

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI



COVID-19 HASTALARINDA BAŞVURU ANINDAKİ SERUM SALUSİN- α VE
SALUSİN- β DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. SAFİYE BİLGE GÜÇLÜ KAYTA

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ SEVİL ALKAN

Çanakkale, 2022

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

COVID-19 HASTALARINDA BAŞVURU ANINDAKİ SERUM SALUSİN- α VE
SALUSİN- β DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. SAFİYE BİLGE GÜÇLÜ KAYTA

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ SEVİL ALKAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ HAVVA YASEMİN ÇİNPOLAT

Bu tez, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2022-3850 proje numarası ile desteklenmiştir

TEŐEKKÜR

Tezimin her aŐamasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sevil ALKAN'a,

Tezimin hem planlama hem de yapım aŐamasında her türlü desteği sağlayan yardımcı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Havva Yasemin ÇİNPOLAT'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Metin OTKUN, Prof. Dr. Alper ŐENER ve Dr. Öğr. Üyesi IŐıl Deniz ALIRAVCI'ya,

Zorlu asistanlık sürecinde birçok Őey paylaŐtıđım, birlikte çalıŐmaktan büyük keyif aldığım, asistanlık sürecini eğlenceli ve çekilebilir kılan arkadaşlarım Dr. Ebru DOĞAN, Dr. Taylan ÖNDER, Dr. Anıl AKÇA, Dr. Cihan YÜKSEL ve Dr. Servan VURUCU'ya,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, beni bugünlere getiren, her gün varlıklarına Őükrettiđim canım annem Hatice GÜÇLÜ ve canım babam Refik GÜÇLÜ'ye,

Ve son olarak hayat arkadaşım, sevgili eşim Yusuf KAYTA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
ÖZET	5
ABSTRACT	7
KISALTMALAR ve SİMGELER	9
TABLO DİZİNİ	12
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 COVID-19	4
2.1.1 Viroloji	4
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3 Patogenez.....	7
2.1.4 Klinik Bulgular	10
2.1.5 Tanı.....	15
2.1.6 Tedavi	17
2.2 Salusinler.....	21
3.GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1 Araştırma Bölgesi ve Tipi.....	26
3.2 Araştırma Popülasyonu	26
3.2.1 Hastaneye Yatış Kriterleri	26
3.2.2 Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Kriterleri	27
3.2.3 Birincil Sonlanım Noktası	28
3.3 Hasta Seçim Kriterleri	28
3.3.1 Hasta grupları	28

3.3.2 Dahil Edilme Kriterleri.....	28
3.3.3 Dışlama Kriterleri.....	29
3.4 Araştırmanın Uygulanışı	29
3.4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	30
3.5 İstatistiksel Analiz	31
3.6 İzin ve Onamlar	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	61
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR.....	68

ÖZET

Amaç: Vasküler inflamasyon, Yeni koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)'un gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca yüksek sitokin seviyesi COVID-19'da kötü prognoza işaret eder. COVID-19 hastalarının takibinde akut dönemde hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını belirlemek için, mikro ve makro damar yapılarındaki endotel patofizyolojisini belirlemek ve endotel fonksiyon testlerini takipte kullanmak düşünülmelidir. Bu çalışmada COVID-19 hastalığının akut döneminde hastalığın şiddetini belirlemede salusin- α ve salusin- β peptidlerinin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya 01.09.2021 ve 01.03.2022 tarihleri arasında hastanemizde erişkin pandemi yataklı servisi ve erişkin yoğun bakım ünitesinde yatarak takip edilen, oral veya nazofarengeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza 74 COVID-19 tanılı hasta ve 37 kontrol grubu olmak üzere toplamda 111 katılımcı dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda, takipte yoğun bakım ünitesi ihtiyacı veya mortalite gelişmesi birincil sonlanım noktası olarak kabul edildi. Hasta grubu; birincil sonlanım noktasına ulaşmaksızın komplikasyonsuz taburcu edilen hastalar ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalar olarak ikiye ayrıldı. Başvuru anında alınan serum örneklerinden salusin- α ve salusin- β seviyeleri istatistiksel olarak kıyaslandı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 42'si (%56,8) erkek ve 32'si (%43,2) kadındı. Çalışma popülasyonunun yaş ortancası 67,5 (en az 25, en çok 97) yıldı. Birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardaki salusin- β seviyeleri; hem ulaşmayan hastalara göre ($p=0,008$) hem de sağlıklı kontrol grubuna göre ($p=0,008$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Gruplar arasında salusin- α seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,279$).

Sonuç: Çalışmamızda birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ulaşmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre salusin- β seviyelerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu saptandı. Yapılan ROC eğri analizine göre salusin- β seviyesinin 12,45 pg/ml olması, birincil sonlanım noktası tahmini için %83,8 duyarlılık ve %40,5 özgüllük ile yoğun bakıma yatış veya mortalite gibi komplikasyon gelişme riskini öngördürmektedir. Elde edilen veriler hipotezimizi desteklemekle birlikte, salusinlerin COVID-19 prognozunu belirlemesinin değerlendirilmesi için büyük örneklem hacmine sahip çok merkezli gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Biyomarker; COVID-19; Coronavirus; Prognoz; Salusin; Şiddet

ABSTRACT

Objective: Vascular inflammation has an important role in the development and progression of Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Also, high cytokine level predicts poor prognosis in COVID-19. In order to determine the severity and complications of the disease in the acute period in the follow-up of COVID-19 patients, it should be considered to determine the endothelial pathophysiology in micro and macrovascular structures and to use endothelial function tests in the follow-up. In this study, it was aimed to investigate the utility of salusin- α and salusin- β peptides in determining the severity of the disease in the acute period of COVID-19.

Method: Patients who were followed up in our hospital adult COVID-19 pandemic clinic and adult intensive care unit (ICU) between 01.09.2021 and 01.03.2022 and who were found to have positive SARS-CoV-2 PCR test in oral or nasopharyngeal swab samples were included in the study. In total, 111 patients were included in our investigation, of which 37 were in the control group and 74 had a COVID-19 diagnosis. The primary endpoint was the need for intensive care unit or mortality in the patients included in the study. The patients were divided into two groups those who did not reach the primary endpoint and were discharged without complications and those who reached the primary endpoint. Salusin- α and salusin- β levels of serum samples taken at the time of application were statistically compared. $P < 0.05$ was accepted as statistical significance.

Results: Of the patients included in the study, 42 (56.8%) were male and 32 (43.2%) were female. The median age of the study population was 67.5 (minimum 25, maximum 97) years. Salusin- β levels in patients reaching the primary endpoint; It was found to be statistically significantly higher than both the patients who did not reach ($p=0.008$) and the healthy control group ($p=0.008$). There was no statistically significant difference in salusin- α levels between the groups ($p=0.279$).

Conclusion: In this study, salusin- β levels were found to be significantly higher in patients who reached the primary endpoint compared to patients who did not reach the primary endpoint and the healthy control group. The results of the ROC curve analysis showed that a salusin- β level of 12.45 pg/ml predicts the risk of complications such as ICU admission or mortality, with a sensitivity of 83.8% and a specificity of 40.5% for the estimation of the primary endpoint. The obtained data support our hypothesis, but multicenter observational studies with larger sample sizes are needed to evaluate salusins' determination of COVID-19 prognosis.

Keywords: Biomarker; COVID-19; Coronavirus; Prognosis; Salusin; Severity.

KISALTMALAR ve SİMGELER

COVID-19:	Yeni koronavirüs hastalığı 2019
SARS-CoV-2:	Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ACE-2:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
NF-κB:	Nükleer Faktör kappa B
İκB:	NF-κB inhibitörleri
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
RNA:	Ribonükleik asit
ROS:	Reaktif oksijen türleri
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü alfa
IL-1β:	İnterlökin 1-beta
SAA:	Serum Amiloid A
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
COX-2:	Siklooksijenaz-2
SARS-CoV:	Severe acute respiratory syndrome koronavirüs
MERS-CoV:	Middle East respiratory syndrome coronavirus
HCoV:	İnsan koronavirüsü
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
RBD:	Reseptör bağlanma alanı
TMPRSS2:	Transmembran proteaz serin 2
IL-6:	İnterlökin-6
RAS:	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

JAK-STAT:	Janus kinaz sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörleri
VEGF:	Vasküler endotel hücre büyüme faktörü
IFN γ:	İnterferon gama
NK:	Natural killer
VWF:	Von Willebrand faktör
DIC:	Disemine intravasküler koagülasyon
CRP:	C-reaktif protein
LDH:	Laktat dehidrogenaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
DM	Diyabetes mellitus
rRT-PCR:	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
RdRp:	RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
ELISA:	Enzim bağımlı immunosorbent deneyi
FDA:	Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
LPV/R:	Lopinavir/Ritonavir
MAS:	Makrofaj aktivasyon sendromu
ApoE:	Apolipoprotein E
ACAT-1:	Açıl-CoA kolesterol açıl transferaz-1
AVP:	Arginin vazopressin
PVN:	Paravertebral nükleus
HUVEC:	İnsan umbilikal ven endotel hücreleri

CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
WBC:	Lökosit
LYM:	Lenfosit
NEU:	Nötofil
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminostransferaz
ALP:	Alkalen fosfataz
GGT:	Gama glutamil transferaz
VCAM-1:	Vascular cell adhesion molecule-1

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1 Dünya Sağlık Örgütüne Göre COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflandırması

Tablo 4.1 Hastaların genel özellikleri

Tablo 4.2 Gruplara göre WBC değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.3 Gruplara göre LYM değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.4 Gruplara göre NEU değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.5 Gruplara göre hemoglobin değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.6 Gruplara göre trombosit değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.7 Gruplara göre glukoz değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.8 Gruplara göre ALT değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.9 Gruplara göre AST değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.10 Gruplara göre ALP değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.11 Gruplara göre GGT değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.12 Gruplara göre total bilirubin değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.13 Gruplara göre albumin değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.14 Gruplara göre CRP değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.15 Gruplara göre prokalsitonin değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.16 Gruplara göre ferritin değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.17 Gruplara göre LDH değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.18 Gruplara göre D-dimer değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.19 Grupların salusin- α değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.20 Grupların salusin- β değerlerinin karşılaştırması

Tablo 4.21 Grupların salusin- β değerlerinin ikili karşılaştırmaları

Tablo 4.22 Salusin- α seviyelerinin mortalite gelişme durumuna göre kıyaslama tablosu

Tablo 4.23 Salusin- β seviyelerinin mortalite gelişme durumuna göre kıyaslama tablosu

Tablo 4.24 Salusin- α seviyelerinin komorbidite varlığına göre kıyaslama tablosu

Tablo 4.25 Salusin- β seviyelerinin komorbidite varlığına göre kıyaslama tablosu

Tablo 4.26 Primer sonlanım noktası ile ilgili bağımsız değişkenleri belirlemek için lojistik regresyon

Tablo 4.27 Salusin- β ROC eğri analizi

Tablo 4.28 Salusin- β 'nın CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve D-dimer ile korelasyonu



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1 Koronavirüsün şematik görünümü

Şekil 2.2 Salusin- α 'nın aminoasit dizilimi

Şekil 2.3 Salusin- β 'nın aminoasit dizilimi

Şekil 4.1 Gruplara göre WBC değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.2 Gruplara göre LYM değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.3 Gruplara göre NEU değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.4 Gruplara göre hemoglobin değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.5 Gruplara göre trombosit değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.6 Gruplara göre ALT değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.7 Gruplara göre AST değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.8 Gruplara göre GGT değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.9 Gruplara göre albumin değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.10 Gruplara göre CRP değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.11 Gruplara göre prokalsitonin değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.12 Gruplara göre ferritin değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.13 Gruplara göre LDH değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.14 Gruplara göre D-dimer değerlerinin karşılaştırması

Şekil 4.15 Grupların salusin- β değerlerinin ikili karşılaştırılması

Şekil 4.16 Grupların salusin- β değerlerinin ikili karşılaştırılması

Şekil 4.17 Salusin- β ROC eğri analizi

Şekil 4.18 Salusin- β 'nin CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve D-dimer ile korelasyonu

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgını şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) isimli virüsün etken olduğu, 2019 Aralık ayında başlayan ve günümüzde daha şiddetli olarak devam eden, dünya çapında çok sayıda ölüm ve morbiditeye neden olan acil bir tıbbi durumdur. Hastalığın klasik semptomları kuru öksürük, yüksek ateş ve ölümcül pnömoni ile ilişkili olabilecek nefes darlığı olarak bildirilmiştir. Bunun yanı sıra miyalji, artralji, ishal, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve koku alma bozukluğu gibi atipik semptomlar da yaygın görülmektedir (1). Ayrıca hastalarda vaskülopatiye bağlı klinik belirtiler ve kardiyovasküler (trombotik/embolik) komplikasyonlar da sık olarak bildirilmiştir (2–4). Bu komplikasyonların gelişmesinde akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) temel faktörleri olan doku hasarı ve sitokin salınımına katkıda bulunması nedeniyle inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olan vasküler endotel sorumludur. Ayrıca, vasküler hücrelerde virüsün ana giriş reseptörü olan Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'nin ekspresyonu , Kawasaki hastalığı benzeri sendrom (vaskülit) görülmesi ve fatal COVID-19 hastalarında endotel hücrelerinin SARS-CoV-2 ile enfeksiyonunun gösterilmesi; SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile endotel hücrelerin ilişkisini kanıtlamaktadır (5). Endotel hücre disfonksiyonu ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen inflamasyonun anormal pıhtılaşmaya ve vaskülopatiye neden olarak bu hastalarda kötü prognoza katkıda bulunabileceği savunulmuştur (6).

Nükleer Faktör kappa B (NF-κB, NF-kappa B), NF-κB inhibitörleri (IκB'ler) olarak bilinen inhibitör proteinlerle birlikte hücre sitoplazmasında inaktif olarak bulunan karmaşık bir protein zinciridir. Bu proteinler, bakteri lipopolisakkaritleri, viral Deoksiribo nükleik asit (DNA) ve Ribonükleik asid (RNA), iyonize radyasyon, reaktif oksijen türlerini (ROS), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin 1-beta (IL-1β) gibi sitokinler aracılığı ile indüklenir, böylece nükleer translokasyonu gerçekleştirerek DNA'ya bağlanır ve inflamasyon, hücre proliferasyonu, konak bağışıklığı ve apoptozda yer alan çeşitli genlerin transkripsiyonu aktifleşir. Aktive edilmiş NF-KB transkripsiyon faktörleri çok çeşitli sitokinler (*IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, LT- α, LT-β, TNF-α ve GM-CSF gibi*),

kemokinler (IL-8, MIP-1, MCP1, RANTES ve eotaxin gibi) adezyon molekülleri (ICAM, VCAM ve E-selectin gibi), akut faz proteinleri (Serum Amyloid A; SAA gibi) ve indüklenebilir efektör enzimlerin (indüklenebilir nitrik oksit sentaz; iNOS ve siklooksijenaz-2; COX-2) gen ekspresyonunu indükler. Böylece NF- κ B, konağın enfeksiyona karşı erken doğal bağışıklık cevabı gibi çeşitli hücre sel tepkileri düzenleyebilen ve kronik inflamatuvar durumlar, viral enfeksiyonlar, septik şok sendromu ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkili olan 'hızlı etkili' bir birincil transkripsiyon faktörü olarak çalışır (7,8).

COVID-19 patofizyolojisinde, şiddetli vakaların çoğunda IL-2, IL-1, IL-6, IFN- γ , MIP1 α , MCP1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar faktörlerin yükseldiği gösterilmiştir. Bazı COVID-19 hastalarında görülen “sitokin fırtınasından” makrofaj ve monosit gibi infiltre olan fagositik hücreler sorumludur (9). NF- κ B sinyal iletim yolu, prototipik bir proinflamatuvar yol olarak kabul edilir. Daha önce SARS salgınından sorumlu olan SARS-CoV üzerine yapılan araştırmalarda SARS-CoV nükleokapsid proteininin (N proteini) Vero E6 hücrelerinde NF- κ B yolağını aktive ettiğini (10), benzer olarak (S) proteininin, NF- κ B yoluyla enfekte mononükleer hücrelerde güçlü bir sitokin tepkisi indüklediğini göstermiştir (11). Bu nedenle, NF- κ B sinyalinin inflamatuvar yanıtları nasıl düzenlediğini anlamaya odaklanmak, “sitokin fırtınasını” hafifletmek ve şiddetli COVID-19 patolojisini azaltmak için stratejiler geliştirmeye yardımcı olacaktır. Ek olarak, NF- κ B yolu ile ilişkili potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi, pandemi ile ilişkili daha şiddetli spektrum ve mortaliteyi yönetmemize yardımcı olabilir (12).

2003 yılında Shichiri ve ark. (13) tarafından preprosalusinden sentezlenen salusin-alfa (α) ve salusin-beta (β) isimli çok fonksiyonlu endojen biyoaktif peptitler keşfedilmiştir. Bu biyoaktif peptitler kalp, kan damarları, beyin ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organ ve dokuda bol miktarda eksprese edilir. Sato ve ark. (14) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada, insan makrofaj ve monositlerinden salusin- β salınımı gösterilmiştir. Kanda, idrarda ve dokularda salusin- α (28 aminoasit) ve salusin- β (20 aminoasit) olmak üzere iki formda bulunmaktadır (15,16). Salusin- α , hafif ile orta-zayıf düzeyde mitojenik

ve hemodinamik aktivite göstermekte iken (17), sıçanlarda salusin- β 'nin parasempatik stimölasyon ile derin ve hızlı bradikardi ve hipotansiyona yol açtığı ve makrofaj köpük hücre formasyonunun arttırarak aterosklerotik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (18). Özellikle salusin- β vasküler endotelial hücrelerde inflamatuvar yanıtı hızlandırır ve vasküler düz kas hücrelerinde oksidatif stresi arttırır (19).

İnsan umbilikal ven endoteli hücrelerinde yapılan çalışmada, salusin- β 'nin MAPK/NF-KB ve JNK/NF-KB yollarını aktive ederek vasküler inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Hasar görmüş endotel hücreleri çeşitli adezyon molekülleri ve kemokinleri eksprese ederek monosit ve makrofaj göçünü tetikler. Ayrıca endotel hasarı IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakarak vasküler inflamasyonu arttırır. Söz konusu çalışmada salusin- β 'nin IL-6 ve TNF- α düzeylerini arttırdığı ve vasküler endotel hücrelerinde VCAM-1 ve MCP-1 ekspresyonlarını arttırarak inflamatuvar yanıtı arttırdığı gösterilmiştir (20).

COVID-19 hastalarının takibinde akut dönemde hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını belirlemek için, mikro ve makro damar yapılarındaki endotel patofizyolojisini belirlemek ve endotel fonksiyon testlerini takipte kullanmak düşünülmelidir. Ulaşılabilen literatürde daha önce COVID-19 hastalık seyrini öngörmede salusin- α ve salusin- β biyomarkerlerini araştıran benzer çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada COVID-19 hastalığının akut döneminde hastalığın şiddetini belirlemede salusin- α ve salusin- β peptidlerinin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

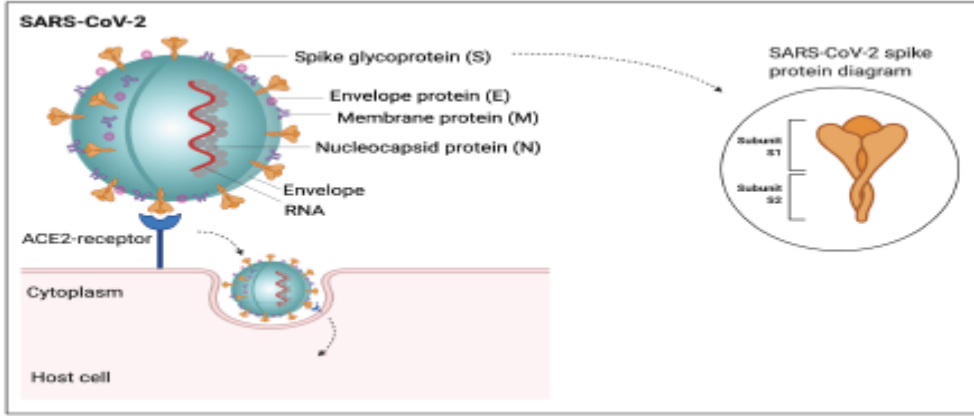
2.1 COVID-19

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün etken olduğu ön planda solunum yolu semptomları ile seyreden bulaşıcı bir hastalıktır. Etken ilk olarak 2019 senesi Aralık ayında tanımlanmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (21).

