



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

SARS-COV-2 HASTALARINDA SERUM ACE DÜZEYİ VE HİPERTANSİYON İLAÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Mücahit ÜNAL

ANKARA, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI

**SARS-COV-2 HASTALARINDA SERUM ACE DÜZEYİ
VE HİPERTANSİYON İLAÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Mücahit ÜNAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU

ANKARA, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sars-CoV-2 Hastalarında Serum ACE Düzeyi ve Hipertansiyon İlaçları Arasındaki
İlişki

Dr. Ali Mücahit ÜNAL

Tez Savunma Sınav Tarihi
24.03.2021

Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU- İmzası

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı- İmzası

Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ

Prof. Dr. Tuncer TUĞ

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Adı SOYADI

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.
24-Mart-2021

Ali Mücahit ÜNAL



ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi, ortaya çıkan sorunların aşılmasında yardımını, bilimsel katkılarını esirgemeyen ve aynı zamanda gerek Göğüs Hastalıkları ile ilgili gerek hayat tecrübelerini her daim benimle paylaşan ve bana önderlik eden sayın hocalarım başta Prof. Dr. Hatice Canan HASANOĞLU'na ve Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bunun yanında uzmanlık öğrenciliğim boyunca birlikte çalıştığım tüm hocalarıma, hekim arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları Servisinde çalışan tüm hemşire ve klinik personeline teşekkür ederim.

Ayrıca büyük fedakarlıklar ile beni bugünlere getiren canım annem, babama ve tüm aileme minnet duygularımı ifade etmek isterim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Viral Pnömoniler	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Patoloji	5
2.1.6. Risk Faktörleri	6
2.1.7. Tanı	8
2.1.7.1. Semptomlar ve Fizik Muayene	8
2.1.7.2. Laboratuvar	9
2.1.7.3. Radyoloji	12
2.1.7.4. Vaka Tanımı	14
2.1.8. Klinik	15

2.1.8.1. Ekstrapulmoner Komplikasyonlar	16
2.1.9. Klinik Şiddet ve Tedavi	19
2.1.10. Morbidite ve Mortalite	23
2.1.11. Aşılama	23
2.2. Serum ACE Düzeyi	26
2.2.1. Dolaşımdaki ACE seviyelerinin ölçümü	28
2.2.2. Serum ACE Düzeyini Etkileyen Faktörler	28
2.2.4. Hastalıklarda Serum ACE Yükselişi	29
2.2.4.1. Granülomatöz Hastalıklar	29
2.2.4.2. Sarkoid Benzeri Lezyonlar	32
2.3. Antihipertansif İlaçlar	33
2.3.1. ACE inhibitörleri	35
2.3.2. ACE inhibisyonu – ACE2 Artışı ve COVID-19 Progresyon İlişkisi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri	37
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	38
3.3. Hasta Bilgileri	38
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE YORUM	58
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	84



ÖZET

Sars-COV-2 Hastalarında Serum ACE Düzeyi ve Hipertansiyon İlaçları Arasındaki İlişki

Giriş: Yeni bir virüs olan Sars-CoV-2, 2019 yılı sonunda Çin'in Hubei eyaletinde başlayıp pandemiye neden olmuştur. Virüs dokulara serum angiotensin converting enzim 2 (ACE2) molekülü ile birleşip girmektedir. Antihipertansif ilaçlardan Angiotensin converting enzim inhibitörlerinin (ACEi) insan dokularında ACE2 salınımını arttırıp Sars-CoV-2'nin dokulara geçişini kolaylaştırabileceği konusunda görüşler vardır. Sars-CoV-2 nedeniyle hastaneye yatan hastalarda antihipertansif ilaç kullanımı ve klinik ağırlık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar varsa da bunların ACE ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda, serum ACE düzeyinin antihipertansif ilaçlarla (özellikle ACEi) ve klinik ağırlık ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya toplam 200 adet hastaneye yatan veya poliklinikte tanı alan semptomatik Sars-CoV-2 hastası dahil edildi. Hastalar hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak 4 gruba ayrıldı. Hafif hasta grubuna 43, orta hasta grubuna 54, ağır hasta grubuna 53 ve çok ağır hasta grubuna 50 hasta dahil oldu. Daha sonra 200 hasta hafif-orta (n:97) ve ağır-çok ağır hasta grubu (n:103) olmak üzere ayrıca birleştirilmiş 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastalarda serum ACE, tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, biyokimyasal analiz değerlendirilmeleri yapıldı. Hastaların sosyodemografik verileri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve semptomları kaydedildi.

Bulgular: Hafif hastaların yaş ortalaması $50,4 \pm 21,51$, orta hastaların $57,13 \pm 14,81$, ağır hastaların $64,34 \pm 13,02$ ve çok ağır hastaların $74,88 \pm 11,18$ idi ($p < 0,05$). Erkekler kadınlara göre daha fazla ağır-çok ağır hasta grubundaydı ($p < 0,05$). En az 1 ve daha fazla ek hastalığı olanlar ağır-çok ağır hasta grubunda, hafif-orta hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p = 0.000^*$). Ağır-çok ağır hasta grubunda olanlarda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı bulunma oranı hafif-orta hasta grubuna göre daha fazlaydı. Hafif-orta hasta grubunda, ACEi kullananların sayısı 9 (%30), ağır-çok ağır hasta grubunda ise 21 (%70) idi ($p = 0,028$). Hafif-orta hasta grubunun serum ACE ortalaması $28,12 \pm 15,83$ IU/L ve ağır-çok ağır hasta grubunun $22,91 \pm 14,53$ IU/L

