcıdır ve hastalık şiddetini artırma potansiyeline sahiptir. Aşı veya daha önce geçirilmiş enfeksiyonla indüklenen immun yanıtı karşı duyarlılığı azalmış, nötralizan antikorlar tarafından etkisiz hale getirilememektedir. Bu nedenle daha önce enfekte olmuş ve iyileşmiş bireyleri yeniden enfekte etme kabiliyetine sahiptir. Bağışıklık sisteminden kaçabildikleri için, monoklonal antikor tedavilerine diğer varyantlara göre daha az yanıt alınmaktadır. VOC; VOI'e göre küresel düzeyde bulaştırıcılığın daha fazla olduğu, hastalığın seyrini değiştiren ve mevcut tedavilere yanıt vermeme olasılığınının daha düşük olduğu varyanttır.

VOI veya VOC olarak sınıflandırılan virüsler artık küresel halk sağlığı için büyük bir ek risk oluşturmadığı kesin olarak kanıtlandığı takdirde tekrar sınıflandırılabilir. VUM gelecekte bir risk oluşturabileceğine dair bazı bulgular ile birlikte virüs özelliklerini etkilediğinden şüphelenilen genetik değişikliklere sahip bir SARS-CoV-2 varyantıdır; ancak, fenotipik veya epidemiyolojik etkinin kanıtları henüz belirsizdir ve yeni kanıtlara kadar dikkatli takip ve tekrar değerlendirme gerektirir (77).

Dünya’da ilk görülen COVID-19 vakasının tarihi olan Aralık 2019’dan günümüze kadar olan dönemde 5 ayrı varyant VOC olarak değerlendirilmiştir. Bunlar içerisinde pandemi sürecinde Alfa, Beta, Gamma ve Delta etkinliğini kaybederek artık VOC olarak sınıflandırılmamaktadır. Günümüzde DSÖ tarafından VOC olarak değerlendirilen tek varyant Omicron varyantıdır (76).

2.1.11.1. Alfa varyantı

14 Aralık 2020’de İngiltere’de, B.1.1.7 soyundan bir SARS-CoV-2 VOC bildirmiş olup bu varyanta DSÖ tarafından Alfa adı verilmiştir. İlk defa Eylül 2020’de ortaya çıkan bu varyant tanımlandığı döneme kadar İngiltere’de oldukça hızlı bir şekilde yayılmış, morbidite ve mortaliteyi arttırmıştır. Viral genomda 17 ayrı mutasyon ile tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan sekizi ($\Delta 69-70$ delesyon, $\Delta 144$ delesyon, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A ve D1118H) S proteininde meydana gelmiştir. Reseptör bağlanma alanlarındaki N501Y, ACE2 reseptörüne virüsün bağlanma afinitesini artırır (78). S proteinindeki H69/V70 delesyonu immun sistemden kaçışı kolaylaştırmakta ve tanı testlerinde yanlış negatifliğe yol açabilmektedir (79).

2.1.11.2. Beta varyantı

18 Aralık 2020’de Güney Afrika’da B1.351 soyundan SARS-CoV-2 VOC olarak bildirilmiş ve bu varyant DSÖ tarafından Beta olarak adlandırılmıştır. Bu varyant, fonksiyonel öneme sahip olabilecek reseptör bağlama alanında üç genin değişimi (K417N, E484K ve N501Y) dahil olmak üzere spike proteinindeki sekiz mutasyonla tanımlanmıştır (80).

2.1.11.3. Gamma varyantı

P.1 soyundan gelen bu varyant, ilk kez 2 Ocak 2021’de Japonya’da, Brezilya’dan seyahat eden 4 yolcuya tespit edilmiştir. Gamma varyantı S proteininde 10 mutasyon ile tanımlanmıştır ve bu mutasyonlardan üçü (L18F, K417N ve E484K) beta varyantlarına benzer şekilde reseptör bağlanma alanında bulunur. Alfa ve Beta varyantlarında da görülen N501Y, K417N ve E484K mutasyonları ACE-2 reseptörüne bağlanmayı ve virüsün bulaştırıcılığını arttırmaktadır (77, 81).

2.1.11.4. Delta varyantı

24 Mart 2021'de Hindistan'da spike proteininde E484Q ve L452R mutasyonları olan bir SARS-CoV-2 varyantı bildirildi. B.1.617 soyundan geldiği görülen varyanttaki bu mutasyonların daha önceki VOC'lerin hiçbirinde görülmediği fark edilmiş ve B.1.617.2 alt tipi 11 Mayıs 2021'de DSÖ tarafından Delta varyantı olarak tanımlanmıştır. Kısa süre içerisinde Delta hızla yayılmış ve Omicron varyantı ortaya çıkana kadar en baskın varyant olarak pandeminin devamında rol oynamıştır. S proteininde meydana gelen L452R mutasyonu, spike protein ile konak hücrenin ACE-2 reseptörü arasındaki bağlanmayı stabilize ederek enfektiviteyi artırmış olduğu düşünülmektedir (77, 82).

2.1.11.5. Omicron varyantı

26 Kasım 2021'de DSÖ B.1.1.529 soyundan gelen yeni bir varyantı Omicron olarak tanımladı. Omicron varyantı, SARS-CoV-2 reseptör bağlama alanındaki çok sayıda mutasyon nedeniyle ACE-2 için Delta varyantından daha yüksek bir afiniteye sahip olduğu görülmüştür. Bu durum Omicron varyantının Deltaya göre bulaştırıcılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (83). Omicron varyantı ile enfekte kişiler, aşılı olsalar bile, semptomatik dönemde bulaştırıcılığı yüksektir. Aşı olan Omicron vakaları, aşı olmayanlara kıyasla hastalığı daha hafif semptomlar ile geçirmekte olup hastanede yatış gereksinimi azdır (84).

2.1.12. COVID-19 Aşılı

SARS-CoV-2'nin bulaştırıcılığı oldukça fazladır ve enfekte ettiği kişilerde yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Doğrudan SARS-CoV-2 virüsünü yok eden ve enfeksiyonu engelleyen bir ilaç henüz bulunamamıştır. Bu nedenle hastalığa karşı immünite sağlayacak aşılardan geliştirilmesi önem kazanmıştır. Dünya'da klinik araştırmalar dışında yapılan ilk COVID-19 aşısı 8 Aralık 2020 tarihinde uygulanmıştır. COVID-19'a bağlı kritik hastalık ve ölümlere karşı bireysel enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra aşılanmanın gelişmesi etkili

olmuş ve pandeminin seyrini değiştirmiştir. COVID-19 aşısının tüm toplumlarda yaygınlaştırılması ağır hastalık, morbidite ve mortalitede azalmaya neden olarak 2021’de yaklaşık olarak 19,8 milyon insanın hayatını kaybetmesinin önüne geçmiştir (85). Dünya’daki birçok ülke çeşitli aşıları kullanarak nüfuslarının önemli bir kısmını COVID-19 enfeksiyonunun ağır seyrine karşı korumaktadır. Özellikle VOC’lara karşı hatırlatma dozlarının önemi DSÖ tarafından bildirilmektedir. Aşılama sayesinde ölümler ve hastalık yükü azalmak ile beraber bulaştırıcılığı belirli bir süreye kadar azaltabilmektedir. Yeni varyantların ortaya çıkması ile hastalığın bulaştırıcılığını kontrol etmek zorlaşmıştır. Bu nedenle aşılar sürekli geliştirilmeye ve güncellenmeye devam etmektedir. Bulaştırıcılıkta azalma yeni varyantlar ve bunların yol açacağı küresel hastalık dalgalarının önüne geçmeyi sağlayacaktır (86).

Günümüzde uygulanan aşılardan başlıcaları şu şekildedir:

- İnaktif aşılar: Sinovac
- Viral Vektör aşıları: Sputnik-V ve Oxford/AstraZeneca
- mRNA aşıları : Biontech/Pfizer, Moderna

Türkiye’de COVID-19’a yönelik aşılama süreci 13 Ocak 2021 tarihinde ilk dozu yapılan Sinovac aşısı ile Ankara’da başlamıştır (87).

2.2 Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)

Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS; NOS3, NOSIII), endotel hücrelerinde bulunan bir enzimdir. eNOS, Ca⁺⁺/kalmodulin ile aktive olarak pulsatil ve kısa yarılanma ömürlü nitrik oksit (NO) sentezler. L-arjininden, bu enzim aracılığı ile NO ve sitrüllin son ürünleri meydana gelir. 1980’de endotelden muskarinik antagonistlere yanıt olarak vazodilatasyon yapan bir madde salgılandığı tespit edilmiş ve Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDFR) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar neticesinde EDFR’nin NO ile aynı madde olduğu anlaşılmıştır. Endotelden salınan NO, fizyolojik olarak önemli etkilere sahip olup bunların

başında vazodilatasyon yapması ve trombosit agregasyonu–adezyonunu inhibe etmesidir. NO, vasküler düz kaslarda solubl guanilat siklazı aktive ederek intraselüler siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinde artışa ve bu sayede vazodilatasyona yol açmaktadır. Aynı zamanda düz kaslarda fibroblastların proliferasyonunu da engelleyebilmektedir. Bu durum ateroskleroza karşı koruyucu rolünü ortaya koymaktadır. Vasküler NO, lökosit adhezyon glikoprotein kompleksi CD11/CD18 down regülasyonuna yol açarak lökositlerin endotele yapışmasını önleyebilir (88, 89).

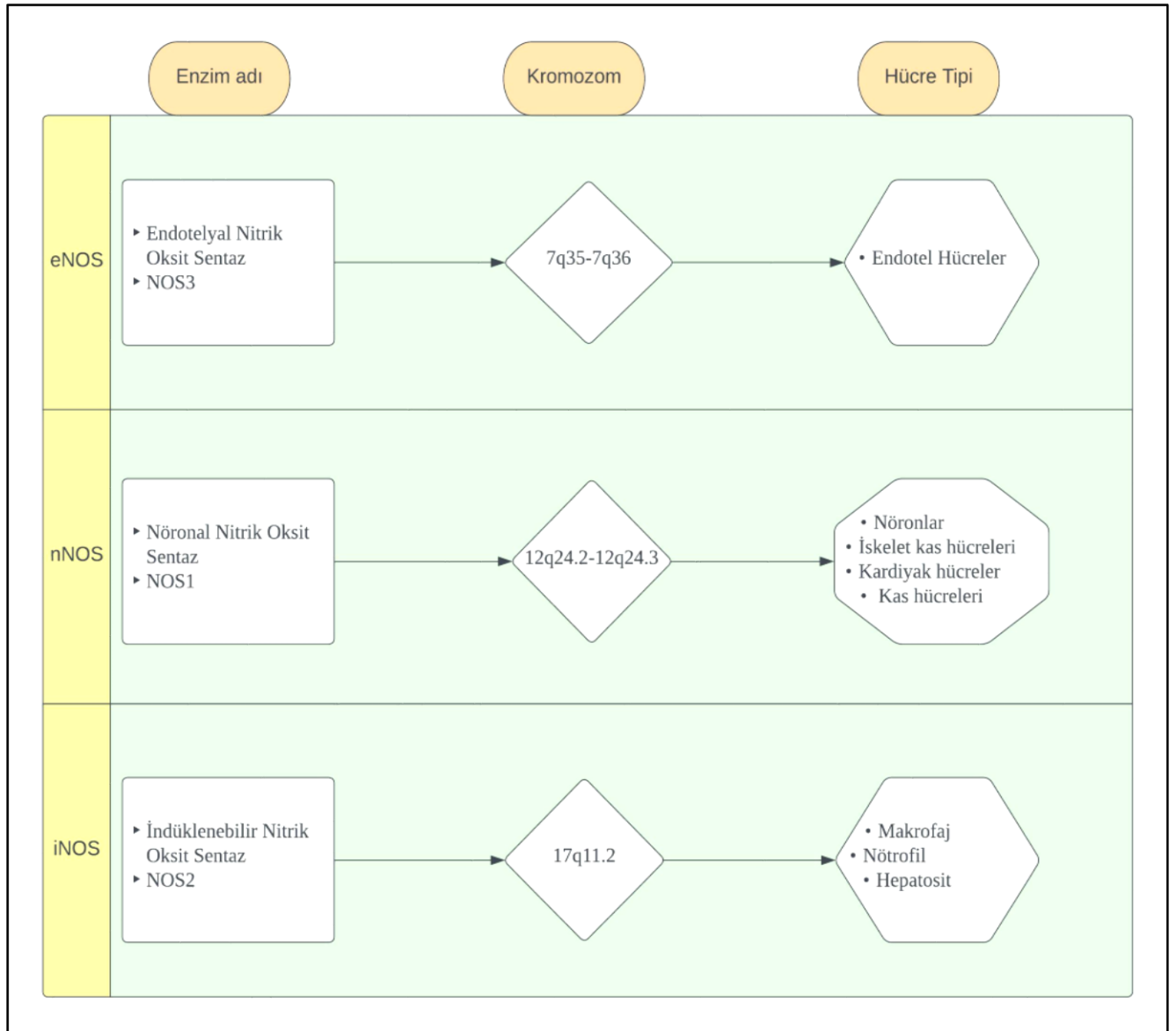
NO, serbest radikal yapısında olan renksiz bir gazdır. Oksijenin bulunmadığı ortamda stabil yapıdadır. Suda eriyebilen ve lipofilik niteliktedir. Düşük konsantrasyonlarda birçok fizyolojik etkisini gösterebilmektedir. Bu konsantrasyonlarda hemoglobine bağlanma afinitesi oksijene göre daha yüksektir. Hemoglobin oksijen formunda NO'yu önce nitrite (NO_2) sonrasında nitrate (NO_3) oksitlemektedir. NO için oksidan işlevi gören oksihemoglobin, molekülün etkilerini inhibe edebilmektedir (90).



Şekil 6: Nitrik Oksit Sentezi (Kaynak no 90'dan değiştirilerek hazırlanmıştır.)