2.1.1 Viroloji

SARS-CoV-2 virüsü, zarflı, büyük, tek zincirli pozitif polariteli bir RNA virüsüdür (22). Koronavirüsler, *Coronaviridae* ailesinin *Nidovirales* takımında yer almaktadır. *Coronavirinae* ve *Torovirinae* alt aile olarak ikiye ayrılmakla birlikte, *Coronavirinae* alt ailesi alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinse ayrılmaktadır. Filogenetik analizlere göre, SARS-CoV-2 virüsü severe acute respiratory syndrome coronavirüs (SARS-CoV) ve Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) gibi Beta- koronavirüslerinin *Sarbecovirus* alt türleri içine dahil edilmiştir (23). Yeni bir beta- koronavirüs olan SARS-CoV-2 virüsü, SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 benzer genom dizilimine sahiptir (24).

SARS-CoV-2 genomu boyut olarak 30 kb'den kısa, 5' başlıklı, 3'-UTR poli(A) kuyruğu olan pozitif polariteli, tek sarmallı RNA içermektedir. Burada membran (M), envelope (E), nükleokapsid (N) ve spike (S) olmak üzere 4 yapısal protein, yapısal olmayan proteinler ve bunları kodlayan açık okuma çerçeveleri (ORF'ler) bulunmaktadır (25). Bu dört yapısal genden S geni dışında, SARS-CoV-2 virüsü ile SARS-CoV virüsü %90'dan fazla aminoasit benzerliği göstermektedir (26). Ayrıca, yine yapısal olmayan genler açısından da SARS-CoV-2 virüsü ile SARS-CoV virüsü %85'den fazla aynı aminoasit dizilimine sahiptir (22,23). Virion yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir (27).



Şekil 2.1 Koronavirüsün şematik görünümü (26)

Yapısal proteinlerden S proteini, viral zarfın konak hücre yüzeyinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştıran bir transmembran proteindir. Spesifik genomik özellik olarak S1 ve S2 alt birimlerinin birleşme noktasında SARS ilişkili diğer koronavirüslerde bulunmayan dört aminoasit kalıntısı (PRRA) eklenmiştir (28). N proteini viral genoma bağlanır ve RNA replikasyonu, virion oluşması ve immün yanıtta kaçışta rol oynar. Ayrıca viral replikasyonda rol oynayan yapısal olmayan protein-3 (nsp3) ve M proteini ile etkileşim içindedir (29). M proteini virion yapısında en fazla bulunan protein olmakla birlikte, N proteini ve yardımcı 3a ve 7a proteinleri ile etkileşimde kalarak viral partiküllerin toparlanmasını sağlar. E proteini ise virion matürasyonu ve hücre zarından tomurcuklanmasını sağlayan SARS-CoV-2 virüsündeki en küçük bileşendir (30).

2.1.2 Epidemiyoloji

Koronavirüsler, insanlarda ve kediler, yarasalar gibi pek çok hayvan türünde hastalığa sebep olabilen geniş bir virüs ailesidir. Çoğu insan hayatının bir döneminde koronavirüsler ile enfekte olur. Özellikle toplumda yaygın olan alfa-CoV cinsi 229E ve NL63 ve beta-CoV cinsi OC43 ve HKU1 koronavirüsler insanlarda genellikle hafif-orta semptomlu üst solunum yolu enfeksiyonu

şeklinde seyreder (31). Aynı zamanda hayvanları enfekte eden bazı koronavirüsler zamanla mutasyon ve adaptasyon geçirebilir, böylelikle yeni bir insan koronavirüsü (HCoV) haline gelebilir (32,33). Bu şekilde evrim geçiren HCoV enfeksiyonları zoonotiktir ve klinik olarak daha şiddetli seyreden alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilir. SARS-CoV ve MERS-CoV ve son olarak SARS-CoV-2 virüsleri bu insan koronavirüsleri arasında gösterilebilir (34,35). SARS-CoV-2'nin başlangıçta yarasalardan köken alan ve tür bariyerini önce pangolinlere, sonrasında ise insanlara geçirerek hastalık oluşturan bir zoonoz olduğu ve salgının Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrindeki deniz ürünleri pazarından, ara konak hayvanın tüketilmesi veya hayvanla direk temas yoluyla, tek veya çoklu zoonotik bulaş ile başladığı düşünülmektedir (36). Epidemiyolojik bağlantı ilk olarak 8 Aralık 2019'da Wuhan'daki deniz ürünleri pazarıyla teması olan kişilerde ortaya çıkan, solunum yolu görüntülemelerinde benzer radyolojik paterne sahip şiddetli solunum yolu vakalarının ortaya çıkmasıyla tanımlanmıştır. 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi, hastanede yatarak takip edilen bir hastadan alınan boğaz sürüntü örneğinde yeni koronavirüsü tespit etti ve 9 Ocak 2020'de bu suşun yeni bir koronavirüs olduğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından doğrulanmıştır (32). Aynı gün ilk ölüm vakası bildirildi. 13 Ocak 2020'de Tayland, Japonya ve Kore'de de laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 vakaları bildirildi. Bildirilen tüm vakaların Çin'e seyahat öyküleri bulunmaktaydı. İnsandan insana geçiş olduğu doğrulandıktan sonra tüm dünyada hızla yayılmaya devam etmiştir. Artan mortalite ve morbiditeyi ve dünya çapında pandemik yayılımı dikkate alarak DSÖ, 30 Ocak 2020'de uluslar arası acil durum ve 11 Mart 2020'de küresel salgın (pandemi) olarak ilan etmiştir (33). Günümüz itibariyle hastalık 500 milyondan fazla kişiyi enfekte etmiş ve 6 milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur (37).

Yapılan çalışmalarda yeni eklenen Delta ve Omicron gibi varyantlarla enfeksiyonun temel çoğalma katsayısı (R_0), yani bir hasta kişinin enfekte ettiği yeni kişi sayısı ortalama 5,5- 6,3 olarak oldukça yüksek bulunmuştur (38,39). Virüsün bu yüksek bulaştırıcılığının yanı sıra pandeminin ilk dönemlerinde tanı

yöntemlerinin tam olarak belirlenememesi ve tanı kitlerine ulaşımında zorlanması gibi nedenlerle COVID-19 vakaları hızla artış göstermiştir (40).

SARS-CoV-2 insandan insana temel olarak semptomatik veya asemptomatik enfekte kişiden özellikle öksürme ve hapşırma sırasında ortaya çıkan aerosoller ve damlacıklarla bulaşır. Ayrıca veriler virüsün fomit bulaşı adı verilen kontamine cansız nesnelere ağız, burun ve göz mukoz membranlarıyla temas yoluyla bulaşabileceğini de göstermiştir. Bu bulaş yolu iyi dezenfekte edilmemiş ortak kullanım alanları ve nazal oksijen kanülü gibi aletlerle temasta özellikle nozokomiyal bulaşta rol oynamaktadır (20,41,42).

2.1.3 Patogenez

Koronavirüsler konak reseptörlerine, membran füzyonuna ve viral penetrasyona aracılık eden Spike (S) glikoproteini aracılığıyla bağlanır ve ana reseptör ACE-2'dir. SARS-CoV-2'nin konak hücrelerine giriş aşamaları SARS-CoV ile benzerdir ve COVID-19 pandemisinin başlangıcında erken bilgiler SARS-CoV patogenezini ile ilgili tecrübelerden dayanak almıştır (43–45). ACE'nin iki izoformu vardır ve bu izoformlardan biri SARS-CoV-2'ye bağlanamaz. Ayrıca konağın ileri yaşı ve erkek cinsiyette olması da S proteininin ACE reseptörüne bağlanma etkinliğinin belirleyicilerindedir (46).

S proteini virüsün yüzeyinde, her biri promoter olarak adlandırılan iç içe geçmiş üç zincirden oluşan trimerler oluşturur. Yoğun bir şekilde glikolize edilmiştir ve hem reseptör bağlama hem de füzyon fonksiyonuna sahiptir (47,48). Reseptör- reseptör bağlanma alanı (receptor binding domain-RBD) etkileşiminden sonra S proteini, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), furin ve katepsin gibi serin proteazlar tarafından proteolitik bölünmeye uğrar ve S1 ile S2 alt birimleri arasındaki bağ kaybolur. Böylelikle S proteini, S1 alt biriminin RBD'si aracılığıyla konakçı hücre reseptörüne bağlanarak infüzyonu indüklerken, S2 alt birimi infiltrasyon için gerekli aminoasit dizilerini içererek genomik füzyonu kolaylaştırır (26,49). ACE2 ve TMPRSS2'ler insan üst ve alt

solunum yollarında en fazla olmak üzere, konjonktiva, gastrointestinal sistem gibi mukozal epiteller ile karaciğer ve böbrek gibi organların epitel hücrelerinde de bulunmaktadır (50).

S glikoproteininde gerçekleşen proteolitik parçalanma sonrasında oluşan konformasyonla virüsün hücre içine girişi başlatılmış olur. Koronavirüsler ve diğer pek çok RNA virüsleri hücre içine endositoz veya viral zarfın konakçı membran ile doğrudan füzyonu yoluyla girerler. Konakçı hücre tarafından alındığında viral partikül kaplanmaz ve genomu hücre sitoplazmasına girer. Bu genom konakçı ribozomlarına bağlanarak sitoplazmada proteinlerini ve yeni genomlarını doğrudan üretebilme özelliğine sahiptir (51). Konakçı ribozomları, viral RNA'yı RNA polimeraz proteinlerine çevirir. Bu RNA polimeraz sonrasında tek sarmallı negatif RNA sarmalları (ssRNA-) oluşturmak için pozitif zinciri (ssRNA+) tekrar okur. ssRNA- iplikleri daha sonra ek ssRNA+ iplikleri yapmak için RNA polimeraz tarafından şablon olarak kullanılır. Küçük RNA iplikleri, virüsün yapısal bileşenlerini oluşturmak için endoplazmik retikulumda konakçı ribozomları tarafından okunur. Bu yapısal bileşenler daha sonra endoplazmik retikulum- golgi ara kompartımanına aktarılır ve burada ssRNA+ genomları yeni virion parçaları oluşturmak için nükleokapsitlerde paketlenir. Bu yeni oluşan virüsler salgı vezikülleri aracılığıyla konakçı hücreden ekzositozla salınır. Akciğerdeki alveol hücrelerinde virüsün replikasyonu hasarı başlatır ve dokularda bir inflamasyon kaskatını indükler (52,53).

İndüklenen inflamasyon kaskatının sonucunda sitokinler dahil olmak üzere proinflamatuvar faktörlerin üretimi başlar. Bu faktörler bağışıklık yanıtında yer alan hücrelerin çoğalması ve uyarılması üzerinde etkiye sahiptir. Sitokinlerin aşırı üretimi ve sitokin fırtınası, bağışıklık sisteminin düzensizliğine, inflamasyonun yoğunlaşmasına ve homeostatik dengesizliğe yol açar (54–56). SARS-CoV-2 ile enfekte makrofajlar ve monositlerden salınan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) dahil olmak üzere başlıca sitokinler çoklu organ hasarı ve buna bağlı komplikasyon ve mortaliteden birincil sorumludur (57).

Başlangıçta S proteininin ACE reseptörüne bağlanması intrasellüler renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) sistemini aktive eder. Plazmada serbest anjiyotensin-2 üretimi aracılığıyla reaktif oksijen türleri (ROS) ve NFκB üretimi uyarılır. NF-κB'nin artan aktivasyonunun, belirgin şekilde yüksek proinflamatuvar mediatör üretimine ve son olarak sitokin fırtınasına yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca, NF-κB, T hücrelerinin ve diğer doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Bu nedenle, NF-κB'nin düzensizliği, kontrolsüz ve patojenik bir inflamatuvar yanıtı yol açabilir (58). NF-κB'nin aktivasyonu ile konakçı bağışıklık hücrelerinde IL-6 protein transkripsiyonu indüklenmiş olur. IL-6 sinyalleri hücre içi Janus kinaz sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörlerini (JAK-STAT-3) indükler ve böylelikle vasküler endotel hücre büyüme faktörü (VEGF), TNFα, IL-1β, IL-6 ve interferon gama (IFN γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi başlatmış olur. Bu IL-6 hiperaktivasyon döngüsü bazı hastalarda, klinik olarak sitokin salınım sendromu veya sitokin fırtınası olarak tanıyan sistemik durumu indükler (59–61).

Virüsün ana hedefi olan akciğerler bu sitokin fırtınasına karşı en çok etkilenen organdır. Oluşan akut mononükleer ve nötrofilik inflamatuvar yanıt, akciğerde ilerleyici kolajen birikimi ile seyreden proliferatif bir olay olan ARDS'yi başlatır (62,63). ARDS gelişmesinde pulmoner endotel hücrelerinin rolü büyüktür. Enfeksiyona bağlı pulmoner endotel hücreleri sitokinler (TNFα, IL-1β, IL-6, (IFN γ) ve kemokinleri (CCL-2) salgılar ve makrofajlar ile doğal öldürücü (NK) doğal edinilmiş immün yanıt hücrelerini toplar. Bu proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler yoluyla vasküler geçirgenlik artar, plazma ve kan hücreleri alveollere sızarak dispne ve hatta solunum yetmezliği ile sonuçlanır (64). Ayrıca immün sistemin viral antijenleri tanıması ve CD8 pozitif sitotoksik T hücrelerine sunmasıyla aktive edilen doğal ve adaptif bağışık sonucu bazı hastalarda trombotik eğilim ve çoklu organ yetmezliğine hatta ölüme neden olur (65,66).

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan ölen hastalarda trombotik ve hemorajik olaylar yaygın komplikasyonlar olarak bildirilmiştir. COVID-19 ile ilişkili

hiperkoagülopatinin patogenezi, virüsün vasküler endotelial inflamasyonu aktive etmesi ve bunun sonucunda endotel hasarı, staz ve hiper koagülasyon oluşması ile açıklanmaktadır (67,68). Şiddetli COVID-19 hastalarında artmış D-dimer ve fibrinojen seviyeleri, düşük trombosit sayısı ve uzamış pıhtılaşma süresi olarak kendini gösterir, ayrıca bu hastalarda Von Willebrand faktörü (VWF) ve FXIII seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Çalışmalar COVID-19 hastalarında artan D-dimer seviyesinin kötü prognoz ve yüksek ölüm oranı ile yakından ilişkili olduğunu ve antikoagülan tedavilerin komplikasyon ve mortalite oranlarını etili bir şekilde azaltabileceğini göstermiştir (69–71).

2.1.4 Klinik Bulgular

Koronavirüsün diğer alt aileleriyle olan enfeksiyonlar genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir, ancak bazı hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonları da görülebilir. COVID-19 hastalığı bunun aksine asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum yetmezliği sendromu ve hatta ölüme kadar değişebilen şiddette klinik bulgulara yol açabilmektedir (72). Hastalığın seyrinde en sık klinik semptomlar ateş, öksürük, boğaz ağrısı, miyalji ve halsizlik, iştahsızlık, balgam ve dispne'dir. Solunum sistemi semptomlarına ek olarak bazı hastalarda baş ağrısı ve baş dönmesi, ishal, bulantı ve kusma da yaygın olarak görülmektedir (1,73). Yapılan meta-analizlerde asemptomatik enfeksiyon oranı yaklaşık %5,6 (1,4-11,6) olarak bildirilmiştir. Şiddetli vaka ve ölümün genel tahmini prevalansı sırasıyla %25,6 (17,4–34,9) ve %3,6 (1,1–7,2) olarak bildirilmiştir (74,75).

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) en sık görülen komplikasyon olmakla birlikte, (%15.7 [5.0–30.4]) akut kalp hasarı, aritmiler, septik şok, akut böbrek hasarı, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), sekonder enfeksiyonlar da görülmekte ve bu komplikasyonların eşlik etmesi yoğun bakım yatış oranı arttırmaktadır (76,77).

Laboratuvar bulgularında hastaların çoğunda lenfopeni görülmekle birlikte lökosit sayıları genellikle normaldir. Lenfopeni ile C-reaktif protein (CRP) yüksekliği laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği en sık görülen laboratuvar anomalileridir. Bu bulgular çoğunlukla diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında da saptanır. Ayrıca artmış D-dimer seviyeleri, anormal karaciğer fonksiyon testi seviyeleri, prokalsitonin yüksekliği ve trombositopeni de sık bildirilmiştir (1,76,78).

COVID-19'un ayırt edici özelliği, subplevral alanlarda ağırlıklı olarak periferik dağılıma sahip yoğun, konsolidasyonlara ve ayrıca bronkovasküler demetlere dönüşebilen yamalı buzlu cam opasitelerinin iki taraflı varlığıdır (79). Hastalık ilerledikçe lezyon sayısı hızla artabilir ve merkezi bölgelere yayılabilir. Hastalığın iyileşmesi sırasında, lezyonlar iki hafta içinde kademeli olarak geriler ve bu süre zarfında fibrotik değişiklikler meydana gelebilir. Buzlu cam görünümleri ve konsolidasyonlara ek olarak, COVID-19 pnömonisinde interstisyel kalınlaşma, halo işareti, ters halo işareti ve hava yolu-vasküler değişiklikler gibi diğer birçok bilgisayarlı tomografi (BT) bulgusu görülebilir (80).

Bazı vakalarda hastalık, yaşamı tehdit edebilen ve genellikle COVID-19 ölümlerinden sorumlu olan; aberran bir hiperinflamasyonla ilişkili immün patogeneze, akciğer hasarı, fonksiyonel bozukluk, azalmış pulmoner kapasite ve nihayetinde ölümlerle sonuçlanan sitokin fırtınasına ilerleyebilir. COVID-19 ilişkili ARDS ve sitokin fırtınasında erken dönemde ARDS ve koagülopati belirgin tablodur fakat serum ferritin ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri yükselmiş ancak diğer sitokin fırtınası sendromları ile kıyaslamalı olarak daha düşük seviyelerde yüksek görülmektedir (75,77). Ek olarak sitokin fırtınası görülen hastalarda lenfositopeni (düşük CD3, CD4 ve CD8 T-hücre sayıları), lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ferritin, CRP ve prokalsitonin gibi enfeksiyonla ilişkili biyobelirteçlerde yükselme; ALT ve LDH gibi enzimlerde yükseklik, D-dimer yüksekliği ve inflamatuvar sitokinler olan dolaşımdaki interlökinlerden (IL- 6, IL- 8, IL- 10), interleukin-2 receptor (IL-2R) ve TNF- α seviyeleri önemli ölçüde daha yüksek saptanır (81–83).

Şiddetli hastalık için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, birden fazla komorbiditeye sahip olmak, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), kronik karaciğer hastalığıdır (84–86).

Hastalığın Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ:WHO) göre COVID-19 hastalık şiddeti sınıflaması Tablo 1.1'de özetlendi (87).