olarak bulundu ($p=0,016$). Hastaların ağırlık dereceleri ile ACE düzeyleri arasında orta derecede korelasyon bulundu. ACEi, beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri kullanan ve hipertansiyonu olan hastalar ağır-çok ağır hasta grubunda daha fazlaydı ($p<0,05$). Anjiotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımında bu ilişki görülmedi. ACEi kullanan 30 (%15), ACEi kullanmayan 170 (%85) hastanın serum ACE ortalamaları sırasıyla $11,8 \pm 12,93$ IU/L ve $27,84 \pm 14,5$ IU/L olarak bulundu ($p=0,000^*$). ACEi kullanan 30 hasta çıkarıldığında kalan 170 hasta yine hafif-orta ($n=88$) ve ağır-çok ağır ($n=82$) hasta gruplarına ayrıldığında serum ACE ortalamaları sırasıyla $30,1 \pm 15,02$ IU/L ve $25,41 \pm 13,6$ IU/L olarak bulundu ($p=0,035$). Diğer antihipertansifler ile anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, hastaların klinik ağırlığı ile korele olarak ACEi kullanımı ile serum ACE düşüklüğü geliştiği görülmüştür. Ayrıca serum ACE düzeyi düşüklüğü ile Sars-Cov-2 klinik ağırlığı arasında ters korelasyon izlenmiş olup serum ACE düzeyinin klinik progresyonu tahmin etmede faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sars-CoV-2, antihipertansif ilaçlar, serum ACE, ACE2, ACEi

ABSTRACT

The Relationship Between Serum ACE Level and Hypertension Drugs in Sars-CoV-2 Patients

Background: Sars-CoV-2, a previously unknown and newly described virus, is a disease caused pandemic at the end of 2019 in Wuhan city of Hubei province of China. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) can increase ACE2 in human tissues and increase the adhesion of Sars-CoV-2. Although there are many studies examining the relationship between antihypertensive drug usage and clinical severity in patients hospitalized for Sars-CoV-2, studies examining their relationship with serum ACE are limited. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum ACE level with antihypertensive drugs (especially ACEi) and clinical severity.

Material-Method: A total of 200 symptomatic Sars-CoV-2 patients who were hospitalized or diagnosed in an outpatient clinic were included in the study. The patients were divided into 4 groups as mild, moderate, severe and very severe. There were 43 patients in the mild, 54 patients in the moderate, 53 patients in the severe, and 50 patients in the very severe patient group. Later, 200 patients were divided into 2 groups as mild-moderate (n: 97) and severe-very severe patient group (n: 103). Serum ACE, complete blood count, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and biochemical analysis were evaluated. The demographic data, comorbidities, medications and symptoms of the patients were recorded.

Results: The mean age of mild patients was 50.4 ± 21.51 , moderate patients were 57.13 ± 14.81 , severe patients were 64.34 ± 13.02 , and very severe patients were 74.88 ± 11.18 ($p < 0.05$). Males were more in the severe-very severe patient group than females ($p < 0.05$). Those with at least 1 chronic disease were significantly more likely to be in the severe-very severe patient group than those in the mild-moderate group ($p = 0.000^*$). The rate of hypertension and coronary artery disease (CAD) was higher in patients in the severe-very severe patient group compared to the mild-moderate patient group. In the mild-moderate patient group, the number of those using ACEi was 9 (30%) and in the severe-very severe patient group was 21 (70%) ($p = 0.028$). Serum ACE mean of the mild-moderate patient group was 28.12 ± 15.83 IU / L and the severe-very severe patient group was 22.91 ± 14.53 IU / L ($p = 0.016$). A moderate

correlation was found between the severity of the patients and their ACE levels. Patients with hypertension who used ACEi, beta blocker and calcium channel blocker were more in the severe-very severe patient group ($p < 0.05$). This relationship was not seen in the use of ARB. Serum ACE mean of 30 (15%) patients using ACEi and 170 (85%) patients not using ACEi were 11.8 ± 12.93 IU / L and 27.84 ± 14.5 IU / L, respectively ($p = 0.000^*$). When 30 patients using ACEi were excluded, the remaining 170 patients were again divided into mild-moderate ($n = 88$) and severe-very severe ($n = 82$) patient groups, the mean serum ACE values were 30.1 ± 15.02 IU / L and 25.41 ± 13.6 IU / L respectively ($P = 0.035$). No significant relationship was found with other antihypertensives.

Conclusion: As a result of our study, it was observed that low serum ACE developed with the use of ACEi in correlation with the clinical severity of the patients. In addition, an inverse correlation was observed between low serum ACE level and clinical severity of COVID-19, and it was thought that serum ACE level may be useful in predicting clinical progression.