Nitrik Oksit Sentaz enziminin eNOS dışında 2 izoformu daha mevcut olup her biri farklı genler tarafından kodlanmaktadır. nNOS (Nöronal Nitrik Oksit Sentaz) ve eNOS yapısal nitrik oksit sentaz olarak gruplandırılmıştır. Buldukları hücrelerde kalsiyum düzeyine bağlı olarak nitrik oksit sentezinde görev alırlar. Üçüncü izoform olan iNOS (İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz) ise diğer izoformlardan farklı olarak hücrelerin genel yapısında bulunmamaktadır. iNOS

endotoksinler, IL, TNF ve INF gibi sitokinler ve lipopolisakkaridler ile uyarılmakta olup işlevi için kalsiyuma ihtiyaç duymamaktadır (91).



Şekil 7: Nitrik Oksit Sentaz İzofomları (Kaynak no 91'den değiştirilerek hazırlanmıştır.)

NO'nun vasküler tonus üzerindeki etkisi yalnızca kardiyovasküler regülasyona yönelik olmayıp, inflamatuvar süreçleri de kapsamaktadır. Çünkü NO aracılı bir süreç olan vazodilatasyon, inflamatuvar yanıtın ilk aşamalarından biridir. Bradikinin ve histamin gibi medyatörler, endotelden NO salınımını arttırarak vazodilatasyona yol açmaktadır. Endotel,

inflamasyon sürecinde damar lümeninde yer alan kan ve içerisindeki bileşenlerin interstisyuma geçişini düzenlemede önemli bir rol oynar. Moleküllerin interstisyuma geçiş düzeyi endotelial kontraksiyon ile belirlenir. İnflamasyon sürecinde ödemin oluşumunda, endotelial kontraksiyon aracılığı ile gözlenen endotelial paraselüler geçirgenlik artışı katkı sağlamaktadır. Lökotrien-C4, histamin ve trombosit aktive edici faktör gibi medyatörler endotelial geçirgenliği ve ödem oluşumunu arttırmaktadır. NO ise endotelial geçirgenliği azaltarak anti-inflamatuar etki göstermektedir. Çeşitli deneysel modellerde NO sentez inhibitörlerinin inflamasyon sürecindeki ödemi arttırdığı izlenmiştir (92).

2.2.1 eNOS Genetik Polimorfizmleri

İnsanlarda *eNOS* geni 7. kromozomun 35 ve 36. lokuslarında yer almakta olup 26 ekzon ve 25 introndan meydana gelmektedir. eNOS enziminin transkripsiyonunu ve sentezini sağlamaktadır (88, 93).

Genetik polimorfizm, normal popülasyonda %1'den fazla sıklıkta rastlanabilen genomik varyasyonlardır. Bu varyasyonların bir kısmı enzimlerin işlevlerinde farklılıklara neden olabilmektedir. Polimorfizmler, herhangi bir hastalığa doğrudan neden olmamak ile beraber hastalığa yatkınlığı arttırabilirler ve daha çok protein kodlamayan DNA dizilerinde yer alırlar. Polimorfizmlerin büyük bir kısmı klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmaz. eNOS enziminin genetik polimorfizmlerinin damarlar ve endotel dışında kan hücreleri üzerindeki fizyolojik etkileri ve hastalık süreçlerinde rol alabilecekleri bazı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Genetik polimorfizmlerinin belirlenmesinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), Değişken Ardışık Tekrarlar (VNTR), Single Stranded Conformational Polimorphism (SSCP) ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) gibi yöntemler kullanılmaktadır (10, 94).

İnsan genomunda en çok bulunan polimorfizm tipi tek nükleotid polimorfizmleridir. (SNP; Single Nucleotide Polymorphism). Ortalama her 1000 bazda bir oluşan genomik farklılıklar olarak nitelendirilmektedir. eNOS geninin 7. ekzonundaki tek bir nükleotid polimorfizmi 894G/T (Glu298Asp, rs1799983), 298. pozisyonda yer alan aminoasit olan glutamatın (Glu) aspartat (Asp) ile yer değiştirmesine karşılık gelmektedir. Bu SNP nedeni ile eNOS işlevinde azalma gözlenmektedir (88).

eNOS enziminin 5' ucunda yer alan promotor bölgesinde meydana gelen -786T/C (rs2070744) mutasyonu, transkripsiyonu etkileyeceğinden enzim düzeyini değiştirebilmektedir. Mutasyon öncesi hali olan -786T geni ile karşılaştırıldığında -786C/T polimorfizminin promotor bölgesinde daha düşük aktivite izlenmiştir (95).

Kısa DNA dizgilerinin tekrar sayısındaki değişiklikler olarak ifade edilen VNTR; Variable Number Tandem Repeats, diğer bir polimorfizm tipidir. 4a/4b (27bp-VNTR intron 4, rs61722009) polimorfizmi sık görülen bir VNTR mutasyonudur ve 27 baz çiftlik tekrarlardan oluşmaktadır. En sık görülen aleli 5 defa tekrarlayan 4b alelidir (10, 88).

Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı orak hücreli anemi, subaraknoid hemoraji, diyabetik retinopati gibi hastalıklar ile nitrik oksit polimorfizmleri arasındaki ilişki farklı çalışmalarda ortaya konmuştur (14-18). Ayrıca sepsiste de -786T/C (rs2070744), 4a/4b (27bp-VNTR intron 4, rs61722009) ve 894G/T (Glu298Asp, rs1799983) olarak 3 ayrı eNOS genetik polimorfizm ile ilişkisi gösterilmiştir (11).

Bizim çalışmamızda, bir enfeksiyöz etken olan COVID-19 hastalığının seyri ile eNOS genetik polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Sepsis ve başka hastalıklar ile ilişkisi irdelenen ancak COVID-19 hastalığında çalışılmamış olan 2 eNOS polimorfizmi 4a/4b (27bp-VNTR intron 4, rs61722009) ve 894G/T (Glu298Asp, rs1799983)) çalışmamızda incelenmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Araştırmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Tıbbi Farmakoloji ve Biyoistatistik Anabilim Dallarının ortak çalışmaları sonucunda gerçekleştirilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.11.2021 tarihli toplantısında KA-21132 kayıt numaralı çalışmamız 2021/27-28 karar numarası ile tıbbi etik açıdan uygun görülmüştür (EK-1).

3.1. Hasta seçimi ve kan örneklerinin toplanması

Çalışmamıza 01.12.2021 ile 01.09.2022 tarihleri arasında herhangi bir sebeple Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran, 18 yaş üstü ve Ocak 2021'den önce COVID-19 geçirmiş hastalar dahil edilmiştir. Ocak 2021 tarihi, ülkemizde COVID-19 aşılarının yapılmaya başlandığı tarih olup bu şekilde aşılamanın, COVID-19 enfeksiyonunun seyri üzerindeki hafifletici etkisinin yaptığımız çalışmanın sonuçları üzerinde yanlış değerlendirmelere yol açmasının önüne geçilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca SARS-CoV-2 varyantlarının artış gösterdiği 2021 yılında hastalığı geçiren hastalar dahil edilmeyerek varyantların, hastalığın seyrine etkilerinin çalışma sonuçlarını etkilemesi önlenmiştir.

Siroz, fulminan hepatit gibi ağır karaciğer yetmezliği, ağır böbrek yetmezliği, son dönem kalp yetmezliği, aktif malignite tanısı ve HIV ile enfekte olan hastalar, COVID-19 süreçleri komorbiditelerine bağlı olarak ağır geçebileceğinden, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır (EK-2). Katılımcıların demografik ve klinik bilgileri olgu rapor formuna not edilerek kayıt alınmıştır (EK-3). Katılımcılardan geriye yönelik (retrospektif) alınan COVID-19 geçirdiği dönemdeki hastalık seyir öyküsüne göre iki gruba ayrılmışlardır. Vital bulgularının bozulması, yoğun bakıma yatış ihtiyacının olup olmaması ve aldığı tedaviler sorgulanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün ve Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı COVID-19 rehberleri

doğrultusunda, hastalardan alınan klinik öyküye göre hastalığın hafif veya ağır geçirmelerine göre gruplandırılmışlardır. Hafif geçiren hastalar grup 1, ağır geçiren hastalar grup 2 olarak ayrılmışlardır. Grup 1 hastalar; COVID-19 enfeksiyon sürecini evde tamamlamış ve oksijen ihtiyacı gelişmemiş olan hasta grubudur. Kılavuzlara göre bu hastalar ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı ≤ 24 /dakika olan, oda havasında parsiyel oksijen saturasyonu (SpO_2) düzeyi %94 ve üzerinde olan hastalardır. Hastaların akciğer tomografileri normal olabilir veya hafif-orta pnömoni içerebilir.

Grup 2 hastalar ise hastanede yatıp oksijen tedavisi ihtiyacı gelişmiş olan hastalardır. Bu grup hastalar kılavuzlarda solunum sayısı > 24 /dk ve/veya ağır solunum sıkıntısı (dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı) olan ve/veya oda havasında oksijen saturasyonu \leq %93 olan (oksijen alan hastada $PaO_2/FiO_2 < 300$) hastalar olarak tanımlanmıştır.

Her iki hasta grubunda da COVID-19 tanısının tarihi ve tanının PCR veya bilgisayarlı akciğer tomografisi yöntemlerinden hangisi ile konulduğu sorgulanarak not edilmiştir. Hastalık sırasında pulmoner tromboemboli saptanıp saptanmadığı da sorgulanmıştır. Hastaların geriye-yönelik (retrospektif) olarak eşlik eden komorbid hastalıkları, sigara kullanım öyküleri ve hasta oldukları döneme ait D-dimer, CRP, LDH, troponin-I, ferritin, kreatin fosfokinaz düzeyleri, lenfosit, hemoglobin ve trombosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranı, hastanın kendisinden sorgulanarak veya onayı ile E-nabız sisteminden bakılarak kaydedilmiş; çalışmamızda araştırdığımız gen polimorfizmleri ile ilişkili olup olmadıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kolundan bir kereye mahsus olmak üzere antekübital venden, klinikte yapılan rutin tetkikleri için kan alınır iken aynı zamanda genetik analiz için EDTA'lı mor kapaklı kan tüpüne yaklaşık 1-2 ml hacminde kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri laboratuarda çalışılana kadar $-20^{\circ}C$ 'de saklanmıştır.

3.2. DNA izolasyonu ve Genetik polimorfizmlerin çalışılması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonunun yapılması ve izole edilen DNA'lerden iki ayrı genetik polimorfizmlerin çalışılması Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yer alan laboratuarlarda 01.08.2022 – 11.11.2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Toplam 180 hastanın dahil edildiği çalışmada grup 1'e dahil 107 hastaya ait örnekleri ve grup 2'ye dahil 73 hastaya ait kan örnekleri ayrı ayrı numaralandırılarak aşağıda tarif edilen protokole göre DNA izolasyonu yapılmıştır.

DNA izolasyonu Protokolü

1. 20 μ L Proteinaz K solüsyonuna 200 μ L kan eklenerek vortekslendi.
2. Karışıma 400 μ L Lysis solüsyonu ekleyerek tekrardan vortekslendi.
3. 56°C'de 10 dakika shaking inkübatörde inkübe edildi.
4. Karışım, zerine 200 μ L etanol eklenerek pipetleyerek karıştırıldı.
5. Karışım spin kolonlara aktararak 6000 g'de (-8000 rpm) 1 dakika santrifüj edildi. Sonrasında toplama tüpleri yenileri ile değiştirildi.
6. Karışıma 500 μ L Washing Buffer 1 (İlk kullanımda Washing Buffer 1'e etanol eklenmiştir.) ekleyerek 8000 g'de (-10000 rpm) 1 dakika santrifüj edildi. Sonrasında toplama tüpleri yenileri ile değiştirildi.
7. Karışıma 500 μ L Washing Buffer 2 (İlk kullanımda Washing Buffer 1'e etanol eklenmiştir.) ekleyerek 20000 g'de (-14000 rpm) 3 dakika santrifüj edildi. Sonrasında toplama tüpleri yenileri ile değiştirildi.
8. Spin kolonlar 20000 g'de (-14000 rpm) 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpleri 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüpleri ile değiştirildi.
9. Spin kolonlara 200 μ L Elution Buffer ekleyerek oda sıcaklığında 2 dakika bekletildi.

10. Spin kolonlar 8000 g'de (-10000 rpm)'de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası spin kolonlar atılarak 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüplerine toplanmış DNA'lar -20°C 'de muhafaza edilmiştir.

***NOS3 G894T* ve *NOS3 VNTR 4a/4b* Genetik Polimorfizmleri İçin Genotip Analizi**

Çalışmaya katılan gönüllülerde *NOS3 G894T rs1799983* ve *NOS3 VNTR 4a/4b rs61722009* genotipleme deneyleri polimeraz zincir tepkimesi (polymerase chain reaction; PCR) ve restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism; RFLP) yöntemi kullanılarak yürütülmüştür.

