

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



COVID-19 PNÖMONİLİ HASTALARDA PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ İLE
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM-2 (ACE-2) DÜZEYLERİNİN
HASTALIK CİDDİYETİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansu AKKAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat DAŞ

Çanakkale/2022

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

COVID-19 PNÖMONİLİ HASTALARDA PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ İLE
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM-2 (ACE-2) DÜZEYLERİNİN
HASTALIK CİDDİYETİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansu AKKAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat DAŞ

Çanakkale/2022

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
(BAP) Komisyonu tarafından TTU-2021-3685 sayı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen başta tez danışman hocam Doç. Dr. Murat DAŞ olmak üzere; bilgi ve tecrübeleriyle eğitim sürecimde katkıları olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Okhan AKDUR'a, tez sürecimde yardım etmekten hiçbir zaman çekinmeyen, iyi bir doktor olabilmek için kendisinden çok şey öğrendiğim, arkadaşlığıyla da her zaman yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Okan BARDAKCI'ya, uzmanlık eğitimimde katkıları bulunan Doç. Dr. Canan AKMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan AKDUR'a teşekkür ederim.

Asistanlığın her aşamasını ilk gününden son gününe kadar beraber deneyimleyip yol arkadaşlığı yaptığımız canım eş kıdemlerim İmran KANKAYA ve Mehmet ŞAHİN'e, uzmanlık eğitimimde çok büyük payları olan, bildiklerini öğretmekten çekinmeyen, beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum kıdemlilerime, çalışma ortamını keyifli hale getiren, tezimde de yardımları bulunan diğer asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Acil serviste ekip olarak çalışmaktan mutlu olduğum bütün intörn doktor, hemşire, acil tıp teknisyeni, paramedik ve görevli personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Hilal ŞEHİTOĞLU ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT'a teşekkür ederim.

Her türlü sıkıntıda yanımda olan, kardeşi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim canım abim Caner AKKAN ve onun sevgili eşi Şenay ÜNAL AKKAN'a teşekkür ederim.

Son olarak her zaman ve her koşulda yanımda olduklarını ve olacaklarını bildiğim, bugün olduğum kişiyi kendilerine borçlu olduğum canım annem Havva AKKAN ve babam Ramazan AKKAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Cansu AKKAN

ÖZET

Amaç: Koronavirüslerin, Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) üzerindeki etkisi literatürde halen bir tartışma konusudur. Çalışmamızın amacı Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olan hastalarda serum renin ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) düzeylerini ölçerek sonuçların hastalığın şiddeti ve mortalite ile olan ilişkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamız prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) hastası 116 kişi ve sağlıklı kontrol grubu olarak 51 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubu, Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)'ye göre pnömoni bulgusu olan 66 hasta (Grup 1) ile pnömonisi olmayan 50 hasta (Grup 2) olarak gruplandırılmıştır. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, hastalık şiddet skorları ve radyolojik skorları değerlendirilmiş ve serum renin ve ACE-2 düzeyleri ölçülmüştür. Yoğun bakıma yatış ve ölüm durumlarına göre analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen COVID-19 hasta grubu 56 (%48.3) kadın ve 60 (%51.7) erkekten oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 45.1 ± 12.6 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda 8 (%6,8) hasta yoğun bakıma yatmış, 6 (%5.1) hasta COVID-19 nedeniyle ölmüştür. Serum renin ve ACE-2 düzeyleri Grup 1'de, Grup 2 ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (her ikisi için de $p < 0,001$). Yoğun bakıma yatanlarda renin ve ACE-2 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuş olup (sırasıyla $p < 0,001$ $p = 0,010$), ölen hasta grubunda da düşük renin seviyeleri görülmüştür ($p < 0,001$). Pnömoniyi öngörmede, çok değişkenli analizde serum renin düzeyi anlamlı iken ($p = 0,005$), ACE-2 anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Yaptığımız bu çalışmada COVID-19 pnömonisi olan hastaların serum renin ve ACE-2 seviyelerinin düşük bulunmasının ve bu seviyelerin akciğer tutulum derecesiyle negatif bir korelasyon göstermesinin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, Pnömoni, Renin Anjiyotensin Sistemi, SARS-CoV-2



ABSTRACT

Objective: The effect of coronaviruses on the Renin Angiotensin System (RAS) is still a matter of debate in the literature. The aim of our study is to measure the serum renin and Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) levels in patients infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and to investigate the relationship of the results with the severity of the disease and mortality.

Method: Our study is a prospective, randomized controlled study. 116 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and 51 people as a healthy control group were included. The patient group was classified as 66 patients with pneumonia findings (Group 1) and 50 patients without pneumonia (Group 2) according to Thorax Computerized Tomography (CT). Demographic, clinical and laboratory characteristics, disease severity scores and radiological scores of the patients were evaluated, and serum renin and ACE-2 levels were measured. It was analyzed according to the admission to the intensive care unit and death.

Results: The COVID-19 patient group included in the study consisted of 56 (48.3%) women and 60 (51.7%) men. The mean age of the patients was calculated as 45.1 ± 12.6 . In the patient group, 8 (6.8%) patients were admitted to the intensive care unit, and 6 (5.1%) patients died due to COVID-19. Serum renin and ACE-2 levels were found to be statistically significantly lower in Group 1 compared to Group 2 and the control group ($p < 0.001$ for both). Renin and ACE-2 levels were found to be significantly lower in those admitted to the intensive care unit ($p < 0.001$ $p = 0.010$, respectively), and low renin levels were observed in the group of patients who died ($p < 0.001$). While serum renin level was significant in predicting pneumonia in multivariate analysis ($p = 0.005$), ACE-2 was not found to be significant.

Conclusion: In this study, we think that the low serum renin and ACE-2 levels of patients with COVID-19 pneumonia and the negative correlation of these levels with the degree of lung involvement will contribute to the literature.

Keywords: Emergency department, Pneumonia, Renin Angiotensin System, SARS-CoV-2



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	x
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.2. SARS-CoV-2.....	4
2.2.1. Genomik Yapısı.....	4
2.2.2. Kaynak ve Bulaş Yolu.....	6
2.2.3. Patogenezi.....	7
2.3. COVID-19.....	10
2.3.1. Epidemiyoloji.....	10
2.3.2. Klinik Özellikler.....	11
2.3.3. Laboratuvar Özellikleri.....	15
2.3.4. Radyolojik Görüntüleme Özellikleri.....	17
2.3.5. Tanı Testleri.....	19
2.3.6. Tedavi ve Aşılama.....	20
2.4. RAS ve COVID-19 ile İlişkisi.....	21
2.5. Çalışmada Kullanılan Skorlama Sistemleri.....	25

2.5.1. Ulusal Erken Uyarı Skoru.....	25
2.5.2. Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru.....	26
2.5.3. BT Şiddet Skoru.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Örneklem Seçimi.....	28
3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	28
3.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	29
3.4. Değerlendirilen Parametreler.....	30
3.5. Serum Renin ve ACE-2 Düzeylerinin Tespiti.....	30
3.6. COVID-19 RT-PCR Çalışması.....	31
3.7. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	62

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
- ADAM 17 : Parçalayıcı ve Metalloproteinaz 17
- ALP : Alkalen Fosfataz
- ALT : Alanin Aminotransferaz
- Ang : Anjiyotensin
- AP-1 : Aktivatör Protein-1
- ARDS : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
- AST : Aspartat Aminotransferaz
- AT1R : Anjiyotensin 2 Tip 1 Reseptör
- AT2R : Anjiyotensin 2 Tip 2 Reseptör
- BT / CT : Bilgisayarlı Tomografi / Computerized Tomography
- CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
- COVID-19 : Koronavirüs Hastalığı-2019
- CRP : C-Reaktif Protein
- CT-SS : BT Şiddet Skoru
- DKB : Diyastolik Kan Basıncı
- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
- EAA : Eğri Altındaki Alan
- ECMO : Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
- ERGIC : Endoplazmik Retikulum Golgi Ara Bölmesi
- ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- EUA : Acil Kullanım İzni
- FCS : Furin Benzeri Bölünme Bölgesi

FDA : Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
FiO2 : Solunan havadaki oksijen fraksiyonu
GCSF : Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GKS : Glasgow Koma Skalası
HCoV : İnsan Koronavirüsü
HFNC : Yüksek Akımlı Nazal Kanül
hrsACE2 : İnsan Rekombinant Çözünür ACE2
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
IP-10 : İnterferon Gama ile İndüklenen Protein-10
IRF : İnterferon Yanıt Faktörü
İPAH : İdiopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MAS : Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MCP-1 : Monosit Kemoatraktan Protein-1
MERS-CoV : Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MIP-1 α : Makrofaj İnflamatuar Protein-1 α
NEWS : Ulusal Erken Uyarı Skoru
NF-Kb : Nükleer Faktör-kB
NKs : Doğal Öldürücü Hücreler
NPD : Negatif Prediktif Değer
NRP1 : Nörofilin-1
ORFs : Açık Okuma Pencereleeri
ÖBS : Ölüm Bildirim Sistemi

PAMPs : Patojen İlişkili Moleküler Paternler
PaO₂ : Parsiyel oksijen basıncı
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PF : Pulmoner Fibrozis
PPD : Pozitif Prediktif Değer
RAS : Renin Anjiyotensin Sistemi
RBD : Reseptör Bağlayıcı Bölge
ROC : Alıcı İşlem Karakteristikleri
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
RT-qPCR : Kantitatif Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
R₀ : Temel Üreme Sayısı
SARS-CoV : Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs
Shlh : Sekonder Hemofagositik Lenfositosis
SKB : Sistolik Kan Basıncı
SOFA : Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme
SpO₂ : Oda havası periferik oksijen saturasyon yüzdesi
SPSS : Sosyal Bilimler İstatistik Paketi
STAT-3 : Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3
TGF α : Dönüştürücü Büyüme Faktörü α
TMPRSS2 : Transmembran Serin Proteaz 2
TSH : Tiroit Uyarıcı Hormon
VILI : Ventilator İlişkili Akciğer Hasarı
qSOFA : hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme
WBC : Beyaz Kan Hücresi
2019-nCoV : 2019-yeni tip Koronavirüs

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Koronavirüslerin sınıflandırılması.....	3
Şekil 2.2. SARS-CoV-2 yapısı.....	5
Şekil 2.3. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırması Hastanesi acil servisine başvuran iki ayrı hastanın COVID-19 enfeksiyonuna bağlı toraks BT görüntüleri.....	18
Şekil 2.4. Renin Anjiyotensin Sistemi.....	23
Şekil 4.1. Çalışma gruplarının serum renin düzeylerinin karşılaştırılması.....	35
Şekil 4.2. Çalışma gruplarının serum ACE-2 düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Şekil 4.3. Serum renin ve ACE-2 düzeylerinin yoğun bakımı ve mortaliteyi öngörmeye ROC eğrileri.....	45
Şekil 4.4. Serum renin ve ACE-2 düzeylerinin pnömoniyi öngörmeye ROC eğrileri.....	49

TABLULAR

Tablo 2.1. Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS).....	26
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	34
Tablo 4.2. Hasta grubunun yoğun bakıma yatış açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.3. Hasta grubunun mortalite açısından karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.4. Yoğun bakıma yatışı öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	40
Tablo 4.5. Mortaliteyi öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	41
Tablo 4.6. COVID-19 hastalarında pnömoniye öngörmeye etkili olan faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	43
Tablo 4.7. Renin ve ACE-2'nin NEWS ile ilişkisine göre COVID-19 hasta gruplarında pnömoninin değerlendirilmesi.....	44
Tablo 4.8. ROC analizine göre yoğun bakıma yatış ve mortalite için renin, ACE-2 ve diğer çalışma değişkenlerinin tahmin değeri.....	45
Tablo 4.9. Yoğun bakıma yatış modellerinin tahmininde renin ve ACE-2 cut-off değerlerinin etkisi.....	46
Tablo 4.10. Matriks sürekli değişkenlerinin renin, ACE-2, CT-SS ve diğer enfeksiyon parametreleriyle korelasyonu.....	47
Tablo 4.11. COVID-19 pnömonisinin tahmininde renin ve ACE-2 kesme değerlerinin etkisi.....	48
Tablo 4.12. ROC analizine göre COVID-19 pnömonisi için renin, ACE-2 ve diğer çalışma değişkenlerinin tahmin değeri.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli ve zarflı RNA virüsleridir (1). İnsanları enfekte eden altı farklı koronavirüs bilinmekteyken, daha önce bilinmeyen bir koronavirüs olan [Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)], Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da keşfedilmiş ve Ocak 2020'ye kadar genetik yapısı incelenmiştir (2,3). Hastalık, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiş ve Çin dışında da sürekli olarak artış gösteren vaka sayıları nedeniyle Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (4,5). Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020'de tespit edilmiştir ve 28 Mart 2022 tarihine kadar ülkemizdeki toplam doğrulanmış vaka sayısı 14 800 677'ye ulaşmıştır (6,7).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile görülen ana semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji ve halsizliktir. Bu durum, virüsün başlıca enfeksiyon yolunun solunum yolları olduğunu düşündürür. Klinik spektrum asemptomatik hastalıktan, [Acute Respiratory Distress Syndrome; Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)] ile birlikte pnömoni ilişkili kritik hastalığa kadar geniş bir aralıktadır. Ayrıca sindirim sistemi, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ile ilişkili semptomlar da görülebilir (8). Daha önce 2002 yılında bir salgına neden olan [Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV)] gibi, SARS-CoV-2 de hücreye girmek için reseptör olarak [Angiotensin Converting Enzyme-2; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2)]'yi kullanır (9).

ACE-2, 20 yıl önce keşfedilmiştir ve ACE ile genetik olarak %60 benzerliğe sahiptir (10). Bu iki enzim de kan basıncını ve vücut sıvısı homeostazını düzenleyerek Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) içinde yer alır (11). Böbrekte jukstaklomeruler hücrelerden salgılanan renin, karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojeni anjiyotensin-1 (Ang-1)'e dönüştürür. ACE, Ang-1'i

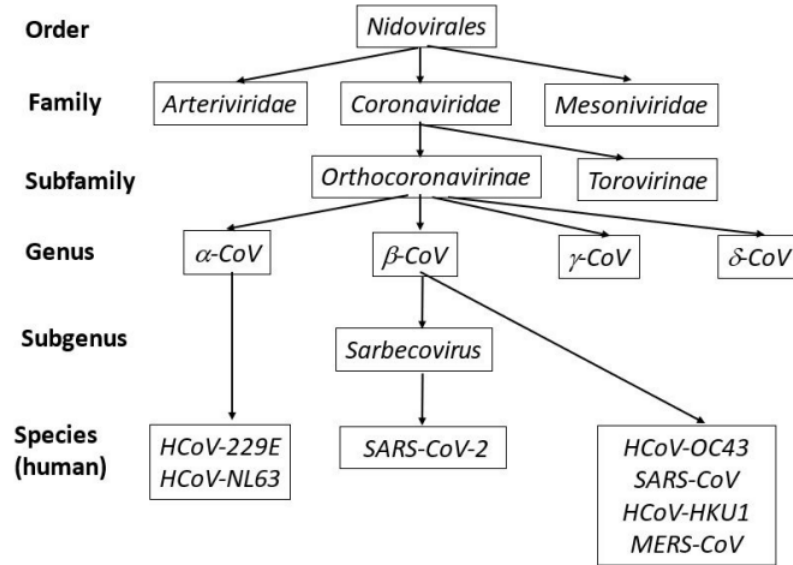
Anjiotensin-2 (Ang-2)'ye dönüştürür. ACE-2 ise farklı enzim aktif bölgelerine sahip olup karşıt düzenleyici olarak anahtar rol alır ve Ang-2'yi anjiyotensin-(1-7) (Ang 1-7)'ye indirger (4). RAS komponentleri iki zıt aks ile hareket eder. ACE/Ang-2/AT1reseptörü aksı, vücut sıvı homeostazını etkiler ve vazokonstrüksiyonu, kardiyak hipertrofiyi ve reaktif oksijen radikallerinin üretilmesini tetikler. Karşıt düzenleyici aks olan ACE-2/Ang-(1-7)/Mas reseptör aksı ise vazodilatör, anti-inflamatuar ve anti-trombotik etkilere sahiptir; ayrıca hücre büyümesini ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini inhibe eder (10). ACE-2; akciğerler, kalp, karaciğer, mide, ileum, kolon ve böbrekler dahil olmak üzere insan dokularında geniş bir dağılım gösterir ve bu da SARS-CoV-2'nin birden fazla organı enfekte edebileceğini gösterir (8). ACE-2'nin konsantrasyonu ve işlevi açısından insan vücudunda esas olarak bulunduğu yer ise akciğer endotel hücreleridir (12). Pulmoner ACE-2'nin Ang-2/Ang-(1-7) seviyelerinin düzenlenmesinde rolü olduğu görülmektedir ve son zamanlarda yapılan çalışmalar lokal RAS komponentlerinin akciğerde yerleşik immün ve inflamatuvar hücrelerde dağıtıldığını göstermektedir. Böylece RAS'ın akciğer hasarıyla ilgili olan [Ventilatör İndükleme Akciğer Hasarı (VILI)] ve ARDS tablolarında bir dizi etkiye sahip olma potansiyeli mevcuttur (13). SARS-CoV-2'nin reseptör olarak ACE-2'yi kullanması, COVID-19'un RAS içinde bir dengesizliğe sebep olacağını düşündürür (14).

Biz bu çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte olan ve pnömoni tanısı konulan hastalarda ACE-2 ve renin düzeylerinin azalacağı hipotezi üzerinden yola çıkarak bu hastalarda ACE-2 düzeyi ve RAS'ın temel enzimi olan renin düzeyi ölçümü ile sonuçların hastalığın şiddeti ve mortaliteyle olan ilişkilerini, böylece halen yoğun bir şekilde devam etmekte olan COVID-19 pandemisinde, ölçülen bu parametrelerin hastalığın şiddetini göstermede prognostik faktör olarak rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Koronavirüsler

Koronavirüsler, Nidovirales takımı içinde yer alır ve Coronaviridae ailesinin bir alt ailesidir. Tek zincirli, pozitif polariteli ve zarflı RNA virüsleridir (1). Genom boyutları 26 ila 32 kilobaz (kb) arasında değişen koronavirüsler RNA virüsleri içinde en büyük genomlara sahip virüslerdir (15). Koronavirüsler esas olarak solunum sistemi ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olur ve genetik olarak Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus olarak 4 cinse ayrılır (2). Bunlardan alfa ve beta koronavirüsler memelileri, gama koronavirüsler kuş türlerini ve delta koronavirüsler hem memelileri hem de kuş türlerini enfekte eder (16). Bugüne kadar insanları enfekte eden altı farklı koronavirüs bilinmekte olup bunlar, alfa koronavirüslerden HCoV-NL63 ve HCoV-229E, betakoronavirüslerden de HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV'dur (2). SARS-CoV-2 ise koronavirüs ailesinin insanları enfekte eden yedinci üyesi olmuştur (Şekil 2.1) (17,18).



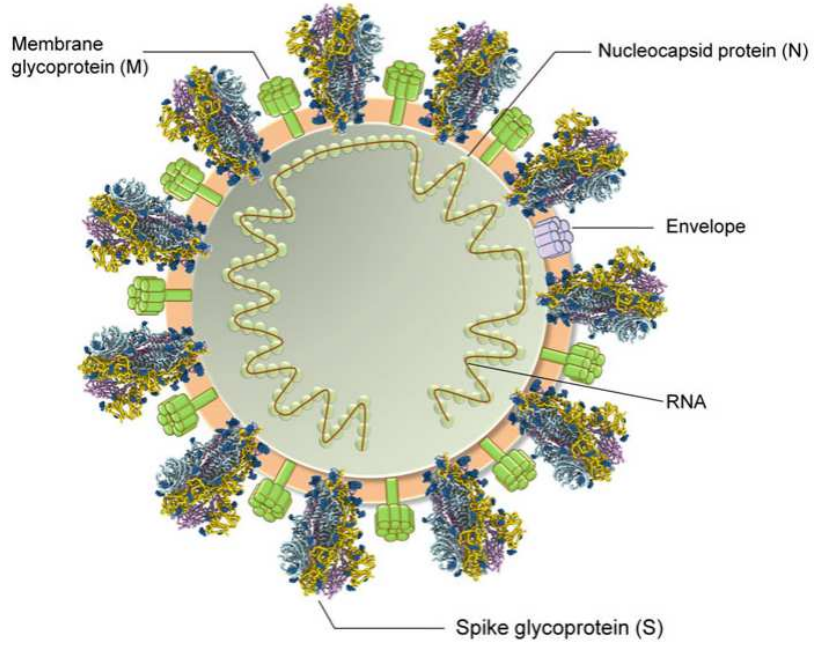
Şekil 2.1. Koronavirüslerin sınıflandırılması- Malik (18)'den alınmıştır.

Alfa ve beta koronavirüsler genel olarak hafif üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit ya da pnömoniden sorumludur. Diğer dört insan koronavirüsü -OC43, NL63, HKU1 ve 229E- hafif semptomlarla seyreden kendini sınırlandıran hastalıklara sebep olurken; SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin hızlı klinik ilerleyişiyle şiddetli pnömoni, ARDS, septik şok tabloları ve ölümler görülmüştür (19,20). 2002 yılında Çin'de ortaya çıkan, SARS-CoV'un etkeni olduğu SARS salgınında 8098 doğrulanmış vaka bildirilmiş ve ölüm oranı %9,6 olarak raporlanmıştır; 2012 yılında ortaya çıkan ve vakaların çoğu Suudi Arabistan'da görülen, MERS-CoV'un etkeni olduğu [Middle East Respiratory Syndrome: Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)] salgınında ise 2494 vaka doğrulanmış olup %37,1'lik bir ölüm oranı bildirilmiştir (21). WHO verilerine göre, COVID-19 pandemisinde şimdiye kadar altı milyonun üzerinde ölüm görülürken ölüm oranı yaklaşık %3'tür (7).

2.2. SARS-COV-2

2.2.1. Genomik Yapısı

SARS-CoV-2, zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA koronavirüsüdür (22). Koronavirüs genomu, 9680 aminoasit poliproteinleri kodlayan 6-11 [Open Reading Frames; Açık Okuma Pencereleri (ORFs)] içerir ve ilk ORF 16 yapısal olmayan proteini kodlarken, kalan ORF'ler ise aksesuar ve yapısal proteinleri kodlar (23). SARS-CoV-2 genomu yapısal enzimler ve yapısal proteinler açısından karşılaştırıldığında SARS-CoV ile yaklaşık olarak %82, MERS-CoV ile ise %90'dan fazla benzer sekans içerir (16). Temel yapısal proteinler sivri uç (S, spike), membran (M), zarf (E, envelope) ve nükleokapsid (N) proteinleridir (Şekil 2.2) (23,24).



Şekil 2.2. SARS-CoV-2 yapısı- Kumar ve ark. (23)'ndan alınmıştır.