Keywords: Sars-CoV-2, Antihypertensive drugs, serum ACE, ACE2, ACEi

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme)
ALT	: Alanine transaminaz
Ang II	: Anjiotensin II
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)
AST	: Aspartat aminotransferaz
AT1	: Anjiotensin II Tip 1
AT1R	: Anjiotensin II Tip 1 Reseptör
BB	: Beta Blokör
BNP	: Beyin Natriüretik Peptidi (Brain Natriuretic Peptide)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CK	: Kreatin kinaz (Creatine Kinase)
COVID-19	: Korona Virüs Hastalığı 2019 (Corona Virus Disease 2019)
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagulopati
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (Extracorporeal membrane oxygenation)
ELISA	: Enzim bağlı immünosorbent deneyi (Enzyme-linked immunosorbent assay)
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FiO2	: Solunan oksijen kesri (fraction of inspired oxygen)
geACE	: Germinal Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
GİS	: Gastro-İntestinal Sistem
HAART	: Oldukça aktif antiretroviral tedavi (Highly Active Antiretroviral Therapy)
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virüs)
IL-6	: İnterlökin-6

IMV	: İnvazif Mekanik Ventilasyon
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio)
IU	: Uluslararası birim (International Unit)
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörü
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KS	: Kaposi Sarkomu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LOD	: En düşük saptama limiti (Limit Of Detection)
MBF	: Zara Bağlı Form (Membrane Binding Form)
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)
NIAID	: Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health)
NIMV	: Non İnvazif Mekanik Ventilasyon
ORF 1a	: Açık Okuma Penceresi 1a (Open Reading Frame 1a)
PAAG	: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PE	: Pulmoner Emboli
PT	: Protrombin Zamanı (Protrombin Time)
RAAS	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
RNA	: Ribonükleid Asit (Ribonucleic Acid)
rRT-PCR	: Gerçek Zamanlı Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction)
SARI	: Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (Severe Acute Respiratory Infections)
SARS	: Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
soACE	: Somatik Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
Spo2	: Periferik Oksijen Saturasyonu (Peripheral oxygen saturation)
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVO	: Serebro Vasküler Olay

TGP	: Toplumda Gelişen Pnömoni
TMPRSS2	: Transmembran Serin Proteaz 2 (Transmembrane Serine Protease 2)
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)
VTE	: Venöz Tromboemboli
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1.** Orta klinik ağırlıktaki bir hastanın BT görüntüsü. Her iki akciğer parankim alanlarında dağınık yerleşimli multipl sayıda nodüler buzlu cam tarzında infiltrasyonlar izlenmekte. 13
- Şekil 2.2.** Ağır klinik ağırlıktaki bir hastanın BT görüntüsü. Her iki akciğer üst ve alt loblarda yaygın buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar ve eşlik eden septal kalınlık artışları izlenmekte. 13
- Şekil 2.3.** Çok ağır klinik ağırlıktaki bir hastanın BT görüntüsü. Bilateral yaygın yer yer konsolide olma özelliği göstereni subpelvral alanların da tutulum gösterdiği buzlu cam dansitesinde infiltratif alanlar mevcut. 14
- Şekil 2.4.** Anjiotensin Converting Enzim (ACE) 26
- Şekil 2.5.** Membrana bağlı ACE formları (MBF). Endotel, epitel ve nöronal hücrelerde bulunan Somatik ACE (N ve C alanları mevcuttur) ve sadece testislerde bulunan Germinal ACE (sadece N terminali bulunur) (127) 27
- Şekil 2.6.** MBF'nin proteolitik bölünmesi (a) ve oluşan serum ACE'nin hücre dışı ortama salınması (b) (127) 28
- Şekil 2.7.** ACE - Ang-II - AT1R ve ACE2 - Ang-(1-7) - Mas aksı 36
- Şekil 4.1.** Klinik ağırlığa göre cinsiyet dağılımı (%) 41
- Şekil 4.2.** Tüm hastaların, klinik şiddetine göre Serum ACE düzeyleri 47
- Şekil 4.3.** ACEi kullananlar çıkarıldıktan sonraki 170 hastanın klinik ağırlığına göre serum ACE ortalamaları 48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Klinik Ağırlığa göre uygulanan tedavi şemaları	21
Tablo 2.2. Sık kullanılan aşılar ve özellikleri	25
Tablo 4.1. 40	
Tablo 4.2. Hastalık semptomları ve klinik şiddete göre dağılımları	42
Tablo 4.3. Ek hastalıkların, klinik şiddetlere göre bulunma sıklığı	43
Tablo 4.4. Kullanılan ilaçların dört klinik ağırlığa göre dağılımı ve p değerleri	44
Tablo 4.5. Hafif-orta ve ağır-çok ağır demografik verilerin dağılımı	45
Tablo 4.6. 4 hastalık grubunun ACE düzeyleri ortalaması	46
Tablo 4.7. Tüm Hastalarda Hafif-Orta ve Ağır-Çok Ağır hasta grupları arası Ortalama ACE düzeyi farkı	46
Tablo 4.8. İlaç kullanan ve kullanmayan hastalar arası Ortalama ACE düzeyi farkı	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplum Kökenli Pnömoni (TKP), Dünya çapında bir morbidite ve mortalite nedenidir. Etiyolojisi ülkeler arasında farklıdır ve zamanla değişir. Artan insidansla birlikte, atipik patojenler tüm dünyada giderek daha fazla dikkat çekmektedir (1).