PCR için kullanılan primerler ve PCR sonucunda elde edilen ürünlerin baz çift (68) cinsinden uzunluğu Tablo 5'te belirtilmiştir. Primerler liyofilize halde temin edildikten sonra elüsyon tamponu ile karıştırılarak 100 milimolarlık (mM) primer çözeltileri hazırlandı. Akabinde bu primer çözeltileri yine elüsyon tamponu ile seyreltilerek 20 mM derişimde kullanıma hazır primer çözeltileri elde edilerek deneylerde sarf edilmek üzere -20°C'de saklandı. Her iki genetik polimorfizm için hazırlanan mixler ve tepkime hacimleri Tablo 6'da ve Tablo 7'de, uygulanan PCR koşulları ise Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 5. PCR için kullanılan primerler ve oluşan ürünlerin uzunlukları

Genetik polimorfizm	Primerler		PCR ürünü (68)	
NOS3 rs1799983 G894T	Forward:	5'-AAG GCA GGA GAC AGT GGA TGG A-3'	248	
	Reverse:	5'-CCC AGT CAA TCC CTT TGG TGC TCA-3'		
NOS3 rs61722009 27-bç VNTR 4a/4b	Forward:	5'-AGG CCC TAT GGT AGT GCC TTT-3'	4a:	393
	Reverse:	5'-TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC-3'	4b:	420

Tablo 6: NOS3 G894T genetik polimorfizmi için hazırlanan PCR mix içeriği

NOS3 rs1799983 G894T	Hacim (µL)	Derişim
Nükleaz içermeyen ultra saf su	35,75	
Taq DNA polimeraz için KCl ihtiva eden tampon çözelti	5	10X
MgCl ₂ çözeltisi	3	25 mM
Forward primer	1,25	20 mM
Reverse primer	1,25	20 mM
Deoksiribonükleotid trifosfat (dNTP) karışımı	0,5	10 mM
Taq DNA polimeraz	0,25	5 Ünite (Ü) / µL
Mix	47	
DNA	3	
Tepkime toplam hacmi	50	

Tablo 7: NOS3 VNTR 4a/4b genetik polimorfizmi için hazırlanan PCR mix içeriği

NOS3 rs61722009 VNTR	Hacim (µL)	Derişim
Nükleaz içermeyen ultra saf su	16,875	
<i>Taq</i> DNA polimeraz için KCl ihtiva eden tampon çözelti	2,5	10X
MgCl ₂ çözeltisi	1,5	25 mM
Forward primer	0,625	20 mM
Reverse primer	0,625	20 mM
dNTP karışımı	1,25	10 mM
<i>Taq</i> DNA polimeraz	0,125	5 Ü / µL
Mix	23,5	
DNA	1,5	
Tepkime toplam hacmi	25	

Tablo 8: Genetik polimorfizmler için PCR koşulları

Genetik polimorfizm	Başlangıç denatürasyon	Denatürasyon	Bağlanma	Uzama	Döngü sayısı	Son uzama
<i>NOS3</i> rs1799983 894G>T	94 °C, 5 dk	94 °C, 1 dk	61 °C, 1 dk	72 °C, 1 dk	40	72 °C, 5 dk
<i>NOS3</i> rs61722009 27-bç VNTR 4a/4b	94 °C, 5 dk	94 °C, 1 dk	56 °C, 1 dk	72 °C, 2 dk	35	72 °C, 10 dk

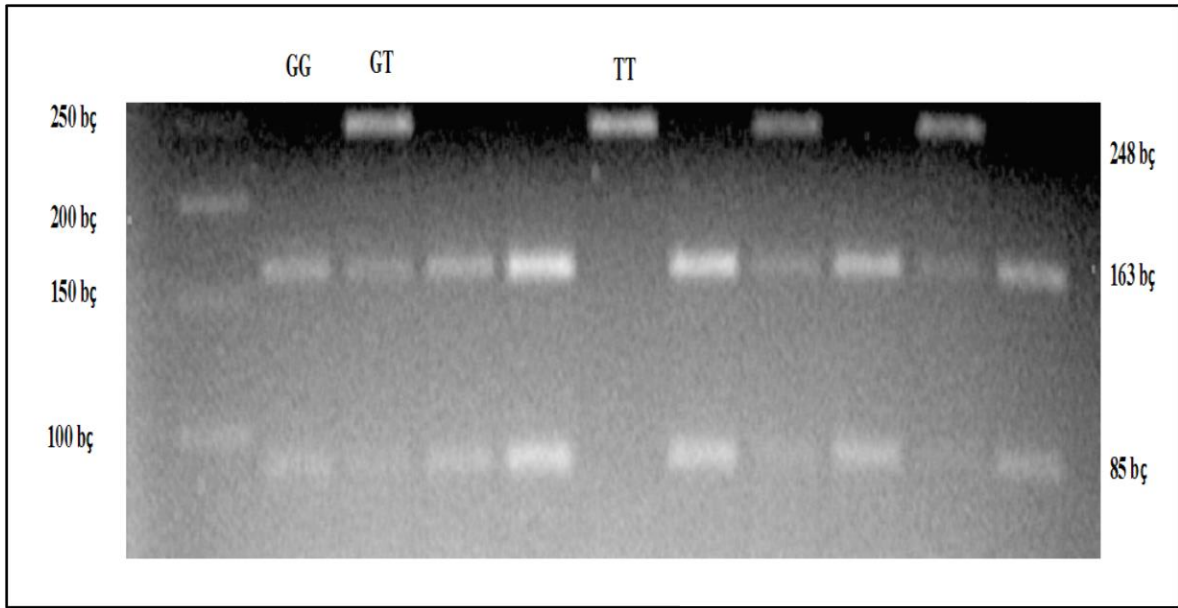
NOS3 G894T genetik polimorfizmi için elde edilen PCR ürünleri 10 µL etidyum bromür içeren %1'lik agaroz jele yüklendi ve 85 volt şiddetindeki elektriksel potansiyel altında 30 dakika yürütülerek mor ötesi kamera ile görüntülendi. Ürün tespit edilen numuneler üzerinde RFLP işlemi gerçekleştirildi.

NOS3 VNTR 4a/4b genetik polimorfizmi için elde edilen PCR ürünleri ise 20 µL etidyum bromür içeren %2'lik agaroz jele yüklendi ve 120 volt şiddetindeki elektriksel potansiyel altında 120 dakika boyunca yürütülerek mor ötesi kamera ile görüntülendi. Ürün tespit edilen numunelerde gönüllülerin genotipleri kaydedildi.

NOS3 G894T genotipleme için yapılan RFLP işleminde tepkime toplam hacmi 50 µL olarak belirlendi. RFLP mix içeriği 29 µL su, 5 µL tampon çözeltisi ve 5 ünite *Bacillus aneurinolyticus* kaynaklı *BanII* kesim enziminden oluştu. Elde edilen PCR ürünlerinden 15 µL alınarak RFLP mix ile karıştırıldı ve 37°C'de 16 saat inkübe edildi. Kesim ürünleri 20 µL etidyum bromür içeren %2'lik agaroz jele yüklendi ve 120 volt şiddetindeki elektriksel potansiyel altında 90 dakika boyunca yürütülerek mor ötesi kamera ile görüntülendi. Kesim paternlerine göre gönüllülerin genotipleri kaydedildi. RFLP metodunun özellikleri Tablo 9'da belirtilmiştir. *NOS3 G894T* genetik polimorfizmi için RFLP kesim ürünlerine örnekler Şekil 8'de, *NOS3 VNTR 4a/4b* genetik polimorfizmi için PCR ürünlerine örnekler ise Şekil 9'da sunulmuştur.

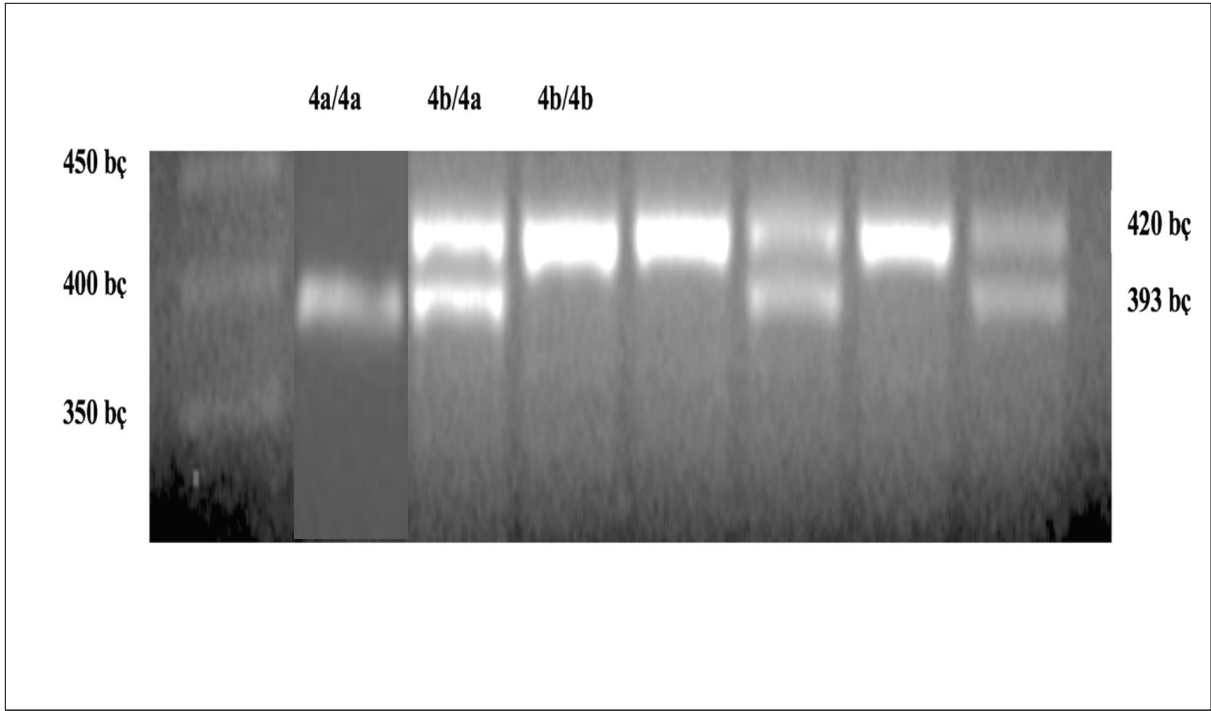
Tablo 9: RFLP yöntemi için kullanılan kesim enzimi ve alellerin kesim paternleri

Genetik polimorfizm	PCR ürünü (bç)	Kesim enzimi	Kesim paterni (bç)	
			Wild-type:	
<i>NOS3</i> rs1799983 <i>894G>T</i>	248	<i>BanII</i>	Wild-type:	163 + 85
			Polimorfik:	248



Şekil 8: *NOS3 G894T* genotip analiz sonucu örneği

Doğal tip (Wild-type) genotipe sahip gönüllülerin örnekleri (GG) 163 ve 85 bç uzunluğundaki ürünlere kesilir iken polimorfik genotipe sahip gönüllülerin örnekleri (TT) kesime dirençli haldeydi. Heterozigot örneklerde ise hem 248 bç uzunluğundaki ürün hem de 163 ve 85 bç uzunluğundaki kesim ürünleri bantlar halinde görüldü.



Şekil 9: NOS3 VNTR genotip analiz sonucu örneği

Wild-type genotipe sahip gönüllülerin örnekleri (4b/4b) 420 bç uzunluğundaki ürünler halinde gözlenirken polimorfik genotipe sahip gönüllülerin örnekleri (4a/4a) 393 bç uzunluğundaki ürünler halinde izlendi. Heterozigot örneklerde (4b/4a) ise hem 420 bç uzunluğundaki ürün hem de 393 bç uzunluğundaki ürün bantlar halinde gözlendi.

3.3. İstatistiksel analiz yöntemleri

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde, iki genetik polimorfizmin hastalık seyri ile ilişkisi ve hastalığı ağır, hafif geçirenler arasında kategorik değişkenler bakımından fark olup olmadığı ki-kare testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise parametrik test koşullarının sağlanma durumuna göre tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu iki grubun sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılması ise parametrik test koşullarının sağlanma durumuna göre bağımsız gruplarda t testi veya Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 180 hasta dahil edilmiş olup, bunların 107'si grup 1 olarak nitelendirilen COVID-19 enfeksiyonunu hafif geçiren hastalardan, 73'ü ise grup 2 olarak tanımlanan COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren hastalardan meydana gelmiştir. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 10'da özetlenmiştir. Buna göre grup 1'de yer alan hastaların yaş ortalaması $41,95 \pm 14,695$, grup 2'de yer alan hastaların ise $60,22 \pm 16,998$ olarak tespit edildi. Hastalığı hafif geçiren hastaların 75'inin (%70,1) kadın, 32'sinin (%29,9) erkek olduğu; hastalığı ağır geçirenler hastaların ise 37'sinin (%50,7) kadın, 36'sının (%49,3) ise erkek olduğu görüldü. Sigara kullanan hastaların sayısı grup 1'de 42 (%39,25) iken, grup 2'de 35 (%47,94) olduğu izlendi. Sigara kullanım miktarı ile olan ilişkiye bakıldığında ise grup 1'de yer alan hastaların ortalama olarak 6,93 paket/yıl ($\pm 11,913$), grup 2'de yer alan hastaların ise ortalama 10,88 paket/yıl ($\pm 15,640$) sigara kullandığı ortaya çıkmaktadır. Çalışmada yer alan toplam 180 hastanın 176'sı (%97,8) COVID-19 enfeksiyonu tanısı PCR testi ile konulmuş olup, yalnızca 4 (%2,2) hastanın tanısı PCR testi negatif olmasına karşın toraks BT ile konulmuştur. Tanısı BT ile konulan 4 hastanın 2'si (%1,9) grup 1'de, diğer 2'si (%2,7) ise grup 2'de yer almaktadır. Her iki çalışma grubumuzda yer alan hastaların hiçbirinde COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner tromboemboli vakası saptanmamıştır. Vaka gruplarında yer alan hastaların komorbiditeleri incelenip karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. Buna göre tip 2 diabetes mellitus tanılı hastaların sayısı grup 1'de 19 (%17,8) iken grup 2'de 25 (%34,2) olarak görülmüştür. Çalışmada yer alan toplam 51 hipertansiyon tanılı hasta mevcut olup, bu hastaların 23'ü (%21,5) grup 1'de yer alırken, 28'i (%38,4) grup 2'de yer almaktadır. Koroner arter hastalığı tanılı toplam 23 hastanın 4'ü (%4,7) grup 1'de, 18'i (%24,7) ise grup 2'de bulunmaktadır. Çalışmada yer alan vakalardan kalp yetmezliği tanılı (son dönem kalp yetmezliği dışlama kriteri olarak kullanılmıştır.) hastaların 5'i (%4,7) grup