M proteini 222 aminoasitten oluşan bir tip 3 transmembran proteindir ve en fazla bulunan yapısal proteindir. Hem kendisiyle hem de diğer temel yapısal proteinler olan E, N ve S proteinleriyle etkileşime girerek tomurcuklanma da denilen membran bükülmesini tetikler ve yeni virionların birleşmesi için bir kontrol noktası olarak işlev görür (25). N protein 50 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve nükleokapsidin şekillenmesinde önemli rol oynar. Virüs tomurcuklanması sırasında sinyal transdüksiyonunda, RNA replikasyonunda ve mRNA transkripsiyonunda görev alır ve aynı zamanda virüsün enfeksiyonuna karşı koruyucu immun cevabın oluşmasını tetikleyebildiği için immundominant antijen olarak da bilinir (26). E protein viral enfeksiyon boyunca aktif olarak sentezlenen, 76 aminoasitten oluşan bir transmembran proteindir. Temel olarak virüs tomurcuklanmasının ve morfogenezinin gerçekleştiği bölgede yer alır ve virüsün yaşam döngüsü için çok önemlidir. Konağın IL1 β , TNF ve IL6 gibi anahtar inflamatuvar sitokinleri üretmesini tetikleyebilmesi sebebiyle temel bir virülans faktörü olarak düşünülür (27). S protein [Receptor Binding Domain;

Reseptör Bağlayıcı Bölge (RBD)]'si ile konak hücreye bağlanarak patogeneizde önemli rol oynar. S1, S2, S2' adlı üç alt birim içeren 1273 aminoasit kalıntılarının birleşmesiyle oluşur ve bu üç alt birim de konak hücreye bağlanma sürecinde farklı roller üstlenir. S2 ve S2' füzyon proteini olarak görev yaparken S1 alt birimi insanda SARS-CoV-2 için reseptör olarak işlev gören ACE-2 ile etkileşime girerek konak hücre membranı ile virionların bağlanması ve enfeksiyon sürecinin başlamasına dahil olur (16).

2.2.2. Kaynak ve Bulaş Yolu

İnsanlardan izole edilen bütün SARS-CoV-2 genetik yapılarının, yarasalardan -özellikle Rhinolophus cinsi yarasalar- izole edilen koronavirüslerle çok benzer olduğu görülmüştür. SARS-CoV'un da genetik yapısının yarasalardan izole edilen koronavirüslerle benzer olduğu bilinmektedir. Bu genetik yakınlıklar ekolojik orijinlerinin yarasa popülasyonu olduğunu düşündürmektedir (28). SARS-CoV ve MERS-CoV'un insanlara bulaşmadan önce genellikle misk kedisi ve develer gibi ara konaklara geçtiği bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar ve bunlardan elde edilen raporlarla SARS-CoV-2'nin ara konaklarının da Malaya pangolinleri veya vizonlar olabileceği düşünülmüştür (29,30).

SARS-CoV-2'nin birincil bulaş mekanizması, diğer koronavirüsler gibi enfekte solunum partikülleri aracılığıyla bulaştır. Bu partiküllerin direkt ya da indirekt olarak inhale edilmesi veya nazal, oral ya da konjonktival mukozayla temas etmesi ile bulaş gerçekleşir (31). SARS-CoV-2 genetik materyali veya canlı virüs, enfekte hastalarda boğaz, konjonktival ve anal sürüntü ile kan, balgam, idrar ve dışkı örneklerinde sıklıkla tespit edilmiştir. Çoğu çalışma, SARS-CoV-2 viral yükünün üst solunum yollarına kıyasla akciğerlerde daha fazla olduğunu göstermiştir (32). Ancak SARS-CoV-2'nin üst hava yollarındaki replikasyonu, yüksek oranda hastalık oluşturma potansiyelinde önemli bir faktördür ve SARS-CoV ile kıyaslandığında SARS-CoV-2, asemptomatik enfekte kişiler aracılığı ile de bulaşabilmektedir (33). [Centers for Disease

Control and Prevention; Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)] tarafından, SARS-CoV-2 ile kontamine olmuş yüzeyler aracılığıyla kişilerin enfekte olma ihtimalleri olduğu, ancak bu ihtimalin düşük olduğu ve bu yolun virüsün temel bulaş yolu olmadığı yayımlanmıştır (34). Vertikal bulaş ile ilgili çalışmalar yapılmış olup henüz bununla ilgili kanıtlanmış bir sonuç yoktur (35).

Virüsün ortalama inkübasyon süresi 5,7 gündür (2-14 gün, %99 güven aralığı) (33). Yeni bir patojenin yayılma yeteneğinin tahmin edilmesi salgına sebep olan bir hastalık durumunda büyük bir öneme sahiptir. Bunu tanımlamak için, enfekte bir kişiden kaynaklanan ortalama bulaş sayısını tanımlayan [Basic Reproduction Number; Temel Üreme Sayısı (R0)] kullanılmaktadır (36). Bu sayının, SARS-CoV-2 için yapılan çalışmaların çoğu tarafından tahmin edilen değeri 2.24 ile 3.58 aralığıdır ve bu değer SARS-CoV'un R0 değerinden biraz da olsa daha yüksektir (37).

2.2.3. Patogenezi

Koronavirüsler, konak reseptörüne bağlanmak, membran füzyonunu sağlamak ve böylece virüsün hücre içine girişine aracılık etmek amacıyla antikor nötralizasyonu için temel hedef olan S proteinlerini kullanırlar. SARS-CoV-2 S proteininin SARS-CoV'a kıyasla reseptöre daha yüksek afiniteye sahip olması, virüsün hızlı yayılmasını sağlayan yüksek oranda hastalık oluşturma potansiyelini açıklayan önemli bir faktördür (38). SARS-CoV-2 de, genetik dizilim olarak çok benzer olduğu SARS-CoV gibi hücreye giriş için aynı reseptör olan ACE-2'yi kullanır (39). S protein ve reseptör etkileşimi, virüsün konak hücreyi istila etmesinde ve doku tropizminin kontrolünde temel belirleyicidir (40). S proteinin S1 ve S2 alt birimlerine ayrılması füzyon süreci için gereklidir ve bunu gerçekleştiren [Transmembrane Protease Serine 2; Transmembran Serin Proteaz 2 (TMPRSS2)], Katepsin L, Furin gibi konak proteazlarıdır ve S1 ve S2 sınırındaki S1/S2 alanında yerleşmiş olan [Furin-like Cleavage Site; Furin Benzeri Bölünme Bölgesi (FCS)] SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında konak furin proteazın gerçekleştirdiği proteolitik süreci hızlandırır (41). S1 kısmı RBD'ye sahiptir ve bu, füzyon öncesi aşamada ACE-2 reseptörünü tanıyan

alandır (42). Viral ve konak hücre membranları füzyonu sonrası viral RNA konak hücreye salınır ve ribozomal çerçeve kayması yoluyla viral replikaz poliproteinlerine çevrilir, bunlar da viral proteazlarla yapısal olmayan proteinlere ayrılır. Bu yapısal olmayan proteinlerden bazıları Replikasyon/Transkripsiyon Kompleksi'ni oluşturur ve koronavirüs replikasyon ve transkripsiyonunu düzenler (43). Farklı viral yapısal proteinleri (S, E, M proteinleri) sentezlendikten sonra Endoplazmik Retikulum içine gömülür, daha sonra salgı yollarıyla [Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment; Endoplazmik Retikulum Golgi Ara Bölmesi (ERGIC)]'e taşınırlar ve viral RNA genomlarının nükleokapsid protein (N) tomurcukları tarafından kapsüllenmesi sonrası ERGIC'e dahil olması ile olgun virionlar oluşur (44). Son olarak da olgun virionlar veziküller içinde taşınır ve ekzositoz yoluyla hücreden dışarı salınır (43).

Virüsün invazyonuyla üretilen [Pathogen-Associated Molecular Patterns; Patojen İlişkili Moleküler Paternler (PAMPs)] denilen moleküler yapıların, konak doğal bağışıklık sistemi tarafından tanınmasıyla antiviral yanıt başlar, pek çok sinyal yolağı ve transkripsiyon faktörleri olan Nükleer Faktör-kB (NF-kB), Aktivatör Protein-1 (AP-1), İnterferon Yanıt Faktörü-3 (IRF-3) ve İnterferon Yanıt Faktörü-7 (IRF-7) aktive olur. NF-Kb ve AP-1, inflamatuvar cevap için gerekli olan inflamatuvar sitokinleri ve kemokinlerin üretilmesini uyarırken; IRF-3 ve IRF-7 ise viral replikasyonun baskılanmasında ve erken dönemde yayılımının engellenmesinde önemli olan tip 1 interferon (IFN- α ve IFN- β) üretimini sağlar (45). İnterferon yanıt, lokal olarak kalabileceğı gibi, sitokinlerin ve kemokinlerin kontrolsüz salınımında artış olmasıyla "sitokin fırtınası" denilen duruma da yol açabilir. Sitokin fırtınası ile birlikte immun sistem enfekte organlara saldırır ve en sonunda organ yetmezlikleri ve ARDS tablosu görülür (46). Sitokin ortamı, inflamatuvar CD14+ ve CD16+ monositleri aktive eder ve bunlar da IL-6 üretimini artırarak inflamatuvar cevabı destekler (47). Sitokinlerin kontrolsüz salınımı, T hücreleri için tükenme belirteçlerinde artışa sebep olarak apoptoz ya da nekroz yoluyla T hücrelerinde azalmaya neden olur. COVID-19 ilişkili ARDS tablosunda olup yoğun bakımda tedavi gören hastalarda, yoğun bakımda tedavi görmeyenlere göre daha düşük sayıda T hücreleri (CD4+ and CD8+), B

hücreleri ve [Natural Killer Cells; Doğal Öldürücü Hücreler (NKs)] tespit edilmiştir (46). COVID-19 ile ilişkili şiddetli pnömoni mekanizmasını, sitokin fırtınası, [Macrophage Activation Syndrome; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS)] ve [Secondary Hemophagocytic Lymphohistocytosis; Sekonder Hemofagositik Lenfositoz (sHLH)] oluşturur (48).

ACE-2, Ang-2'yi Ang-(1-7)'ye dönüştürerek Ang-2'nin zararlı etkilerine karşı koruyucu işlevi görür. SARS-CoV-2/ACE-2 bağlanması sonucu Ang-2 aktivitesi artar ve proinflamatuvar sitokin üretimi, C-Reaktif Protein (CRP) üretimi, oksidatif stres, fibrozis ve vazokonstrüksiyon tetiklenir (49). Vasküler endotel, vasküler homeostazın sürdürülmesi ve vasküler tonusun sağlanması için çok önemlidir. Endotel disfonksiyonu, COVID-19 patogeneğinde oldukça önemli olup vazokonstrüksiyon ve bunun sonucunda oluşan iskemi, inflamasyonla ilişkili doku ödemi ve prokoagülan durum ile karakterizedir (50). ACE-2 reseptörü miyokardiyal hücreler, tip 2 pnömositler, enterositler ve vasküler endotel hücreleri gibi daha birçok hücrede bulunur. Yapılan bazı çalışmalarda ölüm sonrası yapılmış biyopsilerin histopatolojik incelemelerine dayanarak COVID-19 enfeksiyonunun akciğerlerde diffüz alveolar hasar ile karakterize olduğu düşünülmüştür ve COVID-19'un tetiklediği bu diffüz alveolar hasar, tip 2 pnömosit ve alveolar kapiller endotel hasarı sonucu oluşan alveolar septal ödem, hiyalin membran oluşumu, alveolar kapillerlerde yoğun bir şekilde nötrofil, megakaryosit ve trombosit birikimi, alveollerde makrofaj ve lenfosit birikimi ile tanımlanmıştır. Bütün bunlar alveolar kapiller ve küçük pulmoner arterlerde pıhtı oluşumunu kolaylaştırır. Postmortem çalışmalarda görülen dalak atrofisi, hiler lenf nodu nekrozu, inflamatuvar hücrelerle infiltre büyümüş karaciğer ve böbrekte fokal hemoraji, hastalık seyrinde kötüleşmeyi gösteren diğer histopatolojik özelliklerdir (48,51). [Reactive Oxygen Species; Reaktif Oksijen Türleri (ROS)] ile meydana gelen oksidatif stres, bütün bu değişiklikler ile ilişkilidir. Birçok organda hipoksi ve hiperkoagülasyon gelişmesi hastalığın en kötü senaryosudur (51).

ACE-2 reseptörünün, T hücrelerinde bulunmamasına rağmen bu hücrelerin sayılarındaki ciddi azalma ve beyinde fazla miktarda bulunmamasına rağmen SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gözlemlenen nörolojik aktivitesi, bu

virüsün hücreye giriş için birden fazla reseptör kullanıyor olabileceğini düşündürmüştür. Bu bağlamda CD147 ve Nörofilin-1 (NRP1), SARS-CoV-2 için potansiyel reseptörler olarak araştırılmaktadır (46,52).

2.3. COVID-19

2.3.1. Epidemiyoloji

Aralık 2019 sonlarında Çin, Wuhan, Hubei'de birden çok sağlık tesisinde nedeni belli olmayan pnömoni tanısı alan bir grup hasta rapor edilmiştir (53). Bu vakaların çoğu Wuhan kentinde bulunan deniz hayvanları ve canlı hayvanların satışının yapıldığı Huanan (Güney Çin) Deniz Ürünleri Pazarı ile bağlantılıdır (54). Bu hastaların alt solunum yollarından alınan örneklerde daha önceden tanımlanmamış bir betakoronavirüs keşfedilmiş ve öncelikle [2019–novel Coronavirus; 2019-yeni tip Koronavirüs (2019–nCoV)] olarak adlandırılmıştır. Ancak daha sonra yapısal özelliklerine göre soy ilişkisi ve sınıflandırma göz önüne alındığında virüs, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 olarak yeniden isimlendirilmiştir (55). SARS-CoV-2, ülkeler arası yapılan seyahatlerle Çin dışında diğer ülkelere de yayılmaya başlamış ve ilk olarak 13 Ocak 2020'de, Çin dışında ilk enfekte vaka Tayland'da ortaya çıkmıştır. Virüsün pek çok ülkeye yayılmasıyla birlikte 30 Ocak 2020'de DSÖ tarafından SARS-CoV-2 salgını, Uluslararası Öneme Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu ilan edilmiştir (56). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından hastalık, 11 Şubat 2020 tarihinde, COVID-19 olarak isimlendirilmiştir ve endişe verici yayılma ve ciddiyet seviyesi sebebiyle 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir (57). Ülkemizde de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiştir (6). 28 Mart 2022 tarihi itibarıyla tüm dünyada 480 170 572 doğrulanmış vaka ve 6 124 396 ölüm raporlanmıştır (7).

SARS-CoV-2'nin esas bulaş yolu damlacıklar ve aerosoller üzerinde hava yoluyla taşınması şeklindedir. Bu sebeple tüm dünyada sosyal mesafe, el hijyeni ve maske takmak zorunlu hale gelen önlemler haline gelmiştir (58). Virüs, semptomlar başlamadan önceki dönemde de yayılabilir, fakat

semptomatik dönemde bulaştırıcılık en yüksektir (59). Hastalığın bulaşma potansiyelini belirleyen ve halk sağlığı politikaları için çok önemli olan R0 değeri, SARS-CoV-2 için 2.24 ile 3.58 aralığındadır (37,60).

COVID-19'a bağlı ölüm oranları yaştan, altta yatan daha önceden mevcut olan sağlık durumlarından ve hastalığın şiddetinden etkilenir ve ülkeler arasında ciddi farklılıklar gösterir (34). Geniş bir vaka serisinde, en fazla vakanın 30-79 yaş aralığında toplandığı saptanmıştır. Bu çalışmada vakaların %81'inin hafif hastalık grubuna girdiği ve kritik hastalık grubundaki hastalarda ölüm oranının %49 olduğu görülmüştür (61). Bir çalışmada, şiddetli hastalık tablosu ile hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık ilişkili bulunmuştur (47). Başka bir çalışmada da ileri yaş, erkek cinsiyet ve komorbidite olarak hipertansiyon, başvuru sırasındaki şiddetli hastalık tablosu ile ilişkili bulunmuştur (62). Kanser hastalarının analiz edildiği bir çalışmada da yoğun bakım ünitesine kabul edilme, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ya da ölüm riskinin kanser hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (63).

2.3.2. Klinik Özellikler

COVID-19, klinik özellikler açısından çok geniş bir spektruma sahiptir ve asemptomatik hastalıktan septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar uzanan geniş bir aralıktadır (64). Ulusal Sağlık Enstitüleri COVID-19'u beş farklı gruba ayıran kılavuzlar yayımlamıştır. Buna göre,

- Asemptomatik/Presemptomatik Enfeksiyon: SARS-CoV-2 testi pozitif olup COVID-19'a yönelik herhangi bir semptomu olmayan kişiler
- Hafif Hastalık: Ateş, öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı, bulantı, kusma, ishal, halsizlik, kas ağrısı, koku alma bozukluğu, tat almada bozulma gibi COVID-19 semptomlarından herhangi biri olup nefes darlığı ya da anormal akciğer görüntülemesi olmayan kişiler
- Orta Düzeyli Hastalık: Alt solunum yolu hastalığına dair klinik semptomları veya radyolojik kanıtları olup oda havası oksijen satürasyonu %94 ya da daha üzeri olan kişiler

- Şiddetli Hastalık: Oda havası oksijen satürasyonu %94 ya da daha düşük olan ve belirgin takipneyle birlikte dakika solunum sayısı 30'un üzerinde olup ya da akciğer görüntülemesinde %50'den daha fazla infiltrasyon olup parsiyel oksijen basıncı/solunan havadaki oksijen fraksiyonu (P_{aO_2}/F_{iO_2}) oranı 300'ün altında olan kişiler
- Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu tablosunda olan kişiler

olarak ayrılmıştır (34).

Yapılan bir çalışmada 152 yayın incelenmiş ve en az 23 ülkeden toplam 41 409 doğrulanmış COVID-19 hastasında 26 farklı semptom raporlanmıştır. Bunlar arasında en sık görülen altı semptom ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk ve balgam/salgı olarak belirlenmiştir. Diğer sık semptomlar arasında da baş ağrısı, boğaz ağrısı, rinit, ciltte üşüme belirtileri, hapşırma, miyalji, ishal, göğüs ağrısı, nörolojik belirtiler, dermatolojik semptomlar ve anoreksi yer almış; en nadir görülen semptom ise hemoptizi olarak raporlanmıştır (65).

ACE-2 reseptörleri solunum sistemi epitel hücrelerinde (trakeal ve bronşiyal epitel hücreleri, alveol epitel hücreleri, tip 2 pnömositler), kardiyovasküler sistem hücrelerinde (koroner arterlerin endotelyumu, miyositler, epikardiyal adiposit hücreleri, damar endotel ve düz kas hücreleri), gastrointestinal sistemde (özofagus, ince bağırsak, kolon, rektum, gastrointestinal epitel hücreleri), ürogenital sistem hücrelerinde (böbrek, mesane, testis, seminal vezikül), karaciğer, safra kesesi ve sinir sisteminde bulunur. COVID-19'un klinik özelliklerini gösteren semptomlar, ACE-2 reseptörü bulunduran organ sistemlerinin etkilenmesi ile oluşur (66).

SARS-CoV-2 tarafından en sık etkilenen sistem pulmoner sistemdir. Çoğu retrospektif çalışmada COVID-19 hastalarında öksürük, balgam, nefes darlığı, solunum yetmezliği ve ARDS gibi pulmoner sistem etkilenmesini gösteren klinik semptomlar ve tablolar sıklıkla bildirilmiştir (67). Koronavirüs ilişkili şiddetli pnömoni, virüsün epitel hücrelerinde hızla replike olmasıyla yarattığı ilerleyici hücre ölümü ve alveollerde ve intra-alveolar septalarda yoğun

nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu sonucu gelişir. Bağışıklık hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar mediatörlerin üretimindeki hızlı artış ise akut akciğer hasarına ve yaygın alveolar hasar sonucu ARDS'ye sebep olur (68). COVID-19 hastalarında en sık görülen ve en ciddi komplikasyon, oksijen ve ventilasyon tedavilerine gereksinim oluşturan akut hipoksemik solunum yetmezliği ve ARDS tablosudur (66). COVID-19 ARDS tanısı SARS-CoV-2 enfeksiyonu kesinleşmiş hastalarda Berlin 2012 ARDS tanı kriterleri ile konur ve bu kriterler:

- Akut hipoksemik solunum yetmezliği olması,
- Bir hafta içinde giderek kötüleşen solunum semptomları göstermesi,
- Akciğer grafisi, toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) ya da ultrason görüntülemesi ile her iki akciğerde opasiteler görülmesi ve bunların efüzyon, lobar ya da total akciğer kollapsı ya da nodüllerle tam olarak açıklanamıyor olması ve
- Hipoksemik solunum yetmezliğinin primer sebebinin kalp yetmezliği olmamasıdır (69).

Kardiyak etkileri arasında akut koroner sendrom, miyokardit, perikardit, aritmiler, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok tablosu ve kardiyak arrest bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarının en az %8'inde akut kardiyak hasar görüldüğünü, yoğun bakım hastalarında yoğun bakımda yatmayan hastalara kıyasla artmış kardiyak marker (Troponin T, Troponin I ya da Kreatin Kinaz) düzeyleri ile birlikte miyokardiyal hasar riskinin 13 kat artış gösterdiğini tespit etmiştir. Kardiyak hasar mekanizmaları arasında virüsün ACE-2 reseptörleri aracılığıyla invazyonu sonucu direkt olarak yarattığı etkiler, inflamatuvar ortamın aterosklerotik plak rüptürünü ve böylece akut koroner sendromu tetikleyebilmesi, yoğun bir şekilde salınan katekolamin ortamına ve sitokin fırtınasına uzun süre maruz kalma sonucu miyokardiyal hasar ya da stresin tetiklediği kardiyomiyopati gelişmesi, uzun süre maruz kalınan hipoksemi sonucu kardiyak hasar oluşması sayılabilmektedir (67).

Sindirim sistemi etkilenmelerine bağlı olarak COVID-19 hastaları bulantı, kusma, ishal ya da azalmış bağırsak hareketleri, anoreksi, karın ağrısı, karaciğer veya pankreas hasarı ile de karşımıza çıkabilmektedir. Yapılan

incelemelerde COVID-19 hastalarında artmış Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) seviyeleri raporlanmıştır ve hastaneye başvuruda akut karaciğer hasarı olmasının yoğun bakım ve ölüm için yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir. Yine yoğun bakım hastalarında artmış karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte görülen karaciğer hasarı raporlanmıştır. Bunun dışında bazı COVID-19 hastalarında artmış bilirubin, Alkalen Fosfataz (ALP), amilaz ve lipaz düzeyleri, azalmış albümin düzeyleri görülmüştür. Gastrointestinal sistem ve hepatobilyer sistem etkilenmelerinde de yine virüsün ACE-2 reseptörleri aracılığıyla doğrudan etkisi, inflamatuvar ortam ve sitokin fırtınası mekanizmaları bulunmaktadır. Sitokin fırtınası sonucu olduğu düşünülen pankreatit tablosu da yine bu hastalarda görülebilen bir diğer durumdur. Ayrıca tedavide kullanılan bazı antibiyotiklerin, antiviral ilaçların ve steroidlerin de karaciğer hasarı mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir, ancak henüz kanıtlanmış bir durum yoktur (70-72).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında akut böbrek hasarı görülme insidansında artış, hatta kritik hastalık grubundaki hastalarda çok daha belirgin bir artış görüldüğü pek çok çalışmada raporlanmıştır ve akut böbrek hasarı bulunan COVID-19 hastalarında -özellikle yoğun bakımda olanlarda- akut böbrek hasarı olmayanlara göre artmış bir ölüm oranı tespit edilmiştir. Akut böbrek hasarlı hastalarda artmış serum kreatinin ve kan üre azotu düzeyleri görülmüştür ve bu hastaların büyük bir kısmında proteinüri, albüminüri ve/veya hematüri gözlemlenmiştir (66). Son yapılan çalışmalarla, proksimal tübüllerde ve podositlerde önemli oranda bir ACE-2 ve TMPRSS2 birlikteliği bulunduğu ve bunların SARS-CoV-2 için ideal konak hücreler olduğu görülmüştür (73). Ayrıca diğer hasar mekanizmaları; sitokin hasarı (yüksek IL-6 seviyeleri), akciğerde oluşan işlev bozukluğunun sinyal faktörleri aracılığıyla böbreklere etkisi ve diğer sistemik etkilerdir (66).

Hematolojik etkiler arasında lenfopeni, trombositopeni, koagülasyon bozuklukları ve arteriyel trombotik olay veya venöz tromboembolizm gibi komplikasyonlar bulunmaktadır. Lenfosit ve trombositlerdeki bu azalmalara SARS-CoV-2'nin direkt etkisi ya da apoptotik sinyal indüksiyonunun sebep olabileceği düşünülmektedir. Trombotik olayların ve tromboembolik olayların

olası mekanizmalarının arasında trombosit bozukluklarının yanı sıra endotel hücre yıkımı ve endotel disfonksiyonu da bulunmaktadır (74).

Nörolojik belirtiler olarak baş ağrısı, baş dönmesi, koku almada bozulma, tat almada bozulma görülmektedir. Arteriyel ya da venöz inmeler, konfüzyon, bilinç değişiklikleri ise COVID-19 hastalarında görülen daha şiddetli nörolojik olaylardır (75). Çin ve Amerika'da yayımlanan bazı vaka serilerinde Guillain-Barre Sendromu, akut nekrotizan ensefalopati görülen COVID-19 hastaları raporlanmıştır (76). SARS-CoV-2, nazal mukoza, lamina cribrosa, olfaktör bulbus yoluyla ya da retrograd aksonal taşınma ile merkezi sinir sistemine ulaşabilir ve bu tat-koku almadaki bozulmayı açıklayabilmektedir. Nörolojik semptomlar, özellikle kritik hastalık döneminde oluşan toksik metabolik ortamda sitokin fırtınası ile şiddeti artan inflamatuvar ve trombotik durumların, beyin damarlarını ve kan beyin bariyerini etkilediğini düşündürmektedir (75).

Endokrinolojik etkilenmeler arasında insülin salınımında azalma sonucu hiperglisemi ve akut diyabet, bozulmuş insülin duyarlılığı sonucu tip 2 diyabet, [Thyroid Stimulating Hormon; Tiroit Uyarıcı Hormon (TSH)] salınımında azalma sonucu tirotoksikoz, akut adrenal yetmezlik, sekonder adrenal yetmezlik ve azalmış testosteron salınımı bulunmaktadır (77).

Bunların dışında cilt etkilenmesini gösteren bulgular arasında eritemli döküntüler, su çiçeğindeki benzer veziküller, büllü ya da kuru gangren, el veya ayak parmaklarında siyanotik değişiklikler yer alırken; göz etkilenmesini gösteren ana belirti şimdiye kadar literatürde konjonktivit olarak bildirilmiştir (74,78).

2.3.3. Laboratuvar Özellikleri

COVID-19 pandemisi boyunca hastalığın mevcut durumunu gösteren çeşitli biyobelirteçler tespit edilmiş, bazılarının hastalığın prognozunu öngörmeye yardımcı olabileceği kanıtlanmıştır (79).

COVID-19 hastalarının tam kan sayımında en sık olarak görülen anormal bulgu hafif trombositopeninin eşlik ettiği lenfopenidir ve hastalığın şiddetini

belirlemede lenfosit sayısı çok önemli bir göstergedir. Yapılan pek çok çalışmada yoğun bakım hastalarında yoğun bakımda olmayanlara göre artmış lökosit ve nötrofil sayısı tespit edilmiş ve nötrofil/lenfosit oranının hastalığın seyrini belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada düşük trombosit düzeylerinin şiddetli hastalık tablosuyla ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

D-dimer yüksekliği yaygın trombin üretimi ve fibrinoliz göstergesidir ve COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkilidir. Bunun dışında diğer koagülasyon belirteçlerindeki değişikliklerden trombositopeni ve uzamış protrombin zamanının da artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

İnflamasyon belirteçleri incelendiğinde COVID-19 hastalarının önemli bir çoğunluğunda yüksek CRP seviyeleri görülmüş ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Artmış CRP ile birlikte genel olarak yüksek [Erythrocyte Sedimentation Rate; Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)] düzeyleri bildirilmiştir. Makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artan ferritin değerlerinin COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini, sepsisi ve mortaliteyi öngörücü bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Prokalsitonin seviyeleri ise COVID-19 hastalarında başvuru sırasında genellikle normal aralıktadır ve yüksek düzeylerin, sekonder bir bakteriyel enfeksiyon ya da yoğun bakım tedavisi gerektirecek şiddetli bir hastalık tablosu düşündürmesi önerilmiştir (82). COVID-19 patogenezinde inflamatuvar yolda önemli bir yere sahip olan serum IL-6 düzeyleri hastalığın şiddetlenmesi ile ilişkili olarak artış göstermektedir. Hastalık şiddetiyle orantılı olarak artış gösteren diğer inflamatuvar sitokinler IL-2, IL-7, IL-10, [Granulocytes Colony Stimulating Factor; Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (GCSF)], [Interferon Gamma-Induced Protein-10; İnterferon Gama ile İndüklenen Protein-10 (IP-10)], [Monocyte Chemoattractant Protein-1; Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1)], [Macrophage Inflammatory Protein-1 α ; Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 α (MIP-1 α)] ve [Transforming Growth Factor α ; Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF α)]'dır ve yoğun bakım hastalarında yüksek plazma düzeyleri tespit edilmiştir (79).

Artmış AST, ALT, Laktat Dehidrogenaz (LDH), total bilirubin seviyeleri ve azalmış albümin düzeyi, COVID-19 hastalarında sık görülen anormal biyokimya bulgularıdır. Hedef organ hasarı sonucu yükseldikleri düşünülen bu parametrelerdeki artışla hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan son çalışmalar LDH'ın akciğer hasarı ile yakın bağlantısı olduğunu ve solunum yetmezliğini öngörmede önemli bir parametre olabileceğini desteklemiştir (80,81). Bir çalışmada COVID-19 hastalarında artmış kreatinin değerleri görülmüş ve bu yüksekliklerin, hastalığın kötü seyretme riskini yaklaşık 3 kat artırdığı tespit edilmiştir (83). COVID-19'da görülen kardiyak etkilenmeler troponin ve beyin natriüretik peptitlerinde yükselmelerle ilişkilidir. Bir çalışmada COVID-19 hastalarında yüksek troponin I düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

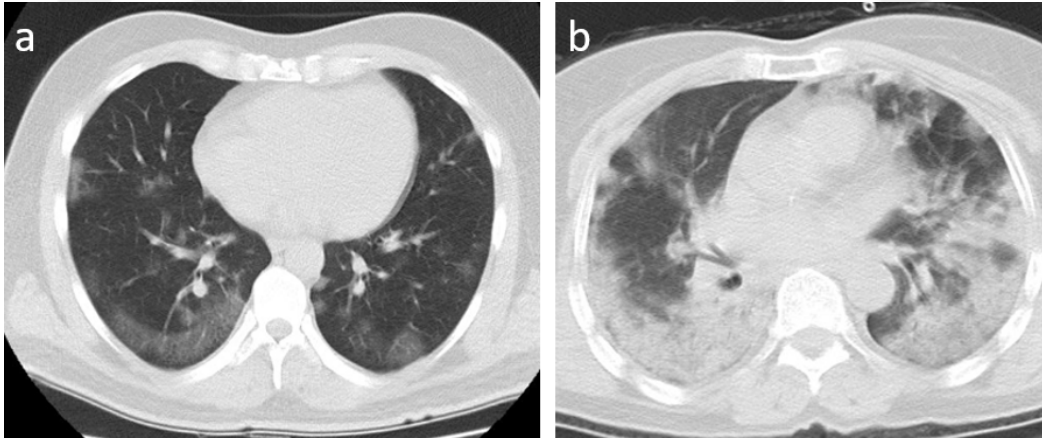
2.3.4. Radyolojik Görüntüleme Özellikleri

Akciğer grafisi, tomografiye kıyasla daha az radyasyona sebep olması, taşınabilir ekipmanı ve sterilizasyonunun kolaylığı sayesinde hızlı ve yatak başı uygulanabilirliği ve başka hastalara veya radyoloji personeline çapraz bulaş riskinin azalması sebepleriyle COVID-19 pnömonisinde kullanışlıdır. Ancak özellikle COVID-19'un erken başlangıç veya hafif hastalık aşamalarında düşük duyarlılık seviyesine sahiptir (84). Akciğer grafisi, hastanede yatan hastalarda hastalığın seyrinin takibinde ya da ventilatör ilişkili pnömoni, pnömotoraks, plevral efüzyon gibi komplikasyonların tespit edilmesinde önerilmektedir (85). COVID-19 enfeksiyonunda akciğer grafisinde sık görülen bulgular buzlu cam opasiteleri, bilateral alt lob konsolidasyonları, periferal opasiteler ve diffüz opasitelerdir. Nadir olarak görülmüş bulgular arasında plevral efüzyon, kaviter lezyon ve pnömotoraks bulunmaktadır (86).

İnce kesit Toraks BT görüntülemesi, COVID-19'da tanıya yardımcı olan anahtar görüntüleme yöntemidir (87). Yapılan çalışmalarla edinilen verilere göre en sık görülen bulgu buzlu cam dansiteleri olup lezyon dağılımı en sık alt lob arka bölgelerdedir. COVID-19 için tipik BT bulguları buzlu cam dansiteleri, konsolidasyonlar (Şekil 2.3) ve "crazy-paving pattern" denilen alveolar ödem ve

akut interstisyel inflamasyon göstergesi olan, buzlu cam dansiteleri üzerinde interlobüler septalar ve intralobuler çizgilenmelerle karakterize olan ve kaldırım taşlarını anımsatan işarettir. Bu bulguların bilateral, multifokal, periferel ve posterior dağılımı da COVID-19 için tipik olarak düşünölmektedir (84,85,87).

Bunların dışında görölebilen diğer bulgular arasında hava bronkogramları, bronşektazi, bronşiyal duvar kalınlaşmaları, fibrozis, ters halo işareti, plevral kalınlaşmalar, retiköler patern; daha nadir olarak da hava kabarcığı işareti, nodöller, kistik değişiklikler, kaviter lezyonlar, lenfadenopati, santral yerleşimli tomurcuklanan ağaç opasiteleri ve plevral efüzyon bulunmaktadır (84,85,87,88). Ayrıca tomografi, COVID-19'a bağlı komplikasyonları, özellikle şiddetli hastalık tablosunda görölme sıklığı yüksek olan pulmoner emboliyi tespit etmede kullanışlıdır (89). Toraks BT görüntölemesi COVID-19'da akciğer hastalığının erken tespiti ve yönetiminde en duyarlı yöntem olmasına rağmen düşük özgülüğe sahip olup COVID-19 pnömonisini diğer viral pnömonilerden ayırt etmede iyi değildir (90).



Şekil 2.3. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırması Hastanesi acil servisine başvuran iki ayrı hastanın COVID-19 enfeksiyonuna bağlı toraks BT görüntöleri a) bilateral buzlu cam dansiteleri b) bilateral konsolidasyon alanları- ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi hastane bilgi yönetim sisteminden alınmıştır.

Akciğer grafisi ve tomografiye alternatif olarak COVID-19 pnömonisini erken tanımda kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Doğrulanmış COVID-19 hastalarında en sık olarak görülen ultrasonografi özellikleri, düzensiz kalınlaşmış plevral çizgiler, çok çeşitli paternlerde B çizgileri, periferik yerleşimli küçük konsolidasyon alanları, plevral efüzyon yokluğu ve iyileşme sırasında görülen A çizgileridir (90). Ultrasonografi, derin yerleşimli akciğer bulgularını tespit etmede iyi değildir. B çizgileri sayısındaki artış veya konsolidasyon alanlarındaki artış akciğer hastalığının ilerlediğini gösterebilmektedir. Ultrasonografi özellikle gebe hastalarda, BT görüntülemesi yapılması mümkün olmayan hastalarda ve hareket ettirilmemesi gereken kritik hastalarda düşünülebilmektedir (90,91).

2.3.5. Tanı Testleri

COVID-19 tanısında kullanılan tanı testleri, moleküler testler ve serolojik testler olarak iki gruba ayrılır (44).

Moleküler testler çoğunlukla [Polymerase Chain Reaction; Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)]'a veya nükleik asit hibridizasyonuna dayanan moleküler teknikler kullanarak viral RNA'yı tanımlarken, serolojik testler antijenik proteinleri ya da enfeksiyona karşı konak tarafından üretilen antikorları tespit eder (92). SARS-CoV-2'nin tanımlanması için altın standart olarak kabul edilen ve farklı sağlık kurumları tarafından önerilen moleküler test [Quantitative Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction; Kantitatif Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-qPCR)]'dır (93). Numune toplanması ve saklanması test performansını etkileyen önemli faktörlerdir. CDC kılavuzları üst ve alt solunum yolları örneklerini, nazofaringeal sürüntü, orofaringeal sürüntü, nazofaringeal yıkama ya da aspirat, nazal aspirat, balgam, alt solunum yolu aspiratları, bronkoalveolar lavaj olarak listelemiştir (94). RT-qPCR testinin COVID-19 için duyarlılığı çok yüksek olmasına rağmen enfeksiyonun çok erken ya da çok geç aşamalarındaki düşük viral yük nedeniyle ya da virüs genomundaki hedef bölgelerdeki mutasyonlar sebebiyle yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir (92). Tek bir negatif sonuç enfeksiyonu

dışlamamakta ve bu durumda testin tekrarlanması veya daha derin bir solunum yolu örneği ile yenilenmesi önerilmektedir (95).

Aktif enfeksiyonu tespit etmek için hızlı antijen testleri geliştirilmiştir. Ancak RT-qPCR ile karşılaştırıldığında duyarlılığı oldukça düşük olması sebebiyle yanlış negatif sonuç olasılığı çok yüksektir (96). En önemli avantajları ise düşük maliyetli, hızlı ve özgüllüğünün yüksek olmasıdır (97). Moleküler testlerin aksine serolojik testler aktif enfeksiyon dışında geçmiş enfeksiyonu da tespit etmek, hastalığın seyrini ve bağışıklık cevabını izleyebilmek için de kullanılabilir. COVID-19 hastasının serum ve plazmasında SARS-CoV-2'ye karşı üretilen antikoları tespit edebilmektedirler (98). Ancak bu antikolar hastaların büyük bir çoğunluğunda semptomların ortaya çıkmasından 14 gün veya daha sonra saptanabilmektedir (99). Serolojik testler genellikle enfeksiyon önleme önlemleri, epidemiyolojik çalışmalar veya sürveyans çalışmaları, aşı denemeleri ve terapötik antikoların sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (97).

2.3.6. Tedavi ve Aşılama

[U.S. Food and Drug Administration; Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)] tarafından [Emergency Use Authorization; Acil Kullanım İzni (EUA)] kapsamında, COVID-19 tedavi düzenlenmesinde değerlendirilen pek çok farmakolojik ajan vardır. Bunlar antiviral ajanlar (molnupiravir, paxlovid, remdesivir, hidroksiklorokin ve klorokin, lopinavir/ritonavir, ivermektin vb.), anti-inflamatuar ilaçlar (deksametazon vb.), anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikolar (konvelesan plazma, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab vb.) ve immünomodülatör ajanlar (baricitinib, tocilizumab, siltuximab vb.) olarak gruplandırılabilirler (34). Antiviral ilaçların, özellikle SARS-CoV-2 replikasyonunun en fazla olduğu dönem olan semptomların başlamasından hemen önce ya da hemen sonraki dönemde etkisinin en yüksek olacağı düşünülmektedir. İnflamasyonun şiddetlenmesi ve koagülopati sonucu komplikasyonların geliştiği hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise antiviral ilaçlara

kıyasla antiinflamatuvar ilaçların, immunomodülatörlerin, antikoagülanların veya bunların kombinasyonlarının daha etkili olması beklenmektedir (99).

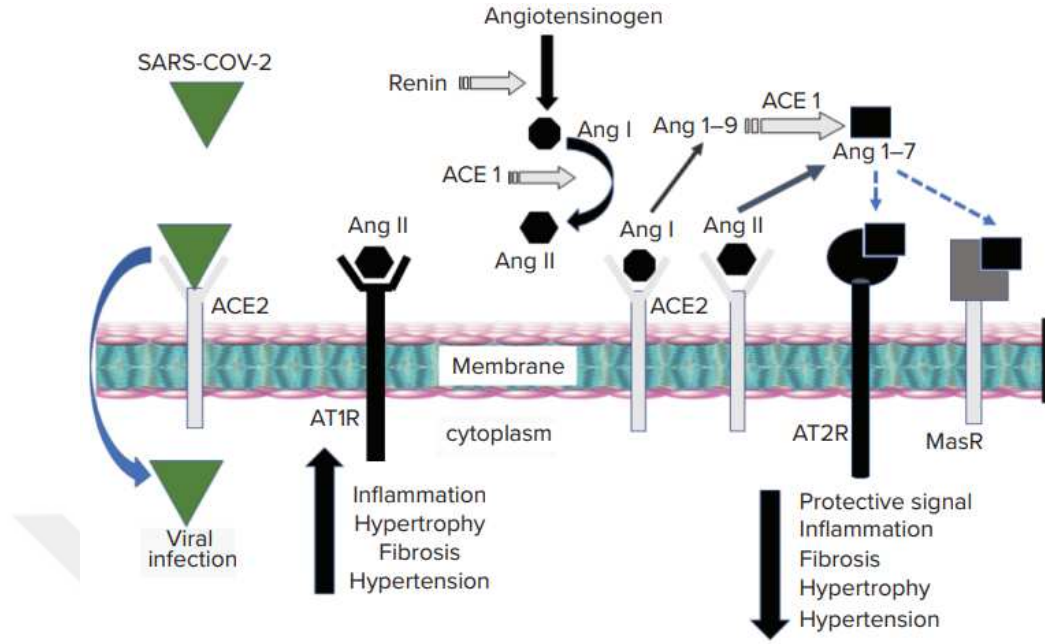
Akut hipoksemik solunum yetmezliği, COVID-19 hastalarında prognozu belirleyen en önemli ve yaygın klinik durumlardan biridir (100). Oksijen satürasyonu %90 veya üzerinde (kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda %88 veya üzeri) tutulmalı ya da PaO₂'nin 55 mmHg'nin üzerinde olması sağlanmalıdır ve bu amaçla hastalara bir nazal kanül, Venturi maskesi veya [High-Flow Nasal Cannula; Yüksek Akımlı Nazal Kanül (HFNC)] yolu ile oksijen uygulaması yapılabilmektedir. Entübasyon ihtiyacını azaltmak oksijen tedavisinin odaklandığı önemli bir noktadır; ancak oksijen ihtiyacında artış gelişmesi, gaz değişiminde ilerleyici bir bozulma oluşması durumunda noninvaziv ventilasyon veya invaziv ventilasyon endikasyonu değerlendirilmelidir (101).

Aşılama, bağışıklık sistemini tetikleyerek SARS-CoV-2'ye karşı nötralize edici antikorların üretilmesini sağlamaktadır. Aralık 2020'de sırasıyla mRNA bazlı BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) aşısına ve mRNA-1273 (Moderna) aşısına FDA tarafından acil kullanım izni verilmiştir. Bunların dışında protein bazlı ve inaktive aşılar dahil olmak üzere farklı aşılar da yerli olarak Çin'de (CoronaVac), Hindistan'da (Covaxin), Rusya'da (Sputnik V) geliştirilmiş ve dünyada pek çok ülkede onaylanmış veya acil kullanım izni verilmiştir (34). Ülkemizde geliştirilen inaktive aşı ise TURKOVAC olarak isimlendirilmiş ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yetkilendirilmiştir (102).

2.4. RAS ve COVID-19 ile İlişkisi

Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS), glikoz metabolizmasında, kan basıncı düzenlenmesinde, elektrolit dengesinin düzenlenmesinde ve sıvı homeostazında önemli bir rol oynar (10). Kan basıncındaki azalmaya ya da distal kıvrımlı tübüllerde azalmış sodyum yüküne cevap olarak jukstaglomerüler böbrek hücrelerinden renin salgılanır (103). Böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salgılanan renin, karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojeni anjiyotensin-1 (Ang-1)'e dönüştürür. ACE, Ang-1'i anjiyotensin-2 (Ang-2)'ye

dönüştürür ve Ang-2, etkilerini anjiyotensin 2 tip 1 reseptör (AT1R) ve anjiyotensin 2 tip 2 reseptör (AT2R) üzerinden gerçekleştirir (4). Ang-2, oktapeptid yapıda güçlü bir vazokonstriktör olup AT1R'ye bağlanarak inflamasyonu, aterogenezi, kardiyak yeniden şekillenme ve fibrozisi, insülin direncini ve trombozu uyarır. Ayrıca güçlü bir vazodilatör olan bradikinini parçalayarak vazokonstriktör etkisini güçlendirir. Bunlarla birlikte Ang-2/AT1R etkileşmesi adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını direkt olarak uyarır (104,105). Aldosteron, mineralokortikoid reseptörleri üzerinden hem inflamatuvar etkiler gösterir hem de böbrek tübüllerinde sodyum retansiyonuna sebep olur (106). Ang-2, AT2R üzerinden ise karşıt etkiler olan vazodilatasyon, antiinflamatuvar cevap, antiproliferatif ve antifibrotik etkilerini gerçekleştirir (4). Ancak AT1-reseptörleri vücutta yaygın bir dağılım gösterirken AT2-reseptörleri daha lokaldir. Akciğerlerde AT1-reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerinde makrofajlarda ve fibroblastlarda bulunurken AT2-reseptörleri epitelde bulunmaktadır ve akciğer hastalıklarında AT1-reseptörlerinin oranının arttığı raporlanmıştır (106). ACE-2, karşıt düzenleyici olarak anahtar rol alır ve Ang-2'yi Ang-(1-7)'ye indirger (4). Ang-(1-7) ise Mas reseptörüne bağlanarak vazodilatasyona ve hücre proliferasyonunun inhibisyonuna sebep olan sinyal yollarını aktive eder; aynı zamanda da güçlü anti-inflamatuvar, antifibrotik, antioksidan etkilere sahiptir (12). Normal fizyolojik koşullarda ACE/Ang-2/ATR1R aksı, ACE/Ang-2/AT2R aksı ve ACE-2/Ang-(1-7)/Mas reseptör aksı, karşıt düzenleyici sistemlerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için dinamik bir denge halindedir (4).



Şekil 2.4. Renin Anjiyotensin Sistemi- Coto ve ark. (107)'ndan alınmıştır.

SARS-CoV-2 genomik olarak %85'e kadar olan bir benzerlik gösterdiği SARS-CoV gibi hücreye giriş için konak reseptörü olarak ACE-2'yi kullanır. Ancak ACE-2'nin SARS-CoV-2'ye olan afinitesi SARS-CoV'a oranla ciddi derecede daha yüksektir (108). SARS-CoV-2'nin yarattığı hastalık tablosunda anahtar belirleyici ACE-2 ekspresyonu ve dağılımıdır (4). ACE-2 reseptörleri solunum sistemi epitel hücrelerinde (trakeal ve bronşiyal epitel hücreleri, alveol epitel hücreleri, tip 2 pnömositler), kardiyovasküler sistem hücrelerinde (koroner arterlerin endoteliumu, miyositler, epikardiyal adiposit hücreleri, damar endotel ve düz kas hücreleri), gastrointestinal sistemde (özofagus, ince bağırsak, kolon, rektum, gastrointestinal epitel hücreleri), ürogenital sistem hücrelerinde (böbrek, mesane, testis, seminal vezikül), karaciğer, safra kesesi ve sinir sisteminde bulunur (66). Daha önce SARS-CoV enfeksiyonunun ve SARS-CoV Spike proteininin ACE-2 ekspresyonunu azalttığı ve SARS-CoV Spike proteininin akut akciğer hasarını kötüleştirdiği deneysel olarak gösterilmiştir (109). SARS-CoV'a benzer şekilde SARS-CoV-2 de ACE-2 ekspresyonunu azaltır. Bu durum ACE-2 tarafından katalizlenen reaksiyonların da dengesini değiştirir, sonuçta ACE-2

substratları birikirken oluşan ürünler azalır ve böylece hastalığın etkileri şiddetlenebilir (110). SARS-CoV-2/ACE-2 kompleksi sonucu hücre yüzeyinde, ACE-2 parçalanmasını ve hücre yüzeyinde azalmasını sağlayan bir proteaz olan [Disintegrator and metalloproteinase 17; Parçalayıcı ve Metalloproteinaz 17 (ADAM 17)] ekspresyonu uyarılır ve ACE-2 azalmasıyla Ang-2 aktivitesi artar (49). ACE-2 ekspresyonunun ve fonksiyonunun azalması sonucu RAS'ta dengesizlik oluşması ve Ang-2'nin artışı akciğerlerde, esas olarak alveolar duvar kalınlaşması, kanama, ödem ve inflamasyon olmak üzere çeşitli akut hasar modellerine sebep olur (111). Sürfaktan üreten ve aynı zamanda tip 1 pnömositlerin öncüsü olarak görev yapan tip 2 pnömositlerde ACE-2 yüksek oranda eksprese edilir. Tip 2 pnömositlerde virüs/ACE-2 birleşmesiyle bu hücreler tükenmeye başlar ve sürfaktan üretimi ve salınımı azalır, hasarlı akciğer dokusunu tamir etme ve yenileme yeteneği azalır, böylece şiddetli hastalık tablosuyla seyreden COVID-19'daki akciğer hasarı alevlenir (112). Ang-2'nin bağlandığı AT1R, inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu ile ilişkili olan [Signal Transducer and Activator of Transcription 3; Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3 (STAT-3)]'ü aktive eder. Ayrıca Ang-2/AT1R birleşmesi makrofajları da inflamatuvar sitokin salınımı için uyarır. Böylece COVID-19 patogeneğinde çok önemli bir yeri olup hastalık şiddetiyle yakın ilişkili olan sitokin fırtınası tablosuna katkıda bulunulur. Ang-2 düzeylerinin artması ve Ang-2/AT1R birleşmesi, inflamatuvar yolaklar dışında profibrotik süreçleri, prokoagülan durumu, mitokondriyal oksidatif hasarı, reaktif oksijen türlerinin üretimini de tetikleyerek hedef organ hasarı, çoklu organ yetmezliği ve ölüm riskinin artmasına sebep olur (111,113).

Gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler yaş, erkek cinsiyet ve hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi bazı komorbiditeleri COVID-19'da hastalık şiddetindeki artış için risk faktörü olarak belirlemiştir. Tüm bu durumların RAS dengesizliği ve ACE-2 eksikliği ile ilişkili olması dikkat çekicidir (111).

2.5. Çalışmada Kullanılan Skorlama Sistemleri

2.5.1. Ulusal Erken Uyarı Skoru

[The National Early Warning Score; Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS)], hastaların kötüleşme riskini belirlemek ve takip etmek amacıyla geliştirilen, buna göre de erken stabilizasyonun sağlanmasına ve yoğun bakıma yatışı öngörebilmeye yardımcı olan, hayati bulguları içeren fizyolojik parametrelere dayanan bir skorlama sistemidir (114). Bu skorlama sistemi, 2012 yılında Kraliyet Hekimler Koleji tarafından geliştirilmiştir ve şimdiye kadar COVID-19 dışı pek çok hastalıkta ölümü ve yoğun bakıma yatışı öngörmede güçlü bir gösterge olarak sıklıkla kullanılmıştır (114,115). Şiddetli ve kritik hastalık tablosundaki COVID-19 hastalarını taramak için de potansiyel bir araçtır (116). NEWS hesaplanması için altı fizyolojik parametrenin ölçülmesi gerekmektedir. Bunlar ateş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, bilinç düzeyidir ve hangi sonucun hangi puanı aldığı Tablo 2.1’de özetlenmiştir (117).

Tetikleyici skorlar 5, 7 ve tek bir parametreden alınan 3’tür. Eğer hasta 5 ya da 6 puan alırsa ya da toplam puanı 5’ten küçük ancak tek bir parametreden aldığı 3 puanı varsa bu hastalar saatlik gözlem altına alınmalıdır. 7 ya da üzeri puan alırsa bu durum kritik bakım hizmeti için tetikleyicidir (118).

Tablo 2.1. Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS)

Fizyolojik Parametreler	3	2	1	0	1	2	3
Solunum sayısı (/dk)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Oksijen satürasyonu (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
Oksijen desteği ihtiyacı		Var		Yok			
Ateş (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
Sistolik kan basıncı (mmHG)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Kalp hızı (/dk)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç düzeyi				A			V, P, U

A: Alert (Uyanık), V: Verbal (Yalnızca sözlü uyarana yanıt var), P: Pain (Yalnızca ağrılı uyarana yanıt var), U: Unresponsive (Yanıtsız)

2.5.2. Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

[Sequential Organ Failure Assessment; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA)] skoru ve [quick Sequential Organ Failure Assessment; hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (qSOFA)] skoru, hem acil servis doktorlarına hem de yoğun bakım doktorlarına prognozu ve ölümü öngörmeye yardımcı olabilmektedir. SOFA, çoklu organ yetmezliğini çeşitli parametreler ile tanımlamaktadır ve bunlar; PaO₂/FiO₂ oranı, ortalama arteriyel basınç, Glasgow Koma Skalası (GKS), kreatinin ya da idrar hacmi, bilirubin ve trombositlerdir (119). Bu skora sisteminin karmaşıklığı, hesaplanması için gerekli bütün verilerin elde edilememesi ihtimali, diğer yöntemlere göre hastalığın ciddiyetinin tanımlanmasında geç kalınabileceği sebepleriyle klinik uygulamada pratik olmayacağı düşünülmüş olup 2016 yılında daha basit ve pratik olan qSOFA skora sistemi tanımlanmıştır (120). Buna göre qSOFA, her biri için 1 puan alınan üç kriter kullanılmaktadır. Bunlar, sistolik kan basıncının 100 mmHg veya altında olması, solunum sayısının dakikada 22 veya daha fazla olması ve

GKS'nin 15'in altında olmasıdır. 2 veya üzeri bir puan alınması, uzun dönem hastane yatışı riskinde, yoğun bakım yatışı riskinde veya ölüm riskinde artışı öngörmeyi sağlamaktadır (121).

Hem acil servislerde hem de servislerde qSOFA, pnömonide prognozu öngörmeye iyi bir performans sergilemiştir (122).

2.5.3. BT Şiddet Skoru

Akciğer görüntülemesi COVID-19 hastalığının tanısında, tıbbi müdahale önceliklerinin belirlenmesinde ve şiddetinin sınıflandırılmasında önemli bir rol oynar (123).

[CT Severity Score; BT Şiddet Skoru (CT-SS)] ilk başta, ince kesit akciğer BT görüntülemelerine dayanarak ARDS'de akciğer tutulumunun ciddiyetini değerlendirmede kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. COVID-19 hastalarında da mortaliteyi değerlendirmede onaylanmış bir skorlama sistemidir (124). Pek çok çalışmada toraks BT görüntüleri görsel olarak ya da bir yazılım kullanılarak değerlendirilmiş ve niceliksel olarak akciğer tutulumu araştırılmıştır (125). Çalışmalarda değerlendirmeler yapılırken, akciğerlerin bölümlere ayrılması ve puanlama açısından farklı yöntemler kullanılmıştır (126-128).

Çalışmamızda daha önce Pan ve arkadaşları tarafından kullanılmış olan yöntem kullanılmış ve buna göre 5 akciğer lobu görsel olarak incelenmiş olup her biri 0'dan 5'e kadar puanlanmıştır. Hiç tutulum olmaması 0 puan, %5'ten daha az bir tutulum olması 1 puan, %5-%25 tutulum olması 2 puan, %26-%49 tutulum olması 3 puan, %50-%75 tutulum olması 4 puan, ve %75'ten daha fazla tutulum olması 5 puan olarak değerlendirilmiştir (128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, prospektif, randomize kontrollü ve tek merkezli olarak planlanmıştır ve ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi acil tıp ana bilim dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Türkiye Cumhuriyeti (T. C.) Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırmalar Platformu'ndan 14.03.2021 tarihinde "2021-03-12T14_06_50" adlı form ile izin alınmıştır. Ayrıca, ÇOMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2011-KAEK-27/2021-E.2100041801 numaralı projemiz için, 06.05.2021 tarihinde 2020-05 numaralı karar ile etik kurul başvuru onayı alınmıştır. Çalışmamız, ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu tarafından TTU-2021-3685 proje kodu ile desteklenmiştir.

3.1. Örneklem Seçimi

Çalışmaya 30.03.2021 ile 24.01.2022 tarihleri arasında ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran 18 yaş ve üzeri hastalardan seçilen, COVID-19 PCR sonucu pozitif olup toraks BT ile pnömoni bulgusu olduğu görülen 66 hasta grubu (Grup 1), COVID-19 PCR sonucu pozitif olup toraks BT ile pnömoni bulgusu olmadığı görülen 50 hasta grubu (Grup 2), ve COVID-19 şüphesi bulunmayan, sağlıklı gönüllülerden oluşan 51 kontrol grubu dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Hasta grubu için:

- Acil servise başvuran 18 yaş ve üzerinde olan,
- COVID-19 PCR testi yapılmış ve pozitif olarak sonuçlanmış olan,
- Toraks BT görüntülemesi yapılmış olan,
- Çalışmaya katılmayı kabul edip aydınlatılmış onam formu imzalayan hastalar dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için:

- 18 yaş ve üzerinde olan,
- COVID-19 semptomlarından herhangi birini bulundurmayan
- Çalışmaya katılmayı kabul edip aydınlatılmış onam formu imzalayan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Hasta ve kontrol grupları için:

- Gebe olan
- Diyabet tanısı olan
- Hipertansiyon tanısı olan
- Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan
- Şiddetli immun yetmezlik durumu olan
- Antihipertansif ilaç kullanımı olan
- İmmunsupresif ilaç kullanımı olan
- RAS'ı etkileyebilme potansiyeli olan herhangi başka bir kronik hastalık tanısı ya da ilaç kullanımı olan
- RAS'ı etkileyebilme potansiyeli olan elektrolit bozukluğu bulunan
- Çalışma verilerinde eksiklik bulunanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu için ayrıca:

- COVID-19 dışı aktif enfeksiyon tablosu içinde bulunan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Değerlendirilen Parametreler

Çalışmaya dahil edilen hasta grubuna ait veriler daha önceden hazırlanmış olan çalışma formuna işlendi. Buna göre hastaların, demografik verileri (yaş ve cinsiyet), başvuru şikayetleri (ateş, öksürük, nefes darlığı, bulantı-kusma, baş ağrısı, tat-koku kaybı, ishal, boğaz ağrısı, kırgınlık, miyalji, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, oral alım bozukluğu, hemoptizi, çarpıntı), triyajdaki vital parametreleri [ateş, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), nabız, solunum sayısı, oda havası periferik oksijen saturasyon yüzdesi (SpO₂) ve GKS], hastane bilgi yönetim sisteminden (Mia-Med) elde edilen laboratuvar parametreleri (WBC, hemoglobin, hematokrit, platelet, nötrofil, lenfosit, glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin, sodyum, potasyum, aPTT, PT, INR, d-dimer) ve yine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden toraks BT görüntüleri değerlendirilip radyolojik skorlama (CT-SS) değerleri hesaplanıp kaydedildi. Ayrıca hastalık şiddet skorlama değerleri (NEWS ve qSOFA) hesaplanıp çalışma formuna işlendi. Hastaların acil servis sonlanımları (taburculuk, servise yatış, yoğun bakıma yatış, ölüm), hastaneye yatan hastalar için hastane sonlanımları (taburculuk, ölüm) ve ölüm bildirim sistemi (ÖBS) üzerinden mortalite durumları tespit edilip mortalite tarihleri not edildi. Hastaların renin ve ACE-2 düzeyleri de bu formlara kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun ise demografik verileri (yaş ve cinsiyet), vital parametreleri (ateş, SKB, DKB, nabız, solunum sayısı, SpO₂ ve GKS), rutin hemogram (WBC, hemoglobin, hematokrit, platelet, nötrofil, lenfosit) ve biyokimya parametreleri (glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, sodyum, potasyum), renin ve ACE-2 düzeyleri kaydedildi.

3.5. Serum Renin ve ACE-2 Düzeylerinin Tespiti

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarından 10 ml venöz kan örneği biyokimya tüpüne alınmış, 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ve plazma ayrılmıştır. Elde edilen serum örneği, eppendorf tüpü içerisinde, -80 derece dolapta, serum renin ve ACE-2 düzeyi analizlerinin yapılacağı güne kadar saklanmıştır.

Serum ACE-2 düzeyi, Human Angiotensin converting enzyme 2 ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, Çin) (Katalog Numarası: E3169Hu) kullanılarak, kit prosedürüne uygun şekilde çalışılarak ölçülmüştür. İnsan ACE-2 antikoru ile önceden kaplanmış olan plakada bulunan kuyucuklara numune eklenmiş ve numunede bulunan ACE-2'nin bu antikorlara bağlanması sağlanmıştır. Daha sonra biyotinlenmiş insan ACE-2 antikoru eklenmiş ve numunedeki ACE-2'ye bağlanmıştır. Sonra Streptavidin-HRP eklenmiş ve biyotinlenmiş ACE-2 antikoruna bağlanmıştır. 37°C'de 60 dakika inkübasyon sonrası bağlanmamış Streptavidin-HRP (Streptavidin-Horseradish Peroxidase) yıkama ile uzaklaştırılmıştır. Substrat solüsyonu eklenmesi ve 37°C'de 10 dakika inkübasyon sonrası, insan ACE-2 miktarıyla orantılı olarak renk gelişmiş olup reaksiyon, asidik durdurma solüsyonu ile sonlandırılmıştır. Absorbans 450 nm'de ölçülmüştür. Ölçülebilir aralık: 0.05-20ng/ml ve duyarlılık: 0.021ng/ml'dir.

Serum renin düzeyi, Human Renin ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, Çin) (Katalog Numarası: E1016Hu) kullanılarak, üreticinin talimatlarına uyularak ölçülmüştür. Temel olarak ACE-2 kiti ile benzer basamaklar, insan renin antikoru ile kaplanmış olan plaka kullanılarak renin için gerçekleştirilmiştir. Absorbans 450 nm'de ölçülmüştür. Ölçülebilir aralık: 3-900ng/L ve duyarlılık: 1.63ng/L'dir.

3.6. COVID-19 RT-PCR Çalışması

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundan numuneler acil serviste, üst solunum yollarından (burun ve boğaz) sürüntü yolu ile alınmıştır. Bu numuneler, ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanan tanı kitleri ile çalışılmış ve örneklerde SARS-CoV-2 RNA tespiti sağlanmıştır. Çalışma süresi boyunca SARS-CoV-2 RNA tespiti için iki farklı kit kullanılmıştır. Biospeedy SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ve Diagnovital HS SARS-CoV-2 Real-Time PCR (RTA Labs, Kocaeli, Türkiye) kitleri, üreticinin protokollerine uygun olarak kullanılarak PCR testleri yapılmıştır.

Tüm PCR analizleri Biorad CFX-96 Touch Real-Time PCR algılama sistemi (California, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler için normallik testi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İkili grup karşılaştırılmalarında sayısal veriler için Student-T testi, üçlü grup karşılaştırılmalarında varyans analizi testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-kare testi kullanıldı. [Receiver Operating Characteristics; Alıcı İşlem Karakteristikleri (ROC)] analizi, yoğun bakıma yatma, mortalite ve pnömoni tanımlayabilecek renin, ACE-2 ve diğer COVID-19 ile ilişkili parametreler için en iyi kesme değerlerini belirlemede kullanıldı. Korelasyon analizi, Spearman's korelasyon testi ile yapıldı. Bağımsız klinik parametrelerin Odds oranları pnömoni, yoğun bakıma yatış ve ölümü öngörmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile hesaplandı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri <0,25 olan parametreler üzerinde adım adım değişken seçimi gerçekleştirilerek çok değişkenli lojistik regresyon analizi oluşturuldu. Yoğun bakım ve ölümü tahmin etmek için çoklu lojistik regresyon kullanılarak renin ve ACE-2 ayarlı ROC eğrisi analizi yapıldı. R paket pROC, ROC analizini gerçekleştirmek, eğri altında kalan alanlar arasındaki farkların hesaplanması ve ROC eğrilerinin boot-strap metodu ile gerçekleştirilmesi için kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler, [Statistical Package for Social Sciences; Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS)] Windows sürüm 19.0 (İBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve R yazılımı sürüm 3.6.2 kullanılarak yapıldı. Bütün p değerleri için <0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toraks BT'de pnömoni bulgusu olup COVID-19 PCR testi pozitif 66 hasta (Grup 1), toraks BT'de pnömoni bulgusu olmayıp COVID-19 PCR testi pozitif 50 hasta (Grup 2), ve acil servise başvurup COVID-19 şüphesi olmayan 51 hasta (Kontrol grubu) dahil edilmiştir. COVID-19 hastalarının yaş ortalaması 45.1 ± 12.6 , COVID-19 şüphesi olmayan hastaların yaş ortalaması 42.6 ± 11.8 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,234$). Hasta grubunda 56 (%48.3) kadın, 60 (%51.7) erkek var iken kontrol grubunda 22 (%43.1) kadın, 29 (%56.9) erkek saptandı ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasında benzer dağılım görüldü ($p=0,540$). (Tablo 4.1)

Çalışma popülasyonu Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubu olarak kıyaslandığında Grup 1 hastalarının yaş ortalaması 48.12 ± 1.59 olarak Grup 2 ve kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,009$). Cinsiyet açısından bakıldığında Grup 1'de erkek oranı, Grup 2'de kadın oranı fazla iken kontrol grubunda yaklaşık eşit dağılım olduğu görüldü ($p=0,025$). Hasta grubunun başvuru şikayetleri kıyaslandığında ateş, öksürük, nefes darlığı ve diğer şikayetlerin Grup 1'de daha fazla görüldüğü, boğaz ağrısının ise Grup 2'de daha fazla görüldüğü saptandı. Triyajdaki vital parametreler açısından karşılaştırıldığında Grup 1'de ateş, solunum sayısı yüksek ölçülürken oda havası oksijen satürasyon yüzdesi Grup 1'de daha düşük seviyelerde ölçüldü. Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında lenfosit miktarı Grup 1'de düşük seviyelerde iken ALT, AST, LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin ve d-dimer seviyelerinin Grup 1'de yüksek ölçüldüğü tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalık şiddet skorları NEWS ve qSOFA Grup 1 hastalarında anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,001$). (Tablo 4.1)

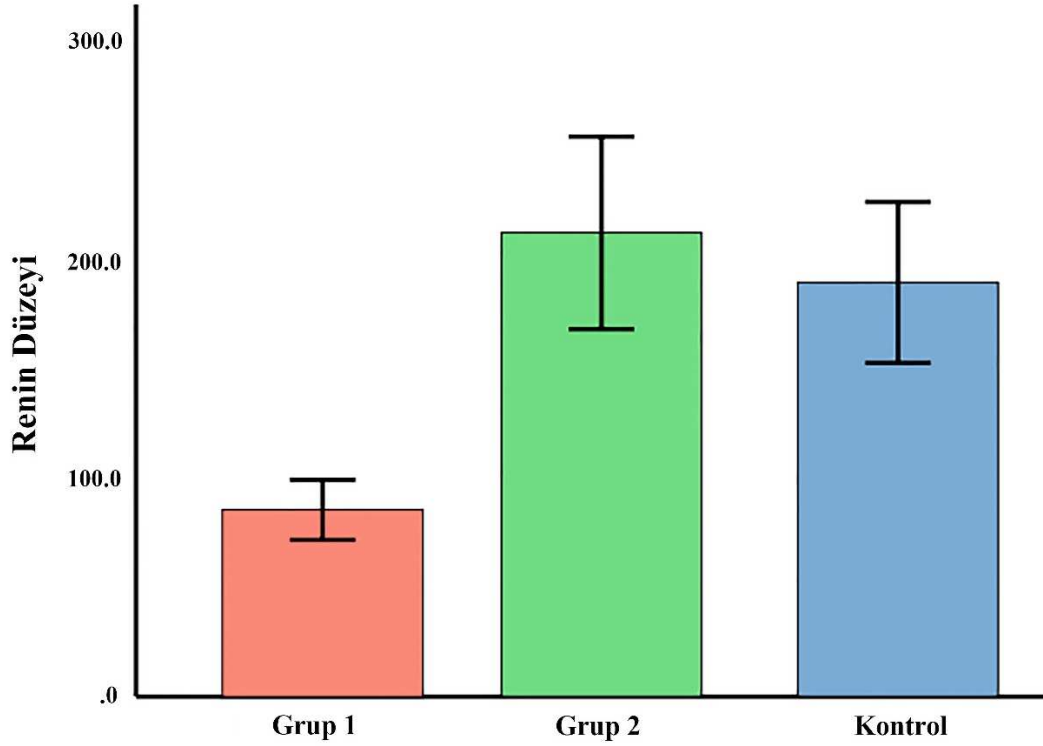
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Grup 1 n=66(%100)	Grup 2 n=50 (%100)	Kontrol n=51(%100)	p
Yaş	48,12±1,59	41,1±1,56	42,6±1,66	0,009 ^{a,b}
Cinsiyet				
Kadın	27 (36,5)	31 (60,8)	22 (43,1)	0,025
Erkek	47 (63,5)	20 (39,2)	29 (56,9)	
Başvuru Şikayetleri				
Ateş	31 (47,0)	11 (22,0)	-	0,005
Öksürük	51 (77,3)	27 (54,0)	-	0,007
Nefes darlığı	31 (47,0)	6 (12,0)	-	<0,001
Tat-koku kaybı	14 (21,2)	10 (20,0)	-	0,531
Boğaz ağrısı	7 (10,6)	14 (28,0)	-	0,016
Kırgınlık	21 (31,8)	24 (48,0)	-	0,077
Miyalji	27 (40,9)	23 (46,0)	-	0,583
Diğer	28 (42,4)	7 (14,0)	-	0,001
Triyajdaki vital parametreleri				
Ateş (°C)	36,8±0,75	36,5±0,43	36,6±0,3	0,005 ^a
SKB (mmHg)	125,7±13,1	124,2±10,9	127,6±10,7	0,648
DKB (mmHg)	78,1±9,5	75,7±7,8	82,3±8,9	0,063
Nabız (atım/dk)	88,3±12,7	85,1±9,3	81,5±8,3	0,141
Solunum sayısı (/dk)	18,1±3,9	15,8±1,4	15,5±0,5	<0,001 ^{a,b}
GKS	15,0±0,0	15,0±0,0	15,0±0,0	
Oda havası SpO ₂ (%)	93,0±7,5	98,6±1,2	-	<0,001
Laboratuvar Parametreleri				
WBC (x10 ³ /µl)	6,7±2,7	6,1±1,7	7,9±2,3	0,084
HGB (g/dl)	13,7±1,52	13,4±1,81	13,6±1,1	0,632
HCT (%)	40,7±4,1	41,2±5,0	41,2±3,0	0,664
PLT (x10 ³ /µl)	206,6±80,4	226,6±57,2	215,4±70,5	0,149
LYM (x10 ³ /µl)	1,3±0,6	1,8±0,6	2,4±0,9	<0,001 ^{a,b,c}
Üre (mg/dl)	27,9±10,3	24,4±6,9	24,8±4,7	0,045 ^{a,b}
Kreatinin (mg/dl)	0,9±0,2	0,8±0,2	0,8±0,1	0,274
ALT (U/L)	36,6±33,9	18,8±11,9	7,9±2,3	<0,001 ^{a,b}
AST (U/L)	44,8±39,9	17,8±8,1	5,5±1,5	<0,001 ^{a,b}
LDH (U/L)	437,6±286,9	188,9±42,4	-	<0,001
Sedimentasyon (mm/s)	30,8±20,2	14,3±10,5	-	<0,001
CRP (mg/dl)	6,6±6,9	1,0±1,7	-	<0,001
Ferritin (ng/ml)	555,8±568,2	106,7±106,5	-	<0,001
D-dimer (µg FEU/ml)	0,9±1,5	0,3±0,3	-	0,003
Hastalık Şiddet Skorları				
NEWS	3,0±3,1	0,4±0,9	-	<0,001
qSOFA	0,2±0,4	0,0±0,0	-	0,001
Renin Düzeyi (ng/L)	85,04±6,8	211,6±21,9	188,9±18,3	<0,001 ^{a,b}
ACE-2 Düzeyi (ng/ml)	2,63±0,12	6,4±0,7	9,3±1,01	<0,001 ^{a,b,c}

Varyans analizi sonrası yapılan Bonferroni düzeltmesine göre;

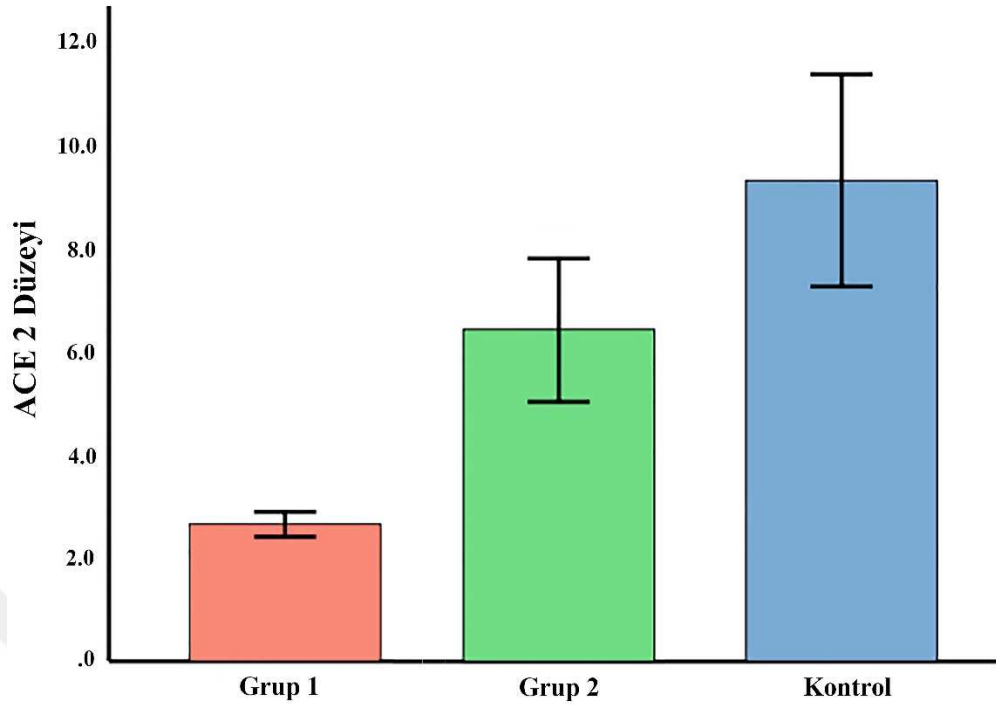
^a: Grup 1 vs Grup 2, ^b: Grup 1 vs Kontrol, ^c: Grup 2 vs Kontrol

Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun renin düzeyleri sırasıyla $85,04 \pm 6,8$; $211,6 \pm 21,9$; $188,9 \pm 18,3$ olarak ölçülmüş (Şekil 4.1) ve Grup 1 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır. Grup 2 ve kontrol grubunun renin düzeyleri birbirine benzer olarak bulunmuştur. (Bonferroni düzeltmesi $p > 0,05$).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının serum renin düzeylerinin karşılaştırılması.

ACE-2 düzeyleri açısından kıyaslandığında ise Grup 1'in ACE-2 düzeyi $2,63 \pm 0,12$ olarak ölçülmüş olup Grup 2'nin ACE-2 düzeyi $6,4 \pm 0,7$; kontrol grubunun ise $9,3 \pm 1,01$ olarak ölçülmüş (Şekil 4.2) ve istatistiksel analizde Grup 1'nin ACE-2 düzeyi diğer iki gruptan daha düşük saptanmıştır (her ikisi için de $p < 0,05$). Grup 2'nin de kontrol grubuna göre ACE-2 düzeyleri düşük olarak saptanmıştır ($p < 0,05$). Çalışma popülasyonunun diğer demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.2. Çalışma gruplarının serum ACE-2 düzeylerinin karşılaştırılması.

Hasta grubunda 8 (%6,8) hastanın yoğun bakıma yattığı tespit edilmiştir. Yoğun bakıma yatışı olan hastalarla yoğun bakıma yatışı olmayan hastaların karşılaştırılmasında, yatan grupta yaş ortalaması 54 ± 16.8 iken yatmayan grupta 44.4 ± 12.1 olarak bulunmuştur ($p=0,038$). Cinsiyet açısından bakıldığında yoğun bakıma yatan grup ile yatmayan grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,172$). Başvuru şikayetleri göz önüne alındığında nefes darlığı şikayeti, yoğun bakıma yatan hastaların büyük bir oranında (%87,5) gözlemlenmişken yoğun bakıma yatmayan hastalarda %27,8 oranında görülmüştür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Triyajdaki vital parametreler ölçüldüğünde yoğun bakıma yatan hasta grubunda solunum sayısı 23.1 ± 6.7 iken yatmayan grupta 16.6 ± 2.4 olarak bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Oda havası oksijen saturasyonu açısından karşılaştırıldığında yoğun bakıma yatan grupta yatmayan gruba göre anlamlı derecede düşüklük saptanmıştır ($p<0,001$). Laboratuvar parametrelerinden WBC, üre, kreatinin, ALT, AST, LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin ve d-dimer, yoğun bakıma yatan grupta istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek ölçülmüş olup lenfosit düzeyi ise bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Hasta grubunun yoğun bakıma yatış açısından karşılaştırılması.

n=116	Yoğun Bakıma Yatış		p
	Var (n=8)	Yok (n=108)	
Yaş	54±16,8	44,4±12,1	0,038
Cinsiyet			
Kadın	2 (25,0)	54 (50,0)	0,172
Erkek	6 (75,0)	54 (50,0)	
Başvuru Şikayetleri			
Ateş	4 (50,0)	38 (35,2)	0,400
Öksürük	6 (75,0)	72 (66,7)	0,628
Nefes darlığı	7 (87,5)	30 (27,8)	<0,001
Diğer	3 (37,5)	32 (29,6)	0,640
Triyajdaki vital parametreleri			
Ateş (°C)	37,0±0,8	36,6±0,6	0,111
SKB (mmHg)	130,6±11,4	124,6±12,2	0,181
DKB (mmHg)	79,1±12,1	76,9±8,6	0,497
Nabız (atım/dk)	92,0±15,2	86,6±11,1	0,199
Solunum sayısı (/dk)	23,1±6,7	16,6±2,4	<0,001
Oda havası SpO ₂ (%)	82,0±10,1	96,4±4,7	<0,001
Laboratuvar Parametreleri			
WBC (x10 ³ /µl)	8,5±2,9	6,3±2,2	0,009
HGB (g/dl)	13,5±1,3	13,5±1,7	0,959
HCT (%)	40,3±3,5	41,0±4,6	0,664
PLT (x10 ³ /µl)	223,1±63,4	214,6±72,5	0,748
NEU (x10 ³ /µl)	7,1±3,2	4,7±5,9	0,254
LYM (x10 ³ /µl)	0,9±0,6	1,6±0,6	0,006
Üre (mg/dl)	37,1±16,3	25,6±7,9	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,9±0,3	0,8±0,2	0,038
ALT (U/L)	52,1±67,8	27,2±22,5	0,015
AST (U/L)	82,4±87,8	29,5±22,0	<0,001
LDH (U/L)	861,6±503,1	291,1±167,5	<0,001
Sedimentasyon (mm/s)	39,6±25,8	22,5±17,5	0,011
CRP (mg/dl)	13,5±6,8	3,5±5,4	<0,001
Ferritin (ng/ml)	1073,4±837,8	309,6±410,4	<0,001
D-dimer (µg FEU/ml)	1,9±2,8	0,5±1,0	0,001
Hastalık Şiddet Skorları			
NEWS	6,6±3,2	1,6±2,3	<0,001
qSOFA	0,6±0,5	0,1±0,2	<0,001
Radyolojik Skorum			
CT-SS	19,6±4,5	4,2±5,3	<0,001
Renin Düzeyi (ng/L)	87,8±23,1	143,4±129,7	<0,001
ACE-2 Düzeyi (ng/ml)	2,8±1,7	4,0±3,9	0,010

Hastalık şiddet skorları olan NEWS ve qSOFA değerleri, yoğun bakıma yatan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Radyolojik skorlama sistemi olan CT-SS değerleri, yoğun bakıma yatan grupta 19.6 ± 4.5 ; yatmayan grupta ise 4.2 ± 5.3 olarak hesaplanmış ve yoğun bakıma yatan grupta CT-SS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Renin düzeyi, yoğun bakıma yatan grupta 87.8 ± 23.1 ; yatmayan grupta 143.4 ± 129 olarak saptanmış ve yoğun bakıma yatan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). ACE-2 düzeylerinin kıyaslanmasında da benzer şekilde, yoğun bakıma yatan grupta düşük seviyelerde seyrettiği tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p = 0,011$) (Tablo 4.2).

Hasta grubunda 6 kişi (%5.1) COVID-19 nedeniyle ölmüştür. Ölen grubun yaş ortalaması hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,002$). Ölen gruptaki erkek oranı kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,027$). Nefes darlığı şikayetiyle başvuru oranı ölen grupta yaşayanlara göre daha yüksek bulunmuştur [(%83.3 vs %29.1) ($p = 0,006$)]. Triyaj parametreleri açısından bakıldığında ölen grupta solunum sayısı ortalama değeri, yaşayan gruba kıyasla daha yüksek iken oda havası oksijen satürasyon yüzdesi, ölen grupta yaşayan gruba göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandığında ölen grupta WBC, üre, kreatinin, LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin ve d-dimer ölçümleri, yaşayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Lenfosit düzeyleri ise ölen grupta yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hastalık şiddet skorları olan NEWS, qSOFA ve radyolojik skorlama sistemi olan CT-SS sonuçları, ölen grupta yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Renin düzeyi, ölen grupta 86.3 ± 19.2 iken yaşayanlarda 142.5 ± 128.7 olarak ölçülmüş olup aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ACE-2 düzeyi açısından, ölen ve yaşayan grup ölçümlerinin ortalaması kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,450$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta grubunun mortalite açısından karşılaştırılması.

n=116	Mortalite		p
	Var (n=6)	Yok (n=110)	
Yaş	60,5±12,97	44,3±12,1	0,002
Cinsiyet			
Kadın	1 (16,7)	55 (50)	0,027
Erkek	5 (83,3)	55 (50)	
Başvuru Şikayetleri			
Ateş	3 (50,0)	39 (35,5)	0,470
Öksürük	4 (66,7)	74 (67,3)	0,935
Nefes darlığı	5 (83,3)	32 (29,1)	0,006
Diğer	1 (16,7)	34 (30,9)	0,459
Triyajdaki vital parametreleri			
Ateş (°C)	37,1±0,9	36,7±0,6	0,108
SKB (mmHg)	130,5±13,4	124,7±12,1	0,262
DKB (mmHg)	81,3±13,0	76,8±8,6	0,227
Nabız (atım/dk)	91,8±17,3	86,7±11,1	0,287
Solunum sayısı (/dk)	23,7±6,7	16,7±2,6	<0,001
Oda havası SpO ₂ (%)	82,2±11,2	96,2±5,1	<0,001
Laboratuvar Parametreleri			
WBC (x10 ³ /µl)	9,2±3,1	6,3±2,2	0,003
HGB (g/dl)	13,6±1,0	13,6±1,7	0,919
HCT (%)	40,3±2,8	41,0±4,6	0,716
PLT (x10 ³ /µl)	231,33±72,48	214,3±71,9	0,574
NEU (x10 ³ /µl)	8,0±3,3	4,7±5,9	0,182
LYM (x10 ³ /µl)	0,8±0,4	1,5±0,6	0,006
Üre (mg/dl)	42,1±15,8	25,5±7,9	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,1±0,2	0,8±0,2	0,006
ALT (U/L)	30,4±21,1	28,8±28,5	0,895
AST (U/L)	56,4±45,1	31,9±32,2	0,079
LDH (U/L)	738,0±482,9	308,2±213,8	<0,001
Sedimentasyon (mm/s)	42,8±28,9	22,7±17,4	0,009
CRP (mg/dl)	14,7±7,0	3,6±5,5	<0,001
Ferritin (ng/ml)	1051,8±826,1	324,6±437,5	<0,001
D-dimer (µg FEU/ml)	2,2±3,2	0,5±0,9	0,267
Hastalık Şiddet Skorları			
NEWS	6,5±3,6	1,6±2,4	<0,001
qSOFA	0,7±0,5	0,1±0,2	<0,001
Radyolojik Skorlama			
CT-SS	18,6±4,8	4,5±5,8	<0,001
Renin Düzeyi (ng/L)	86,3±19,2	142,5±128,7	<0,001
ACE-2 Düzeyi (ng/ml)	3,1±1,1	4,3±3,9	0,450

Yoğun bakıma yatışı öngörmede tek değişkenli lojistik regresyon analizinde her bir yaş artışında yoğun bakıma yatma riskindeki artış %6,5 olarak hesaplanmıştır (p=0,047). Nefes darlığı şikayeti ile başvuru olmasının olmayanlara kıyasla yoğun bakıma yatma riskini 18.2 kat artırdığı saptanmıştır

($p=0,008$). Solunum sayısındaki artış, WBC, üre, kreatinin, ALT, AST, LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin ve d-dimer ölçümlerindeki her bir birimlik artış ile oda havası oksijen saturasyon düzeyi ve lenfosit ölçümündeki her bir birimlik düşüşün yoğun bakıma yatış riskini artırdığı bulunmuştur ($p<0,05$). Hastalık şiddet skorları ve CT-SS değerlerindeki her bir birimlik artışın yoğun bakıma yatış riskini artırdığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Yoğun bakıma yatışı öngörmede tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

	Yoğun Bakım			
	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (95% GA)	p	OR (95% GA)	p
Yaş	1,065 (1,001-1,134)	0,047		
Cinsiyet (kadın referans)		AD		
Nefes darlığı	18,200 (2,147-154,254)	0,008		
Triyajdaki vital parametreleri				
Solunum sayısı	1,434 (1,182-1,739)	<0,001		
Oda havası SpO ₂	0,810 (0,729-0,900)	<0,001	0,711 (0,582-0,867)	0,001
Laboratuvar Parametreleri				
WBC	1,367 (1,060-1,763)	0,016		
LYM	0,107 (0,020-0,571)	0,009		
Üre	1,099 (1,032-1,171)	0,003	1,152 (1,027-1,293)	0,016
Kreatinin	30,271 (1,060-864,306)	0,046		
ALT	1,016 (1,000-1,032)	0,046		
AST	1,026 (1,006-1,046)	0,009		
LDH)	1,006 (1,003-1,010)	0,001		
Sedimentasyon	1,035 (1,005-1,067)	0,022		
CRP	1,118 (1,080-1,306)	<0,001		
Ferritin	1,002 (1,001-1,003)	0,001		
D-dimer	1,534 (1-074-2,192)	0,019		
Hastalık Şiddet Skorları				
NEWS	1,708 (1,290-2,262)	<0,001		
qSOFA	28,333 (5,435-147,718)	<0,001		
Radyolojik Skorlama				
CT-SS	1,431 (1,185-1,728)	<0,001		
Renin Düzeyi	0,992 (0,981-1,004)	0,208		
ACE-2 Düzeyi	0,743 (0,439-1,258)	0,269		

OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı, AD:Anlamlı Değil

Yoğun bakıma yatışı öngörmede çok değişkenli regresyon analizinde oda havası oksijen satürasyon yüzdesindeki düşüşün ve üre ölçümlerindeki artışın yoğun bakıma yatış riskini artırdığı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001-0,016$). Yoğun bakıma yatışı öngörmede renin ve ACE-2 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 4.4).

Ölümü öngörmede tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, solunum sayısı, WBC, üre, kreatinin, LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin, d-dimer parametrelerinin artışının ölüm riskini artırdığı, benzer şekilde nefes darlığı olmasının, oda havası oksijen satürasyon yüzdesi ve lenfosit düzeylerinin düşmesinin ölüm riskini artırdığı tespit edilmiştir. Hastalık şiddet skorları ve CT-SS değerlerindeki her bir birimlik yükselişin de ölüm riskini artırdığı bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Mortaliteyi öngörmede tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

	Mortalite			
	Tek değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (95% GA)	p	OR (95% GA)	p
Yaş	1,133 (1,034-1,242)	0,001		
Cinsiyet (kadın referans)	5,000 (0,566-44,202)	0,148		
Nefes darlığı	12,187 (1,369-108,474)	0,025		
Triyajdaki vital parametreleri				
Solunum sayısı	1,411 (1,155-1,724)	0,001		
Oda havası SpO ₂	0,838 (0,759-0,924)	<0,001	0,808 (0,701-0,930)	0,003
Laboratuvar Parametreleri				
WBC	1,470 (1,105-1,958)	0,008		
LYM	0,063 (0,008-0,503)	0,009		
Üre	1,138 (1,053-1,229)	0,001	1,160 (1,032-1,305)	0,013
Kreatinin	154,282 (3,082-7223,663)	0,012		
ALT		AD		
AST		AD		
LDH	1,003 (1,001-1,006)	0,004		
Sedimentasyon	1,039 (1,006-1,073)	0,020		
CRP	1,194 (1,076-1,325)	0,001		
Ferritin	1,002 (1,001-1,003)	0,003		
D-dimer	1,579 (1,081-2,221)	0,017		
Hastalık Şiddet Skorları				
NEWS	1,624 (1,211-2,177)	0,001		
qSOFA	29,429 (4,572-189,426)	<0,001		
Radyolojik Skorum				
CT-SS	1,312 (1,125-1,529)	0,001		
Renin Düzeyi	0,992 (0,979-1,006)	0,262		
ACE-2 Düzeyi		AD		

OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı, AD:Anlamlı Değil

Ölümü öngörmeye çok değişkenli lojistik regresyon analizinde oda havası oksijen saturasyon yüzdesindeki düşüş ve üre ölçümlerindeki artışın ölüm riskini artırdığı bulunmuştur (sırasıyla $p= 0,003-0,013$). Mortaliteyi öngörmeye renin ve ACE-2 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 4.5).

Hasta grubunda COVID-19 pnömonisini öngörmeye yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaşın her bir birimlik artışı yaklaşık %5 oranında pnömoni görülme riskini artırmaktadır ($p=0,004$). Kadın cinsiyet referans alındığında erkeklerde pnömoni görülme oranı 2.3 kat yüksek bulunmuştur ($p=0,029$). Başvuru şikayetleri göz önüne alındığında ateş, öksürük, nefes darlığı ve diğer şikayetleri olan hastalarda pnömoni görülme riski daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Triyaj parametreleri açısından değerlendirildiğinde ateş ölçümlerindeki her bir birimlik artışın pnömoni riskini yaklaşık 3 kat, solunum sayısındaki her bir birimlik artışın yaklaşık 1.5 kat, oda havası oksijen saturasyon yüzdesindeki her bir birimlik düşüşün ise %50 oranında pnömoni riskini artırdığı saptanmıştır. Üre, ALT, AST, sedimentasyon, CRP, ferritin ölçümlerindeki her bir birimlik artış ile lenfosit ölçümlerindeki her bir birimlik düşüşün pnömoni riskini artırdığı görülmüştür. NEWS değerindeki her bir birimlik artışın pnömoni görülme riskini 2.1 kat artırdığı bulunmuştur. Renin düzeyindeki her bir birimlik düşüşün pnömoni görülme riskini %2 oranında artırdığı görülmüşken, ACE-2 düzeyindeki her bir birimlik düşüşün ise pnömoni görülme riskini %66 oranında artırdığı saptanmıştır ve Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Hasta grubunda COVID-19 pnömonisini öngörmeye yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise pnömoni görülme riskini, ateş ölçümlerindeki her bir birimlik artışın 6 kat ($p=0,049$), LDH'deki her bir birimlik artışın 1.032 kat ($p=0,001$) artırdığı görülmüştür. Renin düzeyindeki her bir birimlik düşüşün ise pnömoni görülme riskini %2 oranında artırdığı saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. COVID-19 hastalarında pnömoniye öngörmede etkili olan faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	Pnömoni			
	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (95% GA)	p	OR (95% GA)	p
Yaş	1,049 (1,015-1,083)	0,004		
Cinsiyet (kadın referans)	2,308 (1,089-4,890)	0,029		
Başvuru Şikayetleri				
Ateş	3,140 (1,376-7,169)	0,007		
Öksürük	2,896 (1,301-6,449)	0,009		
Nefes darlığı	6,495 (2,437-17,314)	<0,001		
Diğer	4,526 (1,775-11,543)	0,002	4,805 (0,640-36,067)	0,127
Triyajdaki vital parametreleri				
Ateş	2,971 (1,235-7,144)	0,015	6,141 (1,001-38,108)	0,049
Solunum sayısı	1,454 (1,164-1,817)	0,001		
Oda havası SpO ₂	0,518 (0,382-0,702)	<0,001		
Laboratuvar Parametreleri				
LYM	0,316 (0,163-0,615)	0,001		
Üre	1,049 (1,001-1,099)	0,047		
ALT	1,066 (1,029-1,104)	<0,001	1,049 (0,984-1,118)	0,143
AST	1,167 (1,093-1,245)	<0,001		
LDH	1,026 (1,015-1,037)	<0,001	1,032 (1,014-1,052)	0,001
Sedimentasyon	1,084 (1,046-1,123)	<0,001		
CRP	1,640 (1,274-2,111)	<0,001		
Ferritin	1,007 (1,003-1,010)	<0,001		
Hastalık Şiddet Skorları				
NEWS	2,140 (1,453-3,153)	<0,001		
Renin Düzeyi	0,980 (0,972-0,989)	<0,001	0,981 (0,968-0,994)	0,005
ACE-2 Düzeyi	0,340 (0,209-0,554)	<0,001	0,497 (0,216-1,146)	0,101

OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı

COVID-19 hastalarında pnömoni, renin, ACE-2 ve NEWS alt gruplarına göre Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Buna göre NEWS 0-2/Renin>92,5 olan grup referans alındığında reninin 92,5 ve altında olması pnömoni görülme riskini artırmaktadır. Bunun yanında NEWS değerinin 2 ve üzerinde olması durumunda renin seviyesinin 92,5 üzerinde olması pnömoni riskini 15 kat artırmıştır. Yaş ve cinsiyet, oluşturulan prognostik modele eklendiğinde NEWS değerinin 2 ve üzerinde olması ve reninin 92,5 ve altında olması durumunda pnömoni görülme riskinin 80.5 kat arttığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde NEWS 0-2/ACE-2>3 olan grup referans alındığında pnömoni görülme riskinin, NEWS≥2/ACE-2>3 olan grupta 33.5 kat; NEWS 0-2 / ACE- 2≤3 olan grupta

13.8 kat; NEWS \geq 2/ACE-2 \leq 3 olan grupta 74.5 kat arttığı gözlemlenmiştir. Yine prognostik modele yaş ve cinsiyet eklendiğinde benzer sonuçlar görülmüştür (Tablo 4.7).

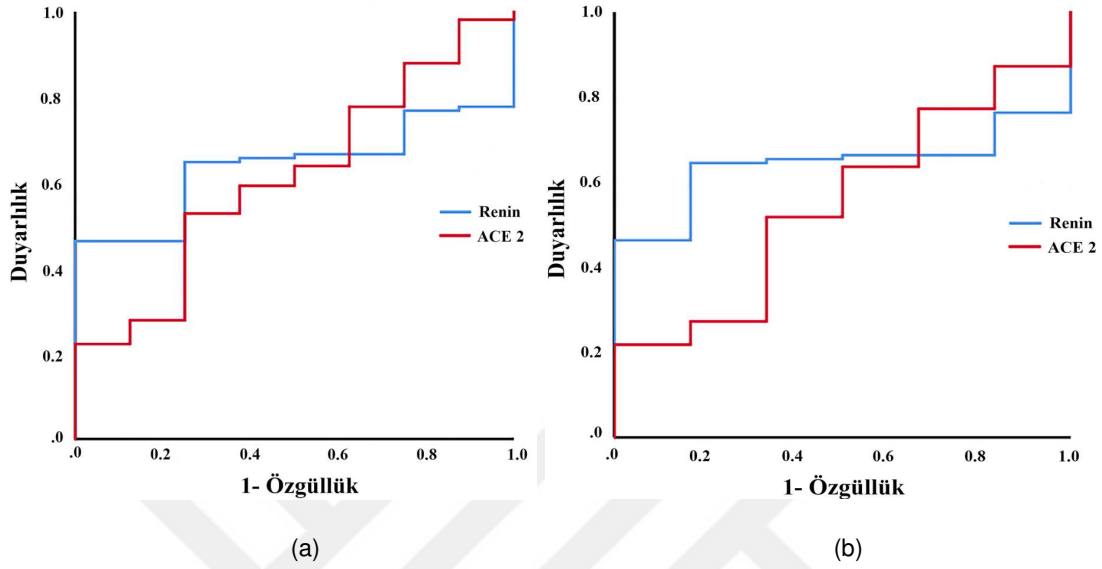
Tablo 4.7. Renin ve ACE-2'nin NEWS ile ilişkisine göre COVID-19 hasta gruplarında pnömoninin değerlendirilmesi.

		Pnömoni				
		n Pnömoni / n Total (66/116)	OR (95% GA)		OR (95% GA)	
NEWS Renin			Ham Model	p	Ayarlanmış Model	p
NEWS 0-2 Renin >92.5	13/54		Referans			
NEWS 0-2 Renin \leq 92.5	24/31		10.8 (3.8-30.8)	<0.001	10.3 (3.5-30.0)	<0.001
NEWS \geq 2 Renin >92.5	10/12		15.8 (3.1-81.4)	0.001	13.2 (2.5-70.3)	0.002
NEWS \geq 2 Renin \leq 92.5	19/19		113.4 (13.6-928.7)	<0.001	80.5 (9.4-681.4)	0.001
NEWS ACE2						
NEWS 0-2 ACE2 >3	11/52		Referans			
NEWS 0-2 ACE2 \leq 3	26/33		13.8 (4.8-40.3)	<0.001	16.403 (5.2-52.1)	<0.001
NEWS \geq 2 ACE2 >3	9/10		33.5 (3.8-294.0)	0.002	28.592 (3.0-271.8)	0.004
NEWS \geq 2 ACE2 \leq 3	20/21		74.6 (8.9-618.4)	<0.001	68.883 (7.9-598.4)	<0.001

OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı

Renin, ACE-2 ve COVID-19 hastalığı ile ilişkili diğer parametrelerin ROC analizi Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Bu analize göre reninin yoğun bakıma yatmayı tahmin etmede eğri altındaki alan (EAA) 0,639 olarak bulunmuş olup duyarlılık, özgüllük, Negatif Prediktif Değer (NPD), Pozitif Prediktif Değer (PPD) sırasıyla %75, %63.9, %97.18, %13.3 olarak hesaplanmıştır. ROC curve analizine dayanarak en iyi kesme değeri ACE-2 için \leq 3,1 olarak bulunmuş olup yoğun bakıma yatışı tahmin etmede EAA 0,612 olarak hesaplanmış ve duyarlılık %75, özgüllük %51.85, NPD %96.55 olarak bulunmuştur. Mortaliteyi öngörmedeki etkinliği için de yapılan ROC analizinde renin için EAA 0,642 olarak saptanmış ve %83.33 duyarlılık, %63.6 özgüllük ve %98.6 NPD

hesaplanmıştır. ACE-2'nin mortaliteyi tahmin etmedeki ROC analizinde EAA renine göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Serum renin ve ACE-2 düzeylerinin yoğun bakımı (a) ve mortaliteyi (b) öngörmeye ROC eğrileri.

Tablo 4.8. ROC analizine göre yoğun bakıma yatış ve mortalite için renin, ACE-2 ve diğer çalışma değişkenlerinin tahmin değeri.

	Cut-off Değeri	EAA	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	NPD	PPD	Doğruluk
Yoğun Bakıma Yatış							
Renin	≤86	0,639	75	63,89	97,18	13,33	64,66
ACE-2	≤3,1	0,612	75	51,85	96,55	10,34	53,45
Ferritin	≥205,5	0,822	87,5	62,96	98,55	14,89	64,66
D-Dimer	≥0,6	0,831	75	83,33	97,83	25	82,76
WBC	≥6,4	0,754	75	63,89	97,18	13,33	64,66
CRP	≥5	0,906	100	77,78	100	25	79,31
CT-SS	≥12	0,974	100	87,96	100	38,1	88,79
NEWS	≥3	0,901	87,5	78,7	98,84	23,33	79,31
Mortalite							
Renin	≤86	0,642	83,33	63,64	98,59	11,11	64,66
ACE-2	≤3,1	0,548	66,67	50,91	96,55	6,9	51,72
Ferritin	≥205,5	0,806	83,33	61,82	98,55	10,64	62,93
D-Dimer	≥0,6	0,798	66,67	81,82	97,83	16,67	81,01
WBC	≥8,1	0,793	66,67	85,45	97,92	20	84,48
CRP	≥11	0,917	66,67	91,82	98,06	30,77	90,52
CT-SS	≥15	0,955	83,33	94,55	99,05	45,45	93,97
NEWS	≥3	0,883	83,33	77,27	98,84	16,67	77,59

EAA: Eğri Altındaki Alan, NPD: Negatif Prediktif Değer, PPD: Pozitif Prediktif Değer

Yoğun bakım ve ölümü öngörmeye yaş, cinsiyet, ferritin ve d-dimer'dan oluşan bir baz model oluşturularak yapılan ROC analizinde EAA 0,897 (0,806-0,988) olarak saptanmış, bu baz modele renin kesme değeri eklenerek analiz yapıldığında EAA 0,896 (0,800-0,992) olarak bulunmuştur. Bu iki EAA arasındaki fark 0,001 olarak hesaplanmış ve bu iki EAA karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,843$). CT-SS ile yapılan ROC analizinde ise EAA 0,974 (0,944-1,000) olarak bulunmuş olup CT-SS ile renin kesme değeriyle birlikte değerlendirildiğinde EAA'da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmemiştir ($p=0,646$). Baz model ile CT-SS birlikte değerlendirildiğinde yoğun bakıma yatışı öngörmeye yapılan ROC analizinde EAA 0,985 (0,965-1,000) olarak bulunmuş, bu modele renin kesme değeri eklendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Aynı analizler yoğun bakımı öngörmeye ACE-2 için de yapılmış olup renin ile benzer sonuçlar bulunmuştur ve Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Yoğun bakıma yatış modellerinin tahmininde renin ve ACE-2 cut-off değerlerinin etkisi

Yoğun Bakıma Yatış	EAA (95% GA)	EAA (95% GA)	İkili Analiz (95% GA)				
Prognostik Model	Renin cut-off YOK	Renin cut-off VAR	AAF	SH	Alt-Üst sınır	Z istatistik	p
Baz Model= Yaş, Cinsiyet, Ferritin, D-Dimer	0,897 (0,806-0,988)	0,896 (0,800-0,992)	0,001	0,309	(-0,010)- (0,013)	0,198	0,843
CT-SS	0,974 (0,944-1,000)	0,972 (0,939-1,000)	0,002	0,178	(-0,006)- (0,009)	0,460	0,646
Baz Model + CT-SS	0,985 (0,965-1,000)	0,984 (0,963-1,000)	0,001	0,143	(-0,002)- 0,004	0,707	0,480
Yoğun Bakıma Yatış	EAA (95% GA)	EAA (95% GA)	İkili Analiz (95% GA)				
Prognostik Model	ACE-2 cut-off YOK	ACE-2 cut-off VAR	AAF	SH	Alt sınır-Üst sınır	Z istatistik	p
Baz Model= Yaş, Cinsiyet, Ferritin, D-Dimer	0,897 (0,806-0,988)	0,896 (0,804-0,988)	0,001	0,305	(-0,02)- (0,004)	0,707	0,480
CT-SS	0,974 (0,944-1,000)	0,976 (0,949-1,000)	-0,002	0,168	(-0,009)- (0,005)	-0,483	0,629
Baz Model + CT-SS	0,985 (0,965-1,000)	0,987 (0,969-1,000)	-0,002	0,139	(-0,007)- (0,002)	-1,040	0,298

GA: Güven Aralığı, EAA: Eğri Altındaki Alan, AAF: Alanlar Arasındaki Fark, SH: Standart Hata

COVID-19 pnömonili hasta grubunda (n=66), pnömoni ile ilişkili parametreler ile birlikte renin ve ACE-2 düzeylerinin aralarındaki ilişki korelasyon testi ile incelenmiş ve Tablo 4.10'da sunulmuştur. Buna göre renin ve ACE-2 arasında orta düzeyli pozitif bir korelasyon ($R=0,664$ $p<0,001$) saptanmıştır. Bununla birlikte sedimentasyon, CRP, ferritin, LDH, CT-SS ve NEWS ile renin düzeylerinin zayıf düzeyde negatif bir korelasyon gösterdiği (sırasıyla $R=-0,229$ $p=0,013$; $R=-0,267$ $p=0,004$; $R=-0,249$ $p=0,007$; $R=-0,225$ $p=0,015$; $R=-0,357$ $p<0,001$ ve $R=-0,242$ $p=0,009$), benzer şekilde ACE-2 düzeyleri ile bu parametrelerin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 4.10. Matris sürekli değişkenlerinin renin, ACE-2, CT-SS ve diğer enfeksiyon parametreleriyle korelasyonu.

	1. R (p)	2. R (p)	3. R (p)	4. R (p)	5. R (p)	6. R (p)	7. R (p)	8. R (p)	9. R (p)	10. R (p)
1. Renin										
2. ACE-2	0,664 ($<0,001$)									
3. ESR	-0,229 (0,013)	-0,207 (0,026)								
4. CRP	-0,267 (0,004)	-0,235 (0,011)	0,534 ($<0,001$)							
5. Ferritin	-0,249 (0,007)	-0,246 (0,008)	0,314 (0,001)	0,550 ($<0,001$)						
6. D-dimer	-0,164 (0,078)	-0,178 (0,056)	0,504 ($<0,001$)	0,452 ($<0,001$)	0,223 (0,016)					
7. WBC	-0,074 (0,433)	-0,151 (0,105)	0,319 ($<0,001$)	0,524 ($<0,001$)	0,323 ($<0,001$)	0,402 ($<0,001$)				
8. LYM	0,148 (0,114)	0,088 (0,345)	-0,267 (0,004)	-0,373 ($<0,001$)	-0,277 (0,003)	-0,081 (0,389)	0,103 (0,272)			
9. LDH	-0,225 (0,015)	-0,275 (0,003)	0,446 ($<0,001$)	0,612 ($<0,001$)	0,728 ($<0,001$)	0,527 ($<0,001$)	0,366 ($<0,001$)	-0,266 (0,004)		
10. CT-SS	-0,357 ($<0,001$)	-0,356 ($<0,001$)	0,586 ($<0,001$)	0,798 ($<0,001$)	0,655 ($<0,001$)	0,507 ($<0,001$)	0,469 ($<0,001$)	-0,398 ($<0,001$)	0,787 ($<0,001$)	
11. NEWS	-0,242 (0,009)	-0,229 (0,013)	0,469 ($<0,001$)	0,715 ($<0,001$)	0,589 ($<0,001$)	0,443 ($<0,001$)	0,441 ($<0,001$)	-0,264 (0,004)	0,692 ($<0,001$)	0,798 ($<0,001$)

Pnömoniyi öngörmede yaş, cinsiyet, ferritin ve d-dimer'dan bir baz model oluşturularak yapılan ROC analizinde EAA 0,853 (0,783-0,923) olarak bulunmuştur. Bu baz modele ACE-2 kesme değeri eklendiğinde EAA 0,925

(0,879-0,970) olarak saptanmıştır. Bu iki EAA arasındaki fark -0,072 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$). NEWS'in pnömoniyi öngörmedeki etkinliğinin ROC analizinde EAA 0,784 (0,702-0,867) olarak bulunmuş, buna ACE-2 kesme değeri eklendiğinde EAA 0,921 (0,873-0,969) olarak hesaplanmıştır. Bu iki EAA arasındaki fark -0,137 olarak bulunmuş ve bu iki EAA karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu baz model NEWS ile birlikte pnömoniyi öngörmede ROC analizi ile değerlendirildiğinde EAA 0,861 (0,792-0,930) olarak bulunmuştur. Bu modele ACE-2 kesme değeri eklendiğinde EAA 0,937 (0,896-0,978) olarak hesaplanmıştır. Bu iki EAA karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,002$). Bu yapılan analizler pnömoniyi öngörmede ACE-2 yerine renin kullanılarak da yapılmıştır ve ACE-2'dekine benzer anlamlı istatistiksel sonuçlar renin için de bulunmuş ve Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

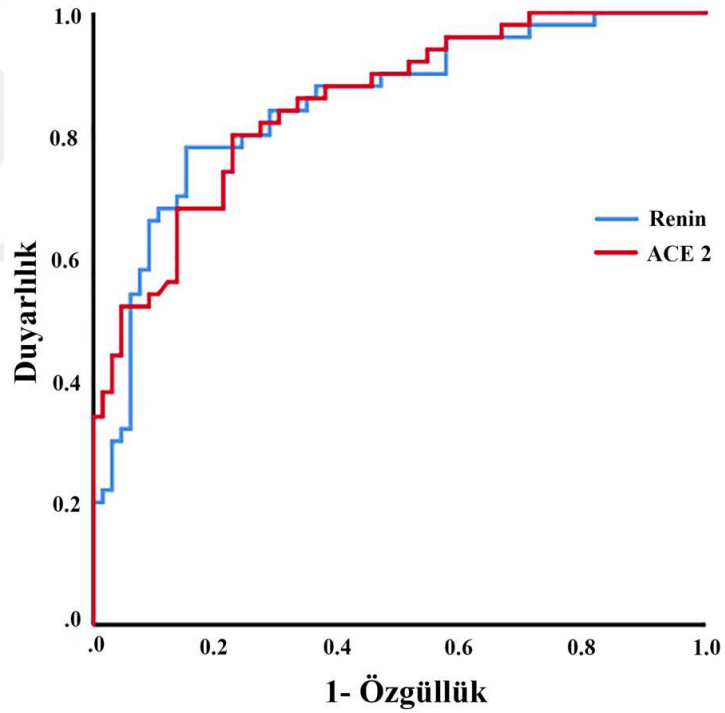
Tablo 4.11. COVID-19 pnömonisinin tahmininde renin ve ACE-2 kesme değerlerinin etkisi.

Pnömoni	EAA (95% GA)	EAA (95% GA)	İkili Analiz (95% GA)				
Prognostik Model	ACE-2 cut-off YOK	ACE-2 cut-off VAR	AAF	SH	Alt-Üst sınır	Z istatistik	P
Baz Model= Yaş, Cinsiyet, Ferritin, D-Dimer	0,853 (0,783-0,923)	0,925 (0,879-0,970)	-0,072	0,241	(-0,120)- (-0,024)	-2,951	0,003
NEWS	0,784 (0,702-0,867)	0,921 (0,873-0,969)	-0,137	0,250	(-0,207)- (-0,066)	-3,807	<0,001
Baz Model + NEWS	0,861 (0,792-0,930)	0,937 (0,896-0,978)	-0,076	0,234	(-0,125)- (-0,027)	-3,039	0,002

Pnömoni	EAA (95% GA)	EAA (95% GA)	İkili Analiz (95% GA)				
Prognostik Model	Renin cut-off YOK	Renin cut-off VAR	AAF	SH	Alt sınır-Üst sınır	Z istatistik	P
Baz Model= Yaş, Cinsiyet, Ferritin, D-Dimer	0,853 (0,783-0,923)	0,911 (0,859-0,963)	-0,058	0,248	(-0,115)- (-0,001)	-1,991	0,047
NEWS	0,784 (0,702-0,867)	0,902 (0,850-0,955)	-0,118	0,254	(-0,183)- (-0,052)	-3,511	<0,001
Baz Model + NEWS	0,861 (0,792-0,930)	0,923 (0,876-0,970)	-0,062	0,241	(-0,117)- (-0,007)	-2,213	0,027

GA: Güven Aralığı, EAA: Eğri Altındaki Alan, AAF: Alanlar Arasındaki Fark, SH: Standart Hata

Renin, ACE-2 ve COVID-19 hastalığı ile ilişkili diğer parametrelerin ROC analizi Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Bu analize göre renin için en iyi kesme değeri $\leq 92,5$ olarak bulunmuş olup pnömoniye tahmin etmede EAA 0,851 olarak hesaplanmıştır ve duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD sırasıyla %63.6, %88.0, %64.71, %87.5 olarak bulunmuştur. ROC curve analizine dayanarak en iyi kesme değeri ACE-2 için ≤ 3 olarak bulunmuş olup pnömoniye tahmin etmede EAA 0,852 olarak hesaplanmıştır ve duyarlılık %77.3, özgüllük %78, NPD %72.2 ve PPD %82.26 olarak bulunmuştur (Şekil 4.4). Diğer parametrelerin EAA, duyarlılık, özgüllük, NPD ve PPD'leri tablo 4.12'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Serum renin ve ACE-2 düzeylerinin pnömoniye öngörmede ROC eğrileri.

Tablo 4.12. ROC analizine göre COVID-19 pnömonisi için renin, ACE-2 ve diğer çalışma değişkenlerinin tahmin değeri.

	Cut-off Değeri	EAA	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	NPD	PPD	Doğruluk
Pnömoni							
Renin	≤92,5	0,851	63,64	88	64,71	87,5	74,14
ACE-2	≤3	0,852	77,27	78	72,22	82,26	77,59
Ferritin	≥104	0,813	80,3	62	70,45	73,61	72,41
D-Dimer	≥0,2	0,767	81,82	62	72,09	73,97	73,28
WBC	≥6,4	0,534	45,45	70	49,3	66,67	56,03
CRP	≥0,93	0,839	80,3	70	72,92	77,94	75,86
LYM	≤1,3	0,710	54,55	76	55,88	75	63,79
O ₂ SAT	≤96	0,825	53,03	98	61,25	97,22	72,41
NEWS	≥2	0,784	51,52	90	58,44	87,18	68,1

EAA: Eğri Altındaki Alan, NPD: Negatif Prediktif Değer, PPD: Pozitif Prediktif Değer

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda renin ve ACE-2 düzeyleri pnömonisi olan COVID-19 hastalarında, pnömonisi olmayan COVID-19 hastalarına ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bununla birlikte hasta grubunda yoğun bakıma yatanlarda renin ve ACE-2 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuş olup ölen hasta grubunda ise düşük renin seviyeleri görülmüştür. Hasta grubunda pnömoniyi öngörmeye tek değişkenli analizde renin ve ACE-2 düzeylerindeki düşmenin iyi bir gösterge olduğu, çok değişkenli analizde ise renin düşüşünün güçlü bir gösterge olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda pnömoniyi öngörmeye iyi bir parametre olduğu bulunan NEWS ile birlikte değerlendirildiğinde, renin ve ACE-2 seviyesindeki düşüşlerin pnömoniyi öngörme gücünü artırdığı tespit edilmiştir. NEWS'e yaş ve cinsiyet eklendiğinde de renin ve ACE-2 seviyelerindeki düşüşlerin pnömoni görülme olasılığını artırdığı görülmüştür. Yaş, cinsiyet, d-dimer ve ferritinden oluşturduğumuz baz modelin pnömoniyi tahmin etme gücü bulunduktan sonra, bu modele renin ($\leq 92,5$) ya da ACE-2 (≤ 3) eklendiğinde bu gücün belirgin bir şekilde arttığı bulunmuştur. Bu baz model, NEWS ile birlikte değerlendirildiğinde pnömoniyi öngörme gücü, renin ($\leq 92,5$) ya da ACE-2 (≤ 3) eklendiğinde anlamlı oranda artmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen COVID-19 hastalarının yaş ortalaması 45.1 ± 12.6 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubu kendi arasında değerlendirildiğinde ise pnömonili hastaların, yoğun bakıma yatanların ve ölenlerin yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Nasiri ve arkadaşları tarafından yapılan geniş çaplı bir meta-analiz çalışmasında toplam 5057 COVID-19 hastasının ortalama yaşı çalışmamızla benzer olarak hesaplanmıştır (129). Literatüre bakıldığında COVID-19 hastaları arasında pnömonisi olanlarda (130-132), yoğun bakıma yatanlarda (133) ve ölenlerde (134) yaş ortalamalarının çalışmamızla uyumlu olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Her üç grupta da yaş ortalaması değerlerinin çalışmamızda literatüre kıyasla daha düşük olmasının nedeninin, çalışmamıza RAS'ı etkileme potansiyeli olan

hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkları veya ilaç kullanımı olan hastaların dahil edilmemesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımına bakıldığında COVID-19 hasta grubunda 56 (%48.3) kadın ve 60 (%51.7) erkek saptanmış olup pnömonisi olan hasta grubunda, yoğun bakıma yatanlarda ve ölenlerde erkek oranının fazla olduğu görülmüştür. Mi ve arkadaşlarının 189 COVID-19 hastası ile yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde %46,03 oranında kadın; %53,97 oranında erkek dağılımı görülmüştür (135). Literatürde, çalışmamızda olduğu gibi, pnömonisi olan COVID-19 hastalarında erkek oranının daha yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur (130,132). Lakbar ve arkadaşlarının çalışmasında 21 454 COVID-19 hastasının verileri incelenerek erkeklerin şiddetli hastalık tablosu ve yoğun bakıma yatış açısından kadınlardan anlamlı oranda fazla olduğu gösterilmiştir (136). Dessie ve Zewotir tarafından gerçekleştirilen geniş kapsamlı meta-analiz çalışmasında ise erkek cinsiyetin mortalite riskinde anlamlı bir faktör olduğu bulunmuştur (134).

Çalışmamızda COVID-19 hasta grubunda en sık görülen başvuru şikayetleri ateş, öksürük ve nefes darlığı olarak belirlenmiş olup bu şikayetlerin pnömonisi olan hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Literatüre bakıldığında COVID-19 pnömonili hastalarda başvuru şikayetleri açısından çalışmamızla uyumlu sonuçlar mevcuttur (132,137,138). Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında nefes darlığı şikayeti görülme oranı yoğun bakıma yatan hastalarda belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur (139). Soares ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada nefes darlığını, ölen hastalarda %50,4 ile en yüksek oranda görülen şikayet olarak tespit etmiş ve yaşayanlara göre anlamlı bir sonuç olduğunu göstermişlerdir (140). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak nefes darlığı şikayeti yoğun bakıma yatan hastalarda ve ölenlerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Hasta grubu acil servise başvurularındaki vital parametreleri açısından karşılaştırıldığında COVID-19 pnömonili hastalarda ateş ve solunum sayısı daha yüksek, SpO₂ ise daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde solunum sayısı yüksekliği ve SpO₂ düşüklüğü için yoğun bakıma yatan ve ölen hastalarda da

anlamli sonuçlar grlmŖtr. Melendi ve arkadaŖlarının alıŖmasında COVID-19 hastaları arasında ateŖ ölümü ve solunum sayısı yksekligi ile SpO₂ dŖklgnn pnmoniyile iliŖkili olduğu grlmŖtr (132). Literatürde COVID-19 hastalarında solunum sayısındaki artıŖ ve SpO₂ dŖklė ile yoğun bakıma yatıŖ, invaziv ventilasyon ve ölüm riski arasında anlamli iliŖki olduğu görülen alıŖmalar mevcuttur (139,141).

alıŖmamızdaki hasta grubunun laboratuvar parametreleri karŖılaŖtırıldıėında pnömonisi olanlarda, yoğun bakıma yatanlarda ve ölenlerde dŖk lenfosit seviyeleri belirgindir. GeniŖ kapsamlı bir meta-analiz alıŖmasında COVID-19 hastaları hastalık Ŗiddetine göre gruplandırılıp değerlendirildiğinde, lenfosit seviyesindeki azalma ile hastalık Ŗiddeti arasında anlamli bir iliŖki bulunmuŖtur (142). alıŖmamızda yüksek LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin ve d-dimer düzeyleri pnömonisi olanlarda, yoğun bakıma yatanlarda ve ölenlerde anlamli bulunmuŖtur. Bu parametrelerden farklı olarak ALT, AST seviyeleri pnömonisi olan ve yoğun bakıma yatan hastalarda; WBC, re, kreatinin seviyeleri ise yoğun bakıma yatanlarda ve ölenlerde yüksek bulunmuŖtur. Melendi ve arkadaŖlarının alıŖmasında COVID-19 pnömonili hastalarda AST, ALT, LDH, sedimentasyon, CRP, ferritin yükseklikleri anlamli bulunmuŖ olup yüksek d-dimer seviyeleri anlamli olmamasına karŖılıklı yine bu grupta daha fazla grlmŖtr (132). alıŖmamızla benzer olarak yüksek d-dimer seviyelerinin COVID-19 pnömonili hastalarda anlamli bulunduğu alıŖmalar da mevcuttur (143,144). Literatür incelendiğinde yoğun bakıma yatan ve len COVID-19 hastalarında yüksek ölçülen laboratuvar parametrelerinin de alıŖmamızla uyumlu olduğu grlmŖtr (141,145,146).

alıŖmamızda klinik skorlama sistemleri olan NEWS ve qSOFA değerleri hasta grubunda pnömonisi olanlarda, yoğun bakıma yatanlarda ve ölenlerde anlamli derecede yüksek bulunmuŖtur. Literatürde COVID-19 hastalarının pnömonisi olan ve olmayanlar olarak gruplandırıldığı ve NEWS değerlerinin karŖılaŖtırıldıėı bir alıŖmaya rastlanmamıŖtır. Ancak, NEWS2 ve qSOFA parametreleri kullanılarak yapılan bir alıŖmada da yüksek skorların pnömoni ile iliŖkili olduğu bulunmuŖtur (147). Literatürde COVID-19 hastaları arasında NEWS ve qSOFA değerlerindeki artıŖın Ŗiddetli hastalık tablosu, yoğun bakıma

yatış ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (148-150). Bu bakımdan bulduğumuz sonuçlar bu çalışmalar ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda COVID-19 pnömonili hastalar arasında CT-SS değerlerinin yüksekliği yoğun bakıma yatanlarda ve ölenlerde anlamlı sonuçlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda CT-SS değerlerindeki yükseklik ile hastaneye yatış, yoğun bakıma yatış, entübasyon ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (123,151-153).

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre serum renin düzeyleri COVID-19 hastalarında yoğun bakıma yatanlarda ve ölenlerde düşük çıkmıştır. Bununla beraber pnömoni yüzdesi ile de ters orantılı bulunmuştur. Literatür incelendiğinde dolaşımdaki renin düzeyinin COVID-19 hastalarında çalışıldığı az sayıda yayın mevcuttur.

Melagari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen sekiz COVID-19 hastasının plazma renin düzeylerini üç farklı zamanda ölçmüş ve solunum desteğinden ayrılma süreci uzamış olanlarda ve ölenlerde yüksek düzeyler bulmuşlardır; ancak ölen üç hastanın birinde giderek azalan plazma renin düzeyi gözlenmiştir. Bu çalışmada RAS'ı etkileyebilecek herhangi bir hastalık ya da ilaç kullanımı, çalışmamızdan farklı olarak dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Bununla beraber bu çalışmadaki hasta sayısının düşük olması da bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçla örtüşmemesinin bir sebebi olabilir (154).

Liu ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 pnömonisi olup hastaneye yatışı yapılan 55 hasta, kritik hastalık tablosunda olan ve olmayanlar olarak gruplandırılmış ve plazma renin düzeyleri karşılaştırılmıştır, ancak iki hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada, çalışmamızla benzer olarak RAS'ı etkileme potansiyeli düşünülerek hastanede yatışı boyunca ve yatıştan iki hafta öncesinde ACE inhibitörü, AT1R blokeri ve diüretik kullanımı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık tanısı olan hastalar çalışmadan dışlanmamıştır (155). Yalnızca hipertansif hastaların dışlandığı başka bir

çalışmada da benzer şekilde, plazma renin düzeyleri COVID-19 hastalarında hastalık şiddetine göre anlamlı değişiklik göstermemiştir (156).

Kutz ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 PCR testi pozitif olup hastane yatışı yapılan 43 hasta ile solunum sistemi enfeksiyonu bulguları olup COVID-19 PCR testi negatif olan 43 kontrol grubu RAS peptidleri [Ang-1, Ang-2, Ang (1-5), Ang (1-7)] açısından karşılaştırılmış ve plazma renin aktivitesi hesaplandığında COVID-19 hastalarında çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı oranda düşük düzeyler bulunmuştur. Bu çalışmada RAS peptidleri ve enzim aktiviteleri hastalık şiddetine göre ayrıca karşılaştırılmamıştır. Ayrıca çalışmamızdan farklı olarak RAS'ı etkileme potansiyeli bulunan durumlar dışlama kriteri olarak belirlenmemiştir (157).

Villard ve arkadaşları 44 COVID-19 hastası dahil ederek yaptıkları çalışmada plazma aldosteron ve renin seviyelerini ölçmüş ve hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyon ya da [Extracorporeal membrane oxygenation; Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)] gerektiren hastalarda ve ölüm gelişen hastalarda ortalama renin ve aldosteron seviyeleri yüksek bulunmuştur. İleri analizlerde aldosteron seviyesi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunurken renin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ancak, bazı vakalarda daha yüksek aldosteron seviyeleri ile daha düşük renin seviyeleri arasında bir ilişkiye doğru bir eğilim tespit edilmiştir (158).

Literatürde, dolaşımdaki renin düzeylerinin COVID-19 hastalığında hastalık şiddetini öngörmeye etkin olduğunu gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda renin düzeyleri yoğun bakıma yatışı veya ölümü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olmasına rağmen, yoğun bakıma yatış veya ölümü öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Bununla beraber pnömoniye öngörmeye iyi sonuçlar göstermiştir.

SARS-CoV-2, genetik dizilim olarak çok benzer olduğu SARS-CoV gibi Spike proteinleri aracılığıyla, hücreye giriş için reseptör olarak ACE-2'yi kullanır (38,39). Daha önce yapılan bir çalışmada SARS-CoV enfeksiyonunun ve

SARS-CoV Spike proteininin ACE-2 ekspresyonunu azalttığı ve SARS-CoV Spike proteininin akut akciğer hasarını kötüleştirdiği, bir fare modeli ile gösterilmiştir (109).

Farklı hücrelerde ACE-2 ekspresyonunun düzenlenmesi ve dolaşımdaki ACE-2 seviyeleri ile hücrel ACE-2 seviyeleri arasındaki ilişki hakkında sınırlı bilgi mevcuttur (159). Yapılan bir çalışmada Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), İdiopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (İPAH) ve Pulmoner Fibrozis (PF) hastalarından alınan akciğer örnekleri ve aynı zamanda kan örnekleri ACE-2 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre KOAH hastalarında doku düzeyindeki yüksek ACE-2 seviyeleri ile plazmadaki düşük ACE-2 seviyeleri anlamlı bulunmuş ve KOAH'ı olan COVID-19 hastalarında hastalığın kötü seyretme sebebinin virüsü nötralize eden ve sistemik olarak yayılmasını önleyen dolaşımdaki ACE-2 seviyelerinin düşüklüğü olabileceği düşünülmüştür (160).

Çalışmamızda ACE-2 düzeyleri serum örneklerinde ölçülmüş olup COVID-19 hastaları arasında pnömonisi olanlarda ve yoğun bakıma yatanlarda anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Literatür incelendiğinde, şimdiye kadar COVID-19 hastalarında dolaşımdaki ACE-2 düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarda çok çeşitli sonuçlar bulunduğu görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada COVID-19 hastaları ve sağlıklı kontrol grubu serum ACE-2 seviyeleri açısından karşılaştırılmış ve hasta grubunda daha yüksek sonuçlar bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın COVID-19 hasta grubu, akut dönemdeki COVID-19 hastaları ile birlikte semptom başlangıcından itibaren 30 ya da daha fazla gün geçmiş olan iyileşme döneminde olduğu belirlenen hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda hasta grubunda serum örneklerinin toplanması ile semptom başlangıcı arasında böyle uzun bir süre farkı yoktur. Ayrıca yine çalışmamızdan farklı olarak RAS'ı etkileyebilecek dışlama kriterleri kullanılmamıştır. Yukarıda sayılan bu sebeplerle birlikte çalışmaya iyileşme dönemindeki hastaların da dahil edilmesi serum ACE-2 seviyelerinin hasta grubunda yüksek bulunması ile ilişkili olabilir (161). Bir başka çalışmada, farklı derecelerde akut solunum sıkıntısı durumunda olan

COVID-19 hastaları şiddetli (hastane yatışı gerektiren) ve kritik hastalık (yoğun bakım yatışı gerektiren) olarak gruplandırılarak, hastaneye başvuruda alınan kan örneklerinden serum ACE-2 aktiviteleri ölçülmüş olup kritik hastalık grubunda daha yüksek düzeyler tespit edilmiştir. Ayrıca dolaşımdaki yüksek ACE-2 aktivitesinin, hastalık şiddetini ve mortaliteyi öngörmeye güçlü bir gösterge olduğu, IL-6, CRP, ferritin, WBC gibi inflamatuvar parametrelerle orta düzeyli pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada da yine çalışmamızdan farklı olarak RAS'ı etkileme potansiyeli bulunan hastalık ve ilaç kullanımları dışlanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada serum ACE-2 düzeyi ölçülmemiş, serum ACE-2 aktivitesi ölçülmüştür (162). Çalışmamızda yoğun bakıma yatan hastalarda düşük serum ACE-2 düzeyleri gözlenirken, ACE-2 ile sedimentasyon, CRP, ferritin gibi inflamatuvar parametreler arasında zayıf düzeyde negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Mortalitede ise serum ACE-2 düzeyleri açısından anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. Biberoglu ve arkadaşlarının ülkemizde gerçekleştirdikleri çalışmada ise COVID-19 hastaları arasında hem ölenlerde hem de yoğun bakıma yatanlarda, plazma ACE-2 seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın dışlama kriterlerinde hiçbir komorbidite ve ilaç kullanımı bulunmamakta olup hipertansif hastalar ve kullanılan antihipertansif ilaç grubuna göre ayrıca analizler yapılmıştır (163).

Files ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RAS'ı etkileme düzeyini en aza indirmek için çalışmamızla benzer dışlama kriterleri kullanılmıştır. Bu çalışmada akut hipoksik solunum yetmezliği bulunan COVID-19 hastaları yüksek akımlı nazal oksijen, non-invaziv mekanik ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar ile 1-6 L/dk oksijen desteği ihtiyacı olanlar olarak gruplandırılmış ve serum ACE-2 aktiviteleri karşılaştırılmış, ancak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (164).

Rieder ve arkadaşlarının çalışmasında acil servise başvuran COVID-19 hastaları ve kontrol grubu serum ACE-2 seviyeleri açısından karşılaştırılmış ancak belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada da hem COVID-19 hastalarında hem kontrol grubunda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi RAS dengesizliğine sebep olabilecek komorbiditeler bulunmaktadır (165).

COVID-19 hastalarında plazma renin aktivitesinin düşük bulunduğu bir çalışmada plazma ACE-2 aktivitesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (157).

COVID-19 hastaları, COVID-19 hastalığı sonrası iyileşenler ve pandemiden önce kan örnekleri toplanıp saklanmış olan kontrol grubu olarak 3 ayrı grubun dolaşımdaki ACE-2 seviyeleri açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada COVID-19 hastalarında daha düşük seviyeler görülürken bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (166). Bizim alışmamızda da benzer olarak hem pnömonisi olan COVID-19 hastalarında hem de pnömonisi olmayan COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre düşük serum ACE-2 düzeyleri bulunmuştur.

Osman ve arkadaşlarının çalışmasında, COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre, dolaşımdaki kan hücrelerinde daha düşük ACE-2 mRNA ekspresyonu, monositlerde daha düşük ACE-2 protein ekspresyonu ve daha düşük plazma ACE-2 seviyeleri tespit edilmiştir (167).

Mortaz ve arkadaşlarının çalışmasında, COVID-19 hastaları hastalık şiddetine göre gruplandırılmış ve hastaneye yatış veya yoğun bakıma yatış gerektiren COVID-19 hastalarında hafif hastalık tablosunda olanlara ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük serum ACE-2 düzeyleri bulunmuştur. Ayrıca hastaneye yatan hastaların ve yoğun bakıma yatan hastaların, remdesivir ve deksametazon ile tedavi edildikten sonra serum ACE-2 düzeyleri yeniden ölçülmüş ve bu düzeylerin tedavi öncesine göre yükselmiş olduğu tespit edilmiştir (168). Bulunan bu sonuçlar çalışmamızla uyumludur.

Yayımlanmış bir vaka raporunda PCR testi ile COVID-19 tanısı almış ve bilateral pnömonisi olduğu tespit edilmiş olan 45 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Entübe edilen hasta [Human Recombinant Soluble ACE2; İnsan Rekombinant Çözünür ACE2 (hrsACE2)] ile tedavi edilmiş ve tedaviden 1 gün sonra plazmada çok düşük düzeyde viremi görülmüş, tekrarlayan testlerde ise plazmada viral partikül tespit edilmemiştir. Ang-2 düzeyi ve inflamatuvar parametreler plazmada giderek azalmış, hastanın klinik durumu giderek düzelmiş ve hasta 21. gününde ekstübe edilmiştir. Dolaşımdaki ACE-2

düzeşinin artırılması ile klinik durumun giderek düzelmesi çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir (169).

Çalışmamızda serum renin ve ACE-2 seviyeleri pnömonişi öngörmeye anlamlı sonuçlanmıştır. Literatüre bakıldığında pnömonişi tahmin etmede renin ve ACE-2 seviyelerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamızda renin ve ACE-2 düzeyleri serumda ölçülmüştür. Dolaşımdaki seviyeler doku düzeyindeki lokal seviyeleri yansıtmayabilir. İkinci olarak çalışmamızda renin ve ACE-2 ölçümleri yalnızca acil servise başvuruda yapılmış olup tekrarlayan ölçümler yapılmamıştır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı dışlama kriterlerimiz nedeniyle sınırlı oranda kalmıştır.

Çalışmamızın güçlü yönü ise daha doğru sonuçlar alınabilmesi için RAS'ı etkileme potansiyeli olan kronik hastalıklar, ilaç kullanımları, gebelik, hemodinamiyi etkileyebilecek travmalar gibi durumların dışlama kriteri olarak belirlenmesidir. Ayrıca hastaların renin ve ACE-2 düzeyleri acil servise başvuru sırasında, RAS'ı etkileyebilecek herhangi bir tedavi (örn deksametazon) uygulanmadan önce alınan kan örneklerinden tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda serum renin ve ACE-2 düzeyleri pnömonisi olan COVID-19 hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuş ve akciğer tutulumu derecesiyle bu parametrelerin zayıf da olsa negatif bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Yoğun bakıma yatış ve ölüm gibi sonlanım noktalarında serum renin ve ACE-2 düzeyleri istatistiksel olarak düşük bulunmuş ancak, bu sonlanım noktalarını öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın verileri ışığında acil servise başvuran COVID-19 hastalarında, serum renin ve ACE-2 düzeylerinin özellikle belirlediğimiz cut-off'lar altında olduğu durumlarda pnömoni görülme olasılığı istatistiksel olarak yüksek tespit edilmiştir. Literatürde koronavirüslerin RAS üzerindeki etkisi halen bir tartışma konusudur. Yaptığımız bu çalışmada COVID-19 pnömonisi olan hastaların serum renin ve ACE-2 seviyelerinin düşük bulunmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında klinik ve radyolojik skorlama sistemlerinin yoğun bakıma yatış ve ölümü öngörmeye literatürle uyumlu olarak başarılı olduğunu tespit ettik. Bu nedenle NEWS, qSOFA ve CT-SS'nin, COVID-19 hastalarının acil servise başvurusunda hesaplanarak hasta yönetiminde, özellikle hastalığın seyrini etkileyebilecek tedavi seçimlerinin belirlenmesinde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Laboratuvar parametrelerinden WBC, LYM, CRP, sedimentasyon, ferritin, d-dimer, üre ve kreatininin hem yoğun bakıma yatışı hem de ölümü öngörmeye başarılı olduğunu, ALT ve AST'nin de yoğun bakıma yatışı öngörmeye güçlü olduğunu tespit ettik. Bu parametrelerin COVID-19 hastalarında hastalık seyri hakkında bilgi vereceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız analizler sonucunda çalışmamızın bütün parametreleri birlikte değerlendirildiğinde üre yüksekliği ve satürasyon düşüklüğünün hem yoğun bakıma yatışı hem de ölümü öngörmeye başarılı olduğu gözlenmiştir. Üre düzeyinin yükseldiği, satürasyon düzeyinin düştüğü COVID-19 hastalarında,

hastalığın kötü seyretme veya kötü sonuçlanma olasılığının yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, et al. Coronavirus RNA proofreading: Molecular basis and therapeutic targeting. *Molecular Cell*. 2020;79(5):710–27.
2. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):325-328.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273.
4. Furuhashi M, Moniwa N, Takizawa H, Ura N, Shimamoto K. Potential differential effects of renin-angiotensin system inhibitors on SARS-CoV-2 infection and lung injury in COVID-19. *Hypertens Res*. 2020 Aug;43(8):837-840.
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581.

6. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu | COVID-19 | COVID-19 Rehberi | Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [İnternet]. Erişim: [<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>]. Erişim Tarihi: 28.03.2022
7. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [İnternet]. Erişim: [<https://covid19.who.int/>] Erişim Tarihi: 28.03.2022
8. Rodrigues R, Costa de Oliveira S. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression Levels in Patients with Comorbidities on COVID-19 Severity: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 2021 Aug 9;9(8):1692.
9. Zheng H, Cao JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Pathol*. 2020 Oct;190(10):2013-2017.
10. Babajani F, Kakavand A, Mohammadi H, Sharifi A, Zakeri S, Asadi S, Afshar ZM, Rahimi Z, Sayad B. COVID-19 and renin angiotensin aldosterone system: Pathogenesis and therapy. *Health Sci Rep*. 2021 Nov 17;4(4):e440.
11. Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M, Milewska A, Pyrc K, Buelow E, van der Bijl A, van der Hoek L. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol*. 2012 Sep;93(Pt 9):1924-1929.
12. Gintoni I, Adamopoulou M, Yapijakis C. The Impact of ACE and ACE2 Gene Polymorphisms in Pulmonary Diseases Including COVID-19. *In Vivo*. 2022 Jan-Feb;36(1):13-29.

13. Wang D, Chai XQ, Magnussen CG, Zosky GR, Shu SH, Wei X, Hu SS. Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Oct;58:101833.
14. Soltani Hekmat A, Javanmardi K. Alamandine: Potential Protective Effects in SARS-CoV-2 Patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2021 Nov 8;2021:6824259.
15. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019 May 27;16(1):69.
16. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, Atif SM, Hariprasad G, Hasan GM, Hassan MI. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165878.
17. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102433.
18. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020 Apr;42(1):3-11.
19. Grygiel-Górniak B, Oduah MT. COVID-19: What Should the General Practitioner Know? *Clin Interv Aging.* 2021 Jan 7;16:43-56.

20. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020 Sep;57(6):365-388.
21. Khalil BA, Shakartalla SB, Goel S, Madkhana B, Halwani R, Maghazachi AA, AlSafar H, Al-Omari B, Al Bataineh MT. Immune Profiling of COVID-19 in Correlation with SARS and MERS. *Viruses*. 2022 Jan 17;14(1):164.
22. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11.
23. Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., & Saxena, S. K. (2020). Morphology, genome organization, replication, and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* (pp. 23-31). Springer, Singapore.
24. Thomas S. The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET. *Pathog Immun*. 2020 Oct 19;5(1):342-363.
25. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, Prashar V, Gupta GD, Panicker L, Kumar M. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol*. 2021 Jan 22;433(2):166725.
26. Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? *Expert Rev Vaccines*. 2021 Jan;20(1):23-44.

27. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castaño-Rodríguez C, Alcaraz A, Torres J, Aguilera VM, Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014 May 1;10(5):e1004077.
28. World Health Organization. (2020). Origin of sars-cov-2, 26 march 2020 (No. WHO/2019-nCoV/FAQ/Virus_origin/2020.1). World Health Organization.
29. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020 Apr 6;30(7):1346-1351.e2.
30. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, Gerhards N, Tolsma P, Bouwstra R, Sikkema RS, Tacke MG, de Rooij MM, Weesendorp E, Engelsma MY, Brusckhe CJ, Smit LA, Koopmans M, van der Poel WH, Stegeman A. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(23):2001005.
31. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020 Oct 23;371:m3862.
32. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, Shen J, Lv Y, Pan L, Ding P, Wang X, Wang Y, MacIntyre CR, Shi X. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int.* 2020 Nov;144:106039.

33. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, Schmidt B, Hanses F. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 2021 Apr;49(2):233-239.
34. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. Erişim:[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>].
Erişim Tarihi: 10.04.2022
35. Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, Krill KL, Korbitz PM, Gallagher JP, Suh JE, Vunnam RR. Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Nov;39(11):2005-2011.
36. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, Storgaard M, Al Khalili S, Simonsen L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):e238-e244.
37. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105955.
38. Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Jun;38(2):69-77.
39. Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shan C, Zhou YW, Shen XR, Li Q, Zhang L, Zhu Y, Si HR, Wang Q, Min J, Wang X, Zhang W, Li B, Zhang HJ, Baric RS, Zhou P, Yang XL, Shi ZL. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice

Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Cell*. 2020 Jul 9;182(1):50-58.e8.

40. Sofi MS, Hamid A, Bhat SU. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. *Biosaf Health*. 2020 Dec;2(4):217-225.

41. Almehti AM, Khoder G, Alchakee AS, Alsayyid AT, Sarg NH, Soliman SSM. SARS-CoV-2 spike protein: pathogenesis, vaccines, and potential therapies. *Infection*. 2021 Oct;49(5):855-876.

42. Khalaf K, Papp N, Chou JT, Hana D, Mackiewicz A, Kaczmarek M. SARS-CoV-2: Pathogenesis, and Advancements in Diagnostics and Treatment. *Front Immunol*. 2020 Oct 6;11:570927.

43. Woodby B, Arnold MM, Valacchi G. SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection? *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Feb;1486(1):15-38.

44. Sajjad H, Majeed M, Imtiaz S, Siddiqah M, Sajjad A, Din M, Ali M. Origin, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Options for SARS-CoV-2: A Review. *Biologia (Bratisl)*. 2021 Jun 2:1-19.

45. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020 May;30(3):e2107.

46. Zarandi PK, Zinatizadeh MR, Zinatizadeh M, Yousefi MH, Rezaei N. SARS-CoV-2: From the pathogenesis to potential anti-viral treatments. *Biomed Pharmacother.* 2021 May;137:111352.
47. Bahrami, A., & Ferns, G. A. (2020). Genetic and pathogenic characterization of SARS-CoV-2: a review. *Future Virology*, 15(8), 533-549.
48. Barth RF, Buja LM, Parwani AV. The spectrum of pathological findings in coronavirus disease (COVID-19) and the pathogenesis of SARS-CoV-2. *Diagn Pathol.* 2020 Jul 14;15(1):85.
49. Pedreañez A, Mosquera-Sulbaran J, Muñoz N. SARS-CoV-2 infection represents a high risk for the elderly: analysis of pathogenesis. *Arch Virol.* 2021 Jun;166(6):1565-1574.
50. Amirfakhryan H, Safari F. Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic J Cardiol.* 2021 Jan-Feb;62(1):13-23.
51. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:110102.
52. McGill AR, Kahlil R, Dutta R, Green R, Howell M, Mohapatra S, Mohapatra SS. SARS-CoV-2 Immuno-Pathogenesis and Potential for Diverse Vaccines and Therapies: Opportunities and Challenges. *Infect Dis Rep.* 2021 Feb 4;13(1):102-125.

53. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154.
54. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
55. Chowdhury, S. D., & Oommen, A. M. (2020). Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*, 11(01), 03-07.
56. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020 Apr 24;9(4):1225.
57. Coronavirus (COVID-19) events as they happen [Internet]. Erişim: [<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>]. Erişim Tarihi: 18.04.2022
58. Guitart C, Bobillo-Perez S, Alejandre C, Armero G, Launes C, Cambra FJ, Balaguer M, Jordan I; Hospital Network for R. S. V. surveillance in Catalonia. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Infect Dis*. 2022 Jan 24;22(1):84.

59. Antonelli A, Elia G, Ferrari SM, Foddìs R, De Marco S, Cristaudo A, Fallahi P. The Covid-19, Epidemiology, Clinic and Prevention. *Curr Genomics*. 2020 Apr;21(3):157.
60. Ahammed T, Anjum A, Rahman MM, Haider N, Kock R, Uddin MJ. Estimation of novel coronavirus (COVID-19) reproduction number and case fatality rate: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2021 May 3;4(2):e274.
61. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
62. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020 Mar 18;24(1):108.
63. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337.
64. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2020 Mar 21;12(3):e7355.
65. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, Rodrigues da Silva Filho E, Galdino Dos Santos AG, Oliveira da Cunha EJ, Salgueiro de

Aquino SH, Freire de Souza CD. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Apr;133(7-8):377-382.

66. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne).* 2020 Dec 3;7:594495.

67. Johnson KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020 Aug 13;7:526.

68. Kosyreva A, Dzhaililova D, Lokhonina A, Vishnyakova P, Fatkhudinov T. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol.* 2021 May 10;12:682871.

69. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1.

70. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health.* 2021 Sep 28;9:711616.

71. Perisetti A, Gajendran M, Mann R, Elhanafi S, Goyal H. COVID-19 extrapulmonary illness - special gastrointestinal and hepatic considerations. *Dis Mon.* 2020 Sep;66(9):101064.

72. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020 May;40(5):998-1004.
73. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020 Oct;66:35-41.
74. Orakpoghenor, O., Markus, T. P., Atata, J. A., Erin, J. P., Olaolu, O. S., Udechukwu, C. C., Ogbuagu, N. E., Jolayemi, K. O., Okoronkwo, M. O., Umar, B. N. (2022). Pathologic basis of coronavirus disease 2019 (COVID-19)—An overview of cellular affinities, pathogenesis, clinical manifestations, autopsy findings and sequelae. *Annals of Cytology and Pathology*, 5(1), 078-083.
75. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032.
76. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacqueroz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020 Apr 17;369:m1470.
77. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, Bannazadeh Baghi H. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Nov;103(5):1783-1796.

78. Abobaker A, Raba AA, Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2458-2464.
79. Xavier, A. R., Silva, J. S., Almeida, J. P. C., Conceição, J. F. F., Lacerda, G. S., & Kanaan, S. (2020). COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 56.
80. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* 2020 Nov;510:475-482.
81. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10.
82. Öztürk R, Taşova Y, Ayaz A. COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):638-657.
83. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, Gabrilove JL, Sacks H. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021 Jun;26(3):107-108.
84. Güneylı S, Atçeken Z, Doğan H, Altınmakas E, Atasoy KÇ. Radiological approach to COVID-19 pneumonia with an emphasis on chest CT. *Diagn Interv Radiol.* 2020 Jul;26(4):323-332.

85. Farias LPG, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, Chate RC, Nomura CH, Sawamura MVY, Cerri GG. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Jun 22;75:e2027.
86. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020 Aug;64:35-42.
87. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020 Jun;17(6):701-709.
88. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425-434.
89. Landete P, Quezada Loaiza CA, Aldave-Orzaiz B, Muñiz SH, Maldonado A, Zamora E, Sam Cerna AC, Del Cerro E, Alonso RC, Couñago F. Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease. *World J Radiol*. 2020 Nov 28;12(11):247-260.
90. Aljondi R, Alghamdi S. Diagnostic Value of Imaging Modalities for COVID-19: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2020 Aug 19;22(8):e19673.
91. Karacan A, Aksoy YE, Öztürk MH. The radiological findings of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3328-3339.

92. Habibzadeh P, Mofatteh M, Silawi M, Ghavami S, Faghihi MA. Molecular diagnostic assays for COVID-19: an overview. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Sep;58(6):385-398.
93. Machado BAS, Hodel KVS, Barbosa-Júnior VG, Soares MBP, Badaró R. The Main Molecular and Serological Methods for Diagnosing COVID-19: An Overview Based on the Literature. *Viruses*. 2020 Dec 29;13(1):40.
94. Kilic T, Weissleder R, Lee H. Molecular and Immunological Diagnostic Tests of COVID-19: Current Status and Challenges. *iScience*. 2020 Aug 21;23(8):101406.
95. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):192-206.
96. Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):171-183.
97. Touma M. COVID-19: molecular diagnostics overview. *J Mol Med (Berl)*. 2020 Jul;98(7):947-954.
98. Dhamad AE, Abdal Rhida MA. COVID-19: molecular and serological detection methods. *PeerJ*. 2020 Oct 7;8:e10180.
99. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766.

100. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, Psaltopoulou T, Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. Clin Exp Med. 2021 May;21(2):167-179.

101. Kluge S, Janssens U, Spinner CD, Pfeifer M, Marx G, Karagiannidis C; Guideline group. Clinical Practice Guideline: Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. Dtsch Arztebl Int. 2021 Jan 11;118(Forthcoming):1–7.

102. Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, Aslan AF, Aydın G, İnan Ö, Kaplan B, Ozdarendeli A. Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2. Vaccines (Basel). 2021 Nov 2;9(11):1266.

103. Pucci F, Annoni F, Dos Santos RAS, Taccone FS, Rooman M. Quantifying Renin-Angiotensin-System Alterations in COVID-19. Cells. 2021 Oct 14;10(10):2755.

104. Campana P, Palaia ME, Conte M, Cante T, Petraglia L, Femminella GD, Parisi V, Leosco D. The elderly at risk: aldosterone as modulator of the immune response to SARS-CoV-2 infection. Geroscience. 2021 Nov 5:1–6. 106.

105. Rahman MM, Rahaman MS, Islam MR, Rahman F, Mithi FM, Alqahtani T, Almikhlaifi MA, Alghamdi SQ, Alruwaili AS, Hossain MS, Ahmed M, Das R, Emran TB, Uddin MS. Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future Prospects. Molecules. 2021 Dec 30;27(1):233.

106. Alsufyani HA, Docherty JR. The renin angiotensin aldosterone system and COVID-19. Saudi Pharm J. 2020 Aug;28(8):977-984.

107. Coto E, Avanzas P, Gómez J. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Coronavirus Disease 2019. *Eur Cardiol.* 2021 Mar 9;16:e07.
108. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020 Aug;507:167-173.
109. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005 Aug;11(8):875-9.
110. Mehrabadi ME, Hemmati R, Tashakor A, Homaei A, Yousefzadeh M, Hemati K, Hosseinkhani S. Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. *Biomed Pharmacother.* 2021 May;137:111363.
111. Angeli F, Zappa M, Reboldi G, Trapasso M, Cavallini C, Spanevello A, Verdecchia P. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection: One year later. *Eur J Intern Med.* 2021 Nov;93:28-34.
112. Kragstrup TW, Singh HS, Grundberg I, Nielsen AL, Rivellese F, Mehta A, Goldberg MB, Filbin MR, Qvist P, Bibby BM. Plasma ACE2 predicts outcome of COVID-19 in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021 Jun 4;16(6):e0252799.

113. Kanimozhi G, Pradhapsingh B, Singh Pawar C, Khan HA, Alokayan SH, Prasad NR. SARS-CoV-2: Pathogenesis, Molecular Targets and Experimental Models. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 22;12:638334.
114. Wibisono E, Hadi U, Bramantono, Arfijanto MV, Rusli M, Rahman BE, Asmarawati TP, Choirunnisa ML, Rahayu DRP. National early warning score (NEWS) 2 predicts hospital mortality from COVID-19 patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Apr;76:103462.
115. Stow D, Barker RO, Matthews FE, Hanratty B. National Early Warning Scores and COVID-19 deaths in care homes: an ecological time-series study. *BMJ Open*. 2021 Sep 13;11(9):e045579.
116. Hu H, Yao N, Qiu Y. Predictive Value of 5 Early Warning Scores for Critical COVID-19 Patients. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020 Sep 9:1-8.
117. Barker RO, Stocker R, Russell S, Roberts A, Kingston A, Adamson J, Hanratty B. Distribution of the National Early Warning Score (NEWS) in care home residents. *Age Ageing*. 2019 Dec 1;49(1):141-145.
118. Scott LJ, Redmond NM, Garrett J, Whiting P, Northstone K, Pullyblank A. Distributions of the National Early Warning Score (NEWS) across a healthcare system following a large-scale roll-out. *Emerg Med J*. 2019 May;36(5):287-292.
119. Liu S, Yao N, Qiu Y, He C. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *Am J Emerg Med*. 2020 Oct;38(10):2074-2080.

120. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis.* 2017 Apr;9(4):943-945.
121. Saberian P, Tavakoli N, Hasani-Sharamin P, Modabber M, Jamshididana M, Baratloo A. Accuracy of the pre-hospital triage tools (qSOFA, NEWS, and PRESEP) in predicting probable COVID-19 patients' outcomes transferred by Emergency Medical Services. *Caspian J Intern Med.* 2020 Fall;11(Suppl 1):536-543.
122. Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, Muiño Miguez A, González García A, Crestelo Vieitez A, García Guijarro E, Fonseca Aizpuru EM, García Gómez M, Areses Manrique M, Martínez Cilleros C, Fidalgo Moreno MDP, Loureiro Amigo J, Gil Sánchez R, Rabadán Pejenaute E, Abella Vázquez L, Cañizares Navarro R, Solís Marquínez MN, Carrasco Sánchez FJ, González Moraleja J, Montero Rivas L, Escobar Sevilla J, Martín Escalante MD, Gómez-Huelgas R, Ramos-Rincón JM; SEMI-COVID-19 Network. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2021 May;36(5):1338-1345.
123. Lieveid AWE, Azijli K, Teunissen BP, van Haaften RM, Kootte RS, van den Berk IAH, van der Horst SFB, de Gans C, van de Ven PM, Nanayakkara PWB. Chest CT in COVID-19 at the ED: Validation of the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) and CT Severity Score: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1126-1135.
124. Akdur G, Daş M, Bardakci O, Akman C, Siddikoğlu D, Akdur O, Akçalı A, Erbaş M, Reşorlu M, Beyazit Y. Prediction of mortality in COVID-19 through combining CT severity score with NEWS, qSOFA, or peripheral perfusion index. *Am J Emerg Med.* 2021 Dec;50:546-552.

125. Saeed GA, Gaba W, Shah A, Al Helali AA, Raidullah E, Al Ali AB, Elghazali M, Ahmed DY, Al Kaabi SG, Almazrouei S. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia. *Radiol Res Pract.* 2021 Jan 6;2021:6697677.
126. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, Luo Y, Gao C, Zeng W. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020 Mar 30;2(2):e200047.
127. Wang L, Yang L, Bai L, Huang Z, Peng Y. Association between D-dimer level and chest CT severity score in patients with SARS-COV-2 pneumonia. *Sci Rep.* 2021 Jun 2;11(1):11636.
128. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020 Jun;295(3):715-721.
129. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, Jamshidi P, Murthi M, Mirsaeidi M. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jul 21;7:459.
130. Kadiane-Oussou NJ, Klopfenstein T, Royer PY, Toko L, Gendrin V, Zayet S. COVID-19: comparative clinical features and outcome in 114 patients with or without pneumonia (Nord Franche-Comte Hospital, France). *Microbes Infect.* 2020 Nov-Dec;22(10):622-625.

131. Lin YC, Lee YL, Cheng CY, Tseng WP, Wu JL, Lin CH, Chung MY, Kang CM, Lee YF, Chen CP, Huang CH, Liu CE, Cheng SH, Chen SC, Chen SY, Hsueh PR. Multicenter evaluation of four immunoassays for the performance of early diagnosis of COVID-19 and assessment of antibody responses of patients with pneumonia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Oct;54(5):816-829.
132. Melendi SE, Pérez MM, Salas CE, Haedo MF, Xavier FB, Saltos Navarrete JD, Aguirre C, Baleta ML, Balsano FJ, Caldano MG, Colignon MG, de Oliveira Brasil T, de Wolodimeroff N, Déramo Aquino AI, Fernández de Córdova AG, Fontan MB, Galvagno FI, Iturrieta Araya NS, Mollinedo Cruz VS, Olivero A, Pestalardo I, Ricciardi M, Vera Rueda ML, Villaverde MC, Lauko Mauri M, Ujeda C, Leis R. COVID-19 with and without pneumonia: clinical outcomes in the internal medicine ward. *Medicina (B Aires).* 2020;80 Suppl 6:56-64.
133. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020 Jun;65(5):533-546.
134. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Aug 21;21(1):855.
135. Mi J, Zhong W, Huang C, Zhang W, Tan L, Ding L. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Transl Res.* 2020 Oct 15;12(10):6537-6548.

136. Lakbar I, Luque-Paz D, Mege JL, Einav S, Leone M. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 3;15(11):e0241827.
137. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025-1031.
138. Emlek N, Yilmaz AS, Ergul E, Gundogdu H, Arpa M, Koc H, Ozturk M, Aydin C. (2021). The relationship of serum asymmetric dimethylarginine concentrations and lung involvement in patients with COVID-19 infection. *Experimental Biomedical Research*, 4(4), 314-321.
139. Zhao Z, Chen A, Hou W, Graham JM, Li H, Richman PS, Thode HC, Singer AJ, Duong TQ. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One*. 2020 Jul 30;15(7):e0236618.
140. Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Sep;103(3):1184-1190.
141. Brandão Neto RA, Marchini JF, Marino LO, Alencar JCG, Lazar Neto F, Ribeiro S, Salvetti FV, Rahhal H, Gomez Gomez LM, Bueno CG, Faria CC, da Cunha VP, Padrão E, Velasco IT, de Souza HP; Emergencia USP Covid group. Mortality and other outcomes of patients with coronavirus disease pneumonia admitted to the emergency department: A prospective observational Brazilian study. *PLoS One*. 2021 Jan 7;16(1):e0244532.

142. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Oct;80(6):441-447.
143. Akpınar S, Oran M, Doğan M, Çelikkol A, Erdem I, Turgut B. The role of oxidized phospholipids in COVID-19-associated hypercoagulopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Aug;25(16):5304-5309.
144. Afrin, S. F., Rahman, M. H., Al Mahmood, A. K., Nasir, S., & Khatun, S. (2021). Assessment of COVID severity by measuring D-dimer and Serum Ferritin level in selected Tertiary Care Hospitals of Dhaka city. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 166-170.
145. Machiraju PK, Alex NM, Safinaaz, Vadamalai V. Hyponatremia in Coronavirus Disease-19 Patients: A Retrospective Analysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2021 Dec 22;8:20543581211067069.
146. Cheng A, Hu L, Wang Y, Huang L, Zhao L, Zhang C, Liu X, Xu R, Liu F, Li J, Ye D, Wang T, Lv Y, Liu Q. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Sep;56(3):106110.
147. Sirijatuphat R, Suputtamongkol Y, Angkasekwinai N, Horthongkham N, Chayakulkeeree M, Rattanaumpawan P, Koomanachai P, Assanasen S, Rongrungruang Y, Chierakul N, Ratanarat R, Jitmuang A, Wangchinda W, Kantakamalakul W. Epidemiology, clinical characteristics, and treatment outcomes of patients with COVID-19 at Thailand's university-based referral hospital. *BMC Infect Dis.* 2021 Apr 26;21(1):382.

148. Heldt S, Neuböck M, Kainzbauer N, Shao G, Tschoellitsch T, Duenser M, Kaiser B, Winkler M, Paar C, Meier J, Lamprecht B, Salzer HJF. qSOFA score poorly predicts critical progression in COVID-19 patients. *Wien Med Wochenschr.* 2021 Jun 29:1–9.

149. Suresh S, Tiwari A, Mathew R, Bhaskararayuni J, Sahu AK, Aggarwal P, Murmu LR, Bhoi S, Nayer J, Ekka M, Kumar A, Mishra P, Sinha TP. Predictors of mortality and the need of mechanical ventilation in confirmed COVID-19 patients presenting to the emergency department in North India. *J Family Med Prim Care.* 2021 Jan;10(1):542-549.

150. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG, Ojetti V, Candelli M, Antonelli M, Gasbarrini A, Franceschi F. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation.* 2020 Nov;156:84-91.

151. Hajjahmadi S, Shayganfar A, Janghorbani M, Esfahani MM, Mahnam M, Bakhtiarvand N, Sami R, Khademi N, Dehghani M. Chest Computed Tomography Severity Score to Predict Adverse Outcomes of Patients with COVID-19. *Infect Chemother.* 2021 Jun;53(2):308-318.

152. Bellos I, Tavernaraki K, Stefanidis K, Michalopoulou O, Lourida G, Korompoki E, Thanou I, Thanos L, Pefanis A, Argyraki A. Chest CT severity score and radiological patterns as predictors of disease severity, ICU admission, and viral positivity in COVID-19 patients. *Respir Investig.* 2021 Jul;59(4):436-445.

153. Khosravi B, Aghaghazvini L, Sorouri M, Naybandi Atashi S, Abdollahi M, Mojtavavi H, Khodabakhshi M, Motamedi F, Azizi F, Rajabi Z, Kasaeian A,

Sima AR, Davarpanah AH, Radmard AR. Predictive value of initial CT scan for various adverse outcomes in patients with COVID-19 pneumonia. *Heart Lung*. 2021 Jan-Feb;50(1):13-20.

154. Melegari, G., Veronesi, L., Maccieri, J., Ponzetta, F., Osmenaj, S., & Barbieri, A. (2021). Plasma Renin Concentration in Critically Ill COVID-19 Patients. *BioMed*, 1(2), 94-98.

155. Liu, N., Hong, Y., Chen, R. G., & Zhu, H. M. (2020). High rate of increased level of plasma Angiotensin II and its gender difference in COVID-19: an analysis of 55 hospitalized patients with COVID-19 in a single hospital, WuHan, China. *medRxiv*.

156. Wu Z, Hu R, Zhang C, Ren W, Yu A, Zhou X. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1):290.

157. Kutz A, Conen A, Gregoriano C, Haubitz S, Koch D, Domenig O, Bernasconi L, Mueller B, Schuetz P. Renin-angiotensin-aldosterone system peptide profiles in patients with COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 2021 Apr;184(4):543-552.

158. Villard O, Morquin D, Molinari N, Raingeard I, Nagot N, Cristol JP, Jung B, Roubille C, Foulongne V, Fesler P, Lamure S, Taourel P, Konate A, Maria ATJ, Makinson A, Bertchansky I, Larcher R, Klouche K, Le Moing V, Renard E, Guilpain P. The Plasmatic Aldosterone and C-Reactive Protein Levels, and the Severity of Covid-19: The Dyhor-19 Study. *J Clin Med*. 2020 Jul 21;9(7):2315.

159. Wallentin L, Lindbäck J, Eriksson N, Hijazi Z, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Lopes RD, Yusuf S, Oldgren J, Siegbahn A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):4037-4046.
160. Fließner E, Birnhuber A, Marsh LM, Gschwandtner E, Klepetko W, Olschewski H, Kwapiszewska G. Dysbalance of ACE2 levels - a possible cause for severe COVID-19 outcome in COPD. *J Pathol Clin Res*. 2021 Sep;7(5):446-458.
161. Kaur G, Yogeswaran S, Muthumalage T, Rahman I. Persistently Increased Systemic ACE2 Activity Is Associated With an Increased Inflammatory Response in Smokers With COVID-19. *Front Physiol*. 2021 May 28;12:653045.
162. Fagyas M, Fejes Z, Sütő R, Nagy Z, Székely B, Pócsi M, Ivády G, Bíró E, Bekő G, Nagy A, Kerekes G, Szentkereszty Z, Papp Z, Tóth A, Kappelmayer J, Nagy B Jr. Circulating ACE2 activity predicts mortality and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2022 Feb;115:8-16.
163. Biberoğlu S, İpekçi A, İkizceli İ, Çakmak F, Akdeniz YS, Kanbakan A, Konukoğlu D, Bolayırlı İM, Börekçi Ş, Ürkmez S, Özkan S. Role of plasma angiotensin II and angiotensin-converting enzyme 2 levels on prognosis and mortality in hypertensive patients with COVID-19. *Biomark Med*. 2021 Dec;15(17):1581-1588.
164. Files DC, Gibbs KW, Schaich CL, Collins SP, Gwathmey TM, Casey JD, Self WH, Chappell MC. A pilot study to assess the circulating renin-angiotensin

system in COVID-19 acute respiratory failure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021 Jul 1;321(1):L213-L218.

165. Rieder M, Wirth L, Pollmeier L, Jeserich M, Goller I, Baldus N, Schmid B, Busch HJ, Hofmann M, Kern W, Bode C, Duerschmied D, Lothar A. Serum ACE2, Angiotensin II, and Aldosterone Levels Are Unchanged in Patients With COVID-19. *Am J Hypertens.* 2021 Apr 2;34(3):278-281.

166. Rojas M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramírez-Santana C, Anaya JM. How Important Is the Assessment of Soluble ACE-2 in COVID-19? *Am J Hypertens.* 2021 Apr 2;34(3):296-297.

167. Osman IO, Melenotte C, Brouqui P, Million M, Lagier JC, Parola P, Stein A, La Scola B, Meddeb L, Mege JL, Raoult D, Devaux CA. Expression of ACE2, Soluble ACE2, Angiotensin I, Angiotensin II and Angiotensin-(1-7) Is Modulated in COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2021 Jun 14;12:625732.

168. Mortaz E, Jamaati H, Roofchayee ND, Sheikhzade H, Mirenayat M, Sadeghi M, Lookzadeh S, Dezfuli NK, Folkerts G, Mumby S, Garssen J, Adcock IM. Decreased serum levels of angiotensin converting enzyme (ACE)2 and enhanced cytokine levels with severity of COVID-19: normalisation upon disease recovery. *Heliyon.* 2022 Feb;8(2):e08957.

169. Zoufaly A, Poglitsch M, Aberle JH, Hoepler W, Seitz T, Traugott M, Grieb A, Pawelka E, Laferl H, Wensch C, Neuhold S, Haider D, Stiasny K, Bergthaler A, Puchhammer-Stoeckl E, Mirazimi A, Montserrat N, Zhang H, Slutsky AS, Penninger JM. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020 Nov;8(11):1154-1158.