Bu atipik patojenler içerisinde şüphesiz 2019 yılında Çin'in Hubei Eyaletine bağlı Wuhan Şehri'nde ortaya çıkan Sars-Cov-2 virüsü, 2003 ve 2013'deki Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) den farklı olarak pandemi yapmış ve günümüzde ciddi bir etken haline gelmiştir (2). Ülkelerin açıkladığı son resmi rakamlara göre, Dünya'da toplam 120 milyon üzerinde doğrulanmış vaka ve 2,6 milyon civarı ölüm gerçekleşmiştir (3). Hastalık, tutulum yerine göre asemptomatik / hafif vakalardan, şiddetli hastalık / ölüme kadar değişen semptomlarla seyredebilir (4).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı gibi, bir biyobelirteç “vücutta ölçülebilen ve hastalığın insidansını veya sonucunu etkileyen veya tahmin eden herhangi bir madde, yapı veya süreçtir” (5). Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sisteminde (RAAS), Anjiotensin-1'i, Anjiotensin-2'ye çevirir. Serumdaki düzeyi, daha çok Sarkoidoz hastalığının tespitinde kullanılır. Bağışıklık sistemi hücreleri, iltihap hücreleri ve fibröz dokunun oluşturduğu vücudun her yerinde deri altında küçük tümörlere benzer granülomların dış kenarlarındaki hücreler yüksek miktarlarda ACE salgılar. Bunun yanında lepra, aktif histoplazmoz ve tüberküloz gibi belli bazı enfeksiyonlarda da granülomlar görülebilmektedir. Berilyum, asbest ve silikon gibi tahriş edici zehirli parçacıklara kronik maruziyetin olduğu mesleklerde de granülomlar gelişebilmektedir (6).

Sars-CoV-2 virüsü, Sars-CoV ile aynı reseptörü yani Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2'yi (ACE2) kullanır ve esas olarak solunum sistemi yoluyla yayılır (7). Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi daha çok kan basıncı düzenlemesi ile ilgilidir ancak akciğer, kalp, vasküler organlarda da birtakım etkileri vardır. RAAS'da genel olarak 2 aks vardır. Bunlardan ilki ACE - Ang-II - AT1R, diğeri ACE2 - Ang(1-7) - Mas aksıdır. ACE - Ang-II - AT1R aksı solunum sisteminde

proinflatuar, pro-fibrotik etkilere, vasküler disfonksiyon, miyokardiyal fibroz, nefropati ve artmış insülin direnci ile insülin salgılama kusurlarına yol açar. ACE2 - Ang-(1-7) - Mas aksı ise solunum sistemi üzerinde antiinflatuar, antifibrotik etkilere; kardiyovasküler sistemde ise antiinflatuar, antioksidatif ve vasküler fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkilere sahiptir, miyokardı fibrozise karşı korur (8). Günümüzde, pnömonilerin tanı, tedavi, takibinde ve prognozu öngörmede, beyaz küre sayısı, CRP (C-Reaktif Protein), prokalsitonin gibi biyobelirteçler daha fazla kabul görmektedir. Antihipertansif olarak kullanılan ACE inhibitörleri, ilk olarak 1981 de FDA tarafından onaylanan kaptoprilin kullanımı ile hayatımıza girmiştir. Bunun yanında, AT1 reseptörlerini bloke ederek kalp yetmezliğinde morbiditeyi ve mortaliteyi azaltırlar. Pozitif inotropik etkileri yoktur. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda vazodilatatör ilaçlarla en sık kullanılan antihipertansif ilaç grubudur (9). Bu ilaçlar, ACE - Ang-II - AT1R aksı üzerinden serum ACE düzeyini düşürebilirler (10). Deneysel çalışma sonuçları, ACE inhibitörleri, Ang-II Tip-1 reseptör antagonistleri ve mineralokortikoid antagonistlerinin yanı sıra statinlerin yaptığı RAAS blokajının, ACE2'yi arttırdığını göstermektedir (11). Artan ACE2 enzim düzeyi, Sars-CoV-2 virüsünün akciğerlerdeki havayoluna bağlanmasını arttırarak COVID-19 hastalığının progresyonuna neden olabilir.

Bu çalışmanın amacı; ACE inhibitörü ilaçların kullanımıyla serum ACE düzeyleri arasındaki ve serum ACE düzeyi ile COVID-19 Pnömonisinin ağırlık derecesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Pnömoniler

2.1.1. Tanım

Pnömoni, akciğer parankim dokusunun inflamasyonu ve enfeksiyonuna denir. İnflamasyon büyük oranda bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Klinik tabloya göre Tipik ve Atipik olarak ikiye ayrılır (12).

Atipik Pnömoni terimi ilk olarak Reinmann tarafından 1941’de Mycoplasma pneumonia’nın neden olduğu toplum kökenli pnömonileri (TKP) tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Atipik denmesinin nedeni Mycoplasma pneumonia pnömonisinin, Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis gibi tipik pnömoni etkenlerinden farklı klinik ve radyoloji ile seyretmesidir (13).

Viral pnömoni, akciğer parankiminin viral etkenler ile enfekte olmasıdır. COVID-19 pnömonisi ise, ilk kez 2019 yılında, Çin’in Wuhan Şehri’nde ortaya çıkan, Sars-CoV gibi betakoronavirüs ailesinden olan yeni tanımlanmış Sars-CoV-2 virüsünün oluşturduğu viral pnömoniye denilmektedir (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çin’in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan’daki 2019’un sonunda ilk vaka raporlarından bu yana, Antarktika hariç tüm kıtalardan vakalar bildirildi. Dünya genelinde, 120 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası, 2,6 milyondan fazla hastalığa bağlı ölüm bildirilmiştir (3). Bildirilen vaka sayıları, COVID-19’un genel yükünü olduğundan az göstermektedir çünkü akut enfeksiyonların sadece bir kısmı teşhis edilip, rapor edilebildi. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’daki seroprevalans araştırmaları, potansiyel yanlış pozitif veya negatifleri hesaba kattıktan sonra, seropozitiflik ile yansıtılan Sars-CoV-2’ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 kat veya daha fazla aştığını ileri sürmüştür (15-16).