1, 22'si (%30,1) ise grup 2'de yer almaktadır. Supraventriküler taşikardiler (atriyal fibrilasyon gibi) vb. diğer kardiyak aritmiler açısından bakıldığında ise grup 1'de 2 (%1,9), grup 2'de 9 (%12,3) hasta olduğu izlendi. Çalışmamızda KOAH tanılı 20 hasta mevcut olup, bu hastaların 6'sı (%5,6) grup 1'de yer alırken, 14'ü (%19,2) ise grup 2'de yer almaktadır. Astım tanılı ise toplamda 29 hasta bulunmaktadır ve bu hastaların 15'i (%14,0) grup 1'de 14'ü (%19,2) ise grup 2'de yer almaktadır. Kistik fibrozis tanısı olan yalnızca 2 hasta tespit edilmiş olup, bu hastaların biri (%0,9) grup 1'de iken, diğeri (%1,4) ise grup 2'de yer almaktadır. Ülseratif kolit, crohn hastalığı, peptik ülser gibi gastrointestinal hastalıkları bulunan toplam 9 vaka izlenmiş olup, bu vakaların yalnızca 1'i (%1,4) grup 2'de iken, grup 1'de 8 (%7,5) hasta yer almaktadır. Karaciğer hastalıkları açısından değerlendirildiğinde ise toplam 5 (%2,8) hastada karaciğer hastalığı bulunmaktadır. 3'ü (%2,8) grup 1'de yer almakta olup, 2 hasta (%2,7) grup 2'de bulunmaktadır. Böbrek kisti gibi yapısal böbrek bozukluğu görülen veya hafif düzeyde böbrek yetersizliği yapan nefrotik sendrom gibi böbrek patolojileri olan hastalar incelendiğinde toplam 9 (%5,0) hasta olduğu, bu hastaların 3'ü (%2,8) grup 1, 6'sı (%8,2) grup 2'de yer aldığı izlendi. Hipertiroidi tanısı olan hasta sayısı yalnızca 1 (%0,9) olup bu hasta grup 1'de yer almıştır. Hipotiroidi tanılı hastalar incelendiğinde ise grup 1'de 13 (%12,1), grup 2'de 14 (%19,2) hasta yer almıştır. Öyküsünde hiperlipidemisi olan toplam 10 hasta (%5,6) tespit edilmiş olup, 5'i (%4,7) grup 1'de, diğer 5'i (%6,8) ise grup 2'de yer almaktadır. Bağ doku hastalığı öyküsü bulunan toplam 11 (%6,1) hastadan 5'i (%4,7) grup 1'de, 6'sı (%8,2) ise grup 2'de yer almaktadır. Demans nedeni ile takip edilen toplam 17 (%9,4) hastadan 3'ü (%2,8) grup 1'de, 14'ü (%19,2) grup 2'de yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ve kilo bilgileri de sorgulanmış, beden kitle indeksi >30 kg/m² olan hastalar obez olarak değerlendirildi. Obezitesi olan toplam 22 (%12,2) hasta tespit edilmiş, bunların 9'u (%8,4) grup 1'de, 13'ü (%17,8) ise grup 2'de yer aldı.

Grup 1 ve 2 hastaların karşılaştırılması sonucunda, grup 2'nin yaş ortalamasının grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.000$). Kadın ve erkek sayısı açısından değerlendirildiğinde, grup 1'de kadın hasta sayısı belirgin olarak yüksek bulundu ($p = 0.008$). Her iki grupta kullanılan sigara miktarı açısından gruplararası fark anlamlı bulunmadı ($p = 0.114$). Tanı yöntemi olarak PCR testi ve toraks bt kullanımını açısından gruplar benzer bulundu ($p = 1.0$). Komorbiditeler incelendiğinde grup 2'de tip 2 DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, KOAH ve demansı olan hastaların, grup 1'e göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görüldü. Astım, kistik fibrozis, GIS hastalıkları, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, hipertiroidi, hipotiroidi, hiperlipidemi, bağ dokusu hastalığı ve obezite açısından gruplararası anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta gruplarının demografik bilgileri, klinik özellikleri ve komorbiditeleri

	Grup 1 (n=107)	Grup 2 (n=73)	p değeri
Yaş* (yıl)	41.95 ±14.695	60.22 ±16.998	<0.001
Cinsiyet (n) (%)			
Kadın**	75 (%70.1)	37 (%50.7)	0.008
Erkek**	32 (%29.9)	36 (%49.3)	
Sigara** (paket/yıl)	6.93 ±11.913	10.88 ±15.640	0.114
Tanı yöntemi (n) (%)			
PCR testi**	105 (%98.1)	71 (%97.3)	1.000
Toraks BT (PCR negatif)**	2 (%1.9)	2 (%2.7)	
Pulmoner emboli (COVID-19 ilişkili)**	0	0	
Komorbiditeler (n) (%)			
Tip 2 DM**	19 (%17.8)	25 (%34.2)	0.011
Hipertansiyon**	23 (%21.5)	28 (%38.4)	0.014
Koroner arter hastalığı**	5 (%4.7)	18 (%24.7)	<0.001
Kalp yetmezliği**	7 (%6.5)	22 (%30.1)	<0.001
Kardiyak aritmi**	2 (%1.9)	9 (%12.3)	0.008
KOAH**	6 (%5.6)	14 (%19.2)	0.009
Astım**	15 (%14.0)	14 (%19.2)	0.473
Kistik fibrozis**	1 (%0.9)	1 (%1.4)	
GİS hastalıkları**	8 (%7.5)	1 (%1.4)	0.086
Karaciğer hastalığı**	3 (%2.8)	2 (%2.7)	0.980
Böbrek hastalığı**	3 (%2.8)	6 (%8.2)	0.161
Hipertiroidi**	1 (%0.9)	0	
Hipotiroidi**	13 (%12.1)	14 (%19.2)	0.278
Hiperlipidemi**	5 (%4.7)	5 (%6.8)	0.768
Bağ doku hastalığı**	5 (%4.7)	6 (%8.2)	0.510
Demans**	3 (%2.8)	14 (%19.2)	<0.001
Obezite**	9 (%8.4)	13 (%17.8)	0.097

* Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir.

** Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir.

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, BT: Bilgisayarlı tomografi, DM: diyabetes mellitus, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, GİS: Gastrointestinal sistem

Hastaların COVID-19 tanısı aldığı dönemdeki laboratuvar tetkikleri incelendiğinde, hastaların D-dimer, CRP, LDH, troponin, ferritin ve nötrofil/lenfosit oranlarının grup 2’de yer alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; hemogloblin değerinin ise bu grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Kreatin fosfokinaz, trombosit ve lenfosit sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde, kortikosteroid kullanan hastalar toplamda 64 (%35,6) iken, bunların 6’sı (%5,6) grup 1’de, 58’i (%79,5) grup 2’de bulunduğu görüldü. Antikoagülan tedavi amacı ile enoksaparin kullanan toplam 82 (%45,6) hasta mevcut olup, 13’ü (%12,1) grup 1’de, 69’u (%94,5) grup 2’de yer aldı. Çalışmamızda yer alan hastalardan tosilizumab tedavisi alan görülmedi. Anakinra tedavisi verilen toplam 2 (%1,1) hasta gözlendi. Bu hastaların ikisi de (%2,7) grup 2’de yer almış olup yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardır. Favipravir tedavisi verilen toplam 79 (%43,9) hasta olduğu gözlendi, bunların 42’si (%39,3) grup 1’de, 37’si (%50,7) grup 2’de yer aldı. Tüm hastalar içerisinde remdesivir tedavisi alan 1 hasta (%0,6) mevcut olup grup 2’de (%1,4) yer aldı. Hidroksiklorokin tedavisi başlanan toplam 14 (%7,8) hastanın 6’sı (%5,6) grup 1’de, 8’i (%11,0) grup 2’de yer aldı. İntravenöz immunglobülin ve plazma değişim tedavileri yalnızca grup 2’de yer alan 3’er (%4,1) hastada kullanıldığı görüldü. Grup 1’de yer alan hastalardan bu tedavileri alan olmadı. Parasetamol veya non-steroid anti inflamatuvar etkili ilaçların kullanımına bakıldığında toplam 102 (%56,7) hastanın bu ilaçları kullandığı, hastaların 50’si (%46,7) grup 1’de, 52’si (%71,2) ise grup 2’de yer aldı. Tedavi sürecinde N-asetil salisilik asit kullanımı irdelendiğinde toplam 41 (%22,8) hastanın N-asetil salisilik asit kullandığı tespit edilmiştir. Grup 1’de 23 (%21,5), grup 2’de 18 (%24,7) hasta N-asetil salisilik asit kullanmıştır. COVID-19 enfeksiyonu süresince antibiyotik tedavisi alan toplam 38 hasta mevcut olup, bu hastaların 4’ü (%3,7) grup 1, 34’ü (%46,6) ise grup 2’de yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde, favipiravir, hidroksiklorokin ve asetil salisilik asit kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Kortikosteroid, enoksaparin, parasetamol/NSAİ, antibiyotik ve düşük-yüksek akımlı oksijen kullanımının, grup 2 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü. Tosilizumab, anakinra, remdesivir, IVIG ve plazma değişimi yapılan hastaların sayıları az olduğu için bu gruplarda istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların kan değerleri ve uygulanmış olan tedaviler

	Grup 1 (n=107)	Grup 2 (n=73)	p değeri
D-dimer* (mg/L)	0.558 ± 0.405	1.865 ± 2.970	0.001
C-reaktif protein* (mg/dL)	1.487 ± 1.596	14.165 ± 23.494	0.001
Laktat dehidrogenaz* (U/L)	166.79 ± 59.427	316.9 ± 148.588	0.001
Troponin* (ng/L)	4.943 ± 5.164	147.064 ± 775.478	0.024
Ferritin* (µg/L)	101.04 ± 84.172	273.113 ± 351.564	0.004
Kreatin fosfokinaz* (U/L)	112.8 ± 142.88	151.569 ± 159.14	0.275
Hemoglobin* (g/dl)	13.934 ± 1.357	12.843 ± 1.995	0.001
Trombosit sayısı* (10³/µL)	248.34 ± 94.997	222.62 ± 113.579	0.221
Lenfosit* (10³/µL)	1.643 ± 0.636	1.296 ± 1.238	0.092
Nötrofil/Lenfosit oranı**	3.055 (2.26-3.59)	4.45 (2.58-6.18)	0.001
Kortikosteroid***	6 (%5.6)	58 (%79.5)	0.001
Enoksaparin***	13 (%12.1)	69 (%94.5)	0.001
Tosilizumab	0	0	
Anakinra	0	2 (%2.7)	
Favipravir***	42 (%39.3)	37 (%50.7)	0.129
Remdesivir	0	1 (%1.4)	
Hidroksiklorokin***	6 (%5.6)	8 (%11.0)	0.302
IVIG	0	3 (%4.1)	
Plazma değişimi	0	3 (%4.1)	
Parasetamol/NSAİ***	50 (%46.7)	52 (%71.2)	0.002
Asetilsalisilik asit***	23 (%21.5)	18 (%24.7)	0.752
Antibiyotik kullanımı***	4 (%3.7)	34 (%46.6)	0.001
Düşük akımlı oksijen***	0	73 (%100)	0.001
Yüksek akımlı oksijen***	0	23 (%31.5)	0.001
NIMV***	0	18 (%24.7)	0.001
Vazopressör	0	4(%5.5)	

* Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir.

** Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (min-maks) ile gösterilmiştir.

***Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir.

IVIG: İntravenöz immunglobulin, NSAİ: Non-steroid anti-inflamatuar, NIMV: Non-invazif mekanik ventilasyon

Grup 2’de yer alan hastalar yatış süreleri açısından incelendiğinde 37’sinin (%50,68) yoğun bakım ihtiyacı olmadığı ve serviste takip edildiği, 36’sının (%49,3) ise yatış süresinin en az bir gününde yoğun bakımda izlendiği görülmüştür. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların toplam yatış süresinin medyan değerinin 14 gün (6,5-13,5) olduğu görülmüş, yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların ise 9 gün (11,25-30) olduğu izlenmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı

olan hastaların medyan yaşı $65,4 \pm 14,16$, olmayan hastaların medyan yaşı ise $55,14 \pm 18,13$ olarak görülmüştür. Kortikosteroid kullanımlarına göre karşılaştırıldığında ise yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların 34'ünün (%94,4) steroid tedavisi aldığı, yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların ise 24'ünün (%64,8) steroid tedavisi ile izlendiği görülmüştür. Yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların 36'sında (%97,2), yoğun bakımda takip edilmiş hastaların 33'ünde (%91,6) enoksaparin tedavisi verilmiştir. Parasetamol ve NSAİ kullanımı yoğun bakımda takip edilen hastaların 32'sinde (%86,4), yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların ise 20'sinde (%55,5) görülmüştür. Antibiyoterapi uygulanan hastaların sayısı yoğun bakım izlemi yapılan hastalarda 23 (%63,8), yoğun bakım ihtiyacı olmayanlarda ise 11 (%29,7) olarak izlenmiştir.

Grup 2 hastalar, yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplanarak değerlendirildiğinde, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların toplam yatış süresinin 5 gün daha uzun olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$). Yoğun bakım ihtiyacı olan grupta yaş ortalaması diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.009$). Gruplar arasında cinsiyet, içilen sigara miktarı ve komorbiditeler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların, olmayan hastalara göre, COVID-19 enfeksiyonu açısından prognostik kan değerleri karşılaştırıldığında, LDH, troponin ve ferritin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu izlendi; D-dimer, C-reaktif protein, kreatin fosfokinaz, hemoglobin, trombosit sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı açısından gruplararası anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Kortikosteroid, antibiyotik ve parasetamol/NSAİ kullanımının, yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda daha fazla olduğu bulundu. Enoksaparin, favipiravir, hidroklorokin ve n-asetil salisilik asit kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Anakinra, remdesivir,

IVIG ve plazma değişimi yapılan hasta sayıları az olduğu için bu gruplarda istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 13).

Tablo 12: Yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların hastanede yatış süreleri, demografik bilgileri ve komorbiditeleri

	Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar (n=36)	Yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalar (n=37)	p değeri
Toplam yatış süresi (gün)*	14.0 (6.5-13.5)	9.0 (11.25-30)	0.001
Yaş**	65.4 ± 14.16	55.14 ± 18.13	0.009
Kadın ***	17 (% 47.22)	20 (%54.05)	0.727
Erkek ***	19 (% 52.77)	17 (%45.9)	
Sigara*	5.5 (0-25)	0 (0-17.5)	0.263
Tanı yöntemi (BT ile) ***	2 (% 5.5)	0	
Diyabet ***	14 (% 38.8)	11 (%29.7)	0.563
Hipertansiyon ***	17 (% 47.22)	11 (%29.7)	0.195
Koroner arter hastalığı***	8 (% 22.22)	10 (%27.02)	0.838
Kalp yetmezliği ***	15 (% 41.66)	7 (%18.91)	0.063
Kardiyak aritmi ***	6 (% 16.66)	3 (% 8.1)	0.308
KOAH ***	9 (%25)	5 (% 13.51)	0.343
Astım ***	4 (% 11.1)	10 (% 27.02)	0.153
Kistik fibrozis ***	1 (% 2.77)	0	
GİS hastalıkları ***	0	1 (% 2.7)	
Karaciğer hastalığı ***	0	2 (% 5.4)	
Böbrek hastalığı ***	4 (% 11.1)	2 (% 5.4)	0.430
Hipertiroidi ***	0	0	
Hipotiroidi***	6 (% 16.66)	8 (% 21.6)	0.810
Hiperlipidemi***	3 (% 8.3)	2 (% 5.4)	0.674
Bağ doku hastalığı ***	4 (% 11.1)	2 (% 5.4)	0.430
Demans ***	9 (% 25)	5 (% 13.51)	0.343
Obezite ***	9 (% 25)	4 (% 10.8)	0.210

* Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (min-maks) ile gösterilmiştir.

** Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir.

***Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir.

Tablo 13: Yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların laboratuvar testleri ve aldıkları tedaviler

	Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar (n=36)	Yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalar (n=37)	p değeri
D-dimer (mg/L)*	1.155 (0.562-2.107)	0.86 (0.395-1.62)	0.133
C-reaktif protein (mg/dL)*	7.875 (3.322- 15.325)	4.45 (0.9-16.71)	0.132
Laktat dehidrogenaz (U/L)**	361.97 ± 185.437	274.74 ± 86.756	0.026
Troponin (ng/L)*	8.5 (4.37-19)	3.4 (0.825-7.25)	0.004
Ferritin (µg/L)*	171.5 (75.35-526.97)	141 (33.3-238)	0.042
Kreatin fosfokinaz (U/L)*	111 (40.5-204)	93 (67-175)	0.858
Hemoglobin (g/dl)**	12.64 ± 2.15	13.04 ± 1.83	0.433
Trombosit sayısı (10³/µL)**	223.5 ± 133.26	221.6 ± 91.14	0.947
Lenfosit (10³/µL)**	1.291 ± 1.602	1.301 ± 0.716	0.975
Nötrofil/Lenfosit oranı*	4.519 (2.72-11.04)	4.34 (2.45-5.27)	0.234
Kortikosteroid ***	34 (% 94.4)	24 (% 64.8)	0.005
Enoksaparin ***	33 (% 91.6)	36 (% 97.2)	0.358
Anakinra***	2 (% 5.5)	0	
Favipiravir ***	20 (% 55.5)	17 (% 45.9)	0.557
Remdesivir ***	0	1 (% 2.7)	
Hidroksiklorokin ***	4 (% 11.1)	4 (% 10.8)	1.000
IVIG ***	3 (% 8.3)	0	
Plazma değişimi ***	2 (% 5.5)	1 (% 2.7)	
Parasetamol/NSAİ***	32 (% 88.8)	20 (% 54.0)	0.002
N-asetil salisilik asit***	10 (% 27.7)	8 (% 21.6)	0.735
Antibiyotik kullanımı ***	23 (% 63.8)	11 (% 29.7)	0.007

* Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (min-maks) ile gösterilmiştir.

** Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir.

***Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir.

Ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar, aldıkları oksijen destek tedavisine göre, düşük akımlı oksijen tedavisi ve genelde yoğun bakım şartlarında uygulanan yüksek akımlı oksijen / non-invazif mekanik ventilatör tedavileri açısından karşılaştırmalı değerlendirildi. Buna göre nazal veya basit maske ile düşük akımlı oksijen tedavisi alan hastaların toplam sayısı 44 (%60,2), yüksek akımlı oksijen veya NIMV tedavisi alan hastalar ise 29 (%39,7) kişiden oluşmaktadır. Yüksek akımlı oksijen veya NIMV tedavileri alan hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde, yoğun bakımda izlendikleri medyan gün 12 (5-12) iken, toplam yatış süresinin medyan günü 20 (12-40)'dir. Düşük akımlı oksijen tedavisi alan hastalarda ise yoğun bakım yatış medyan günü 0 (0-0) iken, toplam yatış süresi medyan günü 10 (7-13)'dur. Her iki grupta da kortikosteroid kullanımı 29'ar kişiden oluşmaktadır. Yüksek akımlı oksijen veya NIMV tedavileri alan hastaların tümünün kortikosteroid kullandığı, düşük akımlı oksijen tedavisi alanların ise 29'unun (%65,9) steroid tedavisi aldığı görüldü. Her iki grupta da enoksaparin kullanımı yüksek ve benzer orandadır. Parasetamol/NSAİ gibi semptomatik tedaviler yüksek akımlı oksijen tedavisi ve NIMV tedavileri alanlarda %89,65 orana kadar çıkmaktadır. Antibiyotik kullanımı da bu grup içerisinde 20 (%68,96) kişiden oluşmaktadır. Yalnızca düşük akımlı oksijen tedavisi alanların 14'ü (%31,81) antibiyotik tedavisi almıştı. COVID-19 enfeksiyonu açısından prognostik öneme sahip laboratuvar bulguları incelendiğinde troponin-I düzeyinin medyan değeri, yüksek akımlı oksijen tedavisine ihtiyaç duyanlarda 9,15 (4,51-19,6) ng/L, düşük akımlı oksijen tedavisi alanlarda ise 4,35 (0,87-8,15) ng/L olarak bulundu.

Ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve yüksek akımlı oksijen veya NIMV tedavileri alan hastalar incelendiğinde düşük akımlı oksijen alan gruba göre yaş, cinsiyet, içilen sigara miktarı ve komorbiditeler açısından fark saptanmadı (Tablo 14). Ancak toplam ve yoğun bakım yatış süresi daha uzun bulundu. Ayrıca kortikosteroid, parasetamol/NSAİ, antibiyotik ve vazopressör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Prognostik testlerden ise sadece troponin bu grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 15).

Tablo 14: Ağır COVID-19 geçiren ve düşük akımlı oksijen tedavisi alan hastalar ile yüksek akımlı oksijen veya non-invazif mekanik ventilatör tedavisi ihtiyacı olan hastaların demografik verileri ve komorbiditeleri

	Düşük akımlı O₂ tedavisi n=44	Yüksek akımlı O₂ / NIMV tedavisi n=29	p değeri
Yaş*	58.91 ± 19.56	62.21 ± 12.81	0.378
Cinsiyet **			0.924
Kadın	23 (%52.27)	14 (%48.27)	
Erkek	21 (%47.72)	15 (%51.72)	
Sigara (paket/yıl)***	0.0 (0-18.75)	4.0 (0-25)	0.371
Tam yöntemi **	2 (%4.54)	0	
Diyabet **	13 (%29.54)	12 (%41.37)	0.429
Hipertansiyon **	15 (%34.09)	15 (%51.72)	0.498
Koroner arter hastalığı**	11 (%25)	7 (%24.13)	1.000
Kalp yetmezliği **	10 (%22.72)	12 (%41.37)	0.150
Kardiyak aritmi**	6 (%13.63)	3 (%10.34)	1.000
KOAH **	7 (%15.9)	7 (%24.1)	0.569
Astım **	9 (%20.45)	5 (%17.24)	0.970
Kistik fibrozis **	1 (%2.27)	0	
GİS hastalıkları **	0	1 (%3.44)	
Karaciğer hastalığı **	2 (%4.54)	0	
Böbrek hastalığı **	3 (%6.81)	3 (%10.34)	0.676
Hipotiroidi **	9 (%20.4)	5 (%17.2)	0.970
Hiperlipidemi **	4 (%9.09)	1 (%3.44)	0.642
Bağ doku hastalığı **	3 (%6.81)	3 (%10.34)	0.676
Demans**	11 (%25)	3 (%10.34)	0.210
Obezite **	6 (%13.63)	7 (%24.13)	0.404

* Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir

** Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir.

*** Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (min-maks) ile gösterilmiştir.

Tablo 15: Ağır COVID-19 geçiren ve düşük akımlı oksijen tedavisi alan hastalar ile yüksek akımlı oksijen veya non-invazif mekanik ventilatör tedavisi ihtiyacı olan hastaların yatış süreleri, tedavi bilgileri ve laboratuvar sonuçları

	Düşük akımlı O₂ tedavisi n=44	Yüksek akımlı O₂/ NIMV tedavisi n=29	p değeri
Toplam yatış süresi (gün)*	10.0 (7-13)	20.0 (12-40)	<0.001
Yoğun bakım yatışı (gün)*	0.0 (0-0)	12.0 (5-12)	<0.001
Kortikosteroid **	29 (%65.9)	29 (%100)	0.001
Enoksaparin**	41 (%93.18)	28 (%96.55)	1.000
Anakinra **	0	2 (%6.89)	
Favipravir **	20 (%45.45)	17 (%58.62)	0.389
Remdesivir**	1 (%2.27)	0	
Hidroksiklorokin **	5 (%11.36)	3 (%10.34)	1.000
IVIG **	0	3 (%10.34)	
Plazma değişimi **	0	3 (%10.34)	
Parasetamol/NSAİ **	26 (%59.09)	26 (%89.65)	<0.011
N-asetil salisilik asit**	9 (%20.45)	9 (%31.03)	0.454
Antibiyotik kullanımı **	14 (%31.81)	20 (%68.96)	<0.004
Vazopressör**	0	4 (%13.79)	0.022
D-dimer (mg/L)*	0.94 (0.41-1.77)	1.00 (0.43-1.99)	0.660
C-reaktif protein (mg/dL)*	5.62 (1.12-16.80)	6.975 (3.68-13.57)	0.247
Laktat dehidrogenaz (U/L)***	284.11 ± 93.55	366.08 ± 197.76	0.068
Troponin (ng/L)*	4.35 (0.87-8.15)	9.15 (4.51-19.6)	<0.007
Ferritin (µg/L)*	150.5 (54.12-266)	175.0 (81.5-415.0)	0.197
Kreatin fosfokinaz (U/L)*	85.5 (41.75-173.2)	113.5 (59.0-204.5)	0.328
Hemoglobin (g/dL)***	12.98 ± 1.71	12.63 ± 2.35	0.516
Trombosit sayısı (10³/µL)***	232.62 ± 118.76	208.38 ± 106.4	0.409
Lenfosit (10³/µL)***	1.25 ± 0.696	1.35 ± 1.759	0.751
Nötrofil/Lenfosit oranı*	4.34 (2.67-5.56)	4.53 ± (2.57-11.43)	0.375

* Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (min-maks) ile gösterilmiştir.

** Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir.

*** Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterilmiştir

Tablo 16: NOS3 *G894T* genetik polimorfizminin genotip ve alel sıklıkları

		Genotip / Alel Sıklıkları				P değeri (ki- kare testi)
		Grup 1 (Hafif) (n=107)		Grup 2 (Ağır) (n=73)		
G894T		n	(%)	n	(%)	
Genotip	<i>GG</i>	55	(51,4)	40	(54,8)	0,855
	<i>GT</i>	38	(35,5)	23	(31,5)	
	<i>TT</i>	14	(13,1)	10	(13,7)	
Alel	<i>G</i>	148	(69,2)	103	(70,5)	0,778
	<i>T</i>	66	(30,8)	43	(29,5)	

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonunu hafif veya ağır geçiren hastalar ile NOS3 *G894T* ve VNTR (*4a/4b*) genetik polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiş olup genetik analizlerden elde edilen sonuçlar Tablo 16 ve 17’de yer almaktadır. NOS3 *G894T* wild type olan GG genotipi grup 1 (hafif geçiren) hastalarda 55 (%51,4) kişide gözlenmiş olup, grup 2 (ağır geçiren) 40 (%54,8) kişide izlenmiştir. Heterozigot GT genotipi grup 1’de 38 (%35,3) kişide, grup 2’de ise 23 (%31,5) kişide izlendi. Polimorfik TT genotipi ise grup 1’de 14 (%13,1) kişide, grup 2’de ise 10 (%13,7) kişide görülmüştür. Yapılan ki-kare testinde grup

1 hafif geçiren hastalar ile grup 2 ağır geçiren hastalardaki genotip sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,855$).

Alel dağılımına göre incelendiğinde ise grup 1 hafif geçiren hastalarda G aleli 148 (%69,2), T aleli 66 (%30,8), grup 2 ağır geçiren hastalarda ise G aleli 103 (%70,5), T aleli ise 43 (%29,5) defa izlenmiştir. Ki-kare testi yapıldığında G ile T alellerine göre, grup 1 hafif geçiren hastalar ile grup 2 ağır geçiren hastalardaki alel sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,778$).

Tablo 17: NOS3 VNTR (*4a/4b*) genetik polimorfizminin genotip ve alel sıklıkları

		Genotip / Alel Sıklıkları				P değeri (ki-kare testi)
		Grup 1 (Hafif) (n=107)		Grup 2 (Ağır) (n=71)		
VNTR	Genotip	n	(%)	n	(%)	
			<i>4a/a</i>	3	(2,8)	
	<i>4a/b</i>	25	(23,4)	15	(21,1)	0,193
	<i>4b/b</i>	79	(73,8)	56	(78,9)	
Alel	<i>4a</i>	31	(14,5)	15	(10,5)	0,346
	<i>4b</i>	183	(85,5)	128	(89,5)	

NOS3 VNTR (*4a/4b*) polimorfizmine göre wild type *4b/4b*, heterozigot *4a/b* ve polimorfik *4a/4a* genotipleri ile *4a* ve *4b* alelleri ile çalışma gruplarındaki genotip ve alel sıklıkları karşılaştırılmıştır. Grup 2’de yer alan 73 hastanın 2’sinde, literatürde nadir görüldüğü bildirilen *c* aleli saptanmıştır. Bu hastaların birinde *4b/4c* genotipi, diğerinde ise *4c/4c* genotipi tespit edilmiştir. Çalışma gruplarında yer alan *c* aleli içeren genotip ve alel sıklığı istatistiksel değerlendiremeye alınamayacak kadar az olduğundan, NOS3 VNTR (*4a/4b*) genetik polimorfizmi ile COVID-19 enfeksiyonu seyri arasındaki ilişki incelenirken grup 2’de yer alan ve *c* aleli içermeyen 71 hastanın genotip sonuçları ile değerlendirilmiştir. Grup 1’de yer alan 107 hastanın, 3’ünde (%2,8) *4a/4a*, 25’inde (%23,4) *4a/4b*, 79’unda (%73,8) ise *4b/4b* genotipi tespit edilmiştir. Grup 2’de yer alan 71 hastanın hiçbirinde *4a/4a* genotipi saptanmazken, 15 (%21,1) kişide *4a/4b*, 56 (%78,9) kişide ise *4b/4b* genotipi saptanmıştır. Çalışma gruplarında genotip sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup ağır geçiren hasta grubunda *4b/4b* genotipinde artış eğilimi olduğu izlenmiştir ($p=0,193$).

Alel sıklığı açısından bakıldığında grup 1 hafif geçiren hastalarda *4a* aleli 31 (%14,5), *4b* aleli 183 (%85,5), grup 2 ağır geçiren hastalarda ise *4a* aleli 15 (%10,5), *4b* aleli ise 128 (%89,5) defa izlenmiştir. Her iki grup arasında alel sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,346$).

Her iki genetik polimorfizmin wild type ve polimorfik alel taşıyıp taşıyamama durumlarına göre karşılaştırma yapılmış olup, NOS3 *G894T* polimorfizmine ait polimorfik alel (T) taşıyan ve taşımayan genotipler ile wild type alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin karşılaştırıldığı sonuçlar sırası ile tablo 18 ve tablo 19’da özetlenmiştir. NOS3 VNTR (*4a/4b*) wild type alel taşıyan ve taşımayan genotipler ile polimorfik alel (*4a*) taşıyan ve taşımayan genotiplerin karşılaştırıldığı sonuçlar ise sırası ile tablo 20 ve tablo 21’de yer almaktadır.

Tablo 18: NOS3 *G894T* genetik polimorfik alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi

		Genotip / Alel Sıklıkları				<i>P</i> değeri (ki-kare testi)
		Grup 1 (Hafif) (n=107)		Grup 2 (Ağır) (n=73)		
<i>G894T</i>		n	(%)	n	(%)	
<i>GG</i> (<i>Wild type</i>)		55	(51,4)	40	(54,8)	0,654
<i>GT+TT</i>		52	(48,6)	33	(45,2)	

Tablo 19: NOS3 *G894T* genetik wild type alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi

		Genotip / Alel Sıklıkları				
		Grup 1 (Hafif) (n=107)		Grup 2 (Ağır) (n=73)		P değeri (ki-kare testi)
<i>G894T</i>		n	(%)	n	(%)	
Genotip	<i>GG+GT</i>	93	(86,9)	63	(86,3)	1,000
	<i>TT</i>	14	(13,1)	10	(13,7)	

Tablo 20 : NOS3 VNTR(*4a/4b*) wild type alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi

		Genotip / Alel Sıklıkları				<i>P</i> değeri (ki-kare testi)
		Grup 1 (Hafif) (n=107)		Grup 2 (Ağır) (n=71)		
VNTR		n	(%)	n	(%)	
Genotip	<i>4a/a</i>	3	(2,8)	0	(0,0)	0,277
	<i>4b/b</i>	104	(97,2)	71	(100,0)	
	<i>+4a/b</i>					

Tablo 21 : NOS3 VNTR(*4a/4b*) polimorfik alel taşıyan ve taşımayan genotiplerin değerlendirilmesi

		Genotip / Alel Sıklıkları				P değeri (ki-kare testi)
		Grup 1 (Hafif) (n=107)		Grup 2 (Ağır) (n=71)		
VNTR		n	(%)	n	(%)	
Genotip	<i>4b/b</i>	79	(73,8)	56	(78,9)	0,555
	<i>4a/a</i>	28	(26,2)	15	(21,1)	
	<i>+4a/b</i>					

5. TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonu Dünya’da halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalığın seyri kişiden kişiye farklılık gösterdiği için, hastalığın seyrini etkileyen faktörler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamız COVID-19 seyri ile eNOS polimorfizmleri ve hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Hastalığın kişiden kişiye farklı şekilde seyrettiği izlenmiş, bu durum genelde hastaların komorbiditeleri ve yaşları ile ilişkilendirilmiştir (1, 2, 4). Çalışmamızın sonucunda da ileri yaş ile eşlik eden koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus ve demans hastalıklarının varlığı ağır hastalık geçirenlerde istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Enfeksiyonun ilerlemesine veya sınırlanmasına neden olan konak kaynaklı faktörler önemli bir araştırma konusudur. Ancak hastalığın yaş ile ilişkisinin mekanizması halen net olarak ortaya konulamamıştır. Ciddi vakalarda, COVID-19 enfeksiyonu hem solunumsal hem de vasküler hastalığa neden olmaktadır. Endotel hasarı COVID-19’da görülen çeşitli komplikasyonların altta yatan nedeni olarak görülmektedir. Bu durum hastalığın ağır seyredebilmesi için endotel hücrelerinin adeta bir bariyer olarak aşılması gerektiğini düşündürmektedir. İntraselüler endotelial savunma mekanizmaları daha çok interferonların görev alması ile meydana gelirken, COVID-19 hastalarında interferon-1 ve Interferon-3 düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (96, 97). Bu nedenle genç hastaların COVID-19’a karşı savunma mekanizmalarını güçlendiren başka bir hücre içi viral savunma sisteminin varlığı düşünülmektedir. 38 ülkenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 geçiren hastalar kritik, ciddi ve asemptomatik olarak gruplandırılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların serum tip 1 interferonlara karşı IgG tipi otoantikor düzeyleri ölçülmüştür. 80 yaş üstü hayatı tehdit edici düzeyde COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların en az %20’sinde IFN-1’e karşı otoantikor düzeylerinde artış olduğu izlenmiştir. Tüm yaş gruplarında ise

benzer şekilde kritik seyreden hastalığı olan hastalarda bu oran %13,6 olarak görülmektedir. Genel popülasyonda ise 70 yaş üstü grupta, bu yaştaki kişilere göre 10 kat daha fazla IFN-1'e karşı otoantikor düzeyleri izlenmiştir. Bu durum IFN-1'e karşı otoantikorların yaş ile beraber arttığını, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna kadar olan süreçte sessiz kaldığını, ancak enfeksiyon sonrası aktive olarak solunum yolunun immunitesinde önemli rol oynayan IFN-1'i nötralize ederek hastalığın ileri yaş hastalarda ağır geçirme nedenlerinden biri olduğu öne sürülmüştür. İnterferon düzeylerini etkileyen otoimmün hastalıkları olan hastalar veya COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçirme açısından risk taşıyan kişilerde, INF-1'e karşı otoantikorların ölçülmesi ve yüksek antikora titreleri saptanması halinde bu grupların aşılanmaya yönlendirilmesi ve diğer viral enfeksiyonlar açısından dikkat edilmesi gerekmektedir (98).

Toll like reseptör (TLR-7), B hücreleri tarafından eksprese edilen endosomal ribonükleik asit reseptörü olarak görev almaktadır. TLR-7 aracılı stimülasyon sonucu INF tip 1 üretimi artmaktadır. Çok merkezli yapılan bir araştırmada, X'e bağlı resesif geçişli TLR-7 genetik delesyonu, ağır COVID-19 pnömonisi için 60 yaş altı erkeklerde risk faktörü olarak görülmüş ve bu yaş grubundaki vakaların yaklaşık %1'inden sorumlu tutulmuştur. Bu çalışma ile İNF-1'in SARS-CoV-2'ye karşı solunum yolu immunitesinde etkinliğini genetik olarak incelenmiştir (99).

50 yaş üstü bireylerde beden kitle indeksi ve COVID-19 ile ilişkili hastane yatışlarının incelendiği bir çalışmada pandeminin ikinci dalgasından hemen sonra Haziran 2021 Ağustos 2021 aralığında COVID-19 geçiren 1936 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %17'sinin COVID-19 nedeni ile hastaneye yatış yapıldığı tespit edilmiş ve bu yatan hastaların %75'inin fazla kilolu (BKİ >25-29,9 kg/m²) veya obez (BKİ>30 kg/m²) olduğu görülmüştür. Demografik verilere, komorbid hastalıklara ve aşılama durumuna göre randomize edildikten sonra obezitesi olan COVID-19'lu bireylerin hastaneye yatış

olasılığının beden kitle indeksi normal aralıkta olan kişilere göre 1,34 kat daha fazla olduğu görülmüştür (100). Çalışmamızda obezite ile hastane yatışına neden olacak COVID-19 enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obez hastaların hastaneye yatış ve oksijen ihtiyacının gelişme eğilimi olduğu izlenmiştir.

174 COVID-19 hastasının incelendiği bir çalışmada 80 sağlıklı kontrol grubuna göre hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile karşılaştırıldığında lenfosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Nötrofil, monosit ve trombosit düzeylerinde değişiklik izlenmemiş. LDH düzeyi ise anlamlı olarak iki grup arasında farklı saptanmış (101). Yapılan birçok araştırmada nötrofil ve lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, interlökin-6, d-dimer, troponin-I, ferritin ve kreatin kinaz gibi biyokimyasal ve koagülasyon parametreler COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar için prognostik bulgular olarak kullanılmıştır (7, 8). Çalışmamızda hastalığı ağır geçiren hastalarda d-dimer, CRP, LDH, ferritin ve troponin-I değerlerinin ve nötrofil/lenfosit oranının, hafif geçiren gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Hemoglobin düzeyinin ise hafif geçiren gruba göre daha düşük olduğu tespit edildi. Yoğun bakım ihtiyacı olan ve hastanede yatış gerektiren ancak yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında ise LDH, troponin-I ve ferritin düzeylerinde yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiştir. Yüksek akımlı oksijen tedavisi alan hastalarda ise düşük akımlı oksijen alan hastalara göre troponin-I düzeyinde yükseklik izlenmiştir.

NO önemli bir antiviral ve anti-inflamatuar etkili bir moleküldür. 2005 yılında, SARS sonrası yapılan bir çalışmada iNOS tarafından sentezlenen NO'nun SARS-CoV replikasyon döngüsünü inhibe ettiği, RNA ve protein sentezlerini azalttığı ortaya konmuştur (102). Patofizyolojisinde endotel hasarı olan hastalıklarda artan mortalite, hasara bağlı azalan eNOS'un ürettiği NO'nun önemli bir koruyucu rol oynadığını düşündürmektedir (103). COVID-19 için risk faktörü olarak değerlendirilen ileri yaş, hipertansiyon ve diyabet gibi

faktörler endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir (104). Yaşlı, hiperglisemik ve d vitamin düzeyi düşük hastalarda NO düzeyinin düştüğü tespit edilmiştir. D vitaminin eNOS ve NO düzeylerini arttırmakta ve böylece viral enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı izlenmiştir (103, 105). ARDS hastalarında yapılan bir çalışmada inhale NO tedavisinin olumlu etkileri olduğu izlenmiş ancak mortaliteye olan katkısı saptanamamıştır (106). İnflamatuvar süreçlerde iNOS'un yanı sıra bradikinin etkisiyle eNOS'tan üretilen NO düzeyinde de yükselik izlenmektedir. Ayrıca endotel hücrelerini içeren enfektif süreçlerde, eNOS aracılı NO, *Mycobacterium Tuberculosis* gibi bakterilerin çoğalmasını engellemektedir. Bu durum endotelial yapının ve eNOS'un immun sistemde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (103, 107). Endotelde eNOS'un eritropoetin üzerinde salgılatıcı bir etkisi olduğu ve eritropoetin SARS-CoV-2'ye karşı çocuklar ve genç erişkinlerde koruyucu etkisi olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (108). Bu bilgiler ışığında immün sistemin SARS-CoV-2'ye karşı gerçekleştirdiği savunmada eNOS'un rolü dikkate alındığında eNOS genetik polimorfizmlerinin doğrudan COVID-19 enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. eNOS'u kodlayan gen olan NOS3 geninin yapılan çalışmalarda oldukça polimorfik olduğu izlenmiştir. -786T/C, (rs2070744), 4a/4b (27bp-VNTR intron 4, rs61722009), ve 894G/T (Glu298Asp, rs1799983) genetik polimorfizmlerinin NOS3 ekspresyonunu ve NO aktivitesini etkilediği görülmüştür (103, 109).

2010 yılında Ankara'da Babaoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sigara içmeyen sağlıklı bireylerde eNOS genetik polimorfizmlerinin kanama parametreleri ve eritrosit fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. 19'u kadın 41'i erkek olmak üzere 60 kişinin dahil edildiği bu çalışmada 894TT genotipi saptanan bireylerde eritrosit agregasyonunda azalma gözlenirken, VNTR-4b/4b genotipi olan bireylerde agregasyonda artış saptanmıştır. -786T/C polimorfizminin herhangi bir hemoraji parametresinde

değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Bu çalışma sonucunda eNOS genetik varyantlarının eritrosit fonksiyonlarını bozarak mikrovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Türkiye’de sağlıklı popülasyonda eNOS polimorfizmlerinin dağılımı hakkında da bilgi veren çalışmada, VNTR-4a/4a genotipinde 3 kişi, VNTR-4a/4b genotipinde 14 kişi, VNTR-4b/4b genotipinde ise 43 kişi olduğu görülmüştür. G894T-GG genotipinin 28, G894T-GT genotipinin 25, G894T-TT genotipinin ise 7 kişide olduğu izlenmiştir (10). Bu durum Türkiye’de G894T polimorfizmlerinde, homozigot *G/G* ve heterozigot *G/T* genotiplerinin daha fazla görülebileceğini, VNTR polimorfizmleri için ise wild type *4b/4b* genotipinin daha baskın olduğunu göstermektedir.

Kayseri’de 2016 yılında yapılan bir çalışmada acil serviste sepsis nedeni ile takip edilen hastaların eNOS ve TNF-alfa genetik polimorfizmleri incelenmiştir. Bu çalışmada 188 septik şokta olan hasta ile 188 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olan grup, Türk halkının eNOS polimorfizmlerinin sağlıklı kişilerdeki dağılımı konusunda fikir verebilmektedir. 894G/T polimorfizminde *G/G* (%52,1) ve *G/T* (%44,7) genotipleri daha fazla görülmüştür. VNTR polimorfizminde ise *4b/4b* (%77,1) baskın olarak izlenmiştir. eNOS polimorfizmlerinden - 4a/4b (27bp-VNTR intron 4, rs61722009), ve (Glu298Asp, rs1799983) sepsis ile ilişkili bulunmazken, -786T/C, (rs2070744) polimorfizminin sepsis riski artışı ile ilişki bulunmuştur. Sonuç olarak -786T/C polimorfizminin Türk halkında sepsise duyarlılığı arttırabileceği düşünülmüştür (11). Bu çalışmada anlamlı sonuç vermeyen NOS3 VNTR ve NOS3 G894/T polimorfizmleri, bizim çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Ancak genotip ve alel sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Yalnızca ağır COVID-19 geçiren hasta grubunda *4b/4b* genotipinde artış eğilimi olduğu izlenmiştir.

2021 yılında yayınlanan bir meta-analizde eNOS G894/T polimorfizmi ile hipertansiyon arasındaki ilişki incelenmiştir. 60 makalenin incelendiği çalışmada eNOS G894/T polimorfizmi ile hipertansiyon gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (15).

Amerika’da astımı olan hastaların NOS3 VNTR genotiplerinin araştırıldığı bir çalışmada, Afrikan Amerikan olmayan astımlılarda 4a,4b ve 4c olmak üzere 3 alel saptanırken, kontrol grubunda 4a ve 4b olmak üzere 2 alel saptanmıştır. Bu çalışma nadir görülen 4c alelinin astımlılarda risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür (110). Çalışmamızda ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren astımlı 2 hastada nadir görülen c aleli saptanmıştır. Daha önce 4a/c ve 4b/c genotiplerinin astım hastalarında saptandığı düşünüldüğünde, 4c/4c polimorfik homozigot genotip astım hastalarında ortaya ilk defa ortaya konduğu öngörülmektedir. Ayrıca çalışmamız Türk toplumunda NOS3 VNTR 4c alelinin saptandığı ilk araştırma özelliği taşımaktadır.

COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden bakteriyel enfeksiyon sıklığı ile antibiyotik tedavisinin incelendiği bir meta-analizde 1058 çalışma değerlendirilmiş ve toplam 76,176 COVID-19 hastasının antibiyotik kullanımı araştırılmıştır. Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon prevalansı %5,62 olarak tespit edilmiş iken, antibiyotik tedavisi verilen hastaların oranı %61,77 olarak görülmüştür. Bu durum ko-enfeksiyon oranlarının düşük olmasına rağmen gereksiz düzeyde yüksek antibiyotik kullanıldığını ortaya koymaktadır (111). Çalışmamızda hospitalize edilen ağır COVID-19 hastalarında, ayaktan hafif geçiren hastalara göre daha fazla antibiyotik kullanımı görülmüştür. Ayrıca yoğun bakımda izlenen hastalar ve yüksek akımlı oksijen tedavisi ihtiyacı olan hastalarda antibiyotik kullanımı daha fazla görülmüştür. Bu durumun, hastane kaynaklı enfeksiyonların eşlik edebilmesi veya standart COVID-19 tedavisi altında hastalığı progrese olan hastalarda olası bakteriyel enfeksiyonları kapsayıcı antibiyoterapi başlanması sebebi ile olabileceği düşünülmüştür.

Diyabetik retinopati ile eNOS-4b/a polimorfizmi arasındaki ilişkiyi konu alan bir meta-analizde 15 çalışma incelenmiş, 183 vaka ve 3410 kontrol grubuna ait veriler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak tip 2 diabetes mellitus tanılı diyabetik retinopatisi olan hastalar ile eNOS-4b/a polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır (16). 2022 yılında yayınlanan bir meta-analizde ise eNOS 4b/a VNTR (rs869109213), G894T (rs1799983) and T786C (rs2070744) polimorfizmleri ile doğrudan tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişki incelenmiş. 4b/a polimorfizminin Asyalılarda düşük tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu, G894T polimorfizminin, Asyalılarda; T786C polimorfizminin ise Hintlerde yüksek tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu sonuçlarına ulaşılmış. Ancak yapılan ek analizler ile bu sonuçların yanlış pozitif olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (112).

Gaziantep'te 2011 yılında yapılan bir çalışmada ise Türk kadınlarının gebelik sırasında preeklampsi gelişme riski ile eNOS polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışma için 57 preeklampsi gelişen gebe ve 60 normotansif gebe hastalar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 894G/T (Glu298Asp, rs1799983) polimorfizmi preeklampsi gelişme riski ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu polimorfizm nedeni ile Türk kadınların gebeliği sırasında preeklampsi riski artmış olarak değerlendirilmiştir (113). 2021 yılında yapılan benzer bir çalışmada ise gebe Sırp kadınlarında preeklampsi gelişme riski ile eNOS 4b/a VNTR (rs869109213), G894T (rs1799983) ve -T786C (rs2070744) polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiş, bunun için 50 sağlıklı gebe kadın ve 50 preeklampsi gelişen gebe hasta çalışmaya dahil edilmiştir. -T786C ve 4b/a VNTR polimorfizmleri preeklampsi gelişme riski ile ilişkili olarak saptanmıştır (114).

Anjiyotensin-2 reseptör blokleri olan olmesartanın çalışılan eNOS polimorfizmlerinde NO düzeyini %30 üzerinde arttırdığı, özellikle 894TT/786CC genotipinde bu artışın daha belirgin olduğu izlenmiştir (115). Bu durum polimorfizmlerin hastalıklara karşı verilen medikal tedavi üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Hastanede yatış ihtiyacı gerektiren

orta-ağır düzeydeki yaşı COVID-19 hastalarında, NO düzeyleri yaşla orantılı olarak azaldığından, NO upregülasyonu sağladığı düşünölen ilaçlar verilerek endotelial hücrel immünitede artış sağlanabileceği hipotezi öne sürölmüştür. NO biyoyararlanımını arttırdığı öne sürölen, minoksidil gibi nitrik oksit agonistleri, nitrit anyonlar, dehidroepiandrosteron ve östrojen gibi steroid hormonlar, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri olan statinler ve folik asit tedavilerin kullanımını hakkında daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (116).

Çalışmamızda NO düzeyleri ölçölmediği için, serum NO düzeyi ile genetik polimorfizmleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Plazma düzeyinin ölçölmesi zor olan NO, diğer NOS izoformları tarafından da üretilebilmektedir. Bu nedenle eNOS genetik polimorfizmlerinin, plazma NO düzeyinden daha çok, doğrudan eNOS yapısını ve işlevini değerştirmesi üzerinden etki gösterdiği düşünölmektedir (11).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SARS-CoV-2 enfeksiyonu halk sağlığı için halen önemini koruyan bir viral enfeksiyondur. COVID-19 tanısı konulan hastaların çok farklı klinik sepktrumlarda izlenmesinin altında yatan sebepleri halen yeterli düzeyde aydınlatılamamıştır. Hastalıkların erken tanınmasında ve prognoz tayininde farmakogenetik çalışmaların önemi giderek artmaktadır. Hem hastalığın tahmini seyrine göre hazırlıklı olmak hem de gereksiz harcamalardan kaçınmak için hastalığın sınırlı veya ilerleyici seyredeceğini öngörücü belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonunun seyri ile NOS3 *G894T* ve NOS3 *VNTR* genetik polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Her iki polimorfizm için hasta grupları arasında belirgin bir istatistiksel ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum COVID-19 enfeksiyonunun seyrini etkileyebilecek başka olası nedenlerin araştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, tip 2 diabetes mellitus, kardiyak aritmi, KOAH, demans hastalıklarının varlığı ve ileri yaş oksijen ihtiyacı gelişmesi ve hastaneye yatış için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi ile serviste izlenenlere göre daha çok takip edildiği, hastanede yatış gereken tüm hastaların ise ayaktan izlenen enfeksiyonu hafif geçiren hastalara göre daha fazla kortikosteroid, enoksaparin ve antibiyotik kullanıldığı izlenmiştir.

COVID-19 enfeksiyonunun genetik polimorfizmler ile ilişkisini daha detaylı inceleyebilmek için daha fazla hasta sayısının yer aldığı ve subgrup analizlerinin yapılabileceği çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 : Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı. In: HSG Müdürlüğü, editor. 2020.
2. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2451-60.
3. Purkayastha A, Sen C, Garcia G, Jr., Langerman J, Shia DW, Meneses LK, et al. Direct Exposure to SARS-CoV-2 and Cigarette Smoke Increases Infection Severity and Alters the Stem Cell-Derived Airway Repair Response. *Cell Stem Cell.* 2020;27(6):869-75 e4.
4. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-9.
5. Demirci M, Unlu O, Yiğın A, Yildiz Zeyrek F. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Immune Response in COVID-19. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2020;50(4):183-91.
6. Ombrello MJ, Schulert GS. COVID-19 and cytokine storm syndrome: are there lessons from macrophage activation syndrome? *Transl Res.* 2021;232:1-12.
7. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389-99.
8. Khan M, Shah N, Mushtaq H, Jehanzeb V. Profiling Laboratory Biomarkers Associated with COVID-19 Disease Progression: A Single-Center Experience. *Int J Microbiol.* 2021;2021:6643333.
9. Moncada S. Nitric oxide. *J Hypertens Suppl.* 1994;12(10):S35-9.
10. Babaoglu MO, Dikmenoglu N, Ileri-Gurel E, Seringec N, Zoto T, Yasar U, et al. Functional effects of endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms on haemorheological parameters in healthy human individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;108(3):171-6.
11. Ozkan M, Gunay N, Sener EF, Karcioğlu O, Tahtasakal R, Dal F, et al. Variants in TNF and NOS3 (eNOS) genes associated with sepsis in adult patients. *J Gene Med.* 2021;23(4):e3323.
12. Smith LM, Cuthbertson B, Harvie J, Webster N, Robins S, Ralston SH. Increased bone resorption in the critically ill: association with sepsis and increased nitric oxide production. *Crit Care Med.* 2002;30(4):837-40.
13. Forstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol.* 2011;164(2):213-23.
14. Saini V, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease. *Dis Markers.* 2011;31(4):215-22.
15. Shi J, Liu S, Guo Y, Liu S, Xu J, Pan L, et al. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):385.
16. Ma ZJ, Chen R, Ren HZ, Guo X, Guo J, Chen LM. Association between eNOS 4b/a polymorphism and the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2014;2014:549747.
17. Konar SK, Ramesh S, Christopher R, Prasanthi A, Bhat DI, Shukla D, et al. The Correlation of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Polymorphism and Other Risk Factors with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Case-Control Study. *Neurol India.* 2019;67(4):1006-12.

18. İlhan N, Ates K, İlhan N, Kaman D, Celiker H. eNOS Glu298Asp Polymorphism and Endothelial Dysfunction in Patients with and without End-stage Renal Disease. *Balkan Med J.* 2016;33(2):128-37.
19. 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. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
20. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens.* 2020;9(5).
21. Bosch BJ, Van der Zee R, De Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of virology.* 2003;77(16):8801-11.
22. De Groot RJ. Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona-and toroviruses. *Glycoconjugate journal.* 2006;23(1):59-72.
23. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc.* 2020;67(4s):S163-s6.
24. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology.* 2021:428-40.
25. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Wkly.* 2020;2(4):61-2.
26. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;183(6):1735.
27. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
28. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(5):367-9.
29. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4).
30. 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. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2.
31. Ho JC, Chan KN, Hu WH, Lam WK, Zheng L, Tipoe GL, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(4):983-8.
32. Saied EM, El-Maradny YA, Osman AA, Darwish AMG, Abo Nahas HH, Niedbała G, et al. A Comprehensive Review about the Molecular Structure of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Insights into Natural Products against COVID-19. *Pharmaceutics.* 2021;13(11).
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
35. Wu K, Li W, Peng G, Li F. Crystal structure of NL63 respiratory coronavirus receptor-binding domain complexed with its human receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(47):19970-4.
36. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):894-904.e9.
37. Organization WH. Clinical Management of COVID-19. 2022.
38. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7.
39. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal.* 2021;57(4):2100048.
40. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* 2020;323(13):1239-42.
41. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavi. 2022.

42. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2156-68.
43. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.
44. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
45. World Health Organisation. Clinical Management of COVID-19. 2020.
46. Hobohm L, Sagoschen I, Barco S, Farmakis IT, Fedeli U, Koelmel S, et al. COVID-19 infection and its impact on case-fatality in patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2022.
47. Martens ESL, Huisman MV, Klok FA. Diagnostic Management of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 and Other Special Patient Populations. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6).
48. Li D, Li J. Immunologic Testing for SARS-CoV-2 Infection from the Antigen Perspective. *J Clin Microbiol*. 2021;59(5).
49. Giri B, Pandey S, Shrestha R, Pokharel K, Ligler FS, Neupane BB. Review of analytical performance of COVID-19 detection methods. *Anal Bioanal Chem*. 2021;413(1):35-48.
50. Rosa MEE, Matos MJR, Furtado R, Brito VM, Amaral LTW, Beraldo GL, et al. COVID-19 findings identified in chest computed tomography: a pictorial essay. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eRW5741.
51. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-9.
52. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-e5.
53. CDC. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2020.
54. Narayanan D, Parimon T. Current Therapeutics for COVID-19, What We Know about the Molecular Mechanism and Efficacy of Treatments for This Novel Virus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14).
55. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1827-37.
56. Wang X, Hu A, Chen X, Zhang Y, Yu F, Yue S, et al. A potent human monoclonal antibody with pan-neutralizing activities directly dislocates S trimer of SARS-CoV-2 through binding both up and down forms of RBD. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):114.
57. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(12):3286-95.
58. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(7):1059-63.
59. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
60. Ombrello MJ, Schulert GS. COVID-19 and cytokine storm syndrome: are there lessons from macrophage activation syndrome? *Translational Research*. 2021;232:1-12.
61. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2620-9.
62. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
63. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934-43.
64. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. 2020.

65. Group TRC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *The New England journal of medicine*. 2020.
66. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502.
67. 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. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509-20.
68. Audemard-Verger A, Le Gouge A, Pestre V, Courjon J, Langlois V, Vareil MO, et al. Efficacy and safety of anakinra in adults presenting deteriorating respiratory symptoms from COVID-19: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2022;17(8):e0269065.
69. Barkas F, Christaki E, Liberopoulos E, Kosmidou M, Milionis H. Anakinra in COVID-19: A step closer to the cure. *Eur J Intern Med*. 2022;96:113-4.
70. Xiang HR, Cheng X, Li Y, Luo WW, Zhang QZ, Peng WX. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107732.
71. Salehi M, Barkhori Mehni M, Akbarian M, Fattah Ghazi S, Khajavi Rad N, Moradi Moghaddam O, et al. The outcome of using intravenous immunoglobulin (IVIG) in critically ill COVID-19 patients': a retrospective, multi-centric cohort study. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):18.
72. Qian Z, Zhang Z, Ma H, Shao S, Kang H, Tong Z. The efficiency of convalescent plasma in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Front Immunol*. 2022;13:964398.
73. Zhou CK, Bennett MM, Villa CH, Hammonds KP, Lu Y, Ettlinger J, et al. Multi-center matched cohort study of convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273223.
74. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
75. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.
76. CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. 2022.
77. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J*. 2021;62(11):961-8.
78. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021;372(6538).
79. Meng B, Kemp SA, Papa G, Datir R, Ferreira I, Marelli S, et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. *Cell Rep*. 2021;35(13):109292.
80. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021;592(7854):438-43.
81. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1243-5.
82. Chen J, Wang R, Wang M, Wei GW. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol*. 2020;432(19):5212-26.
83. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol*. 2022;94(4):1641-9.
84. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825-32.
85. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(9):1293-302.
86. WHO. Global Covid-19 Vaccination-Strategy in a Changing World. 2022.
87. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de yapılan ilk COVID-19 aşısı. 2021.

88. Kleinert H, Forstermann U. Endothelial Nitric Oxide Synthase. In: Enna SJ, Bylund DB, editors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. New York: Elsevier; 2007. p. 1-8.
89. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *nature*. 1980;288(5789):373-6.
90. Çekmen MB TM, Türköz Y ve ark. Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS)'ın fizyolojik ve patolojik özellikleri. *T Klin Pediatri*. 2001;10:226-36.
91. Geller DA, Billiar TR. Molecular biology of nitric oxide synthases. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1998;17(1):7-23.
92. Wallace JL. Nitric oxide as a regulator of inflammatory processes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100 Suppl 1:5-9.
93. Medeiros R, Morais A, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Oliveira J, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11(4):343-50.
94. ÖGB. Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*. 2009;18:47-53.
95. Augeri AL, Tsongalis GJ, Van Heest JL, Maresh CM, Thompson PD, Pescatello LS. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e28-e34.
96. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-45. e9.
97. 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.
98. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62).
99. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(62).
100. Ohno M, Dzurova D. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization in Adults Aged 50 and Older in Europe. *Nutrients*. 2022;14(19).
101. Ghaznavi-Rad E, Khosravi M, Sayyadi M. The importance of using routine laboratory tests in the diagnosis and prognosis of patients with coronavirus disease 2019: Shedding light on clinical laboratory data in COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2022:e24713.
102. Akerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2005;79(3):1966-9.
103. Guan SP, Seet RCS, Kennedy BK. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing research reviews*. 2020;64:101201.
104. Li X, Sun X, Carmeliet P. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease. *Cell metabolism*. 2019;30(3):414-33.
105. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Molecular Endocrinology*. 2014;28(1):53-64.
106. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest*. 1995;107(4):1107-15.
107. Konradt C, Hunter CA. Pathogen interactions with endothelial cells and the induction of innate and adaptive immunity. *European journal of immunology*. 2018;48(10):1607-20.
108. Papadopoulos KI, Sutheesophon W, Aw TC. The influence of renin angiotensin aldosterone system (RAAS), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and erythropoietin (EPO) on COVID-19 complications. *Chem Biol Interact*. 2022;354:109834.

109. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene*. 2016;575(2):584-99.
110. Yanamandra K, Boggs PB, Thurmon TF, Lewis D, Bocchini JA, Jr., Dhanireddy R. Novel allele of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in Caucasian asthmatics. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335(2):545-9.
111. Alshaikh FS, Godman B, Sindi ON, Seaton RA, Kurdi A. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272375.
112. Wang D, Liu L, Zhang C, Lu W, Wu F, He X. Evaluation of Association Studies and Meta-Analyses of eNOS Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus Risk. *Front Genet*. 2022;13:887415.
113. Ozturk E, Balat O, Pehlivan S, Ugur MG, Ozcan C, Sever T, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in preeclampsia with or without eclampsia in a Turkish population. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(12):1778-83.
114. Sljivancanin Jakovljevic T, Kontic-Vucinic O, Nikolic N, Carkic J, Stamenkovic J, Soldatovic I, et al. Association Between Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) -786 T/C and 27-bp VNTR 4b/a Polymorphisms and Preeclampsia Development. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3529-39.
115. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, Jacoby A, Louka F, Corbalan JJ, et al. Effects of angiotensin receptor blockers on endothelial nitric oxide release: the role of eNOS variants. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;74(1):141-6.
116. Cau SB, Carneiro FS, Tostes RC. Differential modulation of nitric oxide synthases in aging: therapeutic opportunities. *Frontiers in physiology*. 2012;3:218.

EK- 1

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

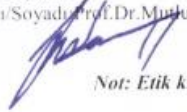
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Covid-19 seyri ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) genetik polimorfizmlerinin ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BEGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR KURULU 06100 Altındağ / ANKARA
	TELEFON	0312 305 34 98
	FAKS	0312 310 05 80
	E-POSTA	kliniketik@hacettepe.edu.tr

BASVURU BEGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Elif BABAOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Geriye dönük (retrospektif) vaka kontrol çalışması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BEGİLER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.11.2021	Versiyon 1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.11.2021	Versiyon 1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	02.11.2021	Versiyon 1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	02.11.2021	Versiyon 1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Mutlu HAYRAN



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Covid-19 seyri ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) genetik polimorfizmlerinin ilişkisi	
YARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	02.11.2021 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/27-28 (KA-21132)	Toplantı Tarihi: 09.11.2021	
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Elif BABAOĞLU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Aytekin İDİKUT'un uzmanlık tezi olan (KA-21132) kayıt numaralı ve "Covid-19 seyri ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) genetik polimorfizmlerinin ilişkisi" başlıklı proje önerisine ait yukarıda bilgileri verilen belge ve dokümanlar, araştırmamın/çalışmamın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.		

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUNUN BAŞLIYASI/BAŞANI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANININ İSİMİ, ADI, SOYADI:		Prof. Dr. Murat HAYRAN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*		İmza:
Prof. Dr. Murat HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tükan ELDEN Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fikret KARABULUT (Heldirilenlerden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe KILIÇ KILIÇ, A. D. S. D. Ü.	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet TAGER	Biyoetik	Ankara Ü. Tıp Fakültesi.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Ortopedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Diş Hekimliği F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer DİZDAR	Medikal Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali DÜZÜYA	Çocuk Sağl. ve Hst. (Nefroloji)	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Suikat ÖRNEK BİKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Üzm. Dr. Pınar GÜNER	Halk Sağlığı/Anestezi ve Reanimasyon	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Samet DENEK	Sivil Üye	Hacettepe Üniversitesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Murat HAYRAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK- 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın hastamız;

Covid-19 hastalığı ile ilgili bir araştırma yapmaktayız. (A)Araştırmanın ismi “*Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz gen polimorfizmlerinin Covid-19 seyri ile ilişkisi* ” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak belirtmek isteriz ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararımızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. (F)

Covid-19 halen ülkemizde ve dünyada hızla yayılan ve ölümcül olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Sizi bu hastalığı geçirmiş ve yenmiş biri olarak, bu hastalık sürecinde yaşadığımız semptomlar ve klinik durumunuzu incelemek üzere çalışmaya dahil etmek istemekteyiz. Bu inceleme sonunda hastalığı hafif veya ağır geçirdiğiniz değerlendirilerek çalışmada ilgili gruba dahil edileceksiniz. Çalışmamızdaki esas değerlendirilecek nokta vücudumuzda bulunan nitrik oksit sentaz isimli bir enzimi ilgilendiren kalıtsal değişikliklerdir. (B)

Çalışmaya katılmanız veya katılmamanız durumunda tedavinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. (C,İ)

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Klinik bilgileriniz kimlik belirtilmeden bilimsel nitelikteki yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kesinlikle kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. (M,N)

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek olan çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya sizler gibi Ocak 2021 tarihinden önce Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş 220 hasta dahil etmeyi planlamaktayız. (S) Sizden istediğimiz; demografik verileriniz, sigara kullanım öykünüz, Covid-19 enfeksiyonu geçirdiğiniz dönemdeki klinik bilgileriniz ve polikliniğimize başvuru sebepleriniz için planlanan tanısal ve tedavi amaçlı sizden alınacak kandan 2 ml kadarını genetik materyal (DNA) elde edilmesi için kullanmaktır. Alınacak olan materyal Üniversitemiz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı’nda incelenecektir. (D, E, F, T, U)

Kan Alınması Sırasında Oluşabilecek Riskler:

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında kan alınan bölgede, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Çok ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli önlemler tarafımızdan alınacaktır. (G)

Yapılacak Genetik Testin Getirebileceği Olası Riskler:

Size ait genetik bilgi gizli kalacaktır ve isimsiz olarak kodlanarak saklanacaktır. Genetik bilginiz çalışmada konu olan enzim ile ilgili bilgi sahibi olma amacıyla kullanılacaktır. İkinci kişilerle kesinlikle paylaşılmayacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir yarar olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Olası hastalık etkilerinin önlenmesinde ve ilaç tedavisinin başarısını artırmada kullanılma durumunda bu bilgiler size ücret talep etmeksizin verilecektir. **(G,H,O)**

DNA Örneklerinin Saklanması:

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımını sizin iznimize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda örneğin kontrol örneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma nedeniyle hastaneye fazladan iştirakiniz gerekmeyecektir. **(K)**

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz. **(L)**

Araştırma hakkında günün her saatinde ulaşabileceğiniz araştırmacı Dr. Aytekin İdikut (0539 879 23 51)'tur. **(P)**

Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecek olan araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra Dr. Aytekin İdikut tarafından böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. **(N)**

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. **(J, K)**

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. **(Q)**

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. **(J, N)**

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma

kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. (V,W)

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Görüşme Tarihi ve Saati:

- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin* yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin*, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin*, gelecekte her türlü genetik çalışmada kimliğim ile bağlantısız olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış Örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Katılımcı (X)

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim (Y)

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı (Z)

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

EK-3**OLGU RAPOR FORMU**

Hasta no: Yaş: Cinsiyet: Sigara:

Komorbid hastalıkları:

Covid pozitifliği PCR ile BT ile
Tanı Tarihi :

Yatış durumu:

Ayaktan takip

Yatarak izlem

Toplam yatış süresi:

Yoğun bakım yatışı

Yoğun bakım yatış süresi:

Pulmoner Tromboemboli : Saptandı Saptanmadı

Laboratuvar bulguları

D-dimer : Ferritin : Hemoglobin :
CRP : Kreatin fosfokinaz : Trombosit sayısı :
LDH : Lenfosit sayısı :
Troponin : Nötrofil / Lenfosit oranı :

Aldığı tedaviler:

Steroid		Oksijen tedavisi	Nazal kanül , maske : ... lt/dk Yüksek akımlı o2 : ... Akış / ... fio2
Enoksaparin		Non-invazif mekanik ventilasyon	
Tosilizumab		Vazopressör ihtiyacı	
Anakinra		Ek antibiyotik ihtiyacı (varsa ismi)	
Diğer			

Grup 1

Grup 2

Genetik polimorfizm	Genetik
NOS3 rs1799983 894T>G	
NOS3 27-bp VNTR 4a/4b	