Tablo 2.1 Dünya Sağlık Örgütüne Göre COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflaması (86)

Hafif Şiddetli Hastalık		Viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmadan COVID-19 vaka tanımını karşılayan semptomatik hastalar
Orta Şiddetli Hastalık	Pnömoni	Klinik pnömoni belirtileri (ateş, öksürük, dispne, hızlı nefes alma) olan ancak oda havasında SpO ₂ ≥ %90 dahil olmak üzere şiddetli pnömoni belirtisi olmayan ergen veya yetişkin.
Şiddetli Hastalık	Şiddetli Pnömoni	Klinik pnömoni belirtileri (ateş, öksürük, dispne) + aşağıdakilerden biri olan ergen veya yetişkin: solunum hızı > 30/dk, ciddi solunum sıkıntısı veya oda havasında SpO ₂ < %90.
Kritik Hastalık	ARDS	<p>Klinik: Pnömoni kliniğinin başlangıcından bir hafta sonra yeni gelişen veya kötüleşen solunum semptomları</p> <p>Göğüs görüntüleme: Radyografi, BT veya akciğer ultrasonunda sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan bilateral opasiteler, lobar kollaps veya akciğer kollapsı veya nodüller</p> <p>Yetişkinlerde oksijenasyon bozukluğu:</p> <p>Arteriyel kan gazında:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hafif ARDS: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg (PEEP veya CPAP ile ≥ 5 cmH₂O) Orta ARDS: 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg (PEEP ile ≥ 5 cmH₂O) Şiddetli ARDS: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg (PEEP ile ≥ 5 cmH₂O). <p>Arteriyel kan gazı mevcut değilse: (Kigali modifikasyonu)</p> <ul style="list-style-type: none"> SpO₂/FiO₂ < 315, ARDS'yi düşündürür (ventile olmayan hastalar dahil)
	Sepsis	Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu, hayatı tehdit eden akut organ disfonksiyonu.

		Organ fonksiyon bozukluğu belirtileri şunları içerir: değişen zihinsel durum (deliryum), zor veya hızlı nefes alma, düşük oksijen satürasyonu, azalmış idrar çıkışı, hızlı kalp atış hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, pıhtılaşma bozukluğunun laboratuvar kanıtı, trombositopeni, asidoz, yüksek laktat veya hiperbilirubinemi
	Septik Şok	Sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon; vazopresörün OAB \geq 65 mmHg ve serum laktat düzeyini $>$ 2 mmol/L tutmasını gerektirir.
	Akut Tromboz	Akut venöz tromboembolizm (pulmoner emboli), akut koroner sendrom, akut inme
	MIS-C	Ön vaka tanımı: ateşi \geq 3 gün olan 0-19 yaş arası çocuklar ve ergenlerde aşağıdakilerden ikisi: döküntü veya iki taraflı pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz inflamasyon belirtileri (ağız, eller veya ayaklar); hipotansiyon veya şok; miyokard disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormallikler; koagülopati kanıtı (PT, PTT, yüksek D-dimer); akut gastrointestinal problemler (ishal, kusma, karın ağrısı); ESR, CRP veya prokalsitonin gibi yüksek inflamasyon belirteçleri; şok sendromunun başka bariz mikrobiyal nedeni olmaması VE COVID-19 kanıtı

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu, **MIS-C:** Multisistem İnflamatuar Sendrom

2.1.5 Tanı

COVID-19'un klinik teşhisi öncelikle epidemiyolojik verilere, klinik semptomlara ve nükleik asit tespiti ve immünolojik testler gibi bazı yardımcı teknolojilerle konulmaktadır. Klinik örnekler üst solunum yolları, alt solunum yolları, kan örnekleri ve fekal numunelerden elde edilebilmektedir. SARS-CoV-2 klinik numuneleri çalışılırken, personel güvenliğini sağlamak için yüksek verimli ekipman (biyogüvenlik seviyesi-3) gerektirir. Tanıda moleküler yöntemler ve immünolojik yöntemler yardımcı olmaktadır. Serolojik testler henüz valide edilmemiştir (88).

Moleküler Yöntemler

Nükleik Asit Tespiti

SARS-CoV-2 nükleik asit tespiti için yaygın olarak kullanılan iki teknoloji, Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ve yüksek verimli sekanslama olmakla birlikte, yüksek maliyet nedeniyle yüksek verimli sekanslamanın tanıdaki yeri kısıtlıdır. COVID-19 tanısında rRT-PCR'nin uygulanmasına ilişkin ilk yayınlanan raporlarda, SARS-COV-2'nin spike gen bölgesini (S) hedeflemek, dikkate değer bir özgüllük ve sınırlı duyarlılık göstermiştir (89). Sonrasında bu tekniğin duyarlılığı, ORF1ab bölgesinde, Nükleokapsid (N) ve Zarfta (E) RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) gibi diğer viral spesifik genler için spesifik problemlerin kullanılmasıyla büyük ölçüde geliştirildi. Çalışılan tüm genlerin hedeflenmesinden elde edilen sonuçların karşılaştırılması, RdRp geninin en yüksek duyarlılığa sahip en uygun hedef olduğunu göstermiştir (90).

Genel olarak kantitatif RT-PCR (RT-qPCR), COVID-19'un teşhisi için altın standart tahlil olarak kabul edilen yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak duyarlılığı viral yüke, RNA ekstraksiyon tekniğine, örnekleme kaynağına ve

örnekleme sırasındaki hastalık evresine bağlı olarak değişken olabilir. Bununla birlikte numunelerin çapraz kontaminasyonu ve işleme hataları yanlış pozitifliğe neden olabilirken; numunelerin toplanması, saklanması ve işlenmesinin herhangi bir aşamasındaki yanlışlıklar yanlış negatif sonuçlara da yol açabilmektedir. Ayrıca, hasta numunelerinin çalışılması sırasında biyolojik güvenlik tehlikelerinin olması, işlemin zaman alıcı ve zahmetli olması da bu tekniğin eksikliklerindedir (89,91).

Mikrodizi Tabanlı Teknik

Mikrodizi, COVID-19 tanısı için hızlı ve yüksek verimli bir yöntemdir. İşlem sırasında koronavirüs RNA'sı önce ters transkripsiyon yoluyla spesifik floresan probleleriyle etiketlenmiş tamamlayıcı DNA (cDNA) üretir. Daha sonra etiketli floresan prob cDNA, mikrodiziye eklenmiş sentetik tamamlayıcı DNA problemlerine hibritleşeceği bir DNA mikrodizisi üzerine hibritlenir. Güçlü bir şekilde hibritleşirlerse, yıkandıktan sonra bağlı kalırlar. Sonrasında özelti yıkanarak serbest DNA'lar çıkarılır. Son olarak, belirli problemler COVID-19 RNA'sını tanımlar. Bu tekniğin, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) yoluyla SARS-CoV-2 spike (S) geni ile ilişkili herhangi bir mutasyonun tespiti için faydalı olduğu kanıtlanmıştır (92).

İmmünolojik Tanı

Antijen tespiti ve immünolojik teknikler, moleküler yöntemlere bir alternatif sunarken aynı zamanda hızlı ve uygun maliyetli bir tanı için kullanılabilir. İmmünolojik testler; immünfloresan testi, direkt floresan antikor testi, nükleokapsid protein saptama testi, protein çipi, yarı iletken kuantum noktaları ve mikronötralizasyon testi gibi teknikleri kapsar. Bu tekniklerde bir viral antijen ile spesifik bir antikor arasındaki bağlanma söz konusudur. Bu yöntemlerin çalışılması hızlı ve kolaydır ancak özgüllük ve duyarlılıkları düşüktür (93,94).

Serolojik testlerde immungloblin A (IgA), immungloblin M (IgM) veya immungloblin G (IgG) gibi spesifik bir antikor ölçülebilmekle birlikte total antikor seviyeleri de ölçülebilir. Prosedüre ve cihaza bağlı olarak numune cihaza yüklendikten 1-2 saat sonra sonuç verir. Guo ve arkadaşları çalışmalarında; hastalığın başlangıcından 3-6 gün sonra IgA ve IgM antikorlarının sırasıyla %93 ve %85,5 oranında, 10-18 gün sonra ise IgG antikorlarının %78 oranında pozitif olduğunu göstermiştir. Xiang ve arkadaşları ise Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan'daki Jinyintan Hastanesine başvuran 63 enfekte hastada tanıda PCR ve IgM-enzim bağlı immunosorbent deneyi (ELISA) kombinasyonu kullanılmasının, hastalığı saptama oranını %98,5'a arttırdığını göstermiştir (95,96). Bu nedenle, COVID-19 teşhisi için birkaç hassas ve özgül tamamlayıcı yaklaşımın geliştirilmesi önemlidir.

2.1.6 Tedavi

COVID-19 tedavisi için onaylanmış olan, etkinliği kesinleşmiş spesifik antiviral ilaç bulunmamaktadır. Mevcut kanıtlara dayanarak, COVID-19'un erken evrelerinin yönetimi, virüs replikasyonunu baskılayan antiviral yaklaşımlara odaklanmalıdır. Ardından, daha ileri aşamalarda, enfeksiyonla ilişkili hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasını kontrol etmek için immünomodülasyon stratejilerinin kullanılması, COVID-19'a bağlı mortaliteyi azaltmada kritik olabilir (82).

Virüsün Hücre İçine Girişini İnhibe Eden Tedaviler

Hidroksiklorokin ve Klorokin

Pandeminin ilk zamanlarında Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), hastanelerin COVID-19 tedavisi için klorokin ve hidroksiklorokin kullanımına yönelik acil durum onayı vermiş ve bu ilaçlar bazı ülkelerde standart tedavi protokolünde kullanılmıştır. Klorokin SARS-CoV-1 ve MERS-CoV' e invitro

etkinliği bilinmesi üzerine SARS-CoV-2' de invitro etkinlik çalışılmış ve etkili bulunmuştur. Bu iki ilaç virüsün hücreye giriş aşamasını inhibe eder. Konak hücre reseptörü ACE2' nin glikozilasyonunu inhibe ederek hücreye girişi engeller. Bununla birlikte zayıf alkali özellihte olan bu ilaçlar endozom pH'ını değiştirip asidifikasyonu engelleyerek, endozom yoluyla hücreye giriş yapan virüslerin girişini inhibe eder. Aynı zamanda sitokin üretimini azaltmak ve konak hücrede lizozomal aktiviteyi inhibe etmek yoluyla immünmodülatör ve antiinflamatuvar etkilere de sahiptirler (97,98). Tüm bu mekanizmalar göz önünde bulundurularak pandeminin ilk zamanlarında bu iki ilaç tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyonda sıkça kullanılsa da günümüzde, geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda etkinliklerini destekleyen verilerin sınırlı olması nedeniyle bu ilaçların kullanımından uzaklaşılmıştır.

Virüsün Replikasyonunu İnhibe Eden Tedaviler

Favipiravir

Bir pürin analogu olan ve influenza tedavisinde kullanımı onaylanmış; ayrıca Ebola, Lassa ateşi ve kuduz tedavisinde de etkinliği gösterilmiş güçlü bir RNA'ya bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) inhibitörü olan Favipiravir viral replikasyonu durdurarak etki gösterir. Genellikle iyi tolere edilen ve yan etkileri ılımlı olan bir ilaçtır. Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde teratojenik etkisinin gösterilmesi nedeniyle gebelerde kullanımı kontrendikedir. Favipiravirin endikasyonuna göre önerilen dozu değişmektedir (99). COVID-19' daki kullanımında, influenza virüsü için belirlenmiş konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda etkili olabileceği gösterilmiştir (100). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi önerisiyle uzun süre pnömonisi olan kesin veya olası hastalarda favipiravir tedavisi rutin prosedürde kullanılmış ancak geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda standart destek tedavisine üstünlüğünün gösterilmemesi nedeniyle bu prosedürden uzaklaşılmıştır.

Lopinavir/Ritonavir (Lpv/R)

HIV-1 tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan LPV/R, lopinavirin sabit dozda farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmesiyle oluşturulmuştur. Ciddi ilaç etkileşimi potansiyeli bulunmakta (CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, P-gp, UGT1A1) ve gastrointestinal, hepatotoksik yan etkiler sık görülebilmektedir. İn vitro çalışmalarda LPV/R'nin sinerjistik etkiyle SARS-CoV-1'i inhibe ettiği gösterilmiş olması nedeniyle SARS-CoV-2'de de etkili olabileceği düşünülmüştür anca bununla ilgili bir invitro çalışma bulunmamaktadır. Güncel bilgilerle COVID-19 tedavisinde LPV/R'nin kullanımı önerilmemektedir (101).

Remdesivir

Monofosfat öncü ilaç olan remdesivir, metabolize olarak aktif form olan C-adenozin nükleozid trifosfat analoguna dönüşür ve viral RNA polimerazı (RdRp) inhibe ederek etki gösterir. SARS-CoV ve MERS-CoV gibi koronavirüsler dışında Ebola, paramiksovirüsler ve filovirüslerde de etkinliği bulunmaktadır. Yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle günde tek doz ile kullanım kolaylığı sağlar. Ayrıca ilacın virüslerin RNA polimeraza yüksek düzeyde selektif olması nedeniyle potansiyel yan etkileri düşüktür. Remdesivir kullanımına yönelik çalışmalarda ilacın viral kliriens sağlanması ve mortalitede azalmaya yönelik kısmi fayda gözlenmesi nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 için kullanım onayı almıştır (102,103).

Sonuç olarak COVID-19 tedavisi için etkinliği kanıtlanmış ve onaylanmış antiviral ilaç bulunmamaktadır. Ülkeler antiviral tedavi açısından farklı

prosedürler uygulamaktadır. Etkisi kanıtlanmış yeni tedavi seçenekleri için çalışmalar devam etmektedir.

Hiperinflamasyon ve Sitokin Fırtınasını Baskılamaya Yönelik Tedaviler

Tosilizumab

Tosilizumab, esas olarak romatoid artrit tedavisi için onay almış membrana bağlı veya çözümlü IL-6 reseptörlerini inhibe eden bir monoklonal antikordur. Son dönemde CAR T (chimeric antigen receptor T-cell) almakta olan malignite hastalarında oluşan sitokin salınım sendromu tedavisinde de kullanılmaktadır.

COVID-19 seyri sırasında da enfeksiyonun tetiklediği sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize bir tablo ortaya çıkabilmektedir. Bu tabloya ARDS eşlik edebildiği gibi ARDS görülmeden de ortaya çıkabilmektedir. Sitokin fırtınasının temel bulguları persistan ateş, laboratuvarında sitopeni tabloları ve ferritin yüksekliği olarak özetlenebilir. Hastalığın bu aşamada iken tanınması, tosilizumab gibi bir immünsüpresör ajan kullanılarak hastalığın ilerlemesi, yoğun bakım ve mortalite tablosunun gelişmesini önlemek açısından oldukça önemlidir (104). Tosilizumab kullanımı sonrası hastalarda hızlı ateş ve CRP düşüşü, oksijen ihtiyacında azalma, BT'de akciğer opasitelerinde düzelmeler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (105,106).

Tosilizumab kullanımı ile ilgili Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzu'nda, seçilmiş hastalarda tek seferde 400-800 mg ilk uygulama sonrası gerekirse 12 saat sonra ikinci 400 mg'lık doz verilebileceği ve toplam dozun 800 mg'ı aşmaması gerektiği şeklinde öneri bulunmaktadır (86). Bu şekilde en fazla iki dozluk uygulama nedeniyle, romatizmal hastalıklardaki uzun süreli kullanımda görülen çene osteonekrozu ile bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkilerin görülmesi pek beklenmemektedir (107).

Anakinra

Rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinranın kullanımı, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişen hastalarda güvenli bir seçenektir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezi üzerine etkisi bulunmadığından anakinra tedavisi alan hastalarda akut faz yanıtını takipte CRP güvenli bir test olarak kullanılabilir (108).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin, COVID-19 seyrinde ortaya çıkan hiperinflamasyonu kontrol etmede etkili olduğu düşünülmektedir. Oksijen ihtiyacı olan ve hastanede yatarak takip edilen hastalarda kullanıldığında 28 günlük mortaliteyi azalttığı ve şoka bağlı hipotansiyonu düzeltebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (109,110). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzu'nda oksijen desteği alan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon 10 gün süreyle kullanılabilirliği, buna rağmen yanıt alınamayan hastalarda daha yüksek dozda glukokortikoid tedavisi (pulse, ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) kullanımının düşünülebileceği önerilmiştir (108).

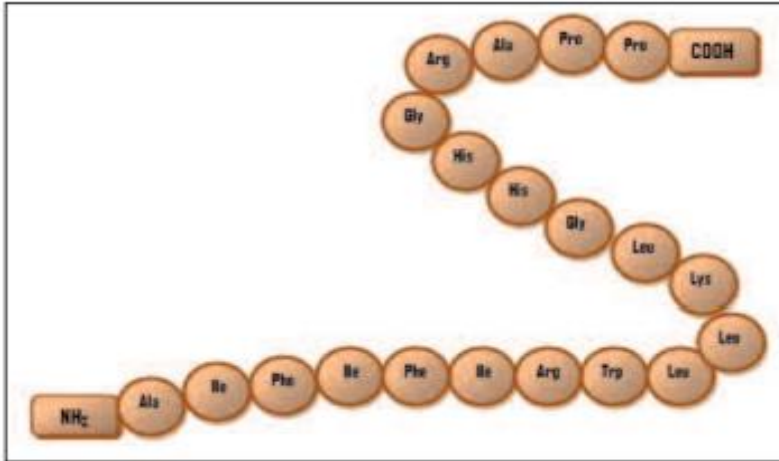
2.2 Salusinler

Salusin- α ve salusin- β , TOR-2A proteininin C-terminal ucundan sentezlenen iki küçük proteindir. Her iki protein de preprosalusinden üretilir. Salusin- α 28 aminoasit, salusin- β ise 20 aminoasitten oluşur ve insanda vasküler düz kas hücreleri ve endotelde en yüksek seviyede olmakla birlikte, fibroblastlar, monositler ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler, karaciğer

Kupffer hücreleri, kalp, santral sinir sistemi ve böbrekler gibi birçok hücre tipinde eksprese edilirler (111,112). İnsan plazma ve idrarında bulunmakta ve ölçülebilmektedirler (113,114). Salusin- α ve salusin- β 'nın aminoasit dizimleri Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'te gösterilmiştir (115).



Şekil 2.2 Salusin- α 'nın aminoasit dizilimi (114)



Şekil 2.3 Salusin- β 'nın aminoasit dizilimi (114)

Aterosklerozun patogenezinde başlangıçtan progresyona ve trombotik komplikasyonların oluşumuna kadar vasküler inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Salusin- β , vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler) ve fibroblastlar üzerinde proaterojenik ve mitojenik etkiler gösterir. Makrofaj köpük hücre oluşumunu uyarır ve endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtları tetikler. Bir çalışmada kronik salusin- β uygulamasının, apolipoprotein E (ApoE) eksikliği olan farelerde makrofaj ilişkili ateroskleroz gelişimini desteklediği gösterilmiştir. Salusin- β 'ye karşı antiserum infüzyonu ise ApoE eksikliği olan farelerde ateroskleroz gelişimini baskılamıştır (19). Ayrıca son çalışmalar dolaşımdaki salusin- β düzeylerinin sempatik etki ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (116). Özellikle salusin- β en güçlü hipotansif peptit olarak indirekt vazodilatör etkiye sahiptir (117).

Diğer yandan salusin- α 'nın ise, açıl-CoA kolesterol açıl transferaz-1 (ACAT-1)'in aşağı regülasyonu yoluyla makrofaj köpük hücre oluşumunu baskıladığı ve vasküler endotelial hücrelerde inflamatuvar yanıtları azalttığı gösterilmiştir (118). ApoE eksikliği olan deney farelerinde yapılan çalışmada salusin- α 'ya karşı antiserum uygulanması, aterosklerotik lezyonların salusin- α ile indüklenen inhibisyonunu iptal ettiği gösterilmiştir (19). Çalışmalar, iki salusin izoformunun ateroskleroz ve inflamasyonun patogenezi üzerinde zıt etkileri olduğunu göstermiştir (119,120). Benzer şekilde diyabetik fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda salusin- β inhibisyonunun diyabetik oksidatif stresi, inflamasyonu ve kardiyak disfonksiyonu azalttığı; salusin- α uygulamasının ise anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar etkiler yoluyla hem hepatik steatoz hem de aterosklerozu azalttığı görülmüştür (121,122). Bir insan çalışmasında, sağlıklı gönüllülere kıyasla koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve diyabeti olan hastalarda plazma salusin- β düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (123).

Arginin vazopressin (AVP) esas olarak paravertebral nukleus (PVN) ve supraoptik çekirdeklerde sentezlenir ve nörohipofizden sistemik dolaşıma salgılanır, bu da AVP V1 reseptörleri aracılığıyla çeşitli vasküler bölgelerde

güçlü vazokonstrüksiyona neden olur. Yapılan çalışmalarda salusin- β 'nin , periferiyonlu sıçan hipofizinden AVP salınımını arttırdığını, sıçanlarda paraveterebral nükleusun parvosellüler ve magnosellüler kısmında, özellikle AVP içeren nöronlarında salusin- β -benzeri immünopozitif hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu bölgedeki nöronlar spinal korda projekte olur ve sempatik aktivasyona katkıda bulunur. Bahsedilen çalışmada salusin- β 'nin hipertansiyon patogenezinin muhtemel katkısına ek olarak NAD(P)H oksidazı aktive ettiği; aktive olan NAD(P)H oksidazın ise PVN'deki süperoksit anyonlarındaki artışa katkıda bulunduğu gösterilmiştir. PVN'deki yüksek süperoksit anyon seviyesi, sempatik aktivasyon ve hipertansiyondan sorumlu olan plazma ve rostral ventrolateral medulladaki AVP seviyelerini arttırdığı öne sürülmüştür (124).

Nükleer faktör (NF)- κ B, başlangıçta B hücrelerinde tanımlanan ancak sonrasında birçok yerde eksprese edildiği gösterilen bir transkripsiyon faktörleri ailesidir. Vasküler yapıda önemli uyarıcıları arasında TNF- α , IL-1, bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS), ileri glikasyon son ürünleri, hiperglisemi, trombosit aktive edici faktör, oksitlenmiş lipidler, oksidatif stres ve hipoksi/reperfüzyon bulunmaktadır. NF- κ B ailesinin aktivitesi hızlı ve kısa sürelidir. Buna karşılık, uyarıcı ajanların kalıcılığı veya down-regülasyon mekanizmalarının bozulması yoluyla ortaya çıkabilen NF- κ B'nin uzun süreli aktivasyonu birçok kronik inflamatuvar ve vasküler hastalığın patolojisinde yer almaktadır (125).

IL-6, TNF- α , MCP-1 ve VCAM-1 dahil olmak üzere sitokinleri, kemokinleri ve adezyon moleküllerini kodlayan birçok gen, NF- κ B tarafından düzenlenir ve inflamatuvar yanıtlara büyük ölçüde katkıda bulunur. Ayrıca, TNF- α dahil olmak üzere sitokinlerin üretimi ve salınımı, NF- κ B'yi daha fazla aktive edebilir ve pozitif bir geri bildirim oluşturabilir; bu da inflamatuvar sinyal amplifikasyonu ile sonuçlanır. NF- κ B, inaktif formunda iken sitoplazmada κ B inhibitörüne (I- κ B) bağlanır. Çeşitli uyarıcılara yanıt olarak, I- κ B fosforile olur ve NF- κ B'nin çekirdeğe taşınmasını sağlar. NF- κ B çekirdekte hedef genlerdeki κ B güçlendirici elementlere bağlanır ve transkripsiyonu başlatır. Yapılan çalışmalarda salusin- β 'nin I- κ B ekspresyonunu belirgin şekilde azalttığını ve NF- κ Bp65

ekspresyonunu arttırdığını; böylelikle p38 MAPK ve JNK yolları yoluyla aktivasyonunu desteklediğini göstermiştir. Bu yolların aktive olmasıyla inflamatuvar yanıtlar aktive edilir (18).

Yapılan invitro deneylerde salusin- β 'nin NF- κ B sinyalleri aracılığıyla VCAM-1, ICAM-1, selektinler, MCP-1, IL-1 β ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz-2 dahil proinflamatuvar moleküllerin ekspresyon seviyelerini, oksidatif stresi ve ayrıca insan umbilikal ven endotel hücrelerinde (HUVEC) THP-1 monosit yapışmasını doğrudan arttırdığını göstermiştir. Salusin- α ; hem proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8 ve IL-18) HUVEC'lerde gen ve protein ekspresyonunu baskımlarken, hem de antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-1Ra) gen ve protein ekspresyonunu indükler. Ayrıca salusin- α 'nın yapılan çalışmalarda TNF- α 'ya maruz bırakılmış HUVEC'lerde inflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-8 ve IL-18'in mRNA ve protein ekspresyonunu da azalttığı gösterilmiştir(18,19).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırma Bölgesi ve Tipi

Bu prospektif tanımlayıcı çalışma üçüncü basamak bir pandemi hastanesi olan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yürütüldü. Çalışmaya COVID-19 tanısı ile yatan hastalar (servis ve yoğun bakım ünitesine) ve kontrol grubu olarak da COVID-19 tanısı almamış sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Bu hastalara ait salusin- α ve salusin- β biyobelirteçleri ile hastalık prognozu arasındaki ilişki araştırıldı.

3.2 Araştırma Popülasyonu

Bu çalışmaya, 01.09.2021 ve 01.03.2022 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi erişkin pandemi yataklı servisi ve erişkin yoğun bakımında yatarak takip edilen, oral veya nazofarengeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaneye yatış ve yoğun bakıma kabul kriterleri T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre belirlendi (86).

3.2.1 Hastaneye Yatış Kriterleri

1) Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $<800/\mu\text{l}$ veya CRP >10 mg/dL veya ferritin >500 ng/ml veya D-dimer >1000 ng/ml) bulunanlar,

2) Solunum sayısı > 24 /dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi <93 olan hastalar,

3) Akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>50) tutulumu olan hastalar.

3.2.2 Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Kriterleri

- 1) İlk başvuruda veya servis takibinde dispne ve solunum distressi olan,
- 2) Solunum sayısı ≥ 30 /dk olan,
- 3) $PaO_2/FiO_2 < 300$ olan,
- 4) Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren,
- 5) 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \% 90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg olan,
- 6) Hipotansiyonu (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg), taşikardisi > 100 /dk olan,
- 7) Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar,
- 8) Troponin yüksekliği ve aritmi olan hastalar,
- 9) Laktat > 2 mmol olan hastalar,
- 10) Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı olan hastalar.

3.2.3 Birincil Sonlanım Noktası

Çalışmaya alınan hastalarda takipte yoğun bakım ünitesi ihtiyacı veya mortalite gelişmesi birincil sonlanım noktası olarak kabul edildi.

3.3 Hasta Seçim Kriterleri

3.3.1 Hasta grupları

Çalışmaya dahil edilen hastalar yatarak takip edilen hastalardan;

1) Takibinde herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edilenler (Grup 1),

2) Takibinde birincil sonlanım noktasına ulaşanlar (yani mortalite veya yoğun bakım ünitesine yatış gelişmesi) (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı ve

3) COVID-19 enfeksiyonu olmayan ve dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan sağlıklı bir kontrol grubunu (Grup 3) oluşturdu.

G Power (Sürüm 3.1) ile gerçekleştirilen güç analizine göre üç kollu, tek yönlü ANOVA, sabit etki modeline göre: küçük etki büyüklüğü $f=0.3$, $\alpha:0.05$, güç=80% kabul edilmiş ve çalışmaya toplam $N=111$ * katılımcı almak, fark tespit etmek için yeterli olarak hesaplandı. Bu hesaplama sonucuna göre her kolda 37 hasta anlamına gelmekte idi.

3.3.2 Dahil Edilme Kriterleri

- 1) Hasta yaşının >18 olması,
- 2) COVID-19 tanısı SARS-CoV-2 PCR testi ile doğrulanmış hastalar,

- 3) COVID-19 erişkin yataklı servisi ve erişkin yoğun bakımında yatarak takip edilen hastalar.

3.3.3 Dışlama Kriterleri

- 1) Aktif enfeksiyöz/inflamatuvar hastalığı ve/veya malignitesi olan hastalar,

- 2) Bilinen diyabetes mellitus (organ hasarı olan veya olmayan),

- 3) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülüne göre ölçülmüş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $<30 \text{ mL/dk} \cdot 1/73\text{m}^2$ olan veya diyalize giren hastalar,

- 4) Dekompanse kronik karaciğer hastalığı,

- 5) Daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greft operasyonu, kalp yetmezliği veya kalp kapak hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar,

- 6) Gebelik durumu olan ve emziren kadın hastalar.

3.4 Araştırmanın Uygulanışı

3.4.1 Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan vakumlu kan toplama sistemi ile jelli düz tüplere (Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ) venöz kan örneği alındı. Tüp 8-10 defa yavaşça alt üst edilerek antikoagülan ile kanın karışması sağlandı. En geç 30 dakika içerisinde $1500\text{g}'de$ 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. $-80^\circ\text{C}'de$ çalışma gününe kadar saklandı. 05.07.2022

ve 06.07.2022 tarihlerinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinde ELISA yöntemiyle salusin- α ve salusin- β çalışıldı.

3.4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Tüm standartlar, kontroller, kitler ve serum numuneleri kullanmaya başlamadan önce oda ısısına (18-26 °C) getirildi.

Salusin- α Ölçümü

Serum salusin- α düzeyi AFG Bioscience insan salusin- α ELISA kiti (Katalog no: 710620; AFG Bioscience, Northbrook, IL, USA) kullanılarak ölçüldü. Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği çalışma içi (intraassay) $<8\%$, çalışma arası (interassay) $<10\%$, duyarlılığı 0.2 ng/mL ve saptama aralığı 0.5-10 ng/mL olarak bildirildi.

Salusin- β Ölçümü

Serum salusin- β düzeyi AFG Bioscience insan salusin- β ELISA kiti (Katalog no: 710621; AFG Bioscience, Northbrook, IL, USA) kullanılarak ölçüldü. Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği çalışma içi (intraassay) $<8\%$, çalışma arası (interassay) $<10\%$, duyarlılığı 0.2 pg/mL ve saptama aralığı 0.45-30 pg/mL olarak bildirildi.

Hemoglobin, Lökosit Sayısı, Lenfosit Sayısı ve Trombosit Sayısı Ölçümü

Hemoglobin fotometrik yöntem, lökosit ve trombosit impedans yöntem ve lökosit diferansiyasyonu ışık saçılım tekniği ile Mindray BC 6200 (Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, Çin) otomatik tam kan sayım analizöründe ölçüldü.

Biyokimya ve İmmüanaliz Parametrelerinin Ölçümü

Glukoz hekzokinaz enzimatik; ALT ve AST pridoksal fosfat ilaveli enzimatik; ALP kolorimetrik, GGT enzimatik kolorimetrik; LDH laktat-piruvat dönüşümü fotometrik; total bilirubin Diazo kolorimetrik, D-dimer ve CRP immunturbidimetrik ve albümin bromkresol yeşili kolorimetrik yöntem ile cobas c702 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) otoanalizöründe çalışıldı. Prokalsitonin ve ferritin elektrokemilüminesans immünolojik yöntem ile cobas e601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) immüanalizöründe çalışıldı.

COVID-19 tanısıyla hastanemiz servis ve yoğun bakımında takip edilen hastaların klinik bilgilerine Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültasyon kayıtlarından ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, hastane yatış süresi, hastalık şiddeti, komplikasyon ve mortalite ile ilgili bilgileri, periferik kandaki hemoglobin, lökosit, lenfosit, trombosit, CRP (C-reaktif protein), prokalsitonin, aminotransferaz, ALP, GGT, albümin, D-dimer düzeyleri retrospektif olarak hastane otomasyon sisteminden elde edilip çalışma formuna kaydedildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2018) programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde ortalama (\pm standart sapma), ortanca (min-maks) ve yüzdeler kullanılmıştır. Hasta gruplarında incelenecek parametreler arasındaki istatistiksel değerlendirmeler parametrik test varsayımlarını karşılama durumuna göre parametrik ya da non-parametrik önemlilik testleri ile değerlendirildi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis Testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. Klinik özelliklere göre primer sonlanım noktasına ulaşma arasındaki ilişkiyi belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Salusin- β 'nin klinik

seyir ile ilgili prognostik değerini belirlemek için Roc Curve analizi; bazı laboratuvar değerleri ile ilişkisini belirlemek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.6 İzin ve Onamlar

Çalışmanın yapılabilmesi için T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'ndan 25.08.2021 tarihli 2021-08-23T21_41_02 nolu karar ile izin alındı.

Çalışmanın hastanede yapılabilmesi için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi başhekimliğinden 23.09.2021 tarihli E-87174911-000-2100173623 nolu kararla gerekli izin alındı.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/10/2021 tarihli 07-23 nolu kararla 2011-KAEK-27/2021-2100149266 numaralı araştırmamız için gerekli izinler alındı.

İlgili çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2022-3850 proje numarası ile desteklendi.

Çalışmamızda katılımcıların kendisinden ve bilinci kapalı olan katılımcıların birinci derece yakınlarından yazılı ve sözlü onamlar alınmıştır. 2013 Revize Helsinki Kriterleri'ne uygun davranıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 74 COVID-19 tanılı hasta ve 37 kontrol grubu olmak üzere toplamda 111 katılımcı dahil edildi. Kontrol grubunda yalnızca salusin- α ve salusin- β seviyeleri değerlendirmeye alındı. Hasta grubu ise birincil sonlanım noktasına ulaşmaksızın komplikasyonsuz taburcu edilen hastalar (Grup 1) ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalar (Grup 2) olarak ikiye ayrıldı. Hastaların 42'si (%56,8) erkek ve 32'si (%43,2) kadındı, hasta grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,159$). Çalışma popülasyonunun yaş ortancası 67,5 (en az 25, en çok 97) yılıdır. Birincil sonlanım noktasına ulaşan ve sonlanım noktasına ulaşmaksızın komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,275$).

Hastaların 62'sinde (%83,9) en az bir komorbidite bulunmaktaydı. En sık komorbidite 28 hasta (%37,8) ile hipertansiyondu ve bunu 13 hasta (%17,6) ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) izlemekteydi. Hastaların hipertansiyon, KOAH, epilepsi, hipotiroidi, Alzheimer, Parkinson, kalp hastalığı ve diğer komorbiditelere sahip olma durumuna göre iki hasta grubu karşılaştırıldı. Buna göre iki grup arasında komorbiditeler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hastanede yatış günü tüm hastalarda ortancası 10 gün (3-210 gün) olarak saptandı. Birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ulaşmayanlara göre hastanede yatış günü süresi daha uzundu ($p=0,001$). Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların kabul anındaki oksijen satürasyonları da değerlendirmeye alındı. Tüm hastaların oksijen satürasyonu ortancası 88'di (en az 35- en fazla 100) ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların oksijen satürasyonu ulaşmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,001$). Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1 Hastaların genel özellikleri

Değişken	Tüm Hastalar (n=74)	Taburcu (n=37)	Sonlanım (n=37)	p
Hasta özellikleri				
Yaş [ortanca (min-maks)]	67,5 (97-25)	62 (27-97)	71 (25-93)	0,275*
Erkek Cinsiyet	42 (%56,8)	24 (%64,9)	18 (48,6)	0,159
Komorbiditeler				
Hipertansiyon	28 (%37,8)	11 (%29,7)	17 (%45,9)	0,150
KOAH	13 (%17,6)	7 (%18,9)	6 (%16,2)	0,760
Epilepsi	2 (%2,7)	1 (%2,7)	1 (%2,7)	1,000
Hipotiroidi	3 (%4,1)	1 (%2,7)	2 (%5,4)	0,556
Parkinson	2 (%2,7)	1 (%2,7)	1 (%2,7)	1,000
Kalp Hastalığı	5 (%6,8)	3 (%8,1)	2 (%5,4)	0,643
Diğer	9 (%12,2)	4 (%10,8)	5 (%13,5)	0,722
Yatış günü	10 (3-210)	6 (3-45)	14 (4-210)	0,001*
Oksijen satürasyonu	88 (35-100)	91 (83-100)	75 (35-95)	0,001*

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
p* : Mann-Whitney U testi
p : Ki-Kare testi

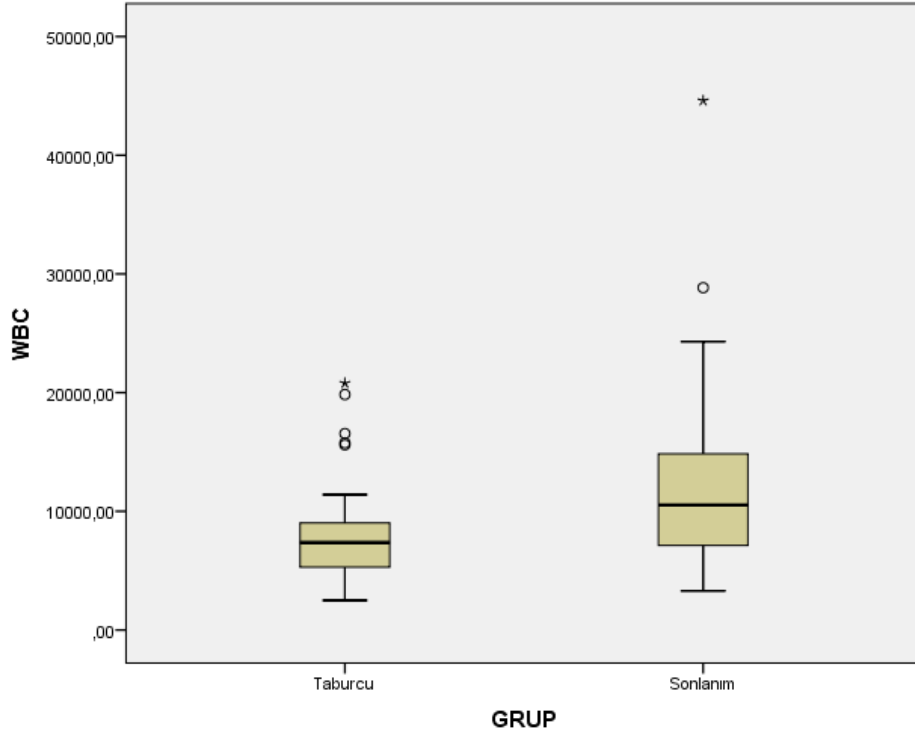
Hasta grupları arasında COVID-19 takibinde prognoz tahmininde kullanılabilecek lökosit (WBC), lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), hemoglobin, trombosit, glukoz, alanin aminotransferaz (ALT) aspartat amino transferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, albümin, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve D-dimer gibi laboratuvar parametreleri de değerlendirildi.

Gruplar arası WBC karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların WBC ortancası 7370/mcl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 10530/mcl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$, Tablo 4.2). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha yüksek olarak bulundu (Şekil 4.1).

Tablo 4.2 Gruplara göre WBC değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	7370 (2490-20800)	442,00	0,009
Grup 2	37	10530(3300-44600)		

*Mann-Whitney U Testi



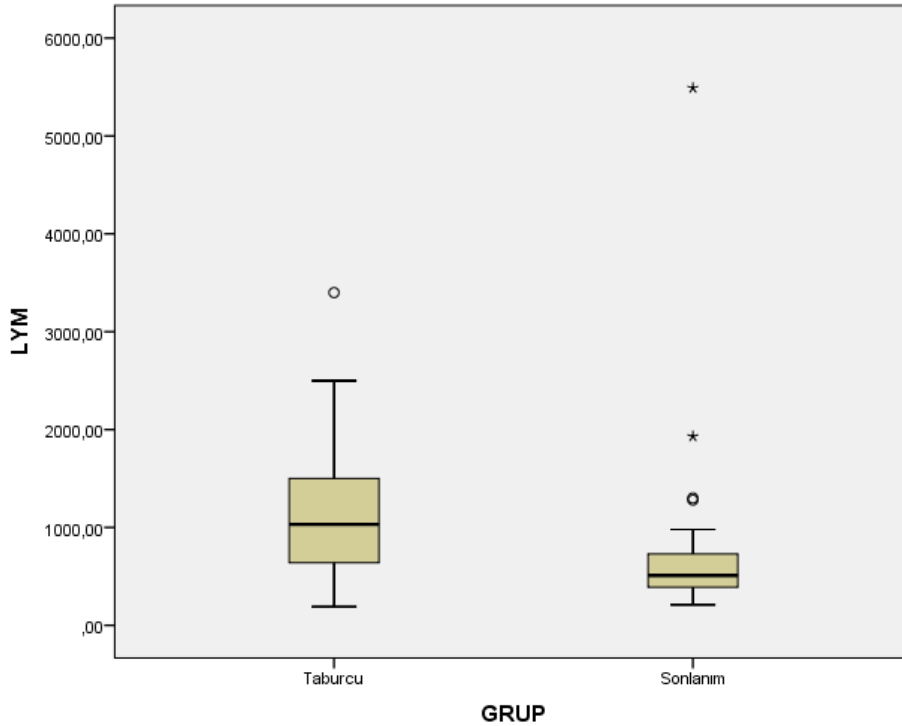
Şekil 4.1 Gruplara göre WBC değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası LYM değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların LYM ortancası 1030/mcl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 510/mcl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, Tablo 4.3). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha yüksek olarak bulundu (Şekil 4.2).

Tablo 4.3 Gruplara göre LYM değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	1030 (190-3400)	357,3	0,001
Grup 2	37	510 (210-1490)		

*Mann-Whitney U Testi



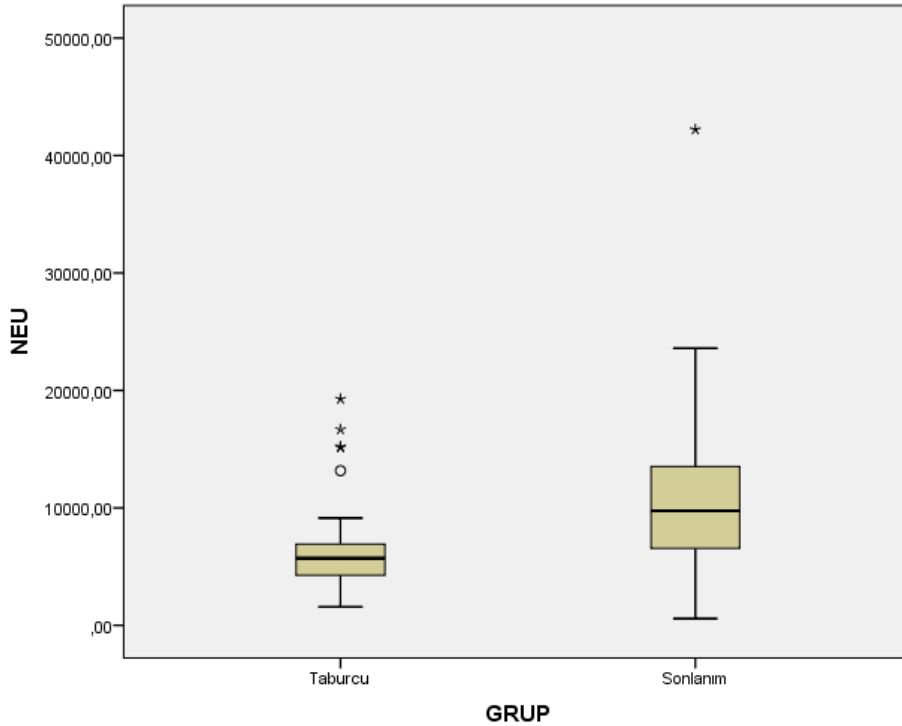
Şekil 4.2 Gruplara göre LYM değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası NEU değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların NEU ortancası 5710/mcl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 9760/mcl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$, Tablo 4.4). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.3).

Tablo 4.4 Gruplara göre NEU değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	5710 (1570-19270)	409	0,003
Grup 2	37	9760 (570-42210)		

*Mann-Whitney U Testi



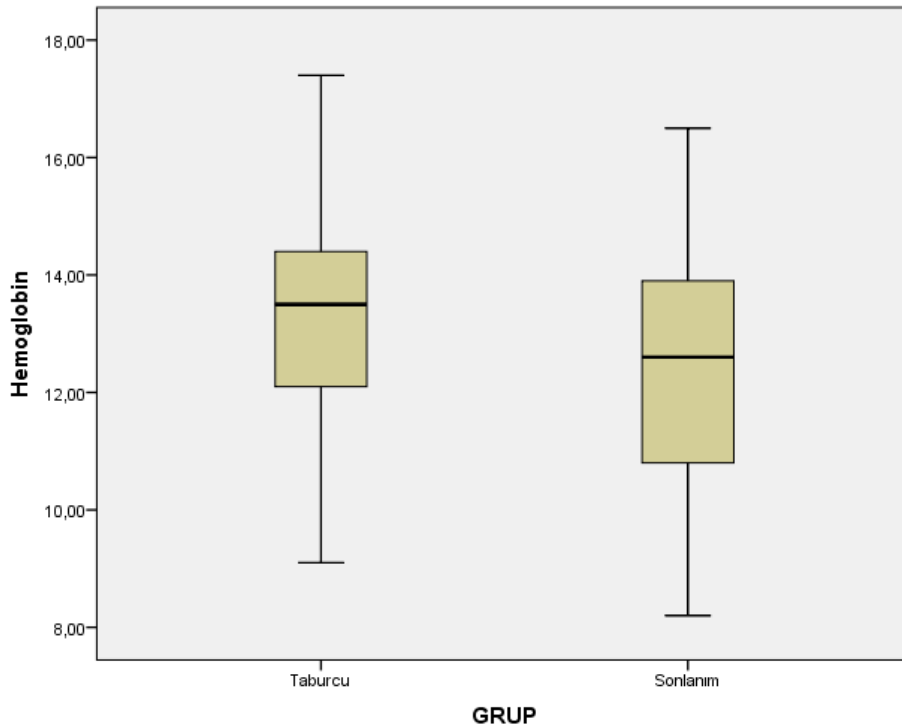
Şekil 4.3 Gruplara göre NEU değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası hemoglobin değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların hemoglobin ortancası 13,5 gr/dl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 12,6 gr/dl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$, tablo 4.5). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha yüksek saptandı (Şekil 4.4).

Tablo 4.5 Gruplara göre hemoglobin değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	13,5 (9,1-17,4)	488,5	0,034
Grup 2	37	12,6 (8,6-12,5)		

*Mann-Whitney U Testi



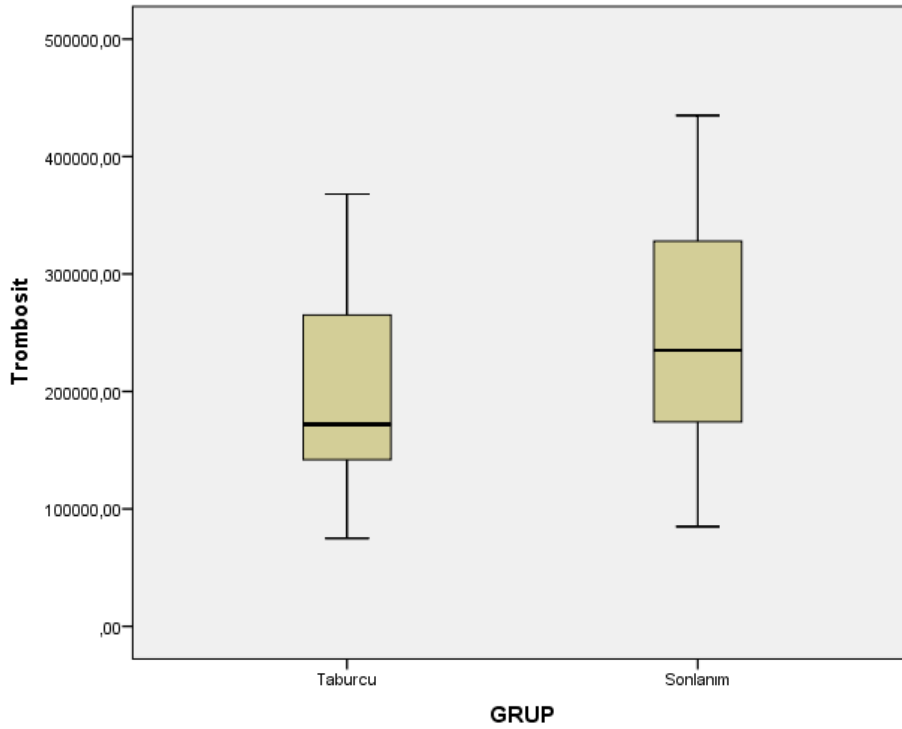
Şekil 4.4 Gruplara göre hemoglobin değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası trombosit değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların trombosit ortancası 172000/mcl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 235000/mcl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$, Tablo 4.6). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.5).

Tablo 4.6 Gruplara göre trombosit değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	172000 (75000-368000)	489	0,035
Grup 2	37	235000 (85000-435000)		

*Mann-Whitney U Testi



Şekil 4.5 Gruplara göre trombosit değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası glukoz değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların glukoz ortancası 121 mg/dl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 147 mg/dl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,056$, Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Gruplara göre glukoz değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	121 (84-237)	507,5	0,056
Grup 2	37	147 (60-239)		

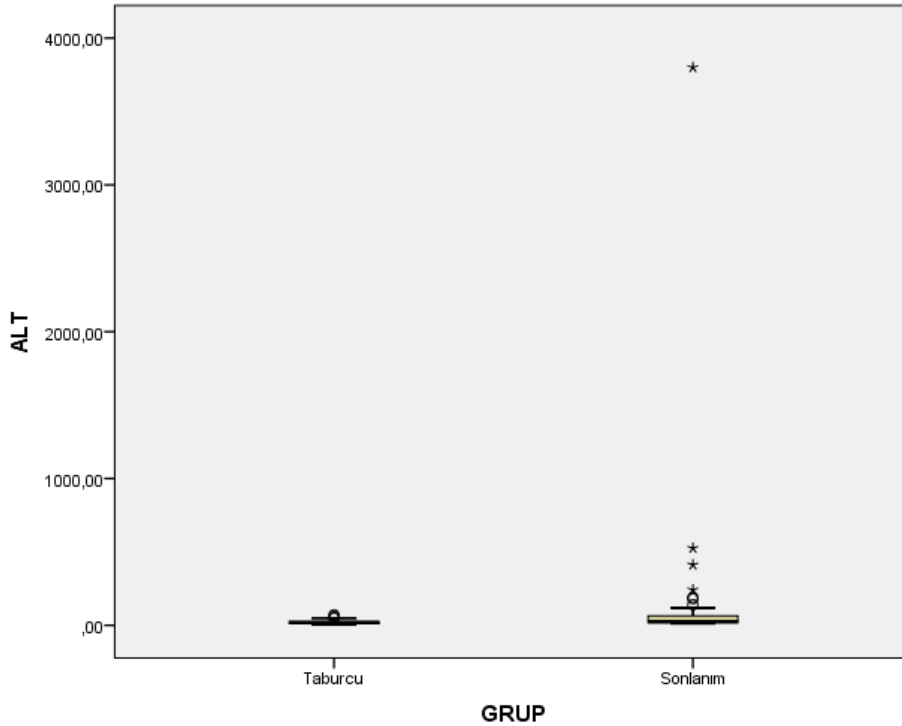
*Mann-Whitney U Testi

Gruplar arası ALT değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ALT ortancası 18 U/L ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 26 U/L olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$, Tablo 4.8). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.6).

Tablo 4.8 Gruplara göre ALT değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	18 (5-71)	411,5	0,003
Grup 2	37	26 (10-3800)		

*Mann-Whitney U Testi



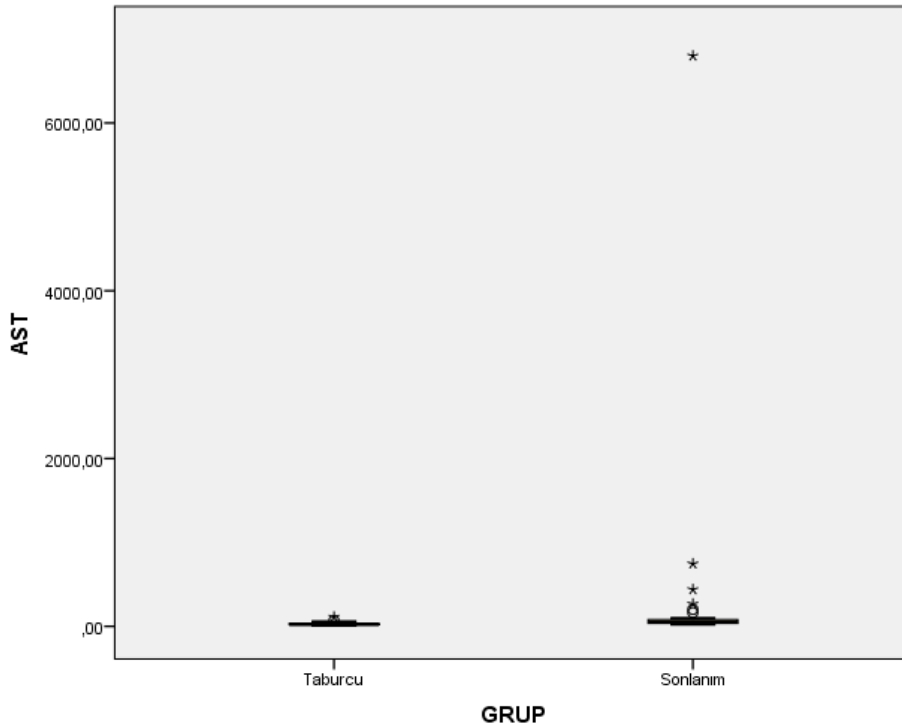
Şekil 4.6 Gruplara göre ALT değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası AST değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların AST ortancası 24 U/L ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 50 U/L olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, Tablo 4.9). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.7).

Tablo 4.9 Gruplara göre AST değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	24 (6-112)	301	0,001
Grup 2	37	50 (17-6800)		

*Mann-Whitney U Testi



Şekil 4.7 Gruplara göre AST değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası ALP değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ALP ortancası 73 U/L ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 72 U/L olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,978$, Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Gruplara göre ALP değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	73 (20-187)	682	0,978
Grup 2	37	72 (34-500)		

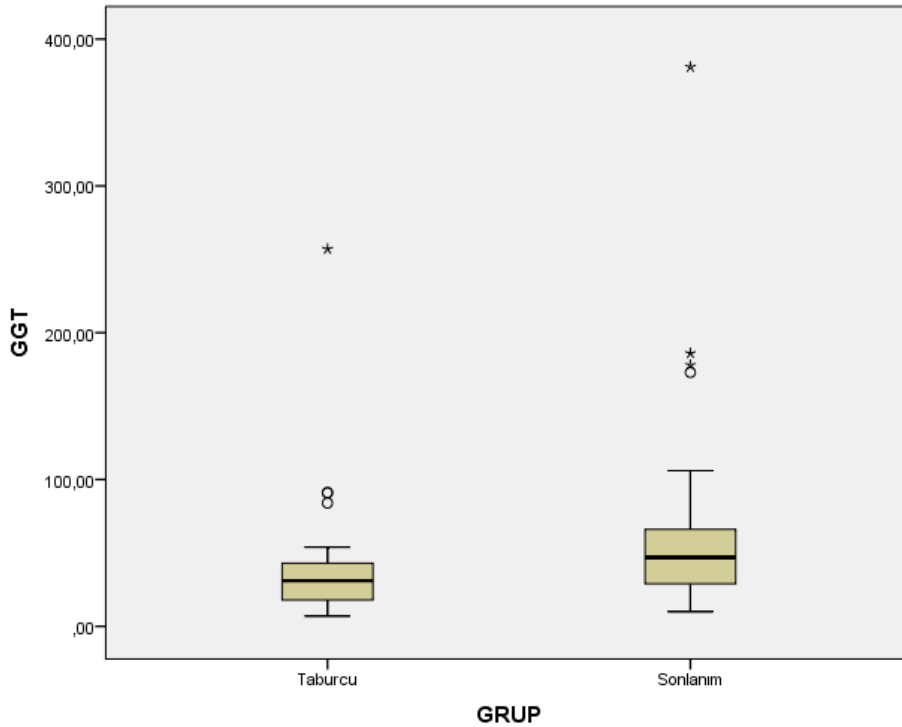
*Mann-Whitney U Testi

Gruplar arası GGT değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların GGT ortancası 31 U/L ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 47 U/L olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$, Tablo 4.11). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.8).

Tablo 4.11 Gruplara göre GGT değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	31 (7-257)	420	0,004
Grup 2	37	47 (10-381)		

*Mann-Whitney U Testi



Şekil 4.8 Gruplara göre GGT değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası total bilirubin değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların total bilirubin ortancası 0,4 mg/dl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 0,4 mg/dl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,686$, Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Gruplara göre total bilirubin değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	0,4 (0,1-1,7)	647,5	0,686
Grup 2	37	0,4 (0,2-4,2)		

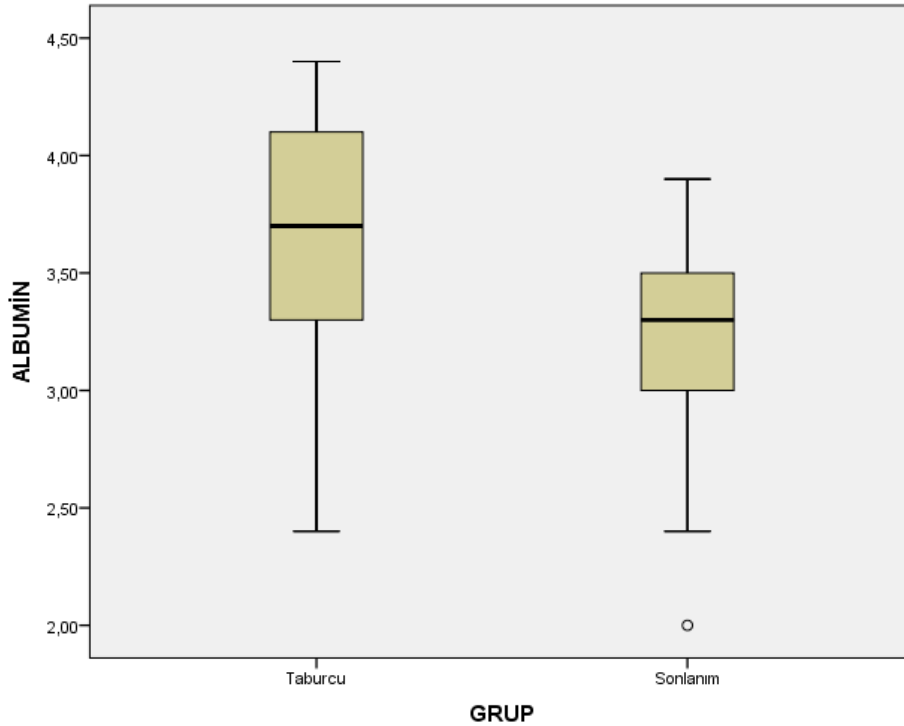
*Mann-Whitney U Testi

Gruplar arası albumin değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların albumin ortancası 3,7 g/dl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 3,3 g/dl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$, Tablo 4.13). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.9).

Tablo 4.13 Gruplara göre albumin değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	3,7 (2,4-4,4)	344,5	0,001
Grup 2	37	3,3 (2-3,9)		

*Mann-Whitney U Testi



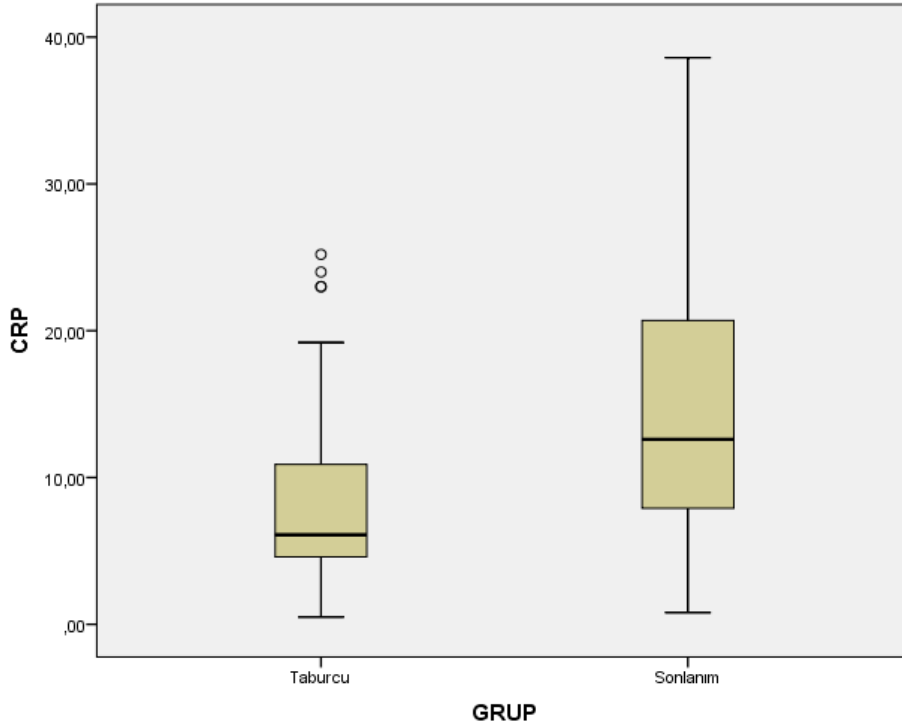
Şekil 4.9 Gruplara göre albumin değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası CRP değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların CRP ortancası 6,1 mg/dl ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 12,6 mg/dl olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, Tablo 4.14). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.10).

Tablo 4.14 Gruplara göre CRP değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	6,1 (0,5-25,2)	364	0,001
Grup 2	37	12,6 (0,8-38,6)		

*Mann-Whitney U Testi



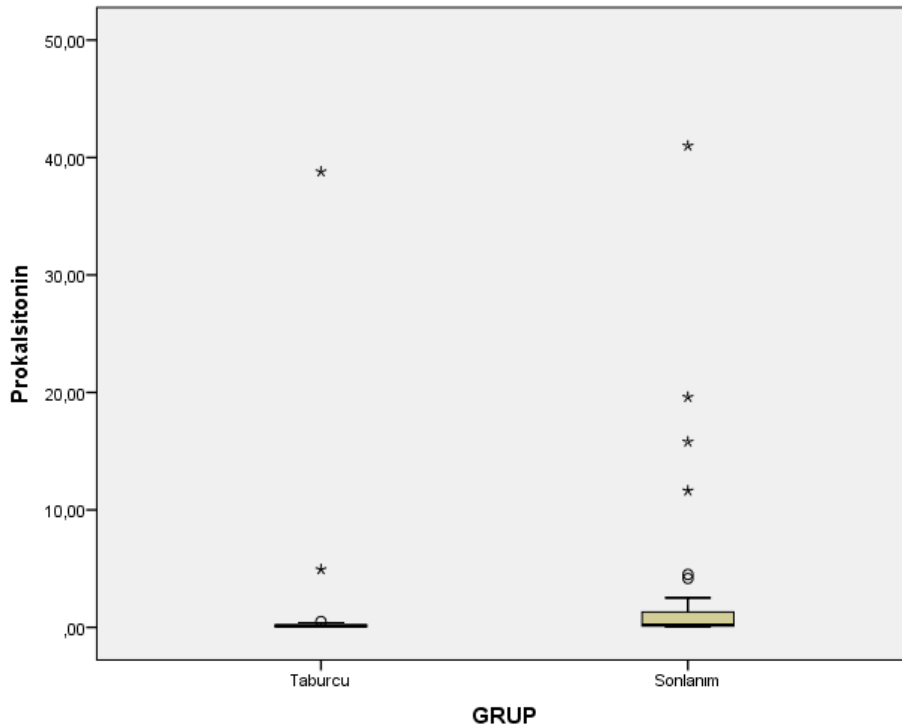
Şekil 4.10 Gruplara göre CRP değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası prokalsitonin değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların prokalsitonin ortancası 0,11 ng/ml ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 0,2 ng/ml olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$, Tablo 4.15). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.11).

Tablo 4.15 Gruplara göre prokalsitonin değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	0,11 (0,01-38,8)	402,5	0,002
Grup 2	37	0,2 (0,04-41)		

*Mann-Whitney U Testi



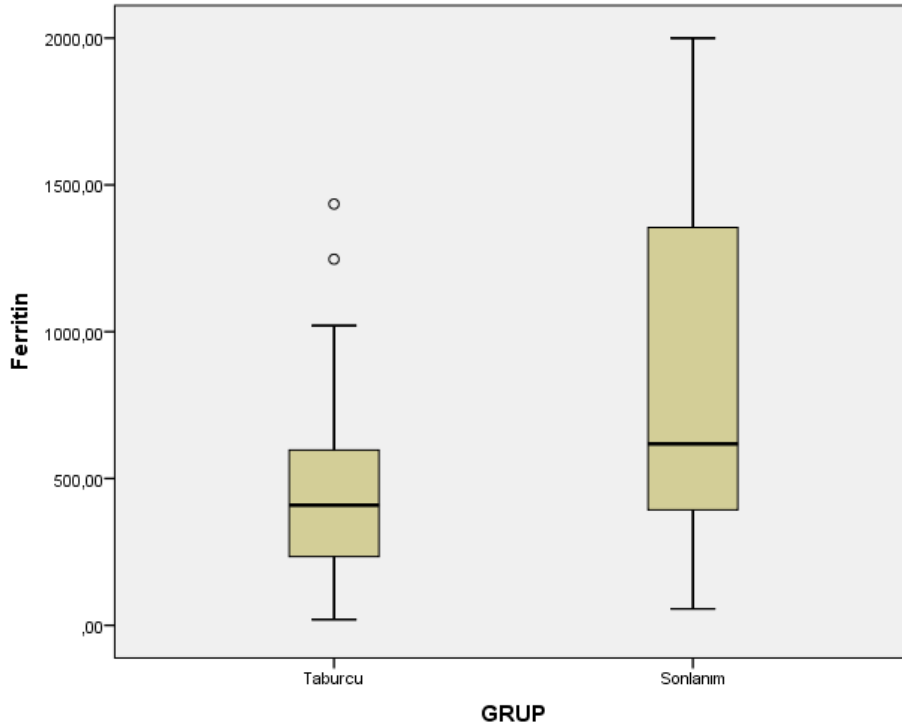
Şekil 4.11 Gruplara göre prokalsitonin değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası ferritin değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ferritin ortancası 409 ng/ml ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 618 ng/ml olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$, Tablo 4.16). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.12).

Tablo 4.16 Gruplara göre ferritin değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	409 (20-1435)	430	0,006
Grup 2	37	618 (56-2000)		

*Mann-Whitney U Testi



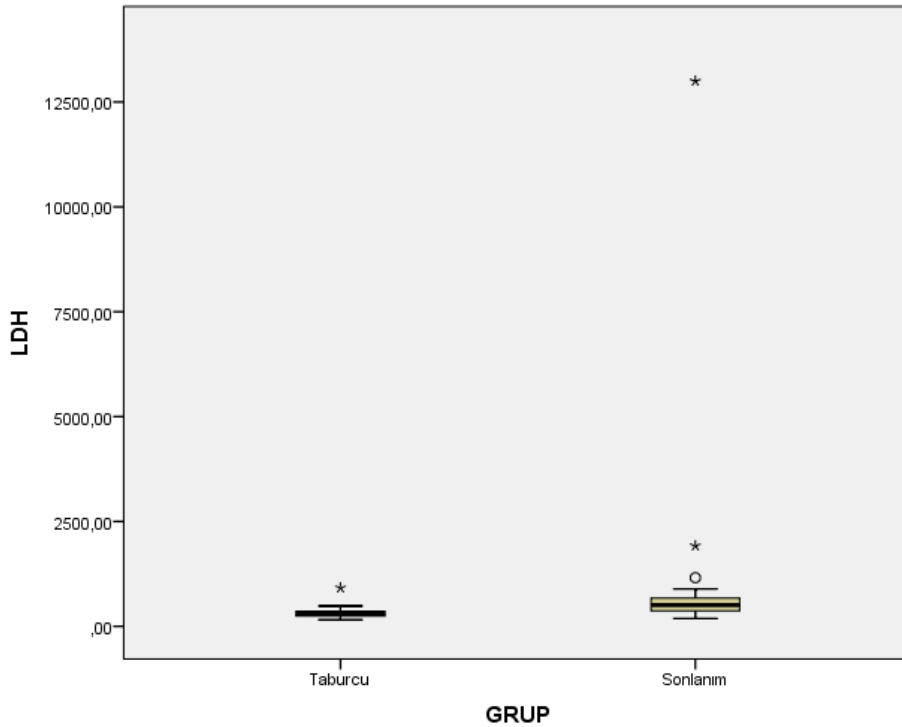
Şekil 4.12 Gruplara göre ferritin değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası LDH değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların LDH ortancası 295 U/L ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 509 U/L olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, Tablo 4.17). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.13).

Tablo 4.17 Gruplara göre LDH değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	295 (154-919)	220	0,001
Grup 2	37	509 (187-13000)		

*Mann-Whitney U Testi



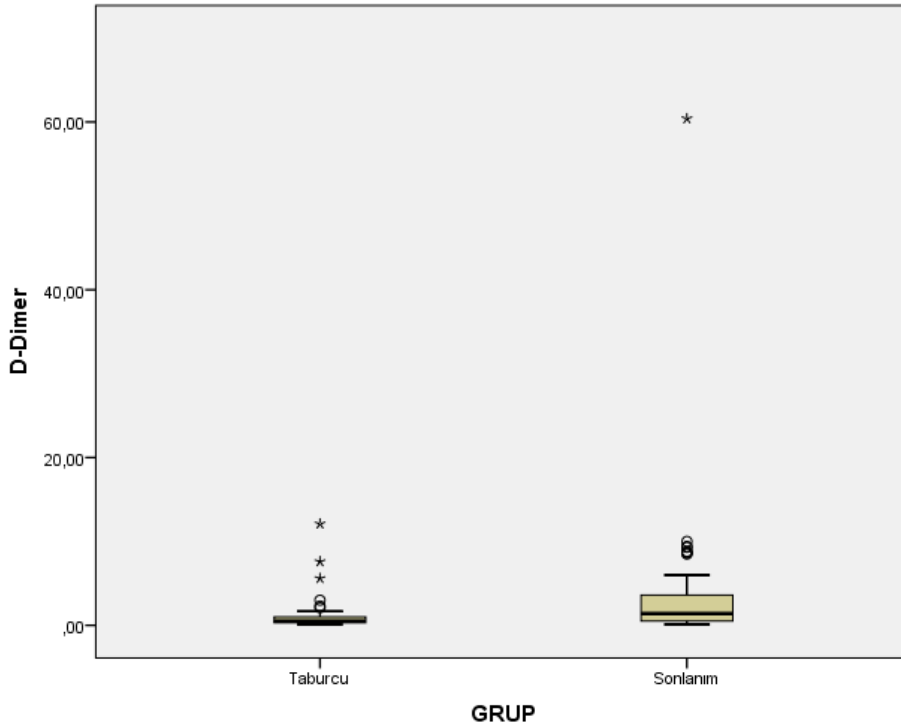
Şekil 4.13 Gruplara göre LDH değerlerinin karşılaştırması

Gruplar arası D-dimer değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların D-dimer ortancası 0,5 µg/ml ve birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 1,4 µg/ml olup grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003, Tablo 4.18). Buna göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı (Şekil 4.14).

Tablo 4.18 Gruplara göre D-dimer değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Grup 1	37	0,5 (0,1-12,1)	413,5	0,003
Grup 2	37	1,4 (0,1-6,4)		

*Mann-Whitney U Testi



Şekil 4.14 Gruplara göre D-dimer değerlerinin karşılaştırması

Çalışmamızda kontrol grubu ve hasta grupları arasında salusin- α ve salusin- β seviyeleri değerlendirildi. Gruplar arası salusin- α karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların salusin- α ortancası 7,36 pg/ml, birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 9,2 pg/ml, kontrol grubunun salusin- α ortancası 7,87 pg/ml olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,279$, Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Grupların salusin- α değerlerinin karşılaştırması

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (min- maks)	χ^2	p^*
Grup 1	37	7,36 (2,5- 33,27)		
Grup 2	37	9,2 (2,5-33,15)	2,551	0,279
Grup 3	37	7,87 (2,5-33,7)		

*Kruskal Wallis Testi

Gruplar arası salusin- β değerlerinin karşılaştırması için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların salusin- β ortancası 13,53 pg/ml, birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların ortancası 17,03 pg/ml, kontrol grubunun salusin- β ortancası 13,14 pg/ml olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$, Tablo 4.20). Buna göre kontrol grubunun ve komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların ortancası birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalardan daha düşük saptandı.

Tablo 4.20 Grupların salusin- β değerlerinin karşılaştırması

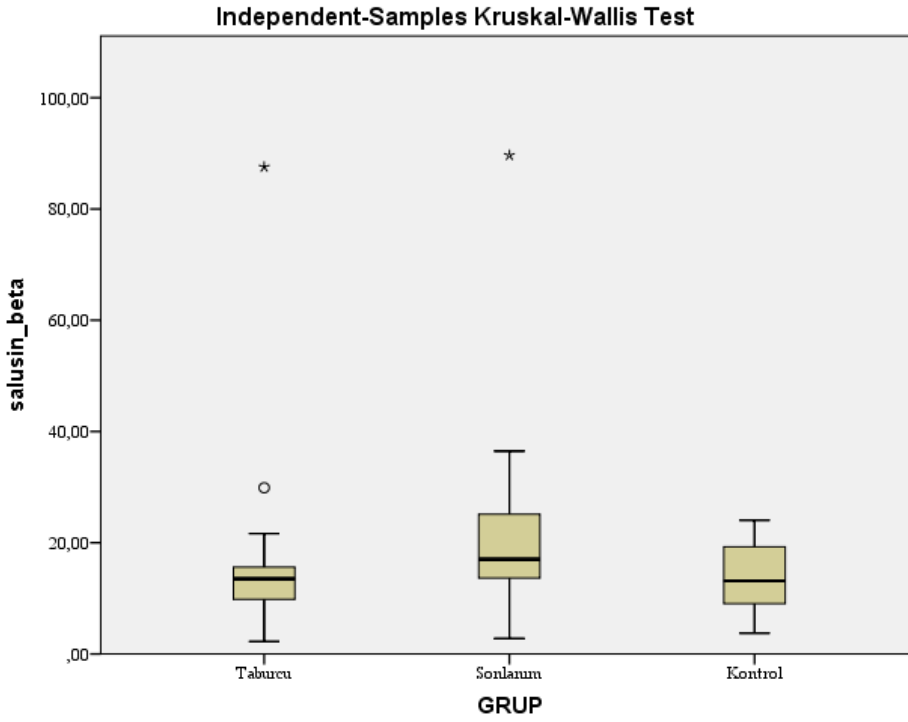
Değişken	Sayı (n)	Ortanca (min- maks)	χ^2	p*
Grup 1	37	13,53 (2,25 87,55)		
Grup 2	37	17,03 (2,78-89,65)	11,989	0,002
Grup 3	37	13,14 (3,74-24,05)		

*Kruskal Wallis Testi

Grupların salusin- β değerlerinin ikili karşılaştırmaları için yapılan analize göre komplikasyonsuz taburcu edilen hastaların salusin- β değerleri ile sağlıklı kontrol grubunun salusin- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,00$). Komplikeasyonsuz taburcu edilen hastaların salusin- β değerleri ile birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların salusin- β değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,08$). Birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu salusin- β değerleri arasındaki ikili karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,08$) (Tablo 4.21, Şekil 4.15, Şekil 4.16).

Tablo 4.21 Grupların salusin- β değerlerinin ikili karşılaştırmaları

Gruplar	Test İstatistiği	p
1-3	0,023	1,000
1-2	3,010	0,008
2-3	-2,987	0,008



Şekil 4.15 Grupların salusin- β değerlerinin ikili karşılaştırılması

Pairwise Comparisons of GRUP



Each node shows the sample average rank of GRUP.

Şekil 4.16 Grupların salusin- β değerlerinin ikili karşılaştırılması

Takibinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında salusin seviyeleri kıyaslandı. Mortalite gelişen hastaların salusin- α ortancası 9,2 pg/ml ve mortalite gelişmeyen hastaların salusin- α ortancası 7,48 pg/ml olup bu iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,233$, Tablo 4.22). Mortalite gelişme durumuna göre salusin- β kıyaslamasında ise; mortalite gelişen hastaların salusin- β ortancası 16,91 pg/ml ve mortalite gelişmeyen hastaların salusin- β ortancası 14,28 pg/ml olup bu iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,286$, Tablo 4.23).

Tablo 4.22 Salusin- α seviyelerinin mortalite gelişme durumuna göre kıyaslama tablosu

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Mortalite Gelişenler	21	9,2 (3,51-33,15)	457	0,233
Mortalite Gelişmeyenler	53	7,48 (2,5-33,27)		

*Mann-Whitney U Testi

Tablo 4.23 Salusin- β seviyelerinin mortalite gelişme durumuna göre kıyaslama tablosu

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Mortalite Gelişenler	21	16,91 (2,78-36,47)	467,5	0,286
Mortalite Gelişmeyenler	53	14,28 (2,25-89,65)		

*Mann-Whitney U Testi

Hastaların salusin- α ve salusin- β seviyeleri komorbidite olup olmamasına göre değerlendirildi. Buna göre hiç komorbiditesi olmayan hastaların salusin- α ortancası 7,97 pg/ml iken, en az bir komorbiditesi olan hastaların salusin- α ortancası 7,48 pg/ml olarak saptandı. Buna göre iki grup arası salusin- α seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,925$, Tablo 4.24) Hiç komorbiditesi olmayan hastaların salusin- β ortancası 14.47 pg/ml iken en az bir komorbiditeye sahip hastaların salusin- β ortancası 14.81 pg/ml'dir. Buna göre iki grup arası salusin- β seviyelerinde de anlamlı fark saptanmadı ($p=0,180$, Tablo 4.25).

Tablo 4.24 Salusin- α seviyelerinin komorbidite varlığına göre kıyaslama tablosu

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Komorbiditesi olmayanlar	29	7,97 (2,5-33,27)	644	0,925
Komorbiditesi olanlar	45	7,48 (2,5-33,15)		

*Mann-Whitney U Testi

Tablo 4.25 Salusin- β seviyelerinin komorbidite varlığına göre kıyaslama tablosu

Değişken	Sayı (n)	Ortanca (Min-Maks)	U	p*
Komorbiditesi olmayanlar	29	14,47 (6,97-89,65)	531,5	0,180
Komorbiditesi olanlar	45	14,81 (2,25-34,09)		

*Mann-Whitney U Testi

Yapılan lojistik regresyon analizine göre salusin- β , CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH, D-dimer, yaş ve oksijen satürasyonu seviyeleri değerlendirildi ve salusin- β ($p=0,025$) ile oksijen saturasyonu ($p=0.002$) parametreleri birincil sonlanım noktasına göre bağımsız değişken olarak görüldü (Tablo 4.26). Buna göre salusin- β 'daki bir birimlik artış, birincil sonlanım noktasına ulaşma ihtimalini 1,060 kat arttırmaktadır. Benzer olarak oksijen satürasyonundaki bir birimlik artış birincil sonlanım noktasına ulaşma ihtimalini 1,4 kat azaltmaktadır.

Tablo 4.26 Primer sonlanım noktası ile ilgili bağımsız değişkenleri belirlemek için lojistik regresyon

Değişkenler	p	Odds Oranı	Alt Sınır	Üst Sınır	Nagelkerke R Square	Omnibus Test
Salusin- β	0,025	1,060	1,007	1,115		
CRP	0,384	1,053	0,938	1,182		
Prokalsitonin	0,623	0,965	0,837	1,113		
Ferritin	0,091	1,002	1,000	1,004		
LDH	0,157	1,004	0,999	1,009		
D-dimer	0,684	1,081	0,742	1,577	0,807	0,001
Yaş	0,885	0,995	0,935	1,059		
Oksijen Satürasyonu	0,002	0,714	0,576	0,884		
Constant	0,013					

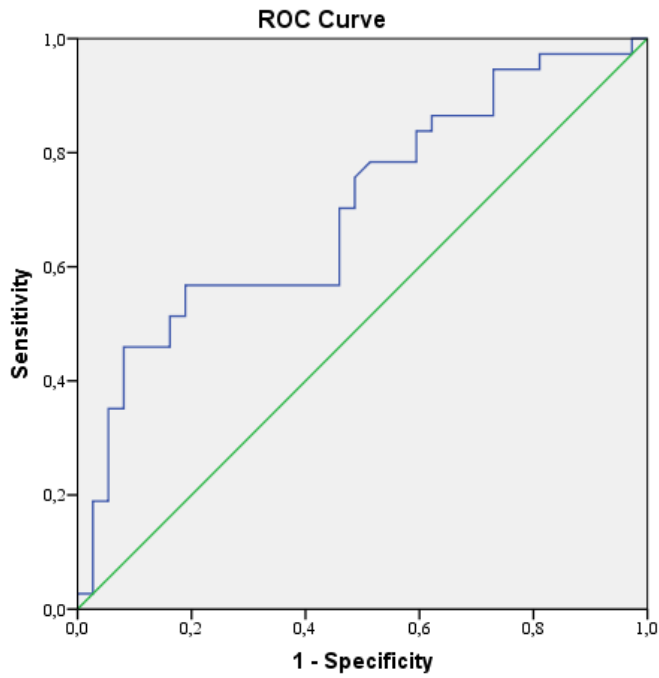
Taburcu grubu referans alınarak yoğun bakıma yatan hastaların salusin- β değerleri ROC curve analizi ile değerlendirildi ve salusin- β 'nin prognostik değeri incelendi. Analiz sonucuna göre salusin- β 'nin prognostik değerinin anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,003$, Tablo 4.22, Şekil 2). ROC eğri analizine göre 12,45 pg/ml seviyedeki serum salusin- β seviyesi birincil sonlanım noktası tahmini için %83,8 duyarlılığa ve %40,5 özgüllüğe sahip olduğunu gösterdi (Tablo 4.27).

Tablo 4.27 Salusin- β ROC eğri analizi

	EAA	Cut-off	p	Sensitivite	Spesifite
Salusin-β	0,701	12,45	0,003	%83,8	%40,5

p: ROC Curve Analizi

EAA: Eğri Altında Kalan Alan



Diagonal segments are produced by ties.

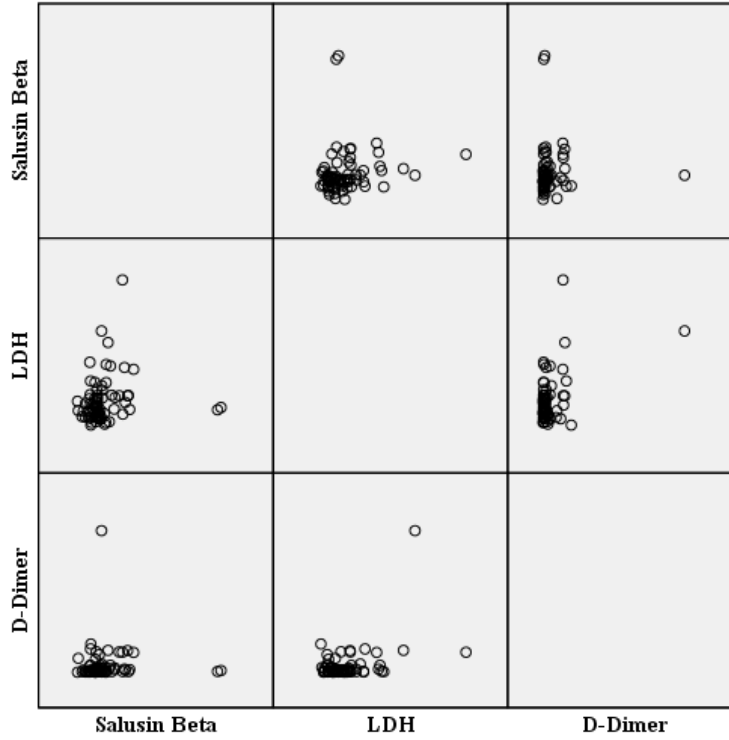
Şekil 4.17 Salusin- β ROC eğri analizi

Serum salusin- β ile CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve D-dimer arasındaki korelasyon değerlendirildi. Yapılan korelasyon analizine göre salusin- β ile CRP ($p=0,091$), prokalsitonin ($p=0,158$) ve ferritin ($p=0,246$) arasında korelasyon saptanmadı. Salusin- β ile LDH ($p=0,034$) ve D-dimer ($p=0,027$) arasında zayıf- orta pozitif yönlü korelasyon saptandı (korelasyon katsayıları sırasıyla 0,247 ve 0,256) (Tablo 4.28, Şekil 4.18).

Tablo 4.28 Salusin- β 'nın CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve D-dimer ile korelasyonu

		CRP	Prokalsitonin	Ferritin	LDH	D-dimer
Salusin-β	r	0,198	0,166	0,136	0,247	0,256
	p	0,091	0,158	0,246	0,034	0,027

p: Spearman korelasyon testi
 CRP: C-Reaktif protein
 LDH: Laktat Dehidrogenaz



Şekil 4.18 Salusin- β 'nın CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve D-dimer ile korelasyonu

5.TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi SARS-CoV-2 virüsünün etkilerinin daha iyi anlaşılması için zorlayan küresel bir salgınla sonuçlanmıştır. COVID-19 özellikle bazı hastalarda kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıtla ilişkilendirilmiştir. NF-κB yolağı, konağın enfeksiyona karşı erken doğal bağışıklık cevabı gibi çeşitli hücrel tepkileri düzenleyebilen ve kronik inflamatuvar durumlar, viral enfeksiyonlar, septik şok sendromu ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkili olan 'hızlı etkili' bir birincil transkripsiyon faktörü olarak çalışır (7,8). Daha önce SARS salgınından sorumlu olan SARS-CoV üzerine yapılan araştırmalarda SARS-CoV nükleokapsid proteininin (N proteini) Vero E6 hücrelerinde NF-κB yolağını aktive ettiğini (10), benzer olarak (S) proteininin, NF-κB yoluyla enfekte mononükleer hücrelerde güçlü bir sitokin tepkisi indüklediğini göstermiştir (11). Bu nedenle, NF-κB sinyalinin inflamatuvar yanıtları nasıl düzenlediğini anlamaya odaklanmak, "sitokin fırtınasını" hafifletmek ve şiddetli COVID-19 patolojisini azaltmak için stratejiler geliştirmeye yardımcı olacaktır. Ek olarak, NF-κB yolu ile ilişkili potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi, pandemi ile ilişkili daha şiddetli spektrum ve mortaliteyi yönetmemize yardımcı olabilir (12). COVID-19 ile ilgili mevcut çalışmalar, inflamatuvar yanıt belirteçlerinin hastalığın prognozuna etkilerini anlamaya çalışmıştır (126). Mevcut prospektif çalışmada salusin-α ve salusin-β belirteçlerinin COVID-19 hastalığında prognoza etkisinin araştırması amaçlandı.

İnfluenza gibi diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, COVID-19 seyrinde yüksek lökosit ve nötrofil seviyelerinin ve azalmış lenfosit seviyelerinin şiddetli COVID-19 ile ilişkili olduğunu göstermektedir (127). COVID-19 patogenezinde, sitokin fırtınasıyla sonuçlanan bir immün hiperreaktivasyon durumu mevcuttur. Bu durumda, lökositler aşırı aktive olabilir ve bu da yüksek düzeyde sitokinlerin salınmasına neden olabilir (128). Ayrıca lenfositlerde de bulunan, virüsün ana giriş reseptörü olan ACE-2 reseptörlerinden girmesi sonucu apoptozisin indüklenmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin artmasıyla lenfosit seviyelerindeki düşüş açıklanabilir (129). Çalışmamızda birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ulaşmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek lökosit ve nötrofil

sayıları ile daha düşük lenfosit sayıları saptandı. Bu bulgular literatürdeki mevcut diğer çalışmalarla uyumlu bulundu (130–134). Ayrıca çalışmamızda birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda daha düşük hemoglobin ve trombosit seviyeleri saptandı. COVID-19 takibinde daha ciddi seyreden vakalarda altta yatan tıbbi durumlara, yetersiz beslenmeye veya pıhtılaşma anormalliğine bağlı daha düşük hemoglobin seviyeleri görülebilmekte (135,136); vasküler inflamasyona sekonder artan pıhtılaşma eğilimi ile tüketim koagülopatisi ve hastalığın daha şiddetli formlarında DIC gelişmesine bağlı olarak trombositopeni görülebilmektedir (137–140).

Uzun süreli inflamasyon, sistemik glukoz homeostazını etkiler ve hiperglisemiye katkıda bulunur. Ayrıca, Šestan ve ark. aktive edilmiş bağışıklık sisteminin viral enfeksiyona yanıt olarak sistemik insülin direncini artırdığını bildirmiştir (141). Chen ve ark. (142) tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında şiddetli COVID-19 enfeksiyonunun artan kan şekeri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine sırasıyla 3396 (136), 14502 (143) ve 6386 (144) hasta ile yapılan meta-analiz çalışmalarında şiddetli hastalıkta daha yüksek glukoz seviyeleri görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta grupları arasında glukoz seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun sebebi, bizim çalışmamızda salusin seviyelerini etkileyebileceği düşünüldüğü için diyabetik hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir.

Önceki çalışmalar, ACE-2 reseptörlerinin safra kanalı hücrelerinde yüksek oranda ifade edildiğini aydınlatmıştır. Bu nedenle, bu hücrelerin koronavirüsler tarafından enfeksiyonu, karaciğer enzimlerinin seviyelerinde anormalliklere yol açabilir (132). Ancak ACE-2 reseptörleri daha çok safra kanal hücrelerinde eksprese edilmesine rağmen çalışmamızda total bilirubin, ALP ve GGT gibi safra kanal enzimleri yerine ALT ve AST yüksekliği saptandı. Karaciğer hasarı durumlarında hepatositlerde ACE-2 ekspresyonunun arttığı da gözlenmiştir (145). Bu veriler, şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek karaciğer enzimi düzeylerinin doğrudan enfeksiyondan mı yoksa ilaca bağlı karaciğer hasarından mı kaynaklandığının net bir şekilde belirlenemeyeceğini

düşündürmektedir. Literatürde, yapılan meta-analiz çalışmalarında hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yüksek ALT ve AST seviyeleri bildirilirken; bilirubin, ALP ve GGT ile çelişkili sonuçlar mevcuttur (146–151). Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda daha yüksek ALT ve AST seviyeleri görülürken, ALP, GGT ve bilirubin seviyeleri arasında anlamlı fark görülmedi.

CRP, enfeksiyon ve inflamasyona karşı konak direncinde önemli bir rol oynayan yararlı bir inflamatuvar belirteçtir, aynı zamanda COVID-19 tanılı hastalarda da akut akciğer hasarı ile yüksek oranda ilişkilidir (152). Bizim çalışmamızda da CRP seviyeleri, birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ulaşmayanlara göre belirgin olarak yüksek saptandı. Bu bulgu CRP'nin COVID-19 takibinde pnömoninin solunum yetmezliğine ilerlemesini öngören bir faktör olduğunu gösteren literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur (132,137,153–155). Mevcut çalışmamızda birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ulaşmayanlara göre prokalsitonin ve ferritin seviyeleri de anlamlı olarak yüksek bulundu. COVID-19 pandemisi ile ilgili inflamatuvar belirteçlerle ilgili yapılan meta-analiz çalışmalarında artmış CRP seviyelerine ek olarak artmış prokalsitonin ve ferritin seviyeleri de hastalıkla ilgili şiddeti öngören prognostik bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir (135,156–164).

Albümin karaciğerde üretilen ve osmotik kolloid basıncın korunması, moleküllerin intravasküler alanda taşınması, tromboz ve inflamasyon gibi homeostatik etkilerde rol oynayan, klasik olarak yetersiz beslenme ve kötü sağlık durumunun bir biyobelirteci olarak kabul edilen bir proteindir. Kronik inflamatuvar hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, sepsis gibi birçok hastalıkta kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilen negatif bir akut faz reaktanıdır (165,166). Benzer olarak yapılan meta-analizlerde COVID-19 takibinde şiddetli hastalıkta hem yetersiz beslenmeye sekonder ve hepatik hasar nedeniyle, hem de negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir (146,167–170). Çalışmamızda bu literatür verileriyle uyumlu olarak

birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda albumin seviyeleri daha düşük saptandı.

LDH, tüm insan dokularının sitoplazmasında karaciğer, kalp ve iskelet kasında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Şiddetli COVID-19'da artan LDH, olası doku hasarını düşündürür. LDH, hücrel nekroz meydana geldiğinde salınır; bu nedenle, çok sayıda hücrenin tipik olarak nekroz geçirdiği şiddetli enfeksiyonlarda yüksek serum LDH seviyeleri gözlenebilir. Özellikle, esas olarak akciğerleri etkileyen şiddetli COVID-19 enfeksiyonları, akciğer dokusunda yaygın olarak bulunan yüksek miktarda LDH-3 izoenzimini serbest bırakır (171). Çalışmamızda da mevcut literatür verileriyle uyumlu olarak birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ulaşmayanlara göre LDH seviyeleri daha yüksek saptandı (147,171–175).

D-dimer düzeyi, hastalarda trombozu saptamak için kullanılan ölçütlerden biridir. Çalışmalar, COVID-19 hastalığının erken evrelerinde D-dimer ve fibrinojen konsantrasyonlarında bir artış olduğunu bildirmiştir, D-dimer seviyelerinde 3- 4 kat artış, kötü prognoz ile bağlantılıdır. Ayrıca diyabet, kanser, inme ve gebelik gibi altta yatan hastalıklar da COVID-19 hastalarında D-dimer düzeylerinde artışını tetikleyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, D-dimer seviyesinin ve pıhtılaşma parametrelerinin hastalığın erken evresinden itibaren ölçülmesi, COVID-19 hastalığının kontrol edilmesi ve yönetilmesinde de faydalı olabileceği bildirilmiştir (131,176–179). Bizim çalışmamızda da mevcut literatür ile uyumlu olarak artan D-dimer seviyelerinin kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabilmesi sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızda hastalık prognozunu tahminde salusin- α ve salusin- β düzeylerinin değerlendirilmesi için birincil sonlanım noktasında ulaşan ve ulaşmayan hasta grubuna ek olarak sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Bu üç grup arasında salusin- α düzeyleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. NF- κ B yolunun inflamasyon sürecinde önemli rolleri vardır (125). Esfahani ve ark. (180) tarafından invitro yapılan bir çalışmada, insan umbilikal vasküler endotel

hücrelerinde salusin- α 'nın NF- κ B yolu üzerinden proinflamatuvar sitokinleri inhibe edici etkisinin olmadığını göstermiştir. Zhou ve ark. (18) ise insan umbilikal vasküler endotel hücrelerinde yaptıkları in-vitro çalışmada salusin- α 'nın NF κ B aktivasyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını; VCAM-1 proteinini seçici olarak azalttığını, ancak VCAM-1 mRNA, TNF-a, IL-6 veya MCP-1'i azaltmadığını göstermiştir. Bu, salusin- α 'nın insan umbilikal vasküler endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıt üzerinde çok az etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yine Zhou ve ark. (181) tarafından ApoE eksikliği olan deney farelerinde yapılan in-vivo çalışmada salusin- α 'nın NF- κ B yolağına etkisinin olmadığını ve ayrıca antiaterosklerotik etkisinin bu yolakla ilişkili olmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da COVID-19 hastalık şiddeti ile salusin- α seviyeleri arasında fark bulunmamasının sebebi, salusin- α 'nın NF- κ B yolağı ve inflamatuvar yanıt üzerinde etkisinin olmamasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda salusin- β seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arası ikili karşılaştırmada birincil sonlanım noktasına ulaşan hastaların salusin- β seviyeleri sonlanım noktasına ulaşmayanlardan ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Bozulmuş endotel hücreleri, monositlerin toplanmasını destekleyen çeşitli adezyon moleküllerini (VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler) ve kemokinleri (MCP-1) eksprese edebilir. Ayrıca, bozulmuş endotel hücreleri, vasküler inflamasyonu artırabilen ve IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakabilir (182). İlk kez Koya ve ark. (19) deney farelerinde yapılan bir çalışmada endojen salusin- β 'nin; monosit ve makrofajların aort endotel hücrelerine yapışmasını kolaylaştırdığını ve redoks duyarlı transkripsiyon faktörü NF- κ B aracılığıyla endotel hücrelerinde proinflamatuvar adezyon molekülü VCAM-1'in reseptör sayısını arttırdığını göstermiştir. Yine Zhou ve ark. (181) salusinlerin ateroskleroz ve vasküler inflamasyon üzerindeki etkisini göstermek için deney fareleri ile yaptıkları bir çalışmada salusin- β 'nin I- κ Ba/NF- κ B yoluyla IL-6 ve TNF-a seviyelerini arttırdığını ve insan umbilikal arter endotel hücrelerinde yaptıkları diğer çalışmada (18) ise bunu p38 MAPK/NF- κ B ve JNK/NF- κ B yollarının aktivasyonu ile VCAM-1 ve MCP-1 ekspresyonlarını upregüle ederek sağladığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunan salusin- β için ROC eğri analizi yapıldı ve buna göre ROC 12,45 pg/ml seviyedeki serum salusin- β seviyesi birincil sonlanım noktası tahmini için %83,8 duyarlılığa ve %40,5 özgüllüğe sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca yapılan lojistik regresyon analizine göre salusin- β ile oksijen satürasyonu parametreleri birincil sonlanım noktasına göre bağımsız değişken olarak görüldü. Prognoz tahmininde kullanılan diğer parametreler olan CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH ve D-dimer'in salusin- β ile korelasyonu değerlendirilmiş ve LDH ve D-dimer parametreleri ile pozitif yönlü korelasyon saptandı. Tüm bunlar değerlendirildiğinde salusin- β , COVID-19 prognoz tahmininde kullanılabilecek güçlü bir belirteç olarak görülmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma salusin düzeylerinin COVID-19 patogenezindeki önemini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızın COVID-19 prognoz tahmininde yeni ufuklar açabileceğine ve gelecekte yapılacak olan tedavi çalışmaları için yol gösterici olabileceğine inanıyoruz.

Çok sayıda çalışma, hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış, entübasyon ve ölüm dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere hasta sonuçlarını tahmin etmedeki etkinliğini araştırmıştır. Çalışmamız sınırlı sayıda hastayı içeren tek merkez çalışmasıdır. Ancak kesin bilimsel kanıtlara ulaşmak için daha büyük sayıda örneklemi içeren doğrulama çalışmaları gerekmektedir. Genel olarak, kanıtlar, çalışılan belirteçlerin çoğunun COVID-19 prognozunu tahmin edebildiğini göstermektedir, ancak salusin- β en sağlam belirteç gibi görünmektedir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda hastalarda COVID-19 takibinde değerlendirilen WBC, nötrofil, trombosit, ALT, AST, CRP, prokalsitonin, ferritin, D-dimer ve LDH seviyeleri birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek, lenfosit, hemoglobin ve albumin seviyeleri ise daha düşük saptandı. Glukoz, ALP, GGT, total bilirubin seviyeleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ulaşmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre salusin- β seviyelerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu saptandı. Salusin- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca salusin- α ve salusin- β parametrelerinin, hastalarda komorbidite olup olmaması ve mortalite gelişip gelişmemesi ile ilgisi değerlendirildi ve bu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

12,45 pg/ml seviyedeki serum salusin- β seviyesi birincil sonlanım noktası tahmini için %83,8 duyarlılık ve %40,5 özgüllük ile şiddetli yoğun bakıma yatış veya mortalite gibi komplikasyon gelişme riskini öngörmektedir.

Salusinlerin COVID-19 prognozunu belirlemesinin değerlendirilmesi için büyük örneklem hacmine sahip çok merkezli gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar ile COVID-19 seyri erken tahmin edilebilecek ve tedavi seçenekleri vakit geçmeden değerlendirilebilecektir. Ayrıca NF- κ B yolu ve salusinler ile ilişkili potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi, pandemi ile ilişkili daha şiddetli spektrum ve mortaliteyi yönetmemize yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, Zhang J ZC. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1902–14.
2. Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, et al. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of a viral infection? *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):567–79.
3. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2021 Feb;298(2):E70–80.
4. Ambrosino P, Di Minno A, Maniscalco M, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: current insights and prophylactic strategies. Vol. 52, *Annals of medicine.* England; 2020. p. 239–42.
5. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec;116(14):2177–84.
6. Barbosa LC, Gonçalves TL, de Araujo LP, Rosario LV de O, Ferrer VP. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul Pharmacol.* 2021 Apr;137:106829.
7. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002 Oct;2(10):725–34.

8. Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*. 2017 Jan;168(1–2):37–57.
9. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708.
10. Liao Q-J, Ye L-B, Timani KA, Zeng Y-C, She Y-L, Ye L, et al. Activation of NF-kappaB by the full-length nucleocapsid protein of the SARS coronavirus. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2005 Sep;37(9):607–12.
11. Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Res*. 2009 Jun;142(1–2):19–27.
12. Hariharan A, Hakeem AR, Radhakrishnan S, Reddy MS, Rela M. The Role and Therapeutic Potential of NF-kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients. *Inflammopharmacology*. 2021 Feb;29(1):91–100.
13. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T, Hirata Y. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med*. 2003 Sep;9(9):1166–72.
14. Sato K, Fujimoto K, Koyama T, Shichiri M. Release of salusin-beta from human monocytes/macrophages. *Regul Pept*. 2010 Jun;162(1–3):68–72.
15. Sato K, Koyama T, Tateno T, Hirata Y, Shichiri M. Presence of immunoreactive salusin-alpha in human serum and urine. *Peptides*. 2006 Nov;27(11):2561–6.

16. Sato K, Sato T, Susumu T, Koyama T, Shichiri M. Presence of immunoreactive salusin-beta in human plasma and urine. *Regul Pept.* 2009 Nov;158(1–3):63–7.
17. Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, Sunamori M, Hirata Y, Shichiri M. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2005 Mar;45(3):419–25.
18. Zhou C-H, Pan J, Huang H, Zhu Y, Zhang M, Liu L, et al. Salusin- β , but not salusin- α , promotes human umbilical vein endothelial cell inflammation via the p38 MAPK/JNK-NF- κ B pathway. *PLoS One.* 2014;9(9):e107555.
19. Koya T, Miyazaki T, Watanabe T, Shichiri M, Atsumi T, Kim-Kaneyama J, et al. Salusin- β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- κ B signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012 Jul;303(1):H96-105.
20. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021 Jan;13(2).
21. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Vol. 26, *Nature medicine.* United States; 2020. p. 450–2.
22. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021 Feb;23(2):e3303.

23. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England). 2020 Feb;395(10224):565–74.
24. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221–36.
25. Mu J, Xu J, Zhang L, Shu T, Wu D, Huang M, et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. Vol. 63, *Science China. Life sciences.* China; 2020. p. 1413–6.
26. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys acta Mol basis Dis.* 2020 Oct;1866(10):165878.
27. Urfalioglu A, Kamalak H, editors. *The Clinical Implications and Evaluations of Pandemic Disease (COVID-19) in TURKEY.* Lyon: Livre de Lyon; 2021. 300 p.
28. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC GR. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;4:450–2.
29. Mu J, Xu J, Zhang L, Shu T, Wu D, Huang M, Ren Y, Li X, Geng Q, Xu Y, Qiu Y ZX. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. *Sci China Life Sci.* 2020;63(9):1413–6.

30. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, Atif SM, Hariprasad G, Hasan GM HM. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165878.
31. CDC Human Coronavirus Types [Online]. 2020. Erişim:[<https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>] Erişimtarihi:22.08.2022
32. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England).* 2020 Feb;395(10223):507–13.
33. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis.* 2019 Dec;77(9).
34. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1686–97.
35. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105951.
36. Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiology Australia.* 2020. p. MA20013.
37. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Online]. Erişim:[<https://www.worldometers.info/coronavirus/>]

Erişim tarihi:22.08.2022

38. Masandawa L, Mirau SS, Mbalawata IS, Paul JN, Kreppel K, Msamba OM. Modeling nosocomial infection of COVID-19 transmission dynamics. *Results Phys.* 2022 Jun;37:105503.
39. Liu Y, Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta. *J Travel Med.* 2022 May;29(3).
40. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik FJ. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 May;14(5):601–21.
41. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021 Mar;18(3):754–71.
42. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw open.* 2021 Jan;4(1):e2035057.
43. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020 May;181(4):894-904.e9.
44. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:317.
45. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission

and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100–15.

46. Swärd P, Edsfeldt A, Reepalu A, Jehpsson L, Rosengren BE, Karlsson MK. Age and sex differences in soluble ACE2 may give insights for COVID-19. *Vol. 24, Critical care (London, England).* 2020. p. 221.
47. Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Biosynthesis, Structure, Function, and Antigenicity: Implications for the Design of Spike-Based Vaccine Immunogens. *Front Immunol.* 2020;11:576622.
48. Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020 Jul;100(3):1065–75.
49. Liu S, Xiao G, Chen Y, He Y, Niu J, Escalante CR, et al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet (London, England).* 2004 Mar;363(9413):938–47.
50. Bao R, Hernandez K, Huang L, Luke JJ. ACE2 and TMPRSS2 expression by clinical, HLA, immune, and microbial correlates across 34 human cancers and matched normal tissues: implications for SARS-CoV-2 COVID-19. *J Immunother cancer.* 2020 Jul;8(2).
51. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407–12.
52. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.*

2006;66:193–292.

53. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23.
54. Lange A, Lange J, Jaskuła E. Cytokine Overproduction and Immune System Dysregulation in alloH SCT and COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2021;12:658896.
55. Blot M, Bour J-B, Quenot JP, Bourredjem A, Nguyen M, Guy J, et al. Correction to: The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. Vol. 19, *Journal of translational medicine.* 2021. p. 100.
56. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. What Is Currently Known about the Role of CXCL10 in SARS-CoV-2 Infection? *Int J Mol Sci.* 2022 Mar;23(7).
57. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021 Feb;44(1):13–34.
58. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. The Role of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) in Development and Treatment of COVID-19: Review. *Int J Mol Sci.* 2022 May;23(9).
59. Naka T, Narazaki M, Hirata M, Matsumoto T, Minamoto S, Aono A, et al. Structure and function of a new STAT-induced STAT inhibitor. *Nature.* 1997 Jun;387(6636):924–9.
60. Murakami M, Harada M, Kamimura D, Ogura H, Okuyama Y, Kumai N, et

- al. Disease-association analysis of an inflammation-related feedback loop. *Cell Rep.* 2013 Mar;3(3):946–59.
61. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016 Feb;19(2):181–93.
 62. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020 May;181(5):1036-1045.e9.
 63. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003 May;348(20):1977–85.
 64. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr.* 2013 Nov;5.
 65. Tang X, Du R-H, Wang R, Cao T-Z, Guan L-L, Yang C-Q, et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest.* 2020 Jul;158(1):195–205.
 66. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337–42.
 67. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020 Apr;10(2):102–8.

68. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1738–42.
69. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation.* 2020 Oct;142(17):1609–11.
70. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun;58(7):1116–20.
71. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–7.
72. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089–98.
73. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):424–32.
74. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):577–83.
75. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):656–65.

76. Olumade TJ, Uzairue LI. Clinical characteristics of 4499 COVID-19 patients in Africa: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 May;93(5):3055–61.
77. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250602.
78. Zhong Z, Li H, Zhu J, Ji P, Li B, Pang J, et al. Clinical characteristics of 2,459 severe or critically ill COVID-19 patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb;100(5):e23781.
79. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463.
80. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Agostini A, Borgheresi A, Minorati D, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Med*. 2020 Jul;125(7):636–46.
81. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020 Jul;72(7):1059–63.
82. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in COVID-19. Vol. 47, *The Journal of rheumatology*. Canada; 2020. p. 639–42.
83. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021 Jan;51(1):e13429.

84. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* (London, England). 2020 Mar;395(10229):1054–62.
85. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul;180(7):934–43.
86. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi rehberi [Online]. Erişim: [<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>] Erişim tarihi:18.10.2022
87. World Health Organization Clinical management of COVID-19: Living guideline, 23 June 2022 [Online]. Erişim: [<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2022-1>] Erişim tarihi:18.10.2022
88. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan;538:226–30.
89. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. 2020 Jan;25(3).
90. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jatton K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):1178–82.

91. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E115–7.
92. Chen Q, Li J, Deng Z, Xiong W, Wang Q, Hu Y-Q. Comprehensive detection and identification of seven animal coronaviruses and human respiratory coronavirus 229E with a microarray hybridization assay. *Intervirology*. 2010;53(2):95–104.
93. Chan K-H, Chan JF-W, Tse H, Chen H, Lau CC-Y, Cai J-P, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect*. 2013 Aug;67(2):130–40.
94. Hoey J. Updated SARS case definition using laboratory criteria. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can*. 2003 Jun;168(12):1566–7.
95. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul;71(15):778–85.
96. Xiang J, Yan M, Li H, Liu T, Lin C, Huang S, et al. Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19). *medRxiv [Online]*. 2020 Jan 1;2020.02.27.20028787. Erişim: [http://medrxiv.org/content/early/2020/03/01/2020.02.27.20028787.abstract] Erişim tarihi:20.11.2022
97. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a

less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Vol. 6, Cell discovery. 2020. p. 16.

98. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, Cell research. 2020. p. 269–71.
99. Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, Anglaret X, Keïta S, de Lamballerie X, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. Vol. 15, The Lancet. Infectious diseases. United States; 2015. p. 150–1.
100. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2021 Jan;102:501–8.
101. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 May;323(18):1824–36.
102. Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. One Heal (Amsterdam, Netherlands). 2020 Jun;9:100128.
103. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun;382(24):2327–36.
104. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? Vol. 18, Journal of translational medicine. 2020. p. 164.

105. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May;117(20):10970–5.
106. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106103.
107. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May;368(6490):473–4.
108. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi Rehberi. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>
109. Villar J, Belda J, Añón JM, Blanco J, Pérez-Méndez L, Ferrando C, et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016 Jul;17:342.
110. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. Vol. 324, *JAMA*. United States; 2020. p. 1292–5.
111. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):40–8.
112. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T HY. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities.

Nat Med. 2003;9(9):1166–72.

113. Sato K, Sato T, Susumu T, Koyama T SM. Presence of immunoreactive salusin-beta in human plasma and urine. *Regul Pept.* 2009;158(1–3):63–7.
114. Sato K, Koyama T, Tateno T, Hirata Y SM. Presence of immunoreactive salusin-alpha in human serum and urine. *Peptides.* 2006;11:2561–6.
115. Aydın S, Eren MN, Aydın S. Kardiyovasküler Sistemde Salusin- α ve Salusin- β 'nın Fizyolojisi ve Klinik Rolü. *Türkiye Klin J Cardiovasc Sci.* 2014;26(1):33–8.
116. Ogawa A, Fujimoto K, Hayashi A, Chida S, Sato K, Takai K, et al. Physiological fluctuations of human plasma total salusin- β , an endogenous parasympathomimetic/proatherosclerotic peptide. *Peptides.* 2014 Sep;59:83–8.
117. Watanabe T, Suguro T, Sato K, Koyama T, Nagashima M, Kodate S, et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2008 Mar;31(3):463–8.
118. Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens.* 2013;2013:965140.
119. Ti Y, Wang F, Wang Z, Wang X, Zhang W, Zhang Y, et al. Associations of serum salusin-alpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2012 Oct;26(10):603–9.

120. Kołakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Olański W, Wasilewska A. Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents. *Curr Pharm Des.* 2018;24(30):3551–7.
121. Tang K, Wang F, Zeng Y, Chen X, Xu X. Salusin- α attenuates hepatic steatosis and atherosclerosis in high fat diet-fed low density lipoprotein receptor deficient mice. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jul;830:76–86.
122. Wang W-J, Jiang X, Gao C-C, Chen Z-W. Salusin- α mitigates diabetic nephropathy via inhibition of the Akt/mTORC1/p70S6K signaling pathway in diabetic rats. *Drug Chem Toxicol.* 2022 Jan;45(1):283–90.
123. Fujimoto K, Hayashi A, Kamata Y, Ogawa A, Watanabe T, Ichikawa R, et al. Circulating levels of human salusin- β , a potent hemodynamic and atherogenesis regulator. *PLoS One.* 2013;8(10):e76714.
124. Sun H-J, Zhang L-L, Fan Z-D, Chen D, Zhang L, Gao X-Y, et al. Superoxide anions involved in sympathoexcitation and pressor effects of salusin- β in paraventricular nucleus in hypertensive rats. *Acta Physiol (Oxf).* 2014 Mar;210(3):534–45.
125. De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA. The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Nov;20(11):E83-8.
126. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol.* 2021;12:741061.
127. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in

- infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019 May;78(5):339–48.
128. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:25–32.
129. To KF, Lo AWI. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004 Jul;203(3):740–3.
130. Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecori D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2020 Aug;129:104444.
131. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020 Aug;254:117788.
132. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research.* 2020;9:1107.
133. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytom Part A J Int Soc Anal Cytol.* 2020 Aug;97(8):772–6.

134. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed.* 2020 Sep;91(3):e2020008.
135. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020 Aug;35(8):763–73.
136. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020 Aug;25(1):30.
137. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Jul;95(7):834–47.
138. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based Med.* 2021 Jun;26(3):107–8.
139. Mitra S, Ling RR, Yang IX, Poon WH, Tan CS, Monagle P, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore.* 2021 Apr;50(4):325–35.
140. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jul;506:145–8.

141. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, et al. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity*. 2018 Jul;49(1):164-177.e6.
142. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:574541.
143. Lazarus G, Audrey J, Wangsaputra VK, Tamara A, Tahapary DL. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108561.
144. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2021 Feb;41(2).
145. Guan GW, Gao L, Wang JW, Wen XJ, Mao TH, Peng SW, et al. [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese J Hepatol*. 2020 Feb;28(2):100–6.
146. Kumar-M P, Mishra S, Jha DK, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020 Sep;14(5):711–22.
147. Shokri Afra H, Amiri-Dashatan N, Ghorbani F, Maleki I, Rezaei-Tavirani M. Positive association between severity of COVID-19 infection and liver

- damage: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench*. 2020;13(4):292–304.
148. Ahmed J, Rizwan T, Malik F, Akhter R, Malik M, Ahmad J, et al. COVID-19 and Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020 Jul;12(7):e9424.
149. Bzeizi K, Abdulla M, Mohammed N, Alqamish J, Jamshidi N, Broering D. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 May;11(1):10599.
150. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):667–78.
151. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawatanan P, Harnois DM, Zaver HB, Ahmed A, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;33(7):990–5.
152. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364–74.
153. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.
154. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J*

Epidemiol. 2021 May;50(2):420–9.

155. Yitbarek GY, Walle Ayehu G, Asnakew S, Ayele FY, Bariso Gare M, Mulu AT, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. *SAGE open Med.* 2021;9:20503121211050756.
156. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238160.
157. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun;58(7):1021–8.
158. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 505, *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* Netherlands; 2020. p. 190–1.
159. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov;99(47):e23315.
160. Heidari-Beni F, Vahedian-Azimi A, Shojaei S, Rahimi-Bashar F, Shahriary A, Johnston TP, et al. The Level of Procalcitonin in Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1321:277–86.

161. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct;34(10):e23618.
162. Panda S, Nanda R, Tripathy PK, Mangaraj M. Immuno-inflammatory predictors of disease severity in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Fam Med Prim care.* 2021 Mar;10(3):1102–16.
163. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175.
164. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care.* 2022 Feb;67:172–81.
165. Anderson CF, Wochos DN. The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalized patients. *Mayo Clin Proc.* 1982 Mar;57(3):181–4.
166. Godinez-Vidal AR, Correa-Montoya A, Enríquez-Santos D, Pérez-Escobedo SU, López-Romero SC, Gracida-Mancilla NI. Is albumin a predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis? *Cir Cir.* 2019;87(5):485–9.
167. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2021 Aug;21(3):343–54.

168. Youssef M, H Hussein M, Attia AS, M Elshazli R, Omar M, Zora G, et al. COVID-19 and liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1825–33.
169. Abdulla S, Hussain A, Azim D, Abdullaha EH, Elawamy H, Nasim S, et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020 Oct;12(10):e10923.
170. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA, Permadhi I, Sutanto LB, Hartono H, et al. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Oct;45:120–6.
171. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1722–6.
172. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar;41:110–9.
173. Zhang Z-L, Hou Y-L, Li D-T, Li F-Z. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Oct;80(6):441–7.
174. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2022;29(5):751–8.

175. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2022 Jun;98(1160):422–7.
176. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2188–92.
177. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Nov;13(11):1265–75.
178. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2021;27:10760296211010976.
179. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in public health*. Switzerland; 2020. p. 432.
180. Esfahani M, Saidijam M, Goodarzi MT, Movahedian A, Najafi R. Salusin- α Attenuates Inflammatory Responses in Vascular Endothelial Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2017 Nov;82(11):1314–23.
181. Zhou C-H, Liu L, Liu L, Zhang M-X, Guo H, Pan J, et al. Salusin- β not salusin- α promotes vascular inflammation in ApoE-deficient mice via the I- κ B α /NF- κ B pathway. *PLoS One*. 2014;9(3):e91468.
182. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2003 Dec;27 Suppl 3:S35-40.