2.1.3. Etiyoloji

Coronaviridae ailesi içinde bulunan koronavirüslerin 400'den fazla çeşidi olup, başlıca dört sınıfa ayrılır: a, b, g ve d. İnsanları enfekte edebilen 7 farklı koronavirüs tanımlanmıştır. Bunlardan ilk 4'ü a veya b koronavirüs ailesindendir ve hafif seyirli bir enfeksiyon tablosu ortaya çıkarır. Sars-CoV-2 ise, önceki yıllarda salgın yapan ve Sars-CoV (2003) ve Mers-CoV (2012) virüslerinin de içinde olduğu b koronavirüs ailesi içinde yer alır. İnsanlarda şiddetli ve akut solunum yetmezliği sendromuna yol açan virüslerin yapısal özellikleri ve genomik organizasyonları da birbirine benzer (17).

2.1.4. Patogenez

Koronavirüsler: helikal protein kılıflı, zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir. RNA virüsleri arasında en büyük genoma (24-34 kb) sahiptir. Genomunda 5' kısmından 3' kısmına doğru öncelikle ORF1a, b replikazlarını kodlayan genler ile pp1a ve pp1b poli-proteinlerini kodlayan genler bulunur; 3' ucuna yakın kısımda ise yapısal proteinleri kodlayan genler yer alır. Her biri farklı görevler üstlenen 4 yapısal protein bulunur: yüzey glikoproteini (S: spike), zarf proteini (E: envelop), membran proteini (M), nükleokapsid proteini (N). Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Hücre içine girdiklerinde RNA'ları doğrudan doğruya mRNA olarak kullanılabilir (18).

Sars-CoV-2, S proteinini kullanarak hedef hücre yüzeyinde ifade edilen ACE2 molekülüne bağlanır (19, 20). Ancak bu bağlanmadan hemen önce S proteini, hedef hücre yüzeyinde ifade edilen transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) enzimi yardımıyla aktive olur; S1 ve S2 alt ünitelerine ayrılır. S1 parçasığı RBB ile ACE2 molekülüne bağlanırken, S2 parçasığı virüs membranı ile hedef hücre membranının birleşmesini sağlar (21). Böylece virüs endositoz yolu ile hücre sitoplazmasına girer (22, 23). ACE2 molekülü ifade eden ve Sars-CoV-2 tarafından enfekte edilen başlıca hücreler; Tip 1-2 pnömositler, intestinal epitel hücreleri (enterosit), böbrek proksimal tüp hücreleri, damar endoteli (arter, ven), arteriyel düz kas hücreleri, nazal goblet hücreleri, olfaktör epitel ve kök hücreleridir (17).

Virüs hücre içine girdikten sonra yine enzimatik bir dizi reaksiyona maruz kalır ve genetik materyali (RNA) sitoplazmaya geçer. Ribozomlara ulaşan RNA kalıp görevi görerek, bir taraftan viral polimeraz aracılığıyla kendi benzerlerini yapar (replikasyon), diğer taraftan yapısal proteinlerin sentezlenmesini (translasyon) sağlar. Yeni sentezlenen genetik materyal (RNA) ve yapısal proteinler endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinde bir araya getirilerek yeni virionlar oluşturulur. Bu virionlar daha sonra veziküllere aktarılaraq ekzositoz yoluyla hücreden atılır. Çok fazla sayıda virionun salınımı hem komşu hücrelerin enfekte olmasına hem de viremiye sebep olur (24).

2.1.5. Patoloji

Enfeksiyon etkeninin, üst solunum yolundan aşağı inmesi durumunda, akciğerde tuttuğu yere göre oluşturduğu klinik tablolar farklılık göstermektedir. Büyük havayollarına yerleşmesine bronşit, küçük havayollarına yerleşmesine bronşiolit, terminal bronşiol distalindeki alveollere ve akciğer parankimine yerleşmesi durumuna ise pnömoni denilmektedir (25-26).

Anatomik tutulumuna göre pnömoniler lobar (nonsegmenter alveoler) pnömoni, lobüler (bronkopnömoni) veya interstisyel pnömoni şeklinde üçe ayrılır. Lobar pnömonilerde hava bronkogramları tipik bulgudur. Strep. Pnömoni ve Klebsiella etkindir. Klebsiella bazen multilobar tutulum gösterebilir. Lobüler pnömoniler genellikle her iki akciğerde, lob veya segment sınırı gözetmeyen, yer yer yamalı görünüm veren pnömonilerdir. Bunlarda ise etkenler daha çok Stafilokok, H. Influenza ve Pseudomonas gibi bakterilerdir. Altta yatan hastalığa bağlı olarak bu tip tutulumu her türlü bakteri, virüs, mantar veya parazit yapabilir. İnterstisyel pnömoni ise her iki akciğerde lob veya segment ayrımı gözetmemenin yanında retikülonodüler görünüm veren pnömonilerdir. Klinik olarak atipik pnömoni şeklinde seyrederek M. pneumoniae, Rickettsia, Chlamydia pneumoniae, Legionella gibi atipik bakteriler, Moraxella catarrhalis, virüsler, parazitler, mantarlar da interstisyel pnömoniye sebep olabilir. Legionella ise hem lobar hem de interstisyel pnömoni yapabilir (27).

Lobüler pnömoniler, polimorfonükleer lökositlerin, mikroorganizmaları sınırlandırmak için intraalveolar aralıktan eksudasyonu sonucu oluşturduğu fokal

yamalı infiltrasyonlar ile oluşur. Açığa çıkan toksinler ve nötrofil enzimleri ile doku destrüksiyonu gelişebilir (28).

İnterstisyel pnömoniler ise iki aşamalıdır. İlk aşamada, alveolar septanın lenfositler tarafından infiltrasyonu olur, bariz alveolar hasar yoktur ve bu süreç uzun sürelidir. İkinci aşamada ise alveolo-kapiller membran hasarı olur. Ödeme bağlı interstisyel kalınlaşma, kapiller konjesyon ve enflamatuar hücre infiltrasyonu, tip2 hücre hiperplazisi ve alveoler boşluklarda proteinokazeöz eksuda ile karakterizedir (28).

2.1.6. Risk Faktörleri

Covid-19 ile enfekte olma ve sonrasında hastalık geçirmeye neden olan risk faktörleri genel olarak kişisel ve çevresel risk faktörleri olarak 2'ye ayrılabilir.

Kişisel risk faktörlerinde özellikle ileri yaş ve eşlik eden komorbiditeler önemlidir. İran'da yapılan bir retrospektif araştırmada özellikle 70 yaş üzeri olan Covid-19'dan olan ölüm oranlarının, hasta yaşları 10 yıllık aralıklarla sınıflandırıldığında, bir önceki yaş aralığı olan 60-70 yaş arasındaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre erkek hastaların ölüm riski aynı yaştaki kadın hastalara göre %11,5 oranında daha fazla saptanmıştır (29). Eşlik eden komorbiditeler, göreceli risk faktörlerine göre sıralandığında ise başta Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ilk sırada yer almaktadır. Bunları ise sırasıyla kardiyovasküler / koroner arter hastalıkları, renal hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, obezite, kanser ve serebrovasküler hastalıklar izlemektedir (30).

Çevresel risk faktörleri ise daha çok bulaştırmacılıkla ilişkilidir. Bulaşma riski maruziyet türüne bağlıdır. Sars-CoV-2 enfeksiyonu olan bir kişiden bulaşma riski, maruziyetin türü ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örn. solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değişir (31). COVID-19'lu bir bireyle temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı ve süresiyle artar ve iç mekanlarda uzun süreli temasla en yüksek oranda görünür. Enfekte bireylerin, üst solunum yolu örneklerinden viral RNA düzeylerinin en yüksek olduğu hastalığın erken evrelerinde bulaşıcı olma olasılığı daha yüksektir (32). Çin'deki 77 bulaşma çifti

arasında semptomların başlangıcı arasındaki ortalama seri aralığın 5.8 gün olduğu bir modelleme çalışması, bulaşıcılığın semptom başlangıcından 2.3 gün önce başladığını, semptom başlangıcından 0.7 gün önce zirveye çıktığını ve yedi gün içinde azaldığını ileri sürdü (33). 20.291 kişinin olduğu toplam 22 çalışmanın sonucunda ev halkı içerisinde bulaştırıcılık oranının ortalama %17 olduğu (%4-36 aralığında) hesaplanmıştır. Eşler arasında ise bu oran daha fazladır. Çocuklar ve ergenler ise sekonder enfeksiyon için daha çok indeks vaka olarak rol alırlar (34).

Bulaşma oranları hane halkı ve toplu ortamlarda en yüksek olmasına rağmen, sosyal veya iş toplantılarından sonra sıklıkla bildirilen vaka grupları, yakın, hane dışı sosyal temas yoluyla bulaşma riskini de vurgulamaktadır (35). Örnek olarak, bir koro grubundaki bir salgında, semptomatik indeks vakasıyla bir uygulama oturumuna katılan 61 üye arasında 33 doğrulanmış ve 20 olası vaka tespit edilmiştir (36). Bu salgın aynı zamanda yakın mesafede şarkı söyleyerek yüksek bulaşma riski olasılığını da göstermektedir. COVID-19'lu bir bireyle seyahat etmek de yüksek riskli bir maruziyettir (37), çünkü genellikle uzun süreli yakın temasla sonuçlanır. Bir çalışma, 10 saatlik bir uçuş sırasında indeks bir vaka ile business class kabini paylaşan yolcular arasında yüzde 62 oranında bulaş bildirdi. Enfekte bireylerin neredeyse tamamı (12 kişiden 11'i) indeks vakanın altı fit (iki metre) yakınında oturmuştu (38). Dış mekan koşulları genellikle iç mekan koşullarına göre iletim için daha düşük riskli olarak kabul edilse de, COVID-19'lu bir kişiyle yakın temas, açık havada da risk olmaya devam etmektedir.

Virüs ile kontamine yüzeyler, kişinin dokunması ve daha sonra virüsü ağız, gözler veya burundaki mukoza zarlarına aktarmasıyla, başka bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu tür bir iletimin sıklığı ve göreceli önemi belirsizliğini korumaktadır. Ağır viral kontaminasyonun olduğu ortamların (örneğin, enfekte bir kişinin evi veya sağlık bakım ortamları) potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olma olasılığı daha yüksektir. COVID-19'lu hastaların hastane odaları ve yerleşim alanlarındaki çevresel yüzeylerin Sars-CoV-2 RNA için kontaminasyonu tanımlanmıştır (39-41). Singapur'da yapılan bir çalışmada, viral RNA, semptomatik hafif COVID'li bir hastanın izole edildiği odada, test edilen neredeyse tüm yüzeylerde (kulplar, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, iç kapılar ve pencereler, klozet, lavabo) tespit edildi (42). Ancak viral RNA tespiti mutlaka enfeksiyöz virüsün varlığına işaret etmemektedir (43).

Sars-CoV-2'nin yüzeylerde ne kadar süre kalabileceği bilinmemektedir (44). Ancak diğer koronavirüslerin dezenfeksiyon yapılmamış çeşitli yüzeylerde 6 ile 9 gün arasında hayatta kalabildiği bilinmektedir. Sars-Cov ile yapılan bir çalışmada ise yine dezenfeksiyon yapılmamış bir plastik yüzeyde virüsün maksimum 6 gün hayatta kaldığı bildirilmiştir (45). Simüle edilmiş güneş ışığı ile yapılan çalışmalarda 15 ile 20 dakika arası uygulamanın Sars-Cov-2'yi inaktive edebildiği, daha hızlı inaktivasyon için ise daha yüksek miktarda Ultraviyole B (UVB) uygulanması gerektiği gösterilmiştir (46). Diğer koronavirüslerle ilgili olan verilere dayanarak yüzeylerdeki virüsün kalıcılık süresinin ortamın sıcaklığına, nemine ve virüsün ilk bulaşındaki miktarına bağlı olduğu söylenebilir (47). Bu bilgiler evde ve sağlık hizmetinde çevresel dezenfeksiyonun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

2.1.7. Tanı

Covid pnömonisi tanısı, diğer pnömonilerde olduğu gibi anamnez, fizik muayene, laboratuvar değerleri ve radyoloji ile konulur. Pandemi döneminde olunması nedeniyle, semptom gösteren hastalarda tanı genellikle nazofarengeal sürüntüde PCR testi pozitifliği ile, testin negatif olması durumunda, Posterior-Anterior Akciğer Grafisinde (PAAG) infiltrasyonların olması veya Bilgisayarlı Toraks BT de genellikle bilateral, periferde konsolidasyon gösterebilen yaygın buzlu cam alanlarının görülmesi ile konulmaktadır.

2.1.7.1. Semptomlar ve Fizik Muayene

COVID-19 lu hastaların %80 inde semptom yoktur veya hafif şiddettedir. Semptom başlangıcı çeşitlilik göstermesine rağmen ön planda olan genellikle solunumsal yakınmalardır. Semptomlar arasında en sık gözlenen ateş (%80-90), öksürük (%60-80) ve nefes darlığıdır (%18-46). Yapılan bir çalışmada tanı almış 1099 hastada ateş yanıtı, hastaların %43,8 inde başlangıç semptomu olarak görülebilirken, yatan hastalarda bu oran %88,7 ye kadar yükselebilmektedir (48). Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, halsizlik, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, miyalji, bulantı, kusma ve ishal şeklinde de başlayabilir. Ancak farklı olarak, Sars-Cov-2, ACE-2 molekülüne bağlandığından, ACE2 reseptörünün fazla olduğu akciğer, kalp ve gastrointestinal sistemde de belirtiler gösterebilir. Hastalarda baş ağrısı, gözde

kızarıklık, koku-tad kaybı, yaygın kas ağrısı, ciltte döküntüler görülebilir. Bu semptomlardan detaylı olarak ekstrapulmoner komplikasyonlar başlığı altında bahsedilecektir (49).

COVID-19 için araştırılan hastalar, kapısı kapalı olarak özel bir odada değerlendirilmelidir (tercihen enfeksiyon izolasyon odası önerilir) ve hastaların cerrahi maske takmaları istenmelidir. Bunun dışında havadan veya temas ile oluşabilecek enfeksiyon riskine karşı koruyucu gözlük kullanımı önerilmektedir. Hastanın kliniğine göre fizik muayenede değişik bulgular elde edilebilir. Solunum sistemi için eğer hastada sadece üst solunum yolu tutulumu mevcut ise solunum sesleri doğal duyulabilir ki çoğu hastadaki fizik muayene bulgusu bu şekildedir. Ancak trakea ve bronşlarda tutulum var ise sekresyona bağlı kaba raller, parankim tutulumuna bağlı akciğer bazallerinde ince raller duyulabilir (50).

2.1.7.2. Laboratuvar

Klinik bulgular ve radyolojik görüntülemeler COVID-19 tanısı için yönlendirici olsa da virüsü saptamak için Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction PCR (rRT-PCR) ile virüse ait RNA ların amplifikasyonuna dayanan test ile doğrulama gerekmektedir. Bu testlerin performansı ise numunenin alınma yerine, hastalığın evresi-şiddetine, numunenin saklanma ve transfer koşullarına ve kullanılacak testin güvenilirliğine göre değişmektedir.

İlk rRT-PCR testlerinin toplam pozitiflik oranlarının %30 ile %60 arasında olduğu belirtilmiştir (51). COVID-19 tanı testlerinin doğruluğunun sistematik bir şekilde gözden geçirildiği bir derlemede, %2 ile %29 arasında (%71-98 duyarlılık) yanlış negatif oranlar kaydedilmiştir (52). Yapılan bir çalışmada, semptom başlangıcından itibaren, 8. günden önce alınan numunelerin RNA pozitifliği oranı %66,7 iken, 8-14. gün arası alınan numunelerin %54, 15 ile 39. gün arası alınan numunelerin pozitiflik oranı ise %45,5 e düştüğü gösterilmiştir (53). Başka bir çalışmada ise numunenin alındığı yere göre, Bronkoalveolar Lavaj için %93, balgam için %72, burun sürüntüsü için %64, boğaz sürüntüsü için %32 olduğu gösterilmiştir (54).

rRT-PCR testlerinin en düşük saptama limiti (limit of detection=LOD) ne göre pozitiflik oranı değişmektedir. Yeterli sayıda viral materyal olmaması durumunda test negatif gelebilir bu yüzden testin pozitif olması %95 ihtimalle hastalık olduğu anlamına gelirken, negatiflik olması hastalığı olmadığı anlamına gelmez. Farklı zamanlarda örneklerin tekrarlanması önerilir (55). Viral RNA saptanması dışkı testlerinde de çalışılmaktadır, virüs yükü düşük olmasına rağmen pozitif saptanan hastalar vardır ancak kan ürünleri için testin performansına dair veriler bulunmamaktadır (56).

Sars-Cov-2'nin solunum yolundaki ACE2 moleküllerine bağlanması ile vücutta birtakım immun reaksiyon tetiklenmiş olur. Tutulan sisteme göre laboratuvar değerlerinde değişiklikler meydana gelir (57).

- 1) Tam kan sayımında; lökosit sayısı genellikle artmış olarak görülür ve yüksek kan seviyeleri mortalite ve yoğun bakım yatışı ile orantılı bulunmuştur (58). Nötrofiller artmış veya azalmış olarak görülebilirler ancak viral enfeksiyonlardan sonra kanda birkaç gün seviyeleri artmış izlenebilir. Daha uzun süreler hayatta kalmaları, proinflatuar mediyatörleri ve toksik maddelerin üretimini tetikleyerek vücuda zarar verebilir (59). Lenfosit sayısı azalmıştır, nedeni ise yüzeylerinde ACE2 reseptörü vardır ve virüsün girmesiyle direk harabiyete uğrar veya apoptozise giderler (60). Nötrofil / lenfosit oranı artmıştır, hastalığın ciddiyetini göstermede ve tedavi izleminde faydalı bulunmuştur (61, 62, 63). Yine ACE2 reseptörü bulundurduğundan kemik iliği hücrelerinde hematopoez inhibe olur ve kanda trombositopeni görülür (64).
- 2) Biyokimya değerlerinde; virüsün hepatositlere bağlanması, tedavide kullanılan ilaçlar, sepsis sonucu gelişen hipoksi ve sitokin fırtınası ile gelişen çoklu organ yetmezliği ile AST, ALT, Total Bilirubin, LDH değerleri yükselir, negatif akut faz reaktanı olan albüminin kan seviyesi düşer (65-67). Yüksek LDH seviyeleri ile YBÜ ihtiyacı, ARDS tanısı ve mortalite arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve bu 3 belirteci öngören tek parametre olarak değerlendirilmiştir (68). Kas yıkımı ve çoklu organ yetmezliği sonucu oluşan böbrek hasarı ile Kreatin kinaz (CK) ve üre-kreatinin değerleri artmış görülebilir (67). İshale bağlı ve ACE2 enziminin

inhibisyonu ile artan Angiotensin-II ile ilişkili olarak sodyum, potasyum ve kalsiyum seviyeleri genellikle düşük izlenir (67, 69).

- 3) İnflamatuvar belirteçlerde; CRP yükselmesi hastalığın şiddeti ve uzun yatış süreleri ile pozitif korelasyon gösterir (70-71). Tedavi izleminde önemlidir. Yavaş gerilemesi sekonder enfeksiyonlar açısından uyarıcı olmalıdır. Tosilizumab tedavisi alanlarda karaciğerden sentezi engelleneceği için düzeylerinin takibi önerilmez (72-73). Procalcitonin artışı sekonder bakteriyel enfeksiyonu göstermekle şiddetli pnömonilerde sepsis olmaksızın izole artışı da görülebilmektedir. Komplikasyon ve artmış yoğun bakım yatışı ile ilişkilendirilir (74-75). Ferritin, hepatosit ve makrofajların aktivasyonu sonucu artış gösterir. COVID-19 hastalarında ferritin seviyeleri, hastalığın hem ciddiyetinin hem mortalitesinin değerlendirilmesi açısından önemlidir, prognoz izlemi açısından kullanılması önerilmektedir (76).
- 4) Koagulasyon ve kardiyak parametrelerde; artış gözlenmiştir. COVID-19 lu hastaların otopsi serilerinde pulmoner emboli, mikrovasküler trombozlar ve derin ven trombozları raporlanmıştır (77). Artmış D-dimer seviyeleri, Dissemine İntravasküler Koagulopati (DIC) e giden vakalarda yüksek INR, aPTT değerleri görülebilir. Kardiyak hasar ile Yüksek Duyarlı Troponin-I seviyeleri artar ve mortalite artışı ile ilişkilidir (74). Kalp ve iskelet sisteminde artmış hasar ile miyogloblin, böbrek fonksiyon bozukluğu ve artmış Angiotensin-II ile artan volüm yükü ve myokardiyal duvar stresi ile Pro-BNP seviyeleri yükselebilir (67, 78).
- 5) İmmünolojik parametrelerde, İnterlökin-6 (IL-6): Sars-CoV-2 enfeksiyonunda T hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılandığı gösterilmiştir. Abartılı salınım hiperinflamasyona ve sonrasında sitokin fırtınasına yol açarak, akut akciğer hasarı ile ARDS'ye sebep olabilir. