



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**COVID-19’da Yeni Görüntüleme, PAI-1/tPA İlişkisi ve
Metabolik Parametreler**

Doktora Tezi

Taner Tan

Ağustos 2024



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**COVID-19’da Yeni Görüntüleme, PAI-1/tPA İlişkisi ve
Metabolik Parametreler**

Doktora Tezi

Taner Tan

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı

Ağustos 2024

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Taner Tan tarafından hazırlanan " COVID-19'da Yeni Görüntüleme, PAI-1/tPA İlişkisi ve Metabolik Parametreler" başlıklı bu Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Sargın
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Refik Demirtunç
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin
Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Savunma Tarihi: 15/08/2024

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığımda yazılan bu tezin Vancouver yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı

Etik İlkeler Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Taner Tan

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecimden başlayıp doktora programına uzanan bu süreçte duruşu, bilgisi, eğitimci kimliği, etik ve ahlaki değerleri sahiplenışıyle kendisinin öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu doktora tezinin hazırlanması sürecinde destek ve rehberliklerini esirgemeyen pek çok değerli insanın katkıları bulunmaktadır. Öncelikle, tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı'ya en derin şükranlarımı sunarım. Kendisi, bu çalışmanın her aşamasında sağladığı yol gösterici tavsiyeleri, değerli klinik ve akademik birikimi ile tezin şekillenmesinde büyük rol oynamıştır.

Değerli ilgi ve bilgileriyle doktora derslerimizde bizlerin yetişmesine katkıda bulunan Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu, Prof. Dr. Banu Mesci, Prof. Dr. Mustafa Kanat, Prof. Dr. Mehmet Sargın, Doç. Dr. Bülent Can'a teşekkür ederim.

Prof. Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel'e, araştırma sürecinde karşılaştığım zorluklarda bana destek olup en yaratıcı çözümlerle katkı sağladığı için derin şükranlarımı sunarım.

Bu tezin gerçekleştirilmesinde önemli katkıları bulunan, çalışmanın farklı aşamalarında bana yardımcı olan ve motivasyon sağlayan çalışma arkadaşlarım ve laboratuvar ekibine teşekkür etmek isterim. Özellikle Başak Aru'ya, Gülşen Yücel Oğuzdoğan'a, Çiğdem Sevinç Kuyumcu'ya ve Kübra Türkoğlu'na değerli fikir alışverişleri ve iş birlikleri için teşekkür ederim.

Desteklerini daim hissettiğim İlkey Çitakkul, Elif Öztürk, Seval Ay Ersoy ve Onur Kanan'a derin şükranlarımı sunarım.

Araştırma sürecimde beni her zaman dinleyen, destekleyen ve motive eden en başta canım kardeşim Tuğçe Tan olmak üzere, aileme en samimi teşekkürlerimi sunarım. Onların anlayışı ve sevgisi en değerli güç kaynağım oldu.

Son olarak, bu çalışmayı yürütürken karşılaştığım zorluklar ve kazandığım deneyimler, hem akademik hem de kişisel gelişimime büyük katkı sağlamıştır. Bu tezi, bana destek olan tüm değerli insanlara ithaf ediyorum.

Saygılarımla,

Taner Tan

ÖZET

COVID-19' da Yeni Görüntüleme, PAI-1/tPA İlişkisi ve Metabolik

Parametreler

Tan, Taner

Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı

Ağustos, 2024

Arkaplan: COVID-19, bradikinin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) seviyelerinde dinamik değişikliklere neden olur. Fibrinolitik sistem aktivitesi, tPA ve ürokinaz (uPA) ile bunların başlıca inhibitörü PAI-1 arasındaki denge ile modüle edilir. Çalışmalar, COVID-19'da hem PAI-1 hem de tPA'nın yükseldiğini ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmektedir.

Amaçlar: Hastanede yatan COVID-19 hastalarında fibrinolitik sistem dengesinin (PAI-1/tPA) modülatörlerini, metabolik parametreler ile olan ilişkisini incelemeyi ve görüntüleme özellikleri ile değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışma, COVID-19 pandemisinin ilk dalgası sırasında, Şubat ve Nisan 2021 tarihleri arasında İstanbul'daki bir COVID-19 merkezinde (İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi) gerçekleştirilmiştir. Çalışma katılımcıları PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile SARS-CoV-2 testi pozitif olanlardan seçilmiştir. Tüm hastalarda toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile doğrulanan COVID-19 ile ilişkili pnömoni görülmüştür. Tüm hastalarda BT Ciddiyet Skoru ve total pektoralis kas yoğunluğu hesaplanmıştır. tPA ve PAI-1'in ölçümleri plazmadan ve diürenal ritimden etkilenmemek adına sabah 8 de yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya hastanede yatan 131 COVID-19 hastası (yaş $55,32 \pm 13,68$ yıl, 46 kadın, 85 erkek) ve 16 sağlıklı kontrol (yaş $30,8 \pm 5,6$ yıl, 12 kadın, 4 erkek) dahil edildi. tPA, PAI-1 (sırasıyla 15,43'e karşı 4,37 ng/ml ve 245,77'ye karşı 88,45 ng/ml) yaklaşık 3 kat daha yüksekti, ancak PAI-1/tPA molar oranı COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşüktü (13.33 vs 17.04 molar oran) (tümü için $p < 0.001$). tPA ve PAI-1 vücut kitle indeksi, bel çevresi, hastanede yatış süresi (gün), kardiyak troponin, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, laktat dehidrogenaz ile pozitif korelasyon gösterirken, pektoral kas yoğunluğu ile negatif korelasyon göstermiştir. Pektoral kas yoğunluğu, ileri derecede yüksek PAI-1 ve tPA'yı (> 75 . persentil) öngören tek parametre olmuştur. Pektoral kas yoğunluğundaki bir birimlik artış, yüksek tPA veya PAI-1 riskini %2 oranında azaltmıştır. Hastanede yatış süresi (gün)

düşük PAI-1/tPA oranı (< medyan) ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Hastanedeki 1 günlük yatış süresi PAI-1/tPA < medyan riskini %8 artırmaktadır. Prokalsitonin (ng/ml) de PAI-1/tPA ile negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0,245$, $p = 0,005$). Prokalsitonin ve yaş, hastanede yatan COVID-19 hastalarında uzun vadeli (30 aylık) mortalite ile ilişkili olan tek parametrelerdir.

Sonuçlar: COVID-19 nedeniyle servis takibinde izlenen hastalarda fibrinolitik sistem bileşenleri artmış, ancak PAI-1/tPA molar oranı sağlıklı kontrollere kıyasla azalmıştır. Pektoral kas kaybı yüksek PAI-1 ve tPA seviyeleri ile ilişkiliydi ve hastanede kalış süresinin uzaması PAI-1/tPA molar oranını tPA lehine değiştirdi . Çalışmamızın bulguları, COVID-19'da fibrinolitik hemostazın karmaşık olduğunu ve COVID-19 pnömonisi nedeni ile takip edilen hastaların yönetiminde belirli algoritmalar oluşturmadan önce tPA ve PAI-1/tPA molar oranına odaklanan yeni gözlemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: tPA, PAI-1, COVID-19, Fibrinoliz

ABSTRACT

New imaging in COVID-19, PAI-1/tPA Relationship and Metabolic Parameters

Tan, Taner

PhD Thesis, Nutrition and Metabolism Department

Advisor: Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı

August, 2024

Background: COVID-19 causes dynamic changes in bradykinin, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and tissue plasminogen activator (tPA) levels. Fibrinolytic system activity is modulated by the balance between the tPA and urokinase (uPA) and their principal inhibitor PAI-1. Studies report that both PAI-1 and tPA are elevated and associated with mortality in COVID-19.

Aims: We aimed to examine the modulators of fibrinolytic system balance (PAI-1/tPA), its relationship with metabolic parameters and to evaluate it with imaging features in hospitalized COVID-19 patients.

Methods: The study was performed in a COVID-19 center in Istanbul, Turkey (Basaksehir Cam and Sakura City Hospital) during the first wave of the COVID-19 pandemic, between February and April 2021. The study participants were tested positive for SARS-CoV-2 by PCR (Polymerase Chain Reaction). All patients displayed COVID-19-related pneumonia confirmed by thorax CT (Computed Tomography). CT Severity Score and total pectoralis muscle density were calculated in all patients. Morning (8 AM) plasma tPA and PAI-1 were measured.

Results: The study included 131 hospitalized COVID-19 patients (age 55.32 ± 13.68 years, 46 female, 85 male) and 16 healthy controls (age 30.8 ± 5.6 years, 12 female, 4 male). tPA, PAI-1 (15.43 vs 4.37 ng/ml, and 245.77 vs 88.45 ng/ml, respectively) were nearly 3 folds higher, but PAI-1/tPA molar ratio was lower in COVID-19 patients compared to the healthy controls (13.33 vs 17.04 molar ratio) ($p < 0.001$ for all). tPA and PAI-1 positively correlated with body mass index, waist circumference, duration of the hospitalization (days), cardiac troponin, low-density lipoprotein cholesterol, lactate dehydrogenase and negatively correlated with pectoral muscle density. Pectoral muscle density was the only parameter that predicted severely elevated PAI-1 and tPA (> 75 th percentile). One-unit increase in the pectoral muscle density decreased the risk of elevated tPA or PAI-1 by 2 %. The duration of hospitalization (days) was significantly associated with a low PAI-1/tPA ratio ($< \text{median}$). Hospitalization of 1 day increases the risk of PAI-1/tPA $< \text{median}$ by 8 %. Procalcitonin (ng/ml) also negatively correlated with PAI-1/tPA ($r = -$

0.245, $p=0.005$). Procalcitonin and age were the only parameters that were associated with long-term (30-month) mortality in hospitalized COVID-19 patients.

Summary/Conclusions: Fibrinolytic system components are increased, but PAI-1/tPA molar ratio is decreased in patients with COVID-19 pneumonia compared to the healthy controls. Pectoral muscle loss was associated with high PAI-1 and tPA levels and prolonged hospital stay shifted PAI-1/tPA molar ratio to the favor of tPA. The findings of our study indicate that fibrinolytic hemostasis in COVID-19 is complex, and new observations are needed focusing on tPA and PAI-1/tPA molar ratio before making set algorithms in the management of patients with COVID-19 pneumonia.

Keywords: tPA, PAI-1, COVID-19, Fibrinolysis

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19 HASTALIĞININ KLİNİĞİNE İLİŞKİN ÖNEMLİ BİLGİLER VE DEĞERLENDİRMELER	3
2.2. MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN YAKLAŞIM	5
2.3. ENDOTELİT	5
2.4. KOAGULOPATİ.....	7
2.5. YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA (DİSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGULASYON, DİK)	7
2.6. FİBRİNOLİTİK SİSTEM VE FİBRİNOLİZ	10
2.7. METABOLİZMA İLE İLGİLİ ÖNEMLİ KAVRAMLAR	12
2.7.1. Enerji Metabolizması.....	12
2.7.2. Glukoz ve İnsülin Metabolizması.....	13
2.7.3. Lipid Metabolizması.....	14
2.8. METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ VE ARAÇLARI.....	14
2.9. PEKTORAL KAS DOKUSU VE METABOLİZMASININ ÖN GÖRÜCÜLÜĞÜ	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	18
3.2. GÖRÜNTÜLEMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	19
3.3. PEKTORAL KAS YOĞUNLUĞU	19
3.4. LABORATUVAR.....	20
3.5. ANTROPOMETRİ.....	20
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	28
KAYNAKLAR	38
EKLER.....	48
EK 1. Etik Kurul Onay Formu	48
EK 2. Deney Plağı	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma Grubu Demografik Özelliklerin Dağılımı (n=131)	23
Tablo 2: Hastalara İlişkin Özelliklerin Dağılımı N(%).....	24
Tablo 3: Görüntüleme Sonuçlarının Dağılımı.....	24
Tablo 4: Hastanede yatan COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fibrinolitik parametreler ve fibrinolitik denge karşılaştırmaları. Fibrinolitik parametreler t-PA, PAI-1, PAI-1 Molar, t-PA Molar ve PAI-1/t-PA molar oranını içerir.	24
Tablo 5: COVID-19 hastalarında fibrinolitik parametreler, demografik veriler ve COVID-19 hastalığı ile ilgili biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi.....	25
Tablo 6: PAI-1/t-PA oranı < medyan, > veya 75. persentilin üzerinde, t-PA > 75 persentil, PAI-1 > 75 persentil olan hastaların 30. aydaki mortalite öngörülerini bulmak için Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır.	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma tasarımının akış şeması.....	18
Şekil 2: Hastanede yatan COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fibrinolitik parametreler ve fibrinolitik denge karşılaştırmalı grafikleri.....	25
Şekil 3: PAI-1/tPA molar oranının prokalsitonin, nötrofil sayısı ve protrombin zamanı ile korelasyon grafikleri	26
Şekil 4: Eğri tahmini regresyon istatistikleri gösterilmiştir. Bağımlı değişkenler log transforme PAI-1/tPA molar oranı (A), tPA (B) ve PAI-1'dir (C). Bağımsız değişkenler log transforme prokalsitonin (A) ve pektoral kas yoğunluğudur (pmd) (B ve C). R kare ve p değerleri sırasıyla 0,038 ve 0,027 (A), 0,044 ve 0,018 (B), 0,062 ve 0,005'tir (C).	27

KISALTMALAR

ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)
ACEi.....	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)
APTT.....	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamani (Activated Partial Thromboplastin Time)
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri (Angiotensin Receptor Blocker)
BIA.....	Biyoelektrik İmpedans Analizi (Bioelectrical Impedance Analysis)
BMR.....	Bazal Metabolizma Hızı (Basal Metabolic Rate)
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CORADS	COVID-19 Reporting and Data System
COVID-19.....	Coronavirus Disease 2019
CT.....	Bilgisayarlı Tomografi (Computed Tomography)
DİK.....	Yaygın İntravasküler Koagülasyon (Disseminated Intravascular Coagulation)
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDP	Fibrin Yıkım Ürünleri (Fibrin Degradation Products)
GPIIb/IIIa.....	Glikoprotein IIb/IIIa
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-Density Lipoprotein)
HOMA-IR	Homeostaz Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
HU	Hounsfield units
IL-1.....	İnterlökin 1
IL-1β.....	İnterlökin 1 beta
IL-6.....	İnterlökin 6
IVIG	İntravenöz İmmünoglobulin
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrojenaz

LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)
LOD	Tespit limiti (limit of detection)
LOQ	Miktar tayini limiti (limit of quantification)
LOS	Kalış süresi (length of stay)
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
NSAID	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi (Oral Glucose Tolerance Test)
PA	Fiziksel Aktivite (Physical Activity)
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PCT	Prokalsitonin
PPAR-gama	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
PT	Protrombin Zamanı (Prothrombin Time)
ROI.....	İlgi Bölgesi (Region of Interest)
ROTEM.....	Rotasyonel Tromboelastometri
SAK.....	Sepsis İlişkili Koagülopati
SARS-CoV-2.....	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SERPIN	Serin Proteaz İnhibitörü
SGLT-2	Sodyum-Glukoz Kotansporter 2
ST2	interleukin 1 receptor-like 1(interleukin-33 için reseptör)
TDEE.....	Toplam Günlük Enerji Harcaması (Total Daily Energy Expenditure)
TEF	Termik Etki Faktörü (Thermic Effect of Food)
TF	Doku faktörü (Tissue Faktör)
TNF- α	Tümör nekroz faktörü alfa
tPA	Doku Plazminojen Aktivatorü (Tissue Type Plasminogen Activator)
uPA	Ürokinaz Plazminojen Aktivatorü
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi (BMI - Body Mass Index)
vWF	Von Willebrand Faktörü
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), tromboz ve inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerden kaynaklanan karmaşık bir fenotiptir (1-4). Şiddetli COVID-19 olguları, insan metabolizmasında travmatik bir hasara benzemektedir.

COVID-19 koagülopatisinin özellikleri incelendiğinde, çeşitli özellikleriyle sepsise bağlı koagülopatiden ayrılmış olduğu dikkati çekecektir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu; sitokin fırtınası, lökositlerin sitokin aracılı aktivasyonu, endotel hücre disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonunun bir sonucu olarak makrovasküler ve mikrovasküler oklüzyonlara neden olur (4-8). Trombozun yanı sıra, şiddetli COVID-19 hastalarında kanama da sıklıkla bildirilmiştir (9). Bu geniş spektrumda nitelenebilecek biyolojik ve pıhtılaşma yolağı ile ilgili anormallikler, muhtemelen birbiriyle yarışan ikili patofizyoloji nedeniyle görülmektedir: SARS-CoV-2'nin kendisi ve virüse karşı oluşturulan enflamatuvar yanıt nedeniyle ortaya çıkan bir durum. Dolayısıyla burada komplikasyonlar hiperkoagülabiliteden hiperfibrinolize kadar değişmekte ve potansiyel olarak ölümcül tromboz veya kanamayla sonuçlanabilmektedir (10).

Bu gözlemler, COVID-19'un yönetiminde net bir algoritma belirlemenin çok zor olduğunu göstermektedir. Tam doz antikoagülasyona ilişkin ilk randomize klinik çalışmalar, COVID-19'da rutin 'tam doz' antikoagülasyonda mortalite yönünden faydasını gösterememiştir (11). Yakın zamanda gerçekleşmiş olan büyük bir prospektif girişimsel çalışma ise, yalnızca hastaneye yatırılan kritik olmayan COVID-19 hastalarında, terapötik dozda antikoagülasyonun fayda ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (12). Diğer yandan, COVID-19 klinik olarak ağırlaştığında ve uzun süreli hastane yatışı veya yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takibi gerektirdiğinde, COVID-19 koagülopatisinin dinamikleri değişir. Benzer şekilde, antikoagülasyon çalışmalarının COVID-19'da var olan fibrinolitik sistemdeki değişiklikleri göz ardı etmiş olabileceği düşünülmektedir.

Plazminojenin plazmine dönüşümü fibrinolizin son ürünüdür. Fibrinoliz, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri tarafından düzenlenen sıkı kontrol edilen bir süreçtir. COVID-19'daki pulmoner tutulum; bradikinin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) seviyelerinde dinamik değişikliklere neden olur. tPA ve ürokinaz (uPA) gibi plazminojen aktivatörleri ile bunların başlıca inhibitörü olan PAI-1 arasındaki denge, fibrinolitik aktiviteyi modüle eder.

COVID-19 hastalarında yüksek PAI-1 ve tPA seviyeleri gözlenmiştir. Bununla birlikte, COVID-19'da PAI-1 ile tPA arasındaki denge ve/veya molar oran hakkında halen az şey bilinmektedir (13).

Bu çalışma, hastanede yatan COVID-19 hastalarında fibrinolitik sistem aktivitesi ile COVID-19 ile ilişkili klinik, enflamatuvar ve metabolik parametreler arasındaki ilişkileri analiz etmeyi amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

COVID-19'un kimi hastada olan ciddi seyri, patogenezi ve bu hastalığı diğer pnömoni nedenlerinden neyin ayırdığını anlama ihtiyacı detaylı çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. COVID-19'un en belirgin komplikasyonu solunum yetmezliğidir, ancak şiddetli seyreden COVID-19 pnömonisinde belirgin bir özellik, aşırı yüksek seviyelerde olan D-dimer seviyeleri ile benzersiz bir koagülopati şeklidir. Özellikle yaşlı hastalarda ve eşlik eden komorbiditeleri mevcut olan kişilerde daha yüksek D-dimer seviyeleri görülmekte olup, bunun kritik hastalık ve gidişatın mortalite ile sonuçlanma olasılığında bir belirleyici olduğu düşünülmektedir (4, 14, 15). Yaşlı ve komorbiditelerden zengin klinik özelliklere sahip hasta gruplarında yüksek morbidite ve mortalite riski dikkate alındığında, diğer klinik kriterlerin yokluğunda bile yüksek D-dimer değerlerine sahip hastaların hastanede yatırılarak izlenmesini öneren rehberler mevcuttur. COVID-19 nedenli vefat eden hastalarda protrombin zamanı (PT) uzayabilse de, bu uzamanın orta düzeyde olduğunu gösterilmiştir. Buna ek olarak trombositopeninin, ciddi hastalık göstergesi olarak değerli ve prognostik bir belirteç olabileceğini düşündüren çalışmalar olmuştur. Bu veriler dikkate alındığında, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, pandeminin erken dönemi olarak kabul edebileceğimiz dönemde yayınlamış olduğu rehber ve önerilerinde COVID-19 enfeksiyonu ile başvuran tüm hastalarda D-dimer, PT ve trombosit sayısının (azalan önem sırasına göre) ölçülmesine önemle yer vermiştir (16).

2.1. COVID-19 HASTALIĞININ KLİNİĞİNE İLİŞKİN ÖNEMLİ BİLGİLER VE DEĞERLENDİRMELER

COVID-19'un tekdüze ve homojen bir klinik seyre sahip olmadığı bilinmekle beraber, heterojenite gösteren seyirler halinde gittiğine ve kendine has klinik özellikler ve tedavi yaklaşımları olan dört farklı aşamada ilerlediğini belirten görüşler dikkate değerdir. Bu aşamalar aşağıda açıklandığı şekildedir (17):

Evre I: Hafif - Erken Enfeksiyon Dönemi

İnokulasyondan oldukça kısa bir süre sonra ortaya çıkar; halsizlik, kırgınlık, ateş ve prodüktif olmayan kuru öksürük gibi hafif, genellikle spesifik olmadığı bilinen semptomlarla kendini gösterir. Bu dönem, SARS-CoV-2 virüsünün öncelikle solunum sisteminde çoğaldığı dönemdir. Teşhis tipik olarak solunum örneklerinden gönderilen PCR testini, antikorlar için gönderilmiş olan serum testini ve akciğer tutulumu açısından değerlendirmek için yapılan görüntüleme çalışmalarını içerir. Tedavi hastanın semptomatik olarak rahatlatılması odak alınarak yapılır ve bu evrede antiviral tedaviler erken uygulandığında fayda gösterebilir.

Evre II: Orta - Akciğer Tutulumu Dönemi

Hastalarda öksürük, ateş ve muhtemelen hipoksi ile birlikte ortaya çıkabilen viral pnömoni gelişmektedir. Bu dönem hipoksi durumunun varlığı/yokluğu dikkate alınarak iki alt grupta incelenir:

- Evre IIa: Hipoksinin olmadığı, hastaların daha çok destekleyici önlemler ve antiviral tedavileri ile yönetilmiş olduğu evre (18)
- Evre IIb: Hastaların hastaneye yatırılması gerektiği ve olası mekanik ventilasyon ihtiyacının gerekebileceği derin hipoksinin görülebildiği evre. Hipoksi ve hastanın klinik durumu dikkate alınarak kortikosteroidlerin de uygulanabildiği evredir.

Evre III: Şiddetli - Sistemik Hiperenflamasyon Dönemi

Hastaların sayıca az bir kısmı, sistemik hiperenflamasyon durumunun ağır bastığı bu ciddi dönemi yaşamaktadırlar. Bu dönemde inflamatuvar belirteçlerde çok yüksek değerler dikkati çeker ve şok ve solunum yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar yaşanabilir. Bu evrede, kortikosteroidlerden ve sitokinlerin baskılanması/inhibisyonu merkeze alınarak inflamasyonu azaltmak için kullanılan özel immünomodülatör ajanlardan faydalanabilmektedir (19).

Evre IV: Kritik - Çoklu Organ Disfonksiyonu Dönemi

Çoklu organ fonksiyon bozukluğuna yol açan en ciddi komplikasyonların görüldüğü dönemdir. Şok, solunum yetmezliği ve kardiyopulmoner kolaps bu dönemde görülebilen komplikasyonların başlıcalarıdır; bu dönemdeki prognoz oldukça kötü

ve mortalitenin de yüksek olması nedeniyle mevcut evrede hızlı ve yerinde müdahale oldukça mühimdir (17, 20).

2.2. MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN YAKLAŞIM

Mikrobiyolojik açıdan karşılaştırmalı olarak ele alındığında benzer özellikte koagülopatiye neden olan RNA virüslerini incelemek yol gösterici olabilir: Ebolavirus(filovirus), lassavirus(arenavirus) ve dengue ateşi virüs(filavivirus) incelendiğinde; bu viral hemorajik ateşlerde kontrolsüz virüs replikasyonunun ve inflamatuvar yanıtın vasküler hasara ve koagülopatiye yol açtığı düşünülmektedir. Bunların arasında özellikle Ebola virüs vakalarında hastaların %30-50'sinde hemorajik semptomların görüldüğü dikkate değerdir (21, 22). Diğer yandan coronavirus zarflı ve tek zincirli bir aileye dahil olup, hemorajik komplikasyonlara yol açmadığı düşünülmektedir. Örnek olarak 2002 yılında coronavirusün yol açtığı akut respiratuar sendrom(SARS-CoV-1) trombositopeni(%55), trombositoz (%49) ve uzamış APTT (%63) ile ilişkilendirilmiş olmakla beraber kanama insidansının yüksek olmaması önemli bir detaydır (23, 24). Buna ek olarak SARS-CoV-1 ile enfekte hastaların %20.5'inde derin ven trombozu görüldüğünü ve %11.4'ünde pulmoner embolinin görüldüğünü raporlayan çalışmalar, coronavirüs ailesinin vasküler hasar yaratabilme gücünü anlamada güçlü bir veri olarak göze çarpmaktadır (25). COVID-19'a yol açan virüs SARS-CoV-2'nin de trombotik komplikasyonlara yol açma açısından benzer potansiyelde olduğu düşünülmektedir (26).

Bu potansiyeli daha kapsamlı ve detaylı anlayabilmek için endotelit, fibrinolitik sistem, DİK ve koagülopati üzerine bahsetmek gerekir:

2.3. ENDOTELİT

Vasküler sistemin iç yüzeyini kaplayan endotel hücrelerinde yangısal durum olarak adlandırılan bu süreç, endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Endotel hücreleri, vasküler sistemin düzenli bir işleyişte olması adına önemli görevler üstlenir ve homeostaz, vasküler tonus, kan pıhtılaşması, immün yanıt gibi hayati fonksiyonlarda rol oynar. İnflamatuvar süreçler, endotel hücrelerinde mevcut olan bariyer fonksiyonunu bozar, bu bozulma ile vasküler geçirgenlik artar ve proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin salınımı uyarılmış olur. Bu

uyarılmalar, endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır ve ilgili patofizyolojik durumlarda olduğu gibi (örneğin ateroskleroz, hipertansiyon ve sepsis) komplikasyonlara neden olur. Endotelitin hücresel mekanizmaları, hücre içi sinyal yollarının ve transkripsiyon faktörlerinin aktive oluşuyla karakterizedir. Detaylandırmak için sepsiste gerçekleşmiş olan endotel ilişkili hasarın oluşum süreçlerini inceleyecek olursak; normal koşullar altında endotel, vasküler geçirgenlik bariyeri olarak görev yapıp kan akışını sabit tutmayı amaçlamak suretiyle hemostatik yanıtın dengede kalmasına katkıda bulunurken, şiddetli enfeksiyon sırasında bu denge bir takım unsurlar aracılığıyla bozulur: proinflamatuvar sitokinler endotelde hasara yol açar ve endotel hücre apoptozunu birlikte arttırarak lökosit trafiğini, pıhtılaşma aktivasyonunu indükler; sonuç olarak vasküler geçirgenliği arttırmış olur. Sepsis ilişkili hiperenflamatuvar durumda endotelin birincil bozulma bölgesi olduğu düşünülen ve endotelin en lümenal kısmının, yani glikokaliksin en erken etkilendiği öne sürülmüştür (27-30). Şiddetli enfeksiyon sırasında, glikokaliksin bir bileşeni olan syndecan-1 dökülür ve serbest kan dolaşımına salınır, bu dökülme ve serbest salınım yüzeysel endotelial bozulmanın işaretidir (31, 32). Bir endotel hücre membranı proteini olan trombospondin endotel hücre hasarı sırasında endotel hücrelerinden enzimatik olarak ayrılır ve serbest kan dolaşımına salınır. Bu ayrılma da endotel hücre hasarını yansıtan değerli bir göstergedir. Şiddetli enfeksiyonla ilgili mikrosirkülasyon yetmezlik sürecinde, endotel bozulmasının önemli rolünün varlığı bilinmektedir. Bundan dolayı sepsiste baş gösteren endotel hasarının vasküler sızıntılara ve aşırı trombüs oluşumuna, takiben de dolaşım ve organ yetmezliğine yol açtığı ortaya atılmıştır (33, 34).

Özellikle COVID-19 pandemisi ile birlikte endotelit kavramı önemli bir araştırma olarak yerini almıştır. SARS-CoV-2 virüsünün endotel hücrelerini enfekte edebiliyor oluşu ve bu hücrelerde şiddetli yangısal yanıtları tetikleyebiliyor oluşu, endotel iltihabının önemini daha da vurgulamıştır. Şiddetli seyreden COVID-19 vakalarında yaygın olarak görülen trombotik olaylar, mikroanjyopatiler ve multisistemik inflamatuvar hadiseler, endotelitin rolünü açıkça göstermektedir (35, 36) (37).

SARS-CoV-2, pnömosit ve endotelial hücrelerde bol miktarlarda eksprese edildiği bilinen angiotensin converting enzyime 2 (ACE2) aracılığıyla endotelial hücreleri enfekte eder. Endotel hücrelerinin ACE2 reseptörleri aracılığıyla enfekte edilmesi, bir

kaskad şeklinde viral yükün ve inflamatuvar medyatörlerin artışıyla devam eder ve vasküler geçirgenlikle beraber pıhtılaşma meyilinin artışı ile sonuçlanır. Ardı sıra gelişen bu vasküler hadiseler, endotelitin tek başına yalnızca lokal değil, sistemik etkilerinin de olabileceğine ispat niteliğindedir (38-40).

2.4. KOAGULOPATİ

Spektrumun iki ucu olan kanama durumuna yatkınlık veya anormal pıhtılaşma olayları ile karakterize olan normal pıhtılaşma akışının bozulduğu durumlara denir. Faktör eksikliği, trombosit anomali ve fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerden kaynaklandığı gibi fibrinolitik süreçlerin düzensiz olması, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer hasarı gibi durumlar da koagülopati ile sonuçlanabilir. Fizyolojik değil patolojik olan bu süreçler kontrolsüz kanama veya tromboz riskini artırır.

COVID-19 ilişkili koagülopati, hastalığın en ciddi komplikasyonlarından biri olarak bilinmektedir. Endotel hücreleri, trombositler ve koagülasyon faktörleri arasındaki uyum halinde giden etkileşimin bozularak; artan D-dimer seviyeleri, yaygın mikrotrombüsler ve de yaygın damar içi pıhtılaşma ile kendini gösterebilen olaylar dizisine denir. Özellikle ağır seyirli COVID-19 enfeksiyonu sırasında görülen bu hiperkoagülabilitate hali, hastalığın morbidite ve mortalitesinin önemli bir belirleyicisi olmuştur. Tetiklenen hiperinflamatuvar yanıtın koagülasyon kaskadını uyarıp bu durumun kontrolden çıkması halinde yaygın damar içi pıhtılaşma görülebilir (41, 42).

COVID-19 ilişkili koagülopatiyi iyi anlayabilmek için DİK'in gelişim basamaklarını, etiyopatogenezini, prognozunu, komplikasyonlarını ve yönetimini de iyi bilmek gerekir:

2.5. YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTI LAŞMA (DİSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGULASYON, DİK)

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), pıhtılaşma kaskadının sistemik aktivasyonu ile karakterize, küçük kan damarları içinde yaygın kan pıhtısı oluşumuna yol açan karmaşık ve ciddi bir süreçtir. Bu özellikli pıhtılaşma hali, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesiyle sonuçlanır ve daha sonra da ciddi kanama komplikasyonları ile devam edebilir. DİK tek başına bir hastalık değildir; mutlaka altta

yatan ciddi bir problem bulunmaktadır: Ağır enfeksiyonlar (sıtma, hemorajik ateşler ve sepsis gibi), travma, obstetrik komplikasyonlar, Kasabach- Meritt sendromu, büyük aortik anevrizmalar gibi vasküler malformasyonlar, şiddetli immünolojik reaksiyonlar ve de bazı maligniteler (bazı adenokanserler, akut promiyelositer lösemi) bu tabloya yol açan nedenler arasındadır. DİK'in patofizyolojisi karmaşık olmakla beraber, temel hatları ile pıhtı oluşumu ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmuş olduğu ve hem tromboz hem de kanamaya yol açan bir hemostatik düzensizlikten ileri gelmektedir. DİK'in klinik görünümü akut veya kronik olmasına göre değişiklik göstermektedir. Akut (dekompanse) DİK patogenezinin baktığımızda, kan kısa bir süre içinde büyük miktarlarda doku faktörüne (veya diğer prokoagülan oluşumlara) maruz kalmıştır ve önemli miktarda trombin üretilmiştir. Bu, pıhtılaşma faktörlerinin üretimlerini aşan hızlı bir tüketim sürecine yol açar. Oluşan fibrin yıkım ürünleri (FDP'ler), normal fibrin polimerizasyonunu ve trombosit yüzeyi $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 'e (GPIIb/IIIa) fibrinojen bağlanmasını bozar; bu nedenle hem fibrin pıhtı oluşumu hem de trombosit agregasyonu etkilenmiş olur ve sonuç olarak patolojik antikoagülan ve anti-trombosit ajanlar olarak bir arada faaliyet gösterirler. Buna ek olarak tüketim koagülopatisi, yüksek FDP konsantrasyonu ile birleştiği zaman akut DİK'te gördüğümüz şiddetli kanama diyateziyle sonuçlanabilir (43).

Akut DİK hızlı bir başlangıç gösterir ve diş etleri, deri, gastrointestinal sistem gibi genellikle birden fazla bölgeden kanama, mikrovasküler obstrüksiyona bağlı organ disfonksiyonu ve şok belirtileri görülebilir. Peteşi, ekimoz ve hatta bozulmuş kan akışı nedeniyle yaygın doku hasarı dahi görülebilir. Diğer yandan kronik(kompanse) DİK'te kan sürekli veya aralıklı olarak daha az miktarda doku faktörüne (veya diğer prokoagülan oluşumlara) maruz kaldığında gelişebilir. Pıhtılaşma faktörleri ve trombositler tüketilir, ancak bu durumda üretim bunu telafi edebilmektedir ve karaciğer FDP'leri temizleyebilmektedir. Kronik DİK, akut DİK'e kıyasla klinik daha az gürültülüdür ve tekrarlayan kanama atakları veya altta yatan hastalıklar ile ilgili komplikasyonlar görülebilir. Tanıda klinik değerlendirmeye ek olarak, tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen seviyeleri ve D-dimer sonuçlarını beraber değerlendirmek gerekir. Fibrinojen düzeyi, trombosit sayısı, fibrin yıkım ürünleri seviyesi ve protrombin

zamanında uzama parametrelerinin özellikle analiz edilerek formülize edildiği ve bu yolla DİK'i daha iyi ve hızlı tanımak için geliştirilmiş skorlar mevcuttur (44-46).

DİK'in yönetiminde esas olan altta yatan nedene yönelik hareket etmek, altta yatanı tedavi etmektir. Sepsis ilişkili DİK tablosunda antibiyotik tedavisi ve kaynak kontrolü yapmak buna örnektir. Diğer yandan, yoğun kanama ile prezente olmuş hastalarda taze donmuş plazma ve/veya trombosit transfüzyonu gibi kan ürünlerinin uygulanması gibi destek tedaviler de önemlidir. Bazı özel durumlarda, DİK'in trombotik dominant kısmını azaltmak için antikoagülanlar kullanılabilir, böyle durumlarda fayda-zarar ve risk analizlerinin doğru yapılması gerekir. DİK ile prezente olan hastaların prognoz durumu büyük ölçüde altta yatan durumun vaktinde anlaşılması ve uygun aksiyonun alınmasıyla beraber, bu pıhtılaşma bozukluklarının ciddiyetine de bağlıdır (47, 48).

DİK'in komplikasyonlarına bakacak olursak; hayatı tehdit eden kanamalar, çoklu organ yetmezlikleri ve mikrovasküler oklüzyonlar nedeniyle dokularda görülmesi muhtemel yaygın iskemik hasar dikkati çekecektir. Bu komplikasyonların görülme riskinin arttığı gruplar da mevcuttur. Özellikle altta yatan hemostatik bozukluğu olan ve/veya invaziv işlem öyküsü olan hastalar bu yönden büyük risk altındadır. Bu hasta grubunun sıkı izlenmesi hayati önem taşır. Erken müdahale mortalite oranlarını büyük ölçüde değiştirebileceğinden, tanı ve yönetimde önemli zorluklar yaratan bu çok yönlü klinik tablodan muzdarip hastaların yönetimine hematologlar ve kritik ağır hastaların yönetimi ile özelleşmiş hekimler dahil olmalıdır (49).

Yeniden COVID-19- ilişkili koagülopatiye dönecek olursak yukarıda bahsi geçtiği gibi patogeneizde, tetiklenen hiperenflamatuar yanıtın koagülasyon kaskadını uyarması ve kontrolsüz bir hal alıp yaygın damar içi pıhtılaşma ile sonlanması gibi muhtemel mekanizmalar söz konusu olunca, bakteri ile indüklenen septik koagülopati/DİK ile de kısmen benzerlikler gösterebileceği düşünülmektedir. Ağır enfektif hastalık halindeki koagülasyon bozukluğunda da ana nedenler olarak proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi, vasküler endotelial hasar gösterilmektedir. Bu iki antite için bir ayırım noktası olarak; artmış fibrin ilişkili yıkım ürünleri, uzamış PT ve APTT COVID-19'da sıklıkla görülen değişiklikler olmakla birlikte, bu değişikliklerin derecesinin bakteriyel sepsis ilişkili koagülopati/DİK ile kıyaslandığında daha az

belirgin olduğu düşünölmektedir (50). İkinci bir ayırım noktası olarak kabul edilecek diğör husus ise trombositopenidir. Trombositopeni, sepsis -ilişikili koagölöpati/DİK için en hassas gösterge olarak düşünölmekteyken; bu oranın COVID-19 'da daha az olduğu bilinmektedir (51). Bu duruma bir gerekçe olarak yoğun inflamasyon ile salınan Interleukin (IL) -1 β ve IL-6 gibi disregölö proinflatuar sitokinlerinden meydana gelen sitokin fırtınasının megakaryosit proliferasyonunu uyarması ve trombosit artışına yol açması düşünölebilir (50). Buna ek olarak yine aynı virüs ailesinden SARS-CoV-1 ile yapılan çalışmalarda SARS-CoV-1 enfeksiyonunda trombositopeni görölmesine rağmen; artmış trombopoeitin seviyelerinin artmış platelet üretimine yol açabileceğinin ileri sürölmesi dikkate değerdır (52).

2.6. FİBRİNOLİTİK SİSTEM VE FİBRİNOLİZ

Fibrinoliz, bir fizyolojik süreç olup, kan pıhtılarının parçalanmasını düzenleyerek hemostatik dengenin korunmasında hayati bir rol oynamaktadır. Diğör bir deyişle hemostazın son aşaması olarak, koagölasyon sonrası oluşın pıhtı yıkımı için var olan bir çözölme aşamasıdır. Bu aşama, bir proteolitik enzim olan plazminin fibrin matriksini parçalamasıyla gerçekteşir. Fibrinolitik sistem, plazminojeni aktive etmekten sorumlu olan doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) dahil olmak üzere önemli temel bileşenlerden oluşur. Plazminin aktive olma süreci fibrinolitik süreç açısından oldukça mühimdir; aktive olduktan sonra fibrini çözölnebilir fibrin yıkım ürünlerine (FDP'ler) parçalar ve bunlar daha sonra dolaşımdan/ortadan kaldırılırlar. Daha net bir ifadeyle, plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlayan fibrinolitik sistem, kan pıhtılarının ana yapısal bileşeni olarak görölğölümüz fibrinin çözölmesi için gereklidir. Bu aşama, koagölasyon kaskadı sırasında fibrin oluşumuyla başlar ve pıhtının yara iyileşmesindeki amacını yerine getirdikten sonra normal kan akışını yeniden sağlamak için etkili bir şekilde çıkarılmasıyla devam eder. Plazmin sadece fibrini parçalamakla kalmaz, buna ek olarak hücre dışı matriks bileşenleriyle de etkileşime girmek suretiyle hücre göçü ve doku onarımını kolaylaştırır. Fibrinolitik sistemde oluşabilecek düzensizlik, aşırı pıhtı oluşumuna sebebiyet vererek kan damarlarını tıkayıp tromboza yol açabileceğö gibi, kanama bozuklukları ile kendini gösterebilecek patolojik durumlara yol açabilir. Fibrinolizin modölasyonu oldukça karışıktr, pıhtının oluşumu ve çözölmesi arasında

hassas bir terazinin iki ayrı kefesinde bulunup denge sağlamaya çalışan çeşitli aktivatörleri ve inhibitörleri içerir, bu şekilde iyileşmeyi kolaylaştırırken trombotik komplikasyonlar önlenmiş olur. Bu nedenle fibrinolizin etkinliğini belirleyen birden çok parametreyi görmek şaşırtıcı olmaz: Fibrin pıhtısının yapısı, çeşitli kofaktörlerin varlığı ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI'ler) ve alfa-2-antiplazmin gibi inhibitörler bu parametrelere örnek olarak sayılabilir. Lifsel yoğunluk ve kalınlık gibi pıhtının ihtiva ettiği fiziksel özellikler de lizis oranının belirlenmesinde etkilidir; tahmin edileceği üzere daha iri pıhtılarda genellikle ince olanlara kıyasla daha hızlı lizis prosesi olup, daha hızlı bir erime süreci gerçekleşir (53-55).

Plazminin oluşum aşamasını bütün bu parametreleri denkleme olarak tek bir bakış ile ele alacak olursak; tPA ve uPA olarak bilinen plazminojen aktivatörlerinin inaktif plazminojeni aktive etmesiyle beraber plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve alfa-2 antiplazmin gibi inhibitörler, bu dengenin diğer tarafında durarak düzenlenmesinde önemli rol oynar. PAI-1, tPA ve uPA'nın aktivitesini inhibe ederken, alfa-2 antiplazmin ise plazmini inhibe ederek fibrinolizin aşırı aktivasyonunu önlerler. Bu sayede kontrolsüz pıhtı çözülmesinin önüne geçilmiş olunur. Fibrinoliz bozuklukları, çeşitli klinik durumlarda görülebilir. Fibrinolizin yetersiz olduğu durum olan hipofibrinolizde, pıhtılaşma bozuklukları ve tromboz görülebilir; derin ven trombozu, pulmoner emboli ve hatta miyokard enfarktüsü gibi ciddi klinik durumlarla karşılaşılabilir (56).

Hiperfibrinolizde ise, fibrin pıhtılarının aşırı derecede çözülmüştür ve bu durumun bir sonucu olarak da artmış kanama riski dikkati çekmektedir. Özellikle travmatik yaralanmalar ve cerrahi işlemlerde hiperfibrinoliz görülebilir ve bu artmış fibrinolitik süreç yaygın intravasküler koagülasyon durumuna ilerleyebilir (57).

Fibrinolitik sistemin aydınlatılmasındaki tarihsel sürece bakacak olursak; yirminci yüzyılın başlarında eksojen plazminojen aktivatörlerinin keşfinin, güncel olarak miyokard enfarktüsü ve iskemik inme gibi akut trombotik olaylar için standart tedavi olan trombolitik tedavilerin kullanılmasının yolunu açmış olduğunu görürüz. İlerleyen zamanlarda ise, travma ve cerrahi prosedürlerde görülebilen aşırı kanama ile ilişkili durumların yönetiminde antifibrinolitik ajanların önem kazanmış olduğunu görmekteyiz. Elbette bu ajanları etkin ve iyi kullanabilmek için fibrinolitik sistemin

nasıl çalıştığını detaylı bilmek gerekmektedir. Fibrinoliz üzerine yapılan araştırmalar, fibrinolitik kapasiteyi değerlendirmek için geliştirilmekte olan yeni testler ve uygulamalar, tromboz ve kanama bozukluklarıyla ilerleyen süreçlere daha etkin bir şekilde dahil olmamızı sağlayabilir. Fibrinolitik sistemin içerisinde var olan karmaşık denklemler çözümlendikçe, yalnızca hali hazırdaki tedavi algoritmalarında iyileşme değil, aynı zamanda damarsal hastalıkları da ilgilendiren tedaviler için anlamlı gelişmeler sağlanabilecektir (54).

Önemle belirtmek gerekmektedir ki; fibrinolitik sistem, hemostazdaki birincil rolüyle sınırlı kalmaz, aynı zamanda doku yeniden şekillenmesi, anjiyogenez ve inflamasyon da dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerin belirli aşamalarına dahil olur (54, 58).

COVID-19 hastalarında fibrinolitik süreçlerin genellikle bozulmuş olduğu bilinmektedir. Özellikle ağır hastalarda PAI-1 seviyelerinde önemli bir artışın ortaya çıkıp tPA ve uPA'nın aktivitesini baskılamak suretiyle plazmin oluşumunu azaltması ve dolayısıyla fibrinolitik aktiviteyi baskılandığında hipofibrinolitik süreçler raporlanmıştır. Bu durumun, hastalığın seyrinde görülen yüksek tromboz riski ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu sebeplerden dolayı da mikro ve makrovasküler tromboz riskini yükselttiği düşünülüp yaygın intravasküler koagülasyon ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi ciddi komplikasyonların gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir (59, 60) (61, 62). Diğer yandan aşırı yüksek derecede tPA seviyelerinin bildirildiği COVID-19 vaka serilerinin de varlığı ve bu grubun da özellikle yüksek mortalite göstermiş olmasının bilinmesi, hastalığın fibrinolizis basamağında da oldukça kompleks ve açıklığa kavuşturulması gereken kısımları olduğunu ispatlar niteliktedir (63).

2.7. METABOLİZMA İLE İLGİLİ ÖNEMLİ KAVRAMLAR

2.7.1. Enerji Metabolizması

Vücudun hedef aksiyonlarını gerçekleştirebilmesi, devamlılığını sağlayabilmesi ve kendini idame ettirebilmesi amacıyla enerji ihtiyacını karşılamak için besinlerin nasıl kullanıldığını tanımlar. Bu süreçte en önemli parametrelerden biri bazal metabolizma hızıdır (BMR). Bu kavram, vücudun istirahat halindeki enerji tüketimini açıklar. İstirahat halindeyken sürdürmekte olduğumuz nefes alma, dolaşım, hücresel düzeyde

işlevler gibi temel yaşamsal fonksiyonları devam ettirebilmek için harcanan enerjiyi ifade eder. BMR'nin bağlı olduğu bir takım değişkenler mevcuttur; bunların başlıcaları vücut kütlesi ve kompozisyonları, cinsiyet, yaş ve genetik faktörler olarak sıralanabilir (64-66). Enerji metabolizması ile ilgili bir diğer önemli parametre, toplam günlük enerji harcamasıdır (TDEE). Bu kavram BMR'yi de içine alan toplamda dört ana bileşenden oluşur. BMR, TDEE'nin en önemli bileşenidir ve TDEE'nin yaklaşık olarak %60-70'ini oluşturur. Diğer üç öge ise fiziksel aktivite seviyesi (PA), termik etki (TEF) ve egzersiz dışı aktivite termogenezi olarak sıralanabilir.

Fiziksel aktivite seviyesi, bireyin günlük performe ettiği fiziksel hareketleri sonucu tükettiği enerji miktarıdır. Egzersiz, iş aktiviteleri, yürüme gibi faaliyetler bu gruba dahildir. Oransal olarak TDEE'nin %15-30'una tekabül eder ve oldukça kişisel bir parametredir; kişinin yaşam tarzına bağlı değişiklik gösterir. Fiziksel aktivite seviyesi değerlendirilirken bireyler aktif, orta derecede aktif ve sedanter gibi ayrıştırılarak kategorize edilirler. Termik etki ise gıdaların sindirim, emilim, taşınma ve depolanma gibi mekanik süreçleri sırasında harcanmış olan enerjiyi açıklamak için kullanılır. Gıda çeşitliliğine göre farklılık gösterebilmekle birlikte genel anlamda tüketilen gıdaların ihtiva ettiği kaloringin yaklaşık %10'una denk gelen enerji, bu süreçte harcanır. Protein, karbonhidrat ve yağlar ayrı ayrı incelendiğinde termik etki bakımından en yüksek etki proteinlerde görülür ve bu nedenle proteinden zengin diyetler ile beslenmek daha yüksek bir termik etki ile TDEE'de artış sağlar. Egzersiz dışı aktivite termogenezi inceleyecek olursak, egzersiz dışındaki ev işleri, el-ayak oynatma, koltukta hareket etme vb gibi "fidgeting" olarak da geçen küçük hareket grupları sırasında harcanan enerjiyi açıklar. Bu son ögenin de oldukça kişisel olduğu bilinmekte ve bu nedenle TDEE ölçümü sırasında önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir (67-69).

2.7.2. Glukoz ve İnsülin Metabolizması

Glukozun vücut içerisinde işlenme ve depolanma şekliyle ilgilidir. Kan glukoz düzeyi, insülin salınımı, insülin direnci ve insülin duyarlılığı bu metabolik sürecin önemli bileşenleridir. Kan glukoz düzeyi, glukoz homeostazisi üzerine bilgi verirken, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) ve OGTT (Oral Glucose Tolerance Test), matsuda indeksi gibi testler hem glukoz hem insülin metabolizması üzerine önemli fikirler edinmemizi sağlar (70, 71).

2.7.3. Lipid Metabolizması

Yağların sindirimi ve emilimini, taşınmasını, depolanmasını ilgilendiren bütün süreçleri kapsar. Serum lipid profilini oluşturan trigliseridler, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol temel değerlendirme parametreleridir. Lipoproteinler ve özellikle alt grupları, yağ asitleri lipid metabolizmasında önemli rol oynayan ve özellikle kardiyovasküler hastalıkların etiyopatogenezinde mühim rol oynadığı bilinen diğer öğelerdir. Bunların dışında adipoz dokunun, enerji homeostazı ve lipid yıkım süreçlerindeki etkin rolü dikkate alındığında kendisini önemli endokrin fonksiyonları da sürdürebilmesi nedeniyle metabolik sağlığın öne çıkan bir unsuru olarak değerlendirmek yerinde olacaktır (72, 73).

Yukarıda bahsi geçen metabolik parametrelerin ölçümü, gösterilmesi ve değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler ve araçlar kullanılır; en yaygın kullanılanlar aşağıda örneklenmiştir:

2.8. METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ VE ARAÇLARI

Enerji Metabolizması için; Bazal Metabolizma Hızı (BMR) ölçümünde; kişinin vücut ısısının ölçülerek enerji tüketiminin hesaplandığı ve bunun için özel odaların kullanılmakta olduğu “direkt kalorimetri” metodu ve de solunumsal olarak oksijen ve karbondioksit miktarlarının ölçülerek enerji hesaplamasının yapıldığı “indirekt kalorimetri” metodu kullanılır. İkinci metod maaliyet yönünden daha etkin ve de daha pratiktir.

Toplam Günlük Enerji Harcaması (TDEE) ölçümünde hız ve hareket yoğunluğunu kaydederek günlük fiziksel aktivite lehine fikir verebilen hareket sensörleri ve aktigrafi kullanılabilir. Bir diğer metod ise günlük aktivitelerin bireyin kendisi tarafından raporlanmış -kayıtlarının tutulmuş olduğu fiziksel aktivite anketleridir (74).

Glikoz ve insülin metabolizması için; Kan glukoz seviyesi ölçümlerinde parmaktan alınan kan ölçümlerini yapan glukometre cihazları ve cilt altına yerleştirilen özel sensörler yardımıyla sürekli olarak glukoz ölçümü gerçekleştirebilen sürekli glukoz monitörleri kullanılmaktadır.

İnsülin seviyesinin, duyarlılığının ve direncinin değerlendirilmesinde bir çok metod kullanılmakta olsa da en bilinenleri; açlık glukoz seviyesi ve insulin kullanılarak hesaplanan HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) indeksi, OGTT(Oral glukoz tolerans testi) ve de bu ölçüm teknikleri arasında altın standart olarak görmekte olduğumuz bir klemp tekniği olan hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği karşımıza çıkmaktadır (75).

Lipid metabolizması için; Yukarıda bahsedilen kanda serumdan bakılabilen lipid profili dışında, yağ kütlesi ve dağılımının değerlendirilebildiği başka metodlar da kullanılır. Bunlardan vücut kompozisyonu yağ kütle ve dağılımı hususunda ölçümler yapabilen Dual X-Ray Absorptiometry (DXA); vücuttaki yağ yüzde ve kompozisyonunu elektriksel empedans kullanarak ölçmekte olan biyoelektrik impedans analizi (BIA) ve de yağ dokusunun bölgesel ve kesitsel olarak dağılımını ölçerek yüksek hassasiyette veri sağlayabilen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Bilgisayarlı Tomografi (CT) kullanılmakta olan bilinen metodlardandır (76-78).

COVID-19 ile ilgili özellikle klinik olarak ağır seyreden vakalarla ilgili olarak hastaların hali hazırda getirmiş oldukları metabolik öykülerin varlığının fark edilmesi ve özellikle fibrinolitik süreçlere ve endotel aktivasyonu/disfonksiyonu aşamalarına dahil olan, etki eden metabolik süreçlerin aydınlatılmaya başlanması; pandemideki öyküyü bütüncül anlayabilmek adına yukarıda bahsi geçen kavramlara detayıyla hakim olmak gerekliliğini beraberinde getirmiştir.

Yukarıda da belirtildiği üzere plazminojen, plazmin için pro-enzimdir ve doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) tarafından plazmine dönüştürülür. tPA birden fazla özel uyarıcılar ve reseptörler yoluyla esas olarak endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1), bu mekanizmaya karşıt bir yapıdır, tPA ve uPA inhibitörü olarak görev yapar (57, 79).

PAI-1'in serin proteaz inhibitör ailesinin (SERPIN) önde gelen bir üyesi olduğu bilinmektedir. PAI-1 primer olarak endotel hücreleri ve trombositler tarafından üretilen tek zincirli bir glikoproteindir; ancak bu alanlar ile de sınırlı kalmayıp periton, endometriyum, megakaryositler, mezenkimal kök hücreler, monositler / makrofajlar,

kardiyomiyositler, hepatositler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve adipositler tarafından da üretilir (80-86).

Benzer şekilde, daha önce gerçekleştirilmiş olan araştırmalar PAI-1'in esas olarak pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemdeki işlevine odaklanmış olsa da, giderek artan sayıda çalışma PAI-1'in aşırı miktarda ekspresyonunun kan hastalıkları, obezite, diyabet, metabolik sendrom, ateroskleroz, yaşlanma ve ilgili süreçleri ve de tümörler gibi çeşitli patolojik durumlarla da ilişkili olduğunu göstermiştir (87-97).

2.9. PEKTORAL KAS DOKUSU VE METABOLİZMASININ ÖN GÖRÜCÜLÜĞÜ

Pektoral kasların metabolizma ile ilgili süreçler hakkında önemli bilgiler verdiği bilinmektedir. Bazal metabolizma hızının (BMR) belirlenmesinde pektoral kaslar önemli bir rol oynar. Bunu, dinlenme halinde dahi yüksek düzeyde metabolik aktivite göstererek ve de dinlenme halinde dahi enerji tüketerek gerçekleştirirler. Pektoral kaslar, anatomik olarak gövde kaslarının önemli bir bölümünü oluşturduğu için kütleli değerlendirilmede BMR üzerine direkt olarak etki gösterirler. Daha fazla kütleli, daha yüksek bir BMR ile ilişkisi açıktır. Özellikle bu kas grubunda olan anabolik ve katabolik süreçler, enerji tüketimini etkileyen önemli süreçler olarak düşünülebilir. Bu nedenle, pektoral kaslarda gerçekleşmesi muhtemel potansiyel kayıp enerji tüketiminin de azalmasına yol açarak BMR'yi azaltabilir. Buna ek olarak kas dokusunun hormonlar ve enzimler aracılığıyla da metabolik süreçlere dahil olduğu da unutulmamalıdır. Glukozun büyük bir kısmı kaslarda tüketilir ve depolanır; dolayısıyla pektoral kaslarda gerçekleşmesi muhtemel potansiyel kayıp, glukozun kullanımı ile ilgili süreçleri de bozacağından insülin direnci ve tip 2 diyabet oluşum riskine yol açabilir (98-100).

Kronik inflamatuvar süreçlerin direkt bir sonucu olarak da pektoral kas kaybı görülebilir. Kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik inflamatuvar durumlarda bir takım moleküler ve hücreli yollar aktivedir. Özellikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6), katabolizmayla ilişkili yolları uyararak protein yıkım artışına neden olup aynı zamanda yeni protein sentezini de engelleyerek atrofiye yol açabilirler. Diğer yandan

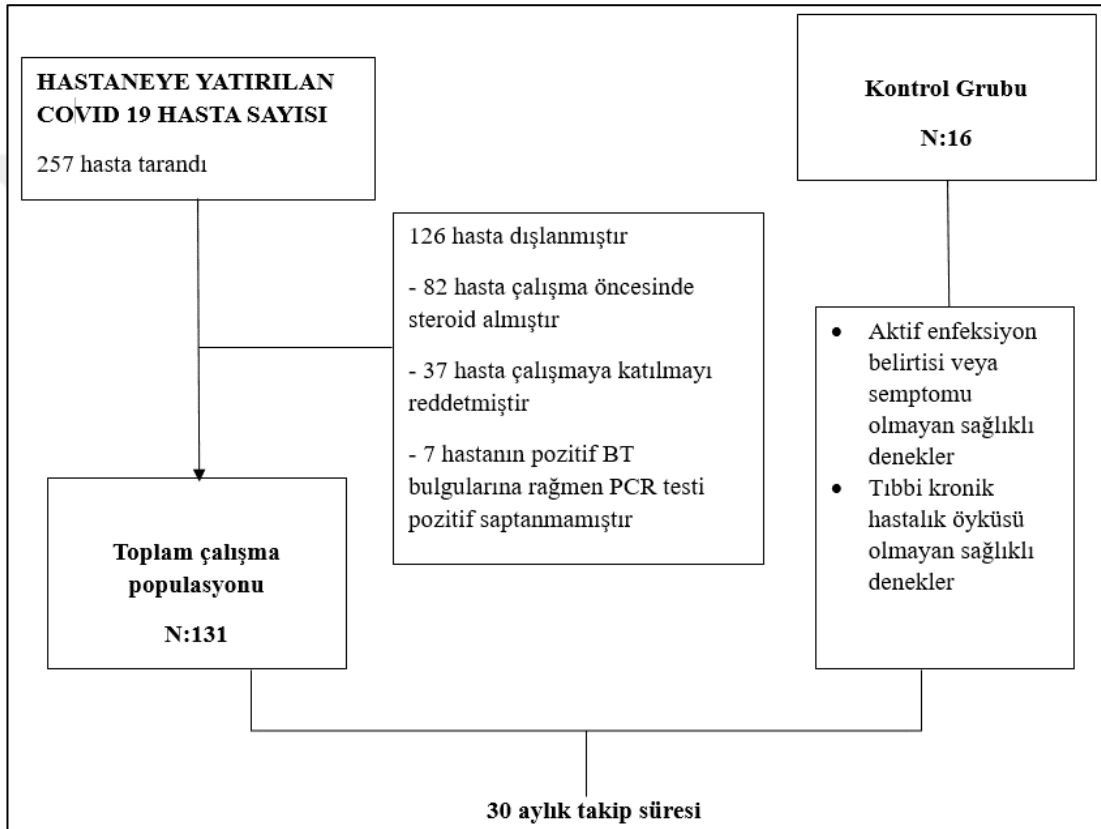
inflamasyon ilişkili oksidatif stres de protein sentez sürecini olumsuz yönde etkiler (101-104).

Pektoral kas kaybı ile ilgili önemli çalışmaların yürütüldüğü bir diğer alan ise solid kanserler olmuştur. Özellikle akciğer kanseri, meme kanserinde bt aracılığıyla takip görüntüleme kesitleri üzerinden bu kas grubunun intensitesinin, kütle özelliklerinin değerlendirilmesi suretiyle pektoral kas kaybı ve kanser hastalarının tedavi yanıtları, sağ kalım özellikleri, prognoz tayini ve klinik gidişatları üzerine değerlendirmelerin yapıldığı bilinmektedir (105-108).



GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU



Şekil 1: Çalışma tasarımının akış şeması

Çalışma, pandeminin ilk dalgası sırasında, Şubat ve Nisan 2021 tarihleri arasında, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi olup belirlenmiş COVID-19 merkezi olan İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi’nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma katılımcıları PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi kullanılarak SARS-CoV-2 için pozitif test edilmiş ve COVID-19 pnömonisi tanısı toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) incelemesi ile doğrulanmıştır. Toraks BT dahil olmak üzere görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumluydu. Daha önce SARS-CoV-2 nedeniyle hastaneye yatırılmamış veya COVID-19 aşısı olmamış

hastalar (18 yaş ve üstü) çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 1). Çalışmaya kontrol popülasyonu olarak sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcılar aktif enfeksiyon belirti veya semptomlar göstermemiş ve kronik hastalık öyküsü bulunmayan insanlardan oluşmaktadır. Bu çalışma etik kurul tarafından onaylanmıştır (24.03.2021 tarih ve 2021/0226 sayılı karar).

3.2. GÖRÜNTÜLEMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Toraks BT görüntüleri “Hitachi Supria 128 kesitli BT tarayıcısı” kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen tüm görüntüler, klinik verilere ve laboratuvar parametrelerine kör olan iki radyolog tarafından bağımsız olarak değerlendirildi ve değerlendirmelerinde fikir birliğine varıldı. COVID-19 pnömonisinin ciddiyetinin değerlendirilmesinde Yang ve arkadaşları tarafından geliştirilen “BT Ciddiyet Skoru” esas alınmıştır (109).

Skor; buzlu cam opasitesi, konsolidasyon, septal kalınlaşma, interstisyel opasite, bronkovasküler kalınlaşma ve retraksiyon ve de bronşektazi gibi infiltrasyon belirtilerine dayalı olarak akciğer hastalığını değerlendirmiştir. Akciğerlerin etkilenen alanları için opasite değerleri 0, 1 veya 2 olarak kategorize edilmiş ve sırasıyla infiltre olmayan alanları, <%50'ye kadar infiltre alanları ve $\geq$ %50 infiltre alanları temsil etmiştir. BT Ciddiyet Skoru (CT-SS), 40 akciğer segmentinin birikmiş toplam değerlerini temsil eder ve skorlar 0 ila 40 puan arasında değişir. CT-SS daha önce yapılmış olan çalışmalar ile valide edilmiştir.

3.3. PEKTORAL KAS YOĞUNLUĞU

BT görüntülerinde, pektoralis kasları daha önce McDonald ve arkadaşları (2014) tarafından tarif edildiği gibi aortik arkın üzerindeki BT taramasının tek bir aksiyal diliminde incelenmiştir. Ardından sol ve sağ pektoralis majör ve minör kasları ön göğüs üzerinde tanımlanmış ve kas yoğunluğu ölçülmüştür. Ölçüm için 1 cm²'lik standart bir yuvarlak ilgi alanı (ROI) kullanılmıştır. Her hasta için üç ölçüm yapıldı ve ortalaması alındı. Pektoral yoğunluk, Hounsfield Birimi (HU) olarak ROI içindeki pektoralis kasının ortalama zayıflaması olarak tanımlandı. ROI, pektoral kasın fasya ve yağ dokusundan arındırılmış en geniş bölümünden seçildi ve kas periferindeki potansiyel kısmi hacim etkilerinden kaçınıldı (110). Toplam pektoral kas yoğunluğu

sağ, sol, majör ve minör pektoralis kas yoğunluğu değerlerinin toplanmasıyla hesaplanmıştır.

3.4. LABORATUVAR

Yatışın ilk gününde, Sağlık Bakanlığı protokollerine göre C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), D-dimer, hemogram ve lipid parametreleri için ölçümler yapıldı. PAI-1 ve tPA ölçümü için sabah 8'de plazma alınmıştır. Plazma numuneleri, üreticinin talimatlarına göre Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarı'nda bulunan akım sitometri cihazında akım sitometri analizi (modifiye boncuk tabanlı akış sitometrik dizi (LEGENDplex™ Human Thrombosis Panel, Biolegend, ABD, kat no: 740906) yapılarak Çam Sakura Şehir Hastanesi laboratuvarında -80 °C'de saklanmıştır. tPA ve PAI-1 konsantrasyonu LEGENDplex™ Veri Analizi Yazılımı (Sürüm 8) tarafından 5-PL eğri uyum algoritması ile çizilen standart eğrilere göre hesaplanmıştır. Tespit Limiti (LOD) ve Miktar Tayini Limiti (LOQ) ile her iki parametre için r² değerleri de hesaplanmıştır. tPA için 65.000 ve PAI-1 için 43.000 moleküler ağırlık varsayarak ng/ml cinsinden konsantrasyonu moleküler ağırlıkla çarparak molarite hesaplanmıştır. Ardından, M(mol/litre) cinsinden molariteyi elde etmek için sonuç, ml cinsinden hacime bölünüp 10⁶ ile çarpılmıştır (111).

3.5. ANTROPOMETRİ

Vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve deri altı yağ tabakalarının kalınlığı kaydedilmiştir. Katılımcıların ağırlıklarını ve boylarını, bel çevrelerini ve deri kıvrım kalınlıklarını ölçmek için DESIS B5 cihazı, ölçüm şeridi ve deri kıvrım kaliper cihazı kullanılmıştır. Hastaların VKİ, bel çevresi, deri altı yağ dokusu kalınlığı ölçümleri ve BT ile kas yoğunluğu gibi antropometrik özellikleri standart yöntemlerle ölçülmüştür. Toraks BT'de kas dokusu özelliklerinin durumu, kayıp veya yıkımı gösteren kas yoğunluğuna göre belirlendi (110).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ve grafiksel incelemeler kullanılarak test edilmiştir. Parametrik ve non-parametrik değişkenler için

sırasıyla ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık) gösterilmiştir. Kategorik değişkenler için yüzdeler kullanılmıştır. Fibrinolitik bileşenler parametrik olmayan dağılım göstermiştir. COVID-19'un metabolik, görüntüleme bulguları, hastalıkla ilgili parametreler ve fibrinolitik sistem bileşenleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Parametrik olmayan dağılıma sahip iki grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır. Radyolojik, metabolik ve PAI-1/tPA sonuçları arasındaki ilişki analiz edilmiştir.

Ayrıca, 2 grup arasındaki potansiyel farklılıkları değerlendirmek için PAI-1/tPA değerleri sağlıklı gönüllülerinki ile karşılaştırılmıştır. COVID-19 ile ilgili parametrelerin fibrinolitik sistem bileşenleri üzerindeki bireysel etkileri Spearman korelasyon analizleri ile analiz edilmiştir. Klinik özellikler ve biyokimyasal sonuçların fibrinolitik sistem bileşenleri ve mortalite ile ilişkisini incelemek için çok değişkenli lojistik regresyonlar yapılmıştır. PAI-1/tPA üzerine etkisi araştırılmak istenen risk faktörlerinden cinsiyet, bel çevresi, prokalsitonin, nötrofil, yatış süresi, kardiyovasküler hastalık, pectoral kas yoğunluğu ve CT-SS Backward Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 26.0 yazılımı (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma Şubat ve Nisan 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Toplam 131 vaka (58 kadın, 89 erkek, yaş aralığı 20 ila 88, ortalama yaş $55,3 \pm 13,7$) ve 16 sağlıklı kontrol (4 erkek, 12 kadın yaş: $30,8 \pm 5,6$). Çalışmaya katılanların boy uzunlukları ortalama $170,95 \pm 10,16$ cm olarak, kilo ölçümleri ortalama $85,25 \pm 20,42$ kg olarak, VKİ ölçümleri ortalama $29,07 \pm 5,95$ kg/m² olarak, bel çevreleri ortalama $97,79 \pm 14,75$ cm olarak ve deri altı yağ tabakası kalınlığı ölçümleri ortalama $31,45 \pm 11,29$ mm olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Çalışmaya katılan olguların %59,5'inde (n=78) ek hastalık olduğu gözlenmiştir. Olguların %15,3'ünde (n=20) kardiyovasküler hastalık, %9,2'sinde (n=12) kanser, %15,3'ünde (n=20) pulmoner hastalık gözlenmiştir. Olguların %37,4'ünde (n=49) ilaç kullanımı gözlenmiştir. Çalışmaya katılan olguların %16,2'sinde (n=21) ACEİ, ARB kullanımı gözlenmiştir (Tablo 2). Olguların hastanede toplam kalış süreleri 2 ila 45 gün (ortalama $11,4 \pm 7$ gün) arasında değişmekte olup, 10 (%7,6) hastanın yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı gerekmiş, YBÜ bakımı gerekenlerin kalış süreleri 2 ila 27 gün (ortalama $10,30 \pm 8,68$ gün) arasında değişmiştir. CT-SS $16,53 \pm 6,8$ idi (Tablo 2 ve 3).

Olguların %2,3'ünün (n=3) IVIG tedavisi, %16'sının (n=21) anti sitokin tedavisi aldığı gözlenmiştir. Olguların %6,1'inde (n=8) mortalite gözlenmiştir (Tablo 2).

Pektoral kas yoğunluğu açısından bakılacak olursa; tüm olgularda pektoral kas yoğunluğu şu şekilde ölçüldü: sağ pektoral majör 44.57 ± 10.63 birim, sol pektoral majör 44.79 ± 10.74 birim, sağ pektoral minör 43.60 ± 8.51 birim ve sol pektoral minör 44.08 ± 8.61 birim (Tablo 3).

Tablo 4, COVID-19 hastalarında ve sağlıklı kontrollerde fibrinolitik sistem bileşenlerini göstermektedir. COVID-19 hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tPA, PAI-1 ve daha düşük PAI-1/tPA molar oranı göstermiştir (Tablo 4).

COVID-19'un metabolik bulguları, görüntüleme bulguları, hastalıkla ilgili parametreler ve fibrinolitik sistem bileşenleri arasındaki korelasyon Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir. tPA ve PAI-1; VKI, bel çevresi, hastanede kalış süresi, yüksek hassasiyetli kardiyak troponin, LDL kolesterol ve LDH ile pozitif korelasyon göstermiştir. tPA ayrıca nötrofil sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Hem tPA hem de PAI-1 pektoral kas yoğunluğu ile negatif korelasyon göstermiştir. PAI-1/tPA molar oranı prokalsitonin, nötrofil sayısı ve protrombin zamanı ile negatif korelasyon göstermiştir (Tablo 5 ve şekil 3). Lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 6'te gösterilmiştir. Tek değişkenli korelasyon analizleri ile belirlenen parametreler, ileri derecede yüksek PAI-1 ve tPA (> 75 persentil), düşük PAI-1/tPA molar oranı (< medyan) ve 30 aylık mortalite öngörülerini bulmak için geriye dönük lojistik regresyon analizinde kullanılmıştır (Tablo 6). Prokalsitonin ve yaş, 30 aylık mortaliteyi anlamlı şekilde öngörmüştür.

Nötrofil sayısı ve pektoral kas yoğunluğu, tPA ve PAI-1'deki ciddi yükselmeyi öngörmüştür. Pektoral kas yoğunluğu tPA ve PAI-1 düzeyi ile negatif ilişkiliydi (Tablo 6). Modellerin açıklayıcı katsayıları tPA ve PAI-1 için sırasıyla %73 ve %76 idi. Pektoral kas yoğunluğundaki bir birimlik artış, ciddi derecede yüksek tPA veya PAI-1 riskini %2 oranında azaltmıştır. Düşük PAI-1/tPA oranı hastanede yatış süresi ve protrombin zamanı ile ilişkilendirilmiştir. Modelin açıklayıcılık katsayısı %58'dir. Hastanede yatış süresindeki 1 günlük artış, PAI-1/tPA oranındaki düşüş riskini %8 artırmıştır.

Tablo 1: Çalışma Grubu Demografik Özelliklerin Dağılımı (n=131)

Yaş	<i>Ort±Ss</i>	55,31±13,63
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	56 (20-88)
Cinsiyet	Kadın	46 (35,1)
	Erkek	85 (64,9)
Boy (cm) (n=75)	<i>Ort±Ss</i>	170,95±10,16
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	172 (150-198)
Kilo (kg) (n=75)	<i>Ort±Ss</i>	85,25±20,42
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	80 (53-180)
BKI (kg/m²) (n=75)	<i>Ort±Ss</i>	29,07±5,95
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	28,09 (20,7-61,33)
Bel Çevresi (cm) (n=67)	<i>Ort±Ss</i>	97,79±14,75
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	98 (25,9-128)
Deri altı yağ tabakası kalınlığı (mm) (n=67)	<i>Ort±Ss</i>	31,45±11,29
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	31 (0,82-54)

Tablo 2: Hastalara İlişkin Özelliklerin Dağılımı N(%)

Ek Hastalık	Yok	53 (40,5)
	Var	78 (59,5)
Kardiyovasküler Hastalık	Yok	111 (84,7)
	Var	20 (15,3)
Kanser	Yok	119 (90,8)
	Var	12 (9,2)
Pulmoner Hastalık	Yok	111 (84,7)
	Var	20 (15,3)
İlaç Kullanımı	Yok	82 (62,6)
	Var	49 (37,4)
ACEİ, ARB Kullanımı	Yok	109 (83,8)
	Var	21 (16,2)
Toplam Yatış Süresi	<i>Ort±Ss</i>	11,36±6,95
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9 (2-45)
Yoğun Bakım İhtiyacı	Yok	121 (92,4)
	Var	10 (7,6)
Yoğun Bakım Yatış Süresi	<i>Ort±Ss</i>	10,30±8,68
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (2-27)
IVIG Tedavisi	Yok	128 (97,7)
	Var	3 (2,3)
Anti Sitokin Tedavi Varlığı	Yok	110 (84,0)
	Var	21 (16,0)
Ölüm	Yok	123 (93,9)
	Var	8 (6,1)

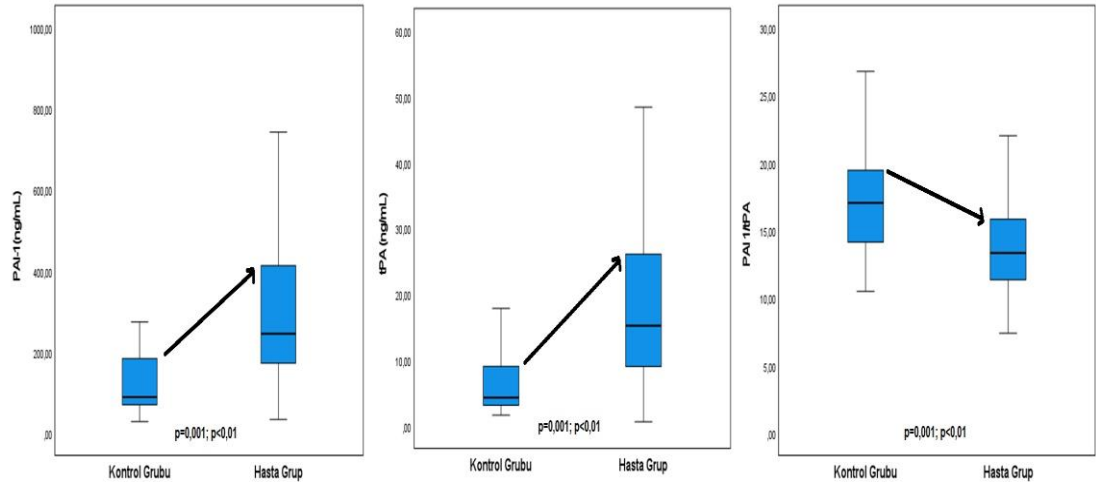
Tablo 3: Görüntüleme Sonuçlarının Dağılımı

	n	Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)
CT Skor	126	16,53±6,75	16 (0-38)
R Pec Maj	126	44,57±10,63	46,4 (2-60,1)
L Pec Maj	126	44,79±10,74	46,1 (2,3-61)
R Pec Min	126	43,60±8,51	45 (12,7-59,2)
L Pec Min	126	44,08±8,61	45,15 (14-68,9)
Toplam pektoral kas kütlesi	126	177,03±34,15	183,3 (36,8-236,9)

Tablo 4: Hastanede yatan COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fibrinolitik parametreler ve fibrinolitik denge karşılaştırmaları. Fibrinolitik parametreler t-PA, PAI-1, PAI-1 Molar, t-PA Molar ve PAI-1/t-PA molar oranını içerir.

	Gruplar		Test Sonuçları
	Kontrol (n=16)	Hastalar (n=131)	
t-PA (ng/mL)	4.37 (6.32)	15.43 (17.02)	<0,001
PAI-1 (ng/mL)	88.45 (117.37)	245.77 (250.41)	<0,001
t-PA (molar)	0.27 (0.40)	0.97 (1.07)	<0,001
PAI-1 (molar)	4.42 (5.87)	12.29 (12.52)	<0,001
PAI-1/t-PA (molar)	17.04 (5.56)	13.33 (4.70)	0,012

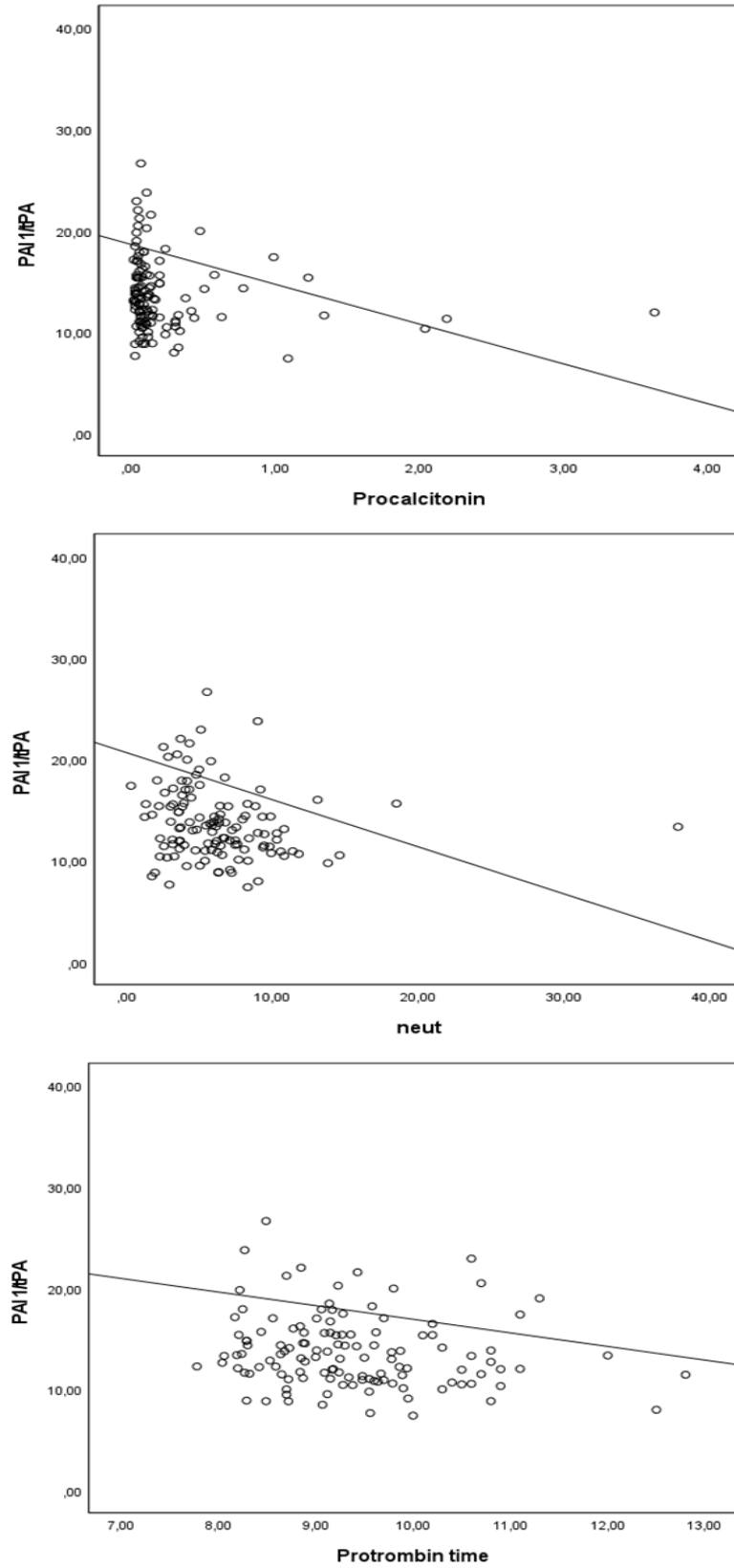
Karşılaştırmalar için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Molar konsantrasyonlar $M=(C*MW)/(V*10^6)$ formülüne göre hesaplanmıştır.



Şekil 2: Hastanede yatan COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fibrinolitik parametreler ve fibrinolitik denge karşılaştırmalı grafikleri

Tablo 5: COVID-19 hastalarında fibrinolitik parametreler, demografik veriler ve COVID-19 hastalığı ile ilgili biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi.

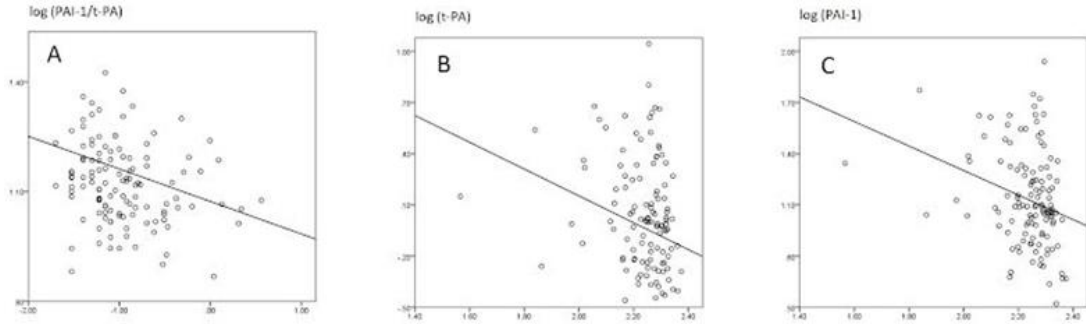
		t-PA	PAI-1	PAI/t-PA
Yaş (yıl)	r	0.163	0.165	-0.160
	p	0.063	0.061	0.069
Toplam pektoral kas kütlesi	r	-0.226	-0.256	0.045
	p	0.011	0.004	0.620
BMI (kg/m²)	r	0.284	0.310	-0.013
	p	0.013	0.007	0.910
Bel çevresi (cm)	r	0.318	0.327	-0.126
	p	0.009	0.007	0.309
Hastanede kalış süresi (gün)	r	0.302	0.302	-0.151
	p	<0.001	<0.001	0.087
Prokalsitonin (ng/mL)	r	0.145	0.065	-0.230
	p	0.101	0.463	0.009
CRP (mg/L)	r	0.165	0.134	-0.153
	p	0.062	0.130	0.084
Nötrofil	r	0.258	0.171	-0.268
	p	0.003	0.052	0.002
High sensitive cTn	r	0.208	0.224	-0.130
	p	0.017	0.010	0.138
LDL-kolesterol	r	0.479	0.528	-0.250
	p	0.011	0.005	0.208
Total kolesterol	r	0.442	0.483	-0.289
	p	0.027	0.015	0.161
Protrombin zamanı	r	0.144	0.077	-0.196
	p	0.104	0.388	0.026
Laktat dehidrojenaz	r	0.193	0.183	-0.073
	p	0.029	0.038	0.410



Şekil 3: PAI-1/tPA molar oranının prokalsitonin, nötrofil sayısı ve protrombin zamanı ile korelasyon grafikleri

Tablo 6: PAI-1/t-PA oranı < medyan, > veya 75. persentilin üzerinde, t-PA > 75 persentil, PAI-1 > 75 persentil olan hastaların 30. aydaki mortalite öngörülerini bulmak için Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır.

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI Alt limit	Üst limit
PAI-1/t-PA molar oran < median				
Protrombin zamanı (sn)	0,072	1.447	0.967	2.165
Hastane yatış süresi (gün)	0,017	1,085	1.015	1.161
Regresyon Sabiti	0,026	0,012		
PAI-1/t-PA molar oran < 75. persentil (11.45)				
Nötrofil	0.006	1.370	1.095	1.71
Regresyon Sabiti	<0.001	0.034		
PAI-1/t-PA molar oran > 75. persentil (17.01)				
Nötrofil	0.002	0.603	0.437	0.833
Sabit	0.121	3.460		
t-PA mol > 75. persentil				
Nötrofil	0.095	1.192	0.970	1.466
Pektoral kas kitlesi	0.011	0.978	0.962	0.995
Regresyon Sabiti	0.334	4.670		
PAI-1 mol > 75. persentil				
Nötrofil	0.104	1.188	0.965	1.461
Pektoral kas kitlesi	0.015	0.979	0.963	0.996
Regresyon Sabiti	0.404	3.782		
Mortalite (30. Ayda)				
Hastane yatış süresi(gün)	0.062	1,629	0.976	2.719
Prokalsitonin	0.022	1173,155	2.775	495896.304
Protrombin zamanı(sn)	0.167	0.082	0.002	2.857
BT skoru	0.119	0.612	0.330	1.135
Yaş	0.020	1.409	1.056	
Regresyon Sabiti	0.819	0.053		



Şekil 4: Eğri tahmini regresyon istatistikleri gösterilmiştir. Bağımlı değişkenler log transforme PAI-1/tPA molar oranı (A), tPA (B) ve PAI-1'dir (C). Bağımsız değişkenler log transforme prokalsitonin (A) ve pektoral kas yoğunluğudur (pmd) (B ve C). R kare ve p değerleri sırasıyla 0,038 ve 0,027 (A), 0,044 ve 0,018 (B), 0,062 ve 0,005'tir (C).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, hastanede yatan COVID-19 hastalarında PAI-1 ve tPA'nın fibrinolitik parametrelerinin aşırı derecede yüksek olduğunu bildiriyoruz. Pektoral kas kaybının, ciddi derecede yüksek PAI-1 ve tPA ile ilişkili olduğunu ortaya koyduk. Fibrinolitik dengeyi yansıtan PAI-1/tPA molar oranı, COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşüktür. PAI-1/tPA molar oranı hastanede yatış süresi arttıkça azalmaktadır.

Çalışmanın bulguları, uzun süre hastanede yatan ve immobilize olan kritik COVID-19 hastalarında fibrinolitik dengenin tPA lehine değiştiğini göstermektedir. Gözlemlerimiz, COVID-19'daki koagülopatinin karmaşık ve dinamik olduğunu da desteklemektedir. Bazı hastalar, antitrombotik tedaviden fayda görebilecek prokoagülan durum ve fibrinolitik açıdan kapalı bir durum sergilemektedir. Kritik durumdaki hastalarda ise hiperfibrinolitik durum ve kanama eğilimi görülmektedir. Uzun süre hastanede kalma ve immobilizasyon (kas yoğunluğunun azalması) COVID-19 koagülopatisini hiperfibrinolitik duruma ve artmış kanama riskine dönüştürebilir (15, 112).

Büyük bir prospektif müdahale çalışmada, COVID-19 ile hastaneye yatırılan kritik olmayan hastalarda, terapötik dozda antikoagülasyon fayda ile ilişkilendirilmiştir (11). Ancak COVID-19 ilişkili uzun süreli hastanede yatış veya yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip sürecinde antikoagülasyonun faydası ortadan kalkabilir.

COVID 19 ilişkili koagülopatiyle ilgili yapılmış önemli diğer çalışmalara bakacak olursak, prognostik değerlerini daha iyi anlamak için Andrianto ve ark. 'nın endotel hücrelerin biyobelirteçlerini değerlendirdiği derleme incelemeye değerdir: 17 çalışmadan 1187 hastanın verilerini incelemiş oldukları bu geniş kapsamlı çalışma COVID-19 hastalarındaki vWF antijen seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. Meta-analize göre, yüksek plazma vWF antijen

seviyeleri, tPA, PAI-1 antijen seviyeleri ve soluble trombomodulin COVID-19 hastalarında kompozit kötü sonuçlarla ilişkili değerlendirilmiştir (113).

Miltiades ve ark., COVID-19 ilişkili koagulopatinin, fibrinoliz sürecinde olan bir eksiklikle ilişkili olduğunu ileri sürerek; koagulasyon, fibrinoliz ve trombosit fonksiyonları ile ilişkili olan 8 biyobelirteci 63 COVID-19 ve 43 kontrol hastasında analiz etmiştir. COVID-19 hastalarında fibrinojen, t-PA, ve PAI-1, ST2 (interleukin-33 için reseptör) ve vWF seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yükselmiş olduğu saptanmıştır. Hastaneye başvuru esnasında yüksek değerlerde olan t-PA, ST2 ve vWF değerlerinin daha düşük sağkalım oranları ile ilişkilendiği; başlangıç vWF seviyeleri daha yüksek olan hastalarda trombotik olay sıklığının daha çok olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, t-PA ve vWF gibi spesifik biyobelirteçlerin COVID-19 patofizyolojisinde potansiyel prediktif rolünün olduğu görüşünü desteklemektedir; aynı zamanda mevcut data COVID-19 hastalığında görülen hiperkoagulabilitenin fibrin aracılı olduğunu ama aynı zamanda vWF'in de tromboz gelişiminde önemli bir rolü olabileceğini desteklemektedir (114).

Diğer yandan COVID-19'da artan tromboembolik komplikasyonlara ilişkin, rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) kullanarak da hiperkoagulabilite ilişkili mekanizmaların araştırılması hedeflenmiş. Özellikle ağır kritik hastaların dahil edildiği bir ROTEM çalışmasında, fibrin aracılı pıhtı viskozitesinde önemli bir artış olduğunu tespit edilmiş (115).

Koagülasyon ilişkili biyobelirteçlerin incelendiği diğer çalışmalara bakıldığında; Han ve arkadaşlarının 94 CoV-2 enfekte hastanın hemostatik parametrelerini değerlendirdiği çalışmada PT aktivitesi bu hasta grubunda sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında daha düşük görülmüştür(%81 vs %97; $p<0.001$). Buna ek olarak D-dimer ve fibrin/fibrinogen yıkım ürünleri (FDP) testlerine bakıldığında kontrol grubuyla karşılaştırmalı değerlendirmelerdeki bu farkın daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (10.36 vs 0.26 ng/L; $p<0.001$ ve 33.83 vs. 1.55 mg/L; $p<0.001$). D-dimer seviyelerindeki artışın kritik ağır hastalarda daha ciddi oluşunu önemle vurgulamışlardır (116). Guan ve ark.'nın 1099 hasta ile yapmış oldukları çalışmada 560 vakanın 260'ında (%46.4) D-dimer seviyelerinin 0.5 mg/L üzerinde olduğu görülmüştür. Ağır seyir göstermeyen hastaların %43'ünde artmış D-dimer seviyeleri

görülürken yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda bu insidans %60 olarak saptanmıştır (51). COVID-19 nedenli hayatını kaybedenlerin hayatta kalanlara kıyasla hastaneye başvuru sırasında anlamlı derecede daha yüksek D-dimer ve FDP seviyeleri, daha uzun PT, aPTT 'ye sahip olduğunu belirten çokça benzer araştırma da vardır (4, 117, 118). Bu bulgular ile birlikte COVID-19 nedenli takip edilen kritik ağır vakalarda koagülopati gelişiminin daha belirgin oluşu vurgulanmıştır (50).

Hastaneye yatırılarak takip edilen 118 COVID-19 hastası ve 30 sağlıklı kontrolden oluşan farklı bir çalışmada, plazma tPA ve PAI-1 seviyeleri ölçülmüş ve spontan trombolizis testleri yapılmıştır. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında tPA ve PAI-1 seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur. Her iki faktör de nötrofil sayıları ve nötrofil aktivasyon belirteçleri ile güçlü korelasyonlar göstermiştir. COVID-19 hastalarında hem tPA hem de PAI-1'in arttığı gösterilirken, yüksek t-PA seviyeleri özellikle şiddetli solunum sıkıntısı ile ilişkilendirilmiş ve mortalite ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Aşırı yüksek tPA seviyelerinin spontan fibrinolizi artırdığı ve bazı hastalarda önemli mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Oran rapor edilmemiş olsa da, bu hastalar muhtemelen bizim çalışmamızda olduğu gibi düşük PAI-1/tPA oranı göstermiştir. Bu gözlemler, COVID-19'un yönetiminde algoritma belirlemenin zor olduğunu göstermektedir (63).

Covid-19 ve fibrinolitik süreçler üzerine yapılmış olan çalışmaları daha iyi anlayabilmek için PAI-1 ve t-PA ile yüksekliği /düşüklüğü ile ilişkili olabilecek unsurları ve dinamikleri iyi analiz etmek gerekir. Antijen t-PA'nın yüksek plazma seviyeleri, PAI-1 seviyeleri de yükseldiğinde bozulmuş fibrinoliz ile uyumlu olabilir, çünkü dolaşımdaki PAI-1 t-PA'ya hızla bağlanır, oysa aktif t-PA'nın temizlenmesi PAI-1/t-PA komplekslerinden daha hızlıdır [24, 25]. Bu nedenle, t-PA seviyeleri PAI-1/t-PA kompleksi (inaktif t-PA) ile yüksek oranda ilişkilidir ve COVID-19 hastalarında yüksek t-PA ve PAI-1 seviyeleri fibrinolizde bir azalmaya işaret edebilir (119, 120).

tPA seviyelerini artıran bazı önemli faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz: Birincisi, fiziksel egzersiz tPA salınımını önemli ölçüde artırır. Egzersiz sırasında artan kan akışı ve shear stres, endotel hücrelerinde tPA üretimini uyarır. İkincisi, tPA seviyelerini artırabilen farmakolojik ajanlar söz konusu olabilir. Örneğin, statinler ve ACE

inhibitörleri gibi kardiyovasküler hastalıklarda yaygın kullanılan ilaçlar, endotel fonksiyonunu iyileştirerek tPA ekspresyonunda artışa neden olabilir. Üçüncü olarak, östrojen gibi hormonal faktörler tPA seviyelerini artırabilir. Östrojen, özellikle hormon replasman tedavisi veya doğum kontrol ilaçları kullanan kadınlarda tPA üretimini teşvik eder. Son olarak, diyet ve beslenme de tPA seviyelerini etkileyebilir. Omega-3 yağ asitleri içeren besinler, göstermiş oldukları anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri sayesinde endotel fonksiyonunu desteklemek ve iyileştirmek suretiyle tPA salınımını artırabilir. PAI-1 seviyelerini arttıran faktörleri değerlendirecek olursak özellikle obezite ve metabolik sendromun önemli bir yer tutmakta olduğunu görürüz. Artmış vücut kitle indeksi (BKI) ve insülin direnci, PAI-1 seviyelerinin yükselmesine neden olur. Obezite ile ilişkili adipokinler ve inflammatuar mediatörler, PAI-1 ekspresyonunu uyarır. Kronik inflamasyon varlığı, PAI-1 seviyelerini yükseltir; özellikle yukarıda da değindiğimiz şekilde (IL-6) gibi proinflammatuar sitokinlerin, PAI-1 üretimini arttırdığı bilinmektedir. Bunlara ek olarak fiziksel ve psikolojik stres ve de kortizol gibi stres hormonları PAI-1 ekspresyonunu uyarır. PAI-1 seviyelerini arttırdığı bilinen farmakolojik ajanlar arasında glukokortikoidler ve bazı anabolik steroidler mevcuttur. Bu ilaçlar, yangısal ve immün yanıtlara etki göstererek fibrinoliz sürecinde değişikliklere yol açabilir. Son fakat etkili bir gerekçe olarak, genetik faktörler de gösterilebilir: PAI-1 gen polimorfizmleri, bu inhibitörün plazma seviyelerini etkileyebilir ve bazı genetik varyantlar, PAI-1 ekspresyonunu arttırıp tromboz riskini yükseltebilir (121-129).

tPA seviyelerini azaltan faktörleri incelediğimizde ise; kronik stres ve buna bağlı artan kortizol düzeylerinin özellikle endotel hücre fonksiyonunu bozarak tPA üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna ek olarak insülin direnci ve tip 2 diyabet de tPA seviyelerinde özellikle endotel hücrelerinde oksidatif stres yaratarak düşüşe neden olabilir. Sigara kullanımında da sigaranın içerdiği toksinlerin aracılığıyla endotel hücrelerinde hasar oluşur ve tPA salınımı inhibisyonu gerçekleşir. Sedanter yaşam tarzının da tPA seviyelerinin düşmesine etki ettiği bilinmektedir. PAI-1 seviyelerini azaltan faktörlere baktığımızda ise yaşam tarzında, diyetle olabilecek olumlu yönde değişiklikler ve farmakolojik ajanlar dikkati çekmektedir. Sağlıklı ve dengeli bir diyetin, omega-3 yağ asitleri ve antioksidanlardan zengin besinlerin, PAI-1 seviyelerini düşürebildiği bilinmektedir. İnsülin duyarlılığını arttıran ve inflamasyon

modülasyonuna olumlu yönde etki gösteren ajanlardan metformin ve PPAR-gama agonistlerinin PAI-1 seviyelerini azaltmada etkili olduğu bilinmektedir. Bir SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin de PAI-1 seviyelerinde düşüşü sağlayabildiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, visceral yağda azalmanın PAI-1 seviyelerinde düşüşle ilişkisi de gösterilmiştir. Obezitenin azalmasıyla inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve dolaylı yoldan PAI-1 üretimi de azalmış olur. Son fakat önemini koruyan bir unsur olarak, anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), inflamatuvar süreçlerin modülasyonunda rol oynayarak PAI-1 seviyelerinin azalmasına katkıda bulunabilirler (130-137).

Birçok klinik çalışma, pektoral kas kaybının kanser gibi kronik ve akut kompleks hastalıklarda kötü prognostik gösterge olduğuna işaret etmektedir (138-142). Pektoral kas yoğunluğu ile kötü prognoz arasındaki patofizyoloji hala aydınlatılmayı beklemektedir.

COVID-19 hastalarında pektoral kas kaybı, birden çok patofizyolojik mekanizmayla ilişkilendirilebilir. Şiddetli inflamatuvar yanıtın tetiklediği sitokin fırtınasının- özellikle IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyleri, kas proteinlerinin yıkımını artırır. Uzun süreli hastane yatışları hareketsizlik nedeniyle kas kütlelerinde kayba yol açar. Özellikle büyük kas gruplarında atrofi dikkati çekicidir ve pektoral kaslar da bu süreçten etkilenir (143). Diğer yandan hastalarının nutrisyonel durumları, hastalık ilişkili gastrointestinal yakınmalar ve yine hastalığın beraberinde getirdiği artan enerji ihtiyacı kas kaybını hızlandırabilir. Hastanedeki yatış sürecindeki yetersiz protein alımı da kas protein sentezini olumsuz yönde etkileyip kas kaybına neden olur. Buna ek olarak şiddetli seyretmekte olan COVID-19 vakalarındaki hipoksi, kas hücrelerindeki enerji üretimi ve dengesini bozar ve sonuç olarak kas proteinlerinin yıkımını artırır. Bir diğer etken ise COVID-19 tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerdir; bu tedavilerin uzun süreli kullanımında kas protein yıkımının arttığı ve katabolik süreçlerin ön plana geçip kas kaybını tetikleyebildiği bilinmektedir (143, 144).

Son zamanlarda, pektoral kas kaybı, hastanede yatan COVID-19 hastalarında entübasyon ve uzun süreli YBÜ takibi ile ilişkilendirilmiştir. Pektoral kas kaybı COVID-19'un erken dönemlerinde başlar. Hastalığın erken evrelerinde pektoral kas bölgesinde akut kas kaybı görülebilir ve bu kayıp entübe edilen hastalarda daha

yaygındır. Pektoral kas yoğunluğunun, hastanede yatan COVID-19 hastalarında ciddi derecede yükselmiş PAI-1 ve tPA'yı öngördüğünü bildiriyoruz. Adipoz hücre, PAI-1'in ana kaynaklarından biridir. Adipoz ve kas hücresinin insülin duyarlılığı ve vasküler yaşlanma üzerine zıt etkileri vardır (145, 146). Bu nedenle, COVID-19 hastalarında inflamasyon ve pektoral kas kaybı, her ikisi de kötü prognozla ilişkili olan PAI-1 ve tPA gibi fibrinolitik sistem bileşenlerinde artışa katkıda bulunabilir. Ciddi şekilde bozulmuş fibrinoliz, kritik hastalarda pektoral kas kaybında mortalitenin artmasının mekanizmasında rol oynuyor olabilir.

Kanser ve vasküler hastalıklarda, bozulmuş fibrinoliz klinik seyri modüle eder ve prognozu kötüleştirir. Pektoral kas yoğunluğu, tPA ve PAI-1 arasındaki anlamlı ilişki, gelecekte yapılacak olan kronik kompleks hastalıkların çalışmalarıyla mutlaka doğrulanmalıdır. Metabolik sendrom, artmış adipozite, egzersiz eksikliği, azalmış kas kütlesi, önceden var olan endotel disfonksiyonu gibi hastayla ilgili çeşitli faktörler COVID-19'da tromboz gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (116). İkincil olarak, endotel hücreleri içinde viral elementlerin varlığı ve enflamatuar hücrelerin birikimi, "COVID-19 endoteliti", COVID-19'da sistemik olarak bozulmuş mikro dolaşım fonksiyonunu ve trombozu potansiyel olarak açıklayabilir (51). Enflamasyonun neden olduğu endotel hasarı, vazokonstriksiyona neden olur ve vasküler yatakta PAI-1 ve doku faktörünün (TF) artış yönünde düzenlenmesi yoluyla trombüs oluşumunu tetikler (4).

COVID-19 endotelitine giden süreçte metabolik sendromu olan hastaların tarafından da bir değerlendirme yapılacak olursa aterosklerozun erken döneminde görülen ve daha önceden var olan endotelial disfonksiyonun, ağır COVID-19 gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülebilir (147). Obezite ilişkili insülin direncinde adipoz dokudan salınmakta olan IL-6 ve TNF- α seviyesindeki artışın, insülin direnci ile endotelial disfonksiyon ve koagulopati arasındaki ilişkinin açıklanmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Diğer yandan yine insülin direnci, yüksek konsantrasyonlarda PAI-1 ve insülin; trigliseridden zengin lipoproteinlerin uyarılması nedeniyle hepatosit ve endotelial hücreler tarafından salınan PAI-1 sekresyonu ve artan ekspresyonu ile ilgilidir. Ek olarak insülin direnci ile giden durumlarda vWF artışı da görülmektedir ki bu durum, insülin direncinin indüklemiş olduğu endotelial disfonksiyonun varlığını düşündürmektedir. COVID-19 öncesinde de obez kişilerde artmış inflammatuar

sitokinler, endotelial disfonksiyon ve prokoagulan durum mevcuttu. COVID-19'un bu sitokinleri arttırarak sitokin seviyelerinde belirgin artışa yol açtığı / bazı durumlarda sitokin fırtınasına neden olduğu ve endotelial hasarı ve trombozu indüklediği düşünülebilir (147, 148). Sonuç olarak obezite ve metabolik sendroma sahip bireylerin COVID-19 hastalığını daha ağır geçirdiği ve daha kötü sonuçlanımları olduğu meta-analizlerle ispatlanmış olup iyi bilinmektedir. Dislipidemi ile ilgili olarak da Hariyanto ve ark. COVID-19 ve dislipidemi üzerine yayınlanmış 7 çalışma ve 6922 hastanın verilerini kullanarak hazırladıkları meta analizde dislipideminin ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkisine işaret etmişlerdir (149, 150).

COVID-19 koagülopatisi ve disemine intravasküler koagülasyon (DİK) kritik hastalarda bir arada görülebilir. Zhou ve ark. metanalizlerinde 3237 COVID-19 hastasını yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) insidansı açısından analiz etmiştir. COVID-19 hastaları arasında DİK insidansı %3 olarak bulunmuştur. COVID-19'da DİK insidansının ağır hastalarda/YBÜ hastalarında, ağır olmayan hastalara/YBÜ'de olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (151). Hastanede kalış süresinin uzamasıyla birlikte fibrinolitik dengenin tPA lehine değişmesi, kritik durumdaki COVID-19 hastalarında yaklaşan DİK için bir sinyal olabilir.

Coccheri ve ark., COVID-19 koagülopatisi ile ağır enfeksiyonlara bağlı hastalarda görülen DİK arasında belirgin farklılıklar olduğunu bildirmiştir (152). Şiddetli COVID-19 vakaları, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'ne göre tam anlamıyla DİK kriterlerini karşılamamaktadır (153, 154). DİK insidansı COVID-19'dan sağ kurtulamayanlarda yaklaşık %5, sağ kalanlarda ise %0'dır. COVID-19 muhtemelen yeni tanı kriterleri gerektiren yeni bir intravasküler koagülasyon sendromunun spesifik bir formudur (155).

Trombositopeninin, sepsis -ilişkili DİK için en hassas göstergelerden biri olarak düşünülüyor olmasına rağmen; bu oran insidental olarak COVID-19 'da görece azdır (51). Lippi ve ark.'ları hazırlamış oldukları meta analizde COVID-19'da görülen düşük platelet sayısının artmış hastalık ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (156). Trombositopeniye benzer şekilde trombositozun da ciddi vakalarda bildirildiği görülmüş olup, belirgin artmış platelet sayısı ve lenfopenisi

mevcut hastaların daha uzun süre hastane yatışı ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (157).

Koagülopati, özellikle uzun süreli hastanede yatış bağlamında hasta sonuçları ve sonlanımları üzerinde önemli etkilere sahiptir. Koagülopatisi olan hastalar sıklıkla kanama komplikasyonları riskinde artış yaşar, bu da klinik yönetimlerinde zorluklara yol açabilir ve sağlık tesislerinde kalış sürelerini (length of stay, LOS) uzatabilir. Örneğin, spontan bakteriyel peritoniti (SBP) olan ve koagülopatisi de bulunan hastaların hastanede kalış sürelerinin koagülopatisi olmayanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada koagülopatisi olanların yatış süresinin ortalama 1,1 gün daha uzun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği ortaya konmuştur. Amerika’da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların birincil durumlarının yanı sıra koagülasyon durumlarını yönetmenin karmaşıklığı nedeniyle hastaneye yatış başına ortalama 14.123 \$ ek ücrete mal olmakta olduğu belirtilmiştir (158).

Koagülopati ve hastanede yatış süresinin uzaması arasındaki ilişki, sepsis gibi kritik durumdaki hastalarda özellikle belirgindir. Sepsisle ilişkili koagülopati (SAK) bu hastalarda oldukça sık görülen bir komplikasyondur ve hem tromboz hem de kanamaya yol açabilen düzensiz bir pıhtılaşma yanıtı ile kendini gösterir. Araştırmalar, SAK’lı hastaların yalnızca daha yüksek hastane içi mortalite oranlarıyla karşı karşıya kalmadığını, aynı zamanda daha uzun süre hastanede kaldığını vurgulamaktadır. Bu konudaki riskleri minimize etmek amacıyla hastaneye yatış sırasında pıhtılaşma parametrelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Buradan çıkarılacak önemli sonuç, koagülopati ile enfeksiyon ve organ disfonksiyonu gibi diğer faktörler arasındaki etkileşimin, klinik tabloyu daha da karmaşık hale getirebildiğini görmek ve multidisipliner yaklaşım ile yönetmeyi benimsemektir (159).

Bütün bunlara ek olarak, koagülopatinin varlığı hastanın durumunu daha da kötüleştiren ve hastanede kalış süresini uzatan bir kısır döngüyle de sonuçlanabilir. Örneğin, karaciğer hastalığı olan hastalarda koagülopati genellikle hem kanama hem de tromboz açısından paradoksal bir riske sahiptir ve bu da gastrointestinal kanama veya tromboembolik olaylar gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar yalnızca sıklıkla müdahil olmayı gerektirmekle kalmaz, aynı zamanda pıhtılaşmayla

ilgili çözülmemiş sorunlar nedeniyle hastaneye daha fazla ve mükerrrer yatış riskini de artırır (160, 161).

Bu çalışmanın yukarıda bahsi geçen diğer çalışmalardan farklı olan ve bu çalışmayı özel kılan yönleri bulunmaktadır. Pandemide aktif çalışan COVID-19 merkez hastanesi statüsündeki bir merkezde yapılmış olması hasta çeşitliliği ve zenginliği yönünden dikkat çekicidir. Bu nedenle karmaşık klinikte hasta gruplarının da yer aldığı; IVIG, anti sitokin tedavi gibi birçok farklı tedavi şeklinin de kullanılmış olduğu bir merkezde yapılmış olması kıymetlidir. Diğer yandan mortalite ile ilgili bilgi verirken 30 aylık bir takip süresi esas alınarak bu hesaplamanın yapılmış olduğu görülmektedir. Bu uzun takip süresinin, oldukça geniş bir zamana yayılması bakımından bu yönüyle diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmaya değer katan bir parametre olarak kıymet göreceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızı konu ile ilgili yapılmış başka çalışmalardan ayıran diğer detaylara bakacak olursak çalışmada yer alan görüntü (bilgisayarlı tomografi) desteği alınarak hesaplanan pektoral kas yoğunluğu tayini metabolik parametreler hakkındaki bilgiyi; cilt altı kalınlığı ölçümü, bel çevresi ölçümü ve BKİ ile birleştirerek sağlamış olduğu için metabolik bilgi akışı açısından oldukça önemlidir. Bu kompozit değerlendirmeye, benzer çalışmalarda hemen hemen hiç rastlanmamaktadır. Ek olarak tPA ve PAI-1 ölçümlerinde konu ile ilgili yapılan çalışmaların çok büyük kısmı ELISA metoduyla çalışmış olup bizim çalıştığımız metod olan akım sitometri kullanarak değerlendirip sonuç veren ve analiz yapan çalışma sayısı çok azdır ve bu özellik de çalışmamızı diğer mevcut çalışmalardan farklı bir yere koymaktadır. Diğer çalışmaların aksine ng/ml cinsinden değil molar oranı hesabı yaparak daha değerli bir sonuç vermiş olduk. Hastaların COVID-19 ile ilgili ciddiyet skoru da olağan pandemi şartlarında kullanılmakta olan CORADS skorlamasından farklı olup daha detaylı ve daha teknik radyolojik inceleme gerektiren, daha hassas bir skordur. Değerlendirilen hastalar bu radyolojik bakı ile incelenmiş olmuştur. Sonuç olarak araştırmamız, bütünsel bir görüş ele alınarak dizayn edilmiş olup COVID-19 pandemisine hem metabolik hem de klinik ve laboratuvar açıdan bakmış, bu bakışı içermiş olduğu radyolojik unsurlar ile üst noktalara taşımıştır.

Çalışmamız çeşitli kısıtlamaları da beraberinde getirmektedir. Pandemi sırasındaki araştırma kısıtlamaları nedeniyle günlük PAI-1 ve tPA seviyelerini izleyemedik.

Çalışma kesitseldir ve COVID-19'un tüm hastaneye yatış süreci boyunca PAI-1 ve tPA seviyelerini sistematik olarak takip etmemektedir. U-PA ve doku faktörü gibi diğer parametreler değerlendirilmemiştir. Araştırmanın gerçekleşmiş olduğu ülke, nüfus, mevcut kaynaklar, farklı SARS-CoV-2 varyantları dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin COVID-19 sonuçları üzerinde önemli etkileri olabilir.

Sonuç olarak, COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastanede yatmakta olan hastaların fibrinolitik sistem bileşenleri artmış, PAI-1/tPA molar oranı azalmıştır. Pektoral kas kaybı yüksek PAI-1 ve tPA düzeyleri ile ilişkilendirilmiş ve hastanede kalış süresinin uzaması PAI-1/tPA molar oranını tPA lehine değiştirmiştir. Çalışmamızın bulguları, COVID-19'da fibrinolitik hemostazın dinamik ve karmaşık olduğunu göstermektedir. COVID-19'daki koagülopatinin karmaşıklığını anlamak için tPA ve PAI-1/tPA molar oranına odaklanan yeni gözlemlere, çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200067.
2. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European heart journal*. 2020;41(19):1858-.
3. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1421-4.
4. 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.
5. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical care*. 2020;24:1-8.
6. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2021;35:215-29.
7. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*. 2020;191:145-7.
8. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-6.
9. Mallhi TH, Safdar A, Butt MH, Salman M, Nosheen S, Mustafa ZU, et al. Atypical Complications during the Course of COVID-19: A Comprehensive Review. *Medicina*. 2024;60(1):164.
10. Barrett L, Curry N, Abu-Hanna J. Experimental Models of Traumatic Injuries: Do They Capture the Coagulopathy and Underlying Endotheliopathy Induced by Human Trauma? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):11174.
11. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, Marti C, Farhoumand PD, Reny JL, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2022;6(4):e12712.
12. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Tinuoye E, Dressler O, Moreno PR, et al. Randomized trial of anticoagulation strategies for noncritically ill patients hospitalized with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(18):1747-62.
13. Kounis NG, Gogos C, de Gregorio C, Hung M-Y, Kounis SN, Tsounis EP, et al. “When,” “Where,” and “How” of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review. *Balkan Medical Journal*. 2024;41(1):7.
14. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergeantanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*. 2020;95(7):834-47.
15. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(4):844-7.

16. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-6.
17. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*. 2020;39(5):405-7.
18. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The lancet*. 2020;395(10223):473-5.
19. 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. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):762-8.
20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
21. Paessler S, Walker DH. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2013;8(1):411-40.
22. Falasca L, Agrati C, Petrosillo N, Di Caro A, Capobianchi MR, Ippolito G, Piacentini M. Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: focus on cell death. *Cell Death & Differentiation*. 2015;22(8):1250-9.
23. Wong RS, Wu A, To K, Lee N, Lam CW, Wong C, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *Bmj*. 2003;326(7403):1358-62.
24. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(20):1986-94.
25. Chong PY, Chui P, Ling AE, Franks TJ, Tai DY, Leo YS, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2004;128(2):195-204.
26. Gorbalenya A, Baker S, Baric RS, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*. 2020;5(4):536-44.
27. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Journal of Leucocyte Biology*. 2008;83(3):536-45.
28. Remick D. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:19-48.
29. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Annals of vascular surgery*. 2005;19(4):572-84.
30. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *Journal of Surgical Research*. 2011;165(1):136-41.
31. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2009;22(2):155-62.
32. Johansen ME, Johansson PI, Ostrowski SR, Bestle MH, Hein L, Jensen AL, et al., editors. *Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2015: Thieme Medical Publishers.
33. Ishii H, Uchiyama H, Kazama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thrombosis and haemostasis*. 1991;65(05):618-23.
34. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(10):3765-77.

35. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
36. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang C-H, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(8):e575-e82.
37. Zhao X, Nicholls JM, Chen Y-G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(6):3272-80.
38. To K, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(3):740-3.
39. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European heart journal*. 2020;41(32):3038-44.
40. Tang B, Chan K, Cheng V, Yuen K. Comparative host gene transcription by microarray analysis early after infection of the Huh7 cell line by SARS coronavirus and human coronavirus 229E. *Hong Kong medical journal*. 2009.
41. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(7):1559-61.
42. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e438-e40.
43. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation: a reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *The American Journal of Medicine*. 1979;67(4):557-63.
44. Taylor Jr FB, Toh C-H, Hoots KW, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(11):1327-30.
45. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131(8):845-54.
46. SACK JR GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977;56(1):1-37.
47. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(05):896-904.
48. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of Intensive Care*. 2014;2:1-8.
49. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-16.
50. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(9):2103-9.
51. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
52. Yang M, Ng MH, Li CK, Chan PK, Liu C, Ye JY, Chong BH. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thrombosis research*. 2008;122(4):473-7.
53. Risman RA, Kirby NC, Bannish BE, Hudson NE, Tutwiler V. Fibrinolysis: an illustrated review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7(2):100081.
54. Hvas CL, Larsen JB. The fibrinolytic system and its measurement: history, current uses and future directions for diagnosis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(18):14179.

55. Jin NZ, Gopinath SC. Potential blood clotting factors and anticoagulants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;84:356-65.
56. Eren M, Painter CA, Atkinson JB, Declerck PJ, Vaughan DE. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation*. 2002;106(4):491-6.
57. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British journal of haematology*. 2005;129(3):307-21.
58. Eitzman DT, McCoy RD, Zheng X, Fay WP, Shen T, Ginsburg D, Simon RH. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(1):232-7.
59. Whyte CS, Simpson M, Morrow GB, Wallace CA, Mentzer AJ, Knight JC, et al. The suboptimal fibrinolytic response in COVID-19 is dictated by high PAI-1. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(10):2394-406.
60. Al-Tamimi AO, Yusuf AM, Jayakumar MN, Ansari AW, Elhassan M, AbdulKarim F, et al. SARS-CoV-2 infection induces soluble platelet activation markers and PAI-1 in the early moderate stage of COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022;44(4):712-21.
61. Gralinski LE, Bankhead III A, Jeng S, Menachery VD, Prohl S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *MBio*. 2013;4(4):10.1128/mbio.00271-13.
62. Oddo M, Schaller M-D, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1865-73.
63. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):1580.
64. Speakman JR, Selman C. Physical activity and resting metabolic rate. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(3):621-34.
65. Arcon M, Malone J, Barton KL, Rocha J. The acute effects of diet-induced energy restriction on physical activity energy expenditure and basal metabolic rate in men and women with overweight and obesity. *Human Nutrition & Metabolism*. 2023;32:200185.
66. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(5):941-8.
67. Donahoo WT, Levine JA, Melanson EL. Variability in energy expenditure and its components. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2004;7(6):599-605.
68. d'Alessio D, Kavle E, Mozzoli M, Smalley K, Polansky M, Kendrick Z, et al. Thermic effect of food in lean and obese men. *The Journal of clinical investigation*. 1988;81(6):1781-9.
69. Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;16(4):679-702.
70. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. *Current diabetes reports*. 2009;9(3):193-9.
71. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, Stern M. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1613-8.
72. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(4):453-8.
73. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1997;95(1):1-4.

74. Lam YY, Ravussin E. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. *Molecular metabolism*. 2016;5(11):1057-71.
75. Sharma VR, Matta ST, Haymond MW, Chung ST. Measuring insulin resistance in humans. *Hormone research in paediatrics*. 2021;93(11-12):577-88.
76. Tewari N, Awad S, Macdonald IA, Lobo DN. A comparison of three methods to assess body composition. *Nutrition*. 2018;47:1-5.
77. Dastidar SG, Gargari P, Das D, Chowdhury S. Comparison of Bioelectrical Impedance Analyser (BIA) with Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) Scan in Assessing the Body Composition of Adult Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2024;10.4103.
78. Abate N, Burns D, Peshock RM, Garg A, Grundy SM. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. *Journal of lipid research*. 1994;35(8):1490-6.
79. Lijnen H. Elements of the fibrinolytic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936(1):226-36.
80. Erickson LA, Hekman CM, Loskutoff DJ. The primary plasminogen-activator inhibitors in endothelial cells, platelets, serum, and plasma are immunologically related. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;82(24):8710-4.
81. Tashiro Y, Nishida C, Sato-Kusubata K, Ohki-Koizumi M, Ishihara M, Sato A, et al. Inhibition of PAI-1 induces neutrophil-driven neoangiogenesis and promotes tissue regeneration via production of angiocrine factors in mice. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(26):6382-93.
82. Zorio E, Gilabert-Estelles J, Espana F, Ramon LA, Cosin R, Estelles A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Current medicinal chemistry*. 2008;15(9):923-9.
83. Khan SS, Shah SJ, Klyachko E, Baldrige AS, Eren M, Place AT, et al. A null mutation in SERPINE1 protects against biological aging in humans. *Science advances*. 2017;3(11):eaao1617.
84. Jacobsen JS, Comery TA, Martone RL, Elokda H, Crandall DL, Oganessian A, et al. Enhanced clearance of A β in brain by sustaining the plasmin proteolysis cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(25):8754-9.
85. El Solh AA, Bhora M, Pineda L, Aquilina A, Abbetessa L, Berbary E. Alveolar plasminogen activator inhibitor-1 predicts ARDS in aspiration pneumonitis. *Intensive care medicine*. 2006;32:110-5.
86. Rana T, Jiang C, Liu G, Miyata T, Antony V, Thannickal VJ, Liu R-M. PAI-1 regulation of TGF- β 1-induced alveolar type II cell senescence, SASP secretion, and SASP-mediated activation of alveolar macrophages. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2020;62(3):319-30.
87. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(04):631-40.
88. Campbell PT, VanWagner LB, Colangelo LA, Lewis CE, Henkel A, Ajmera VH, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 in young adulthood and nonalcoholic fatty liver disease in midlife: CARDIA. *Liver International*. 2020;40(5):1111-20.
89. Gerenu G, Martisova E, Ferrero H, Carracedo M, Rantamäki T, Ramirez MJ, Gil-Bea FJ. Modulation of BDNF cleavage by plasminogen-activator inhibitor-1 contributes to Alzheimer's neuropathology and cognitive deficits. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(4):991-1001.
90. Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (alban NY)*. 2019;11(2):303.
91. Kortlever RM, Higgins PJ, Bernards R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence. *Nature cell biology*. 2006;8(8):877-84.

92. Özcan S, Alessio N, Acar MB, Mert E, Omerli F, Peluso G, Galderisi U. Unbiased analysis of senescence associated secretory phenotype (SASP) to identify common components following different genotoxic stresses. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(7):1316.
93. Boe AE, Eren M, Murphy SB, Kamide CE, Ichimura A, Terry D, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 antagonist TM5441 attenuates N ω -nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension and vascular senescence. *Circulation*. 2013;128(21):2318-24.
94. Song C, Burgess S, Eicher JD, Group CCHFW, Consortium I, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e004918.
95. Festa A, D'Agostino Jr R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002;51(4):1131-7.
96. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, Yin X, Tofler GH, Selhub J, et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(1):37-43.
97. Eren M, Boe AE, Murphy SB, Place AT, Nagpal V, Morales-Nebreda L, et al. PAI-1-regulated extracellular proteolysis governs senescence and survival in Klotho mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(19):7090-5.
98. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(3):475-82.
99. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(Suppl 2):S157.
100. Ravussin E, Bogardus C. A brief overview of human energy metabolism and its relationship to essential obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;55(1):242S-5S.
101. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(1):53-9.
102. Argilés JM, Busquets S, Orpi M, Serpe R, López-Soriano FJ. Muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Sarcopenia-Age-Related Muscle Wasting and Weakness: Mechanisms and Treatments*. 2011:9-35.
103. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(1):25-39.
104. Glass DJ. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nature cell biology*. 2003;5(2):87-90.
105. Song H-N, Kim JY, Kim JM, Kang KM, Choi HS, Jeong JH, et al. Sarcopenia using pectoralis muscle area and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) are independent prognostic factors in patients for nonmetastatic breast cancer. *Medicine*. 2022;101(49):e32229.
106. Cury SS, de Moraes D, Oliveira JS, Freire PP, Dos Reis PP, Batista Jr ML, et al. Low muscle mass in lung cancer is associated with an inflammatory and immunosuppressive tumor microenvironment. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):116.
107. Dolly A, Lecomte T, Tabchouri N, Caulet M, Michot N, Anon B, et al. Pectoralis major muscle atrophy is associated with mitochondrial energy wasting in cachectic patients with gastrointestinal cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(3):1837-49.
108. Toama W, Wiederin J, Shanley R, Jewett P, Gu C, Shenoy C, et al. Impact of pectoralis muscle loss on cardiac outcome and survival in Cancer patients who received anthracycline based chemotherapy: retrospective study. *BMC cancer*. 2022;22(1):763.
109. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200047.
110. McDonald M-LN, Diaz AA, Ross JC, San Jose Estepar R, Zhou L, Regan EA, et al. Quantitative computed tomography measures of pectoralis muscle area and disease severity in

- chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(3):326-34.
111. Chandler WL, Trimble SL, Loo S-C, Mornin D. Effect of PAI-1 levels on the molar concentrations of active tissue plasminogen activator (t-PA) and t-PA/PAI-1 complex in plasma. 1990.
 112. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
 113. Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvascular research*. 2021;138:104224.
 114. Cabrera-Garcia D, Miltiades A, Yim P, Parsons S, Elisman K, Mansouri MT, et al. Plasma biomarkers associated with survival and thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. *International Journal of Hematology*. 2022;116(6):937-46.
 115. Roh DJ, Eiseman K, Kirsch H, Yoh N, Boehme A, Agarwal S, et al. Hypercoagulable viscoelastic blood clot characteristics in critically ill coronavirus disease 2019 patients and associations with thrombotic complications. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021;90(1):e7-e12.
 116. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-l, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1116-20.
 117. Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(5):1233.
 118. 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.
 119. Gorog DA. Prognostic value of plasma fibrinolysis activation markers in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(24):2701-9.
 120. Chandler W, Alessi M, Aillaud M, Henderson P, Vague P, Juhan-Vague I. Clearance of tissue plasminogen activator (TPA) and TPA/plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) complex: relationship to elevated TPA antigen in patients with high PAI-1 activity levels. *Circulation*. 1997;96(3):761-8.
 121. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England journal of medicine*. 1999;340(23):1801-11.
 122. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C, Nielsen JD, Winther K. Plasminogen Activator Inhibitor–1, Tissue-Type Plasminogen Activator, and Fibrinogen: Effect of Dieting With or Without Exercise in Overweight Postmenopausal Women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(3):381-5.
 123. Muldowney JA, Vaughan DE. Tissue-type plasminogen activator release: new frontiers in endothelial function. *American College of Cardiology Foundation Washington, DC*; 2002. p. 967-9.
 124. Phillip Owens III A, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annual review of medicine*. 2014;65(1):433-45.
 125. Juhan-Vague I, Morange PE, Alessi M-C. The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2002;32(5-6):269-73.
 126. Eriksson P, Kallin B, Van't Hooft FM, Båvenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(6):1851-5.
 127. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(5):1687S-98S.

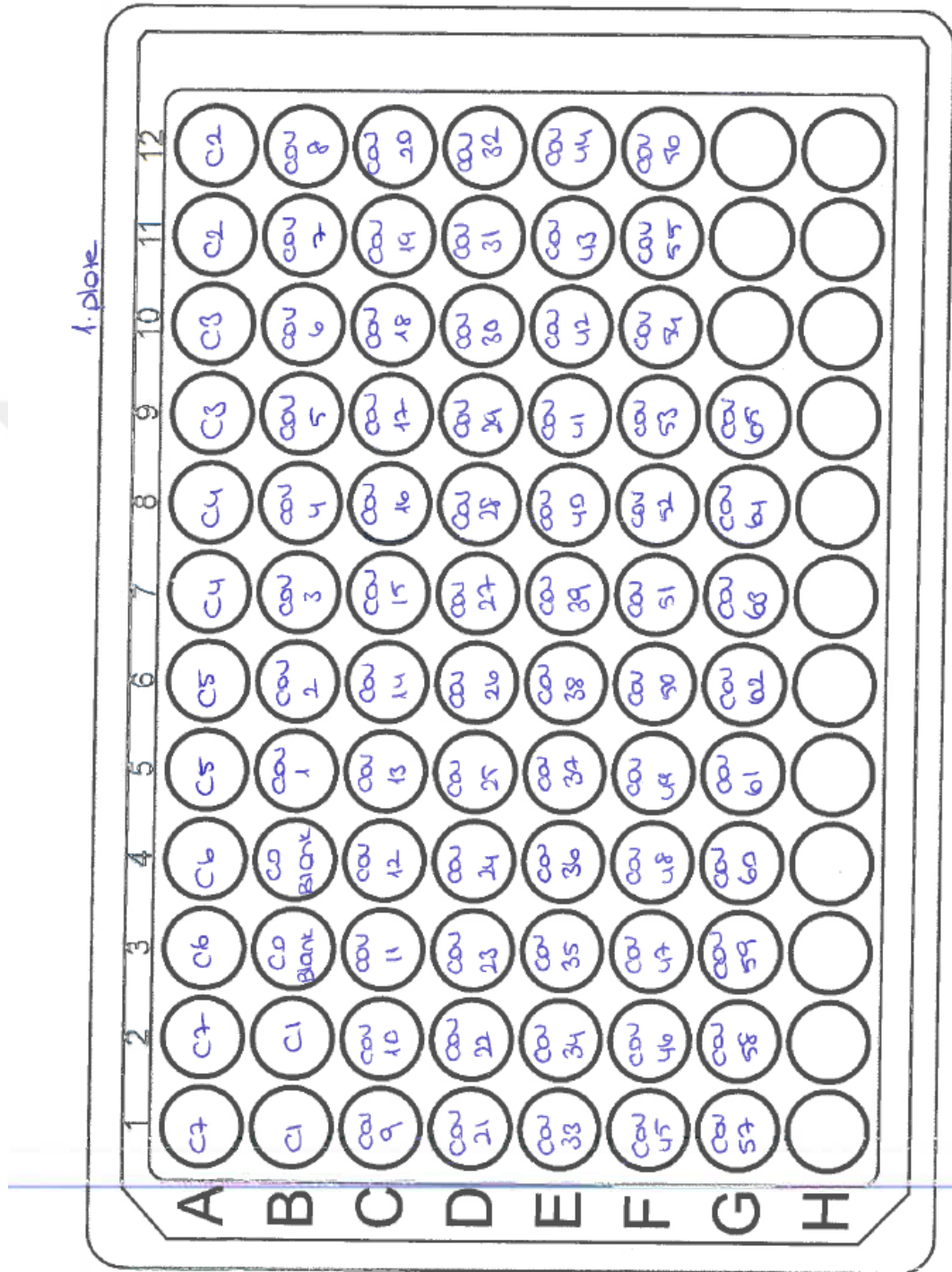
128. Vanschoonbeek K, de Maat MP, Heemskerk JW. Fish oil consumption and reduction of arterial disease. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(3):657-60.
129. Räikkönen K, Lassila R, Keltikangas-Järvinen L, Hautanen A. Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-aged men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(3):363-7.
130. Sureda A, Bibiloni MdM, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompарт I, et al. Adherence to the mediterranean diet and inflammatory markers. *Nutrients*. 2018;10(1):62.
131. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99(11):1411-5.
132. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2002;90(5):19-26.
133. Freed M, Fuell D, Menci L, Heise M, Goldstein B. Effect of combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide on PAI-1 antigen, PAI-1 activity, and tPA in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2000;43(suppl 1):A267.
134. Sakurai S, Jojima T, Iijima T, Tomaru T, Usui I, Aso Y. Empagliflozin decreases the plasma concentration of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with type 2 diabetes: association with improvement of fibrinolysis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020;34(11):107703.
135. Ersoy C, Kiyici S, Budak F, Oral B, Guclu M, Duran C, et al. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;81(1):56-60.
136. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D, Alessi M, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *International journal of obesity*. 1998;22(4):312-7.
137. Yang S-F, Hsieh Y-S, Lue K-H, Chu S-C, Chang I-C, Lu K-H. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the expression of urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases in the early osteoarthritic knee of humans. *Clinical biochemistry*. 2008;41(1-2):109-16.
138. Baggerman MR, van Dijk DP, Winkens B, van Gassel RJ, Bol ME, Schnabel RM, et al. Muscle wasting associated co-morbidities, rather than sarcopenia are risk factors for hospital mortality in critical illness. *Journal of Critical Care*. 2020;56:31-6.
139. Begini P, Gigante E, Antonelli G, Carbonetti F, Iannicelli E, Anania G, et al. Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Annals of hepatology*. 2017;16(1):107-14.
140. Babic A, Rosenthal MH, Bamlet WR, Takahashi N, Sugimoto M, Danai LV, et al. Postdiagnosis loss of skeletal muscle, but not adipose tissue, is associated with shorter survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019;28(12):2062-9.
141. Kinsey CM, San José Estépar R, van der Velden J, Cole BF, Christiani DC, Washko GR. Lower pectoralis muscle area is associated with a worse overall survival in non-small cell lung cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017;26(1):38-43.
142. Degens JH, Sanders KJ, de Jong EE, Groen HJ, Smit EF, Aerts JG, et al. The prognostic value of early onset, CT derived loss of muscle and adipose tissue during chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;133:130-5.
143. Giraudo C, Librizzi G, Fichera G, Motta R, Balestro E, Calabrese F, et al. Reduced muscle mass as predictor of intensive care unit hospitalization in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253433.
144. Ying-Hao P, Hai-Dong Z, Yuan F, Yong-Kang L, Sen L, Wei-Long X, et al. Correlation of CT-derived pectoralis muscle status and COVID-19 induced lung injury in elderly patients. *BMC medical imaging*. 2022;22(1):144.

145. Malin SK, Frick H, Wisseman WS, Edwards ES, Edwards DA, Emerson SR, Kurti SP. β -Cell function during a high-fat meal in young versus old adults: role of exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2023;325(2):R164-R71.
146. Jüttner A, Ataabadi EA, Golshiri K, de Vries R, Garrelds I, Danser A, et al. Adiponectin secretion by perivascular adipose tissue supports impaired vasodilation in a mouse model of accelerated vascular smooth muscle cell and adipose tissue aging. *Vascular Pharmacology*. 2024;107281.
147. Yanai H. Metabolic syndrome and COVID-19. *Cardiology research*. 2020;11(6):360.
148. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance: evidence for a common antecedent? *Diabetes care*. 1999;22:C25.
149. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):257-61.
150. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1463-5.
151. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2021;201:23-9.
152. Coccheri S. COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Internal and emergency medicine*. 2020;15:1369-73.
153. Levi M, Thachil J, editors. *Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy—either, neither, or both*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*; 2020: Thieme Medical Publishers.
154. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese medical journal*. 2020;133(11):1261-7.
155. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Internal and emergency medicine*. 2021;16:309-12.
156. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020;506:145-8.
157. Qu R, Ling Y, Zhang Yhz, Wei Ly, Chen X, Li Xm, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(9):1533-41.
158. Gurumurthy G, Gaddam A, Patel V, Patel RS. Coagulopathy and hospital outcomes in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a call for action to improve Care of Inpatients. *Cureus*. 2020;12(6).
159. Ren C, Li Y-x, Xia D-m, Zhao P-y, Zhu S-y, Zheng L-y, et al. Sepsis-associated coagulopathy predicts hospital mortality in critically ill patients with postoperative sepsis. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:783234.
160. Labidi A, Baccouche H, Fekih M, Mahjoub S, BenMustapha N, Serghini M, et al. The relationship between coagulation disorders and the risk of bleeding in cirrhotic patients. *Annals of hepatology*. 2019;18(4):627-32.
161. Pillai AA, Kriss M, Al-Adra DP, Chadha RM, Cushing MM, Farsad K, et al. Coagulopathy and hemostasis management in patients undergoing liver transplantation: Defining a dynamic spectrum across phases of care. *Liver Transplantation*. 2022;28(10):1651-63.





EK 2. Deney Plağı



2. note

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
B	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
C	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101
D	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
E	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125
F	126	127	128	129	130	131	1	2	3	4	5	6
G	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
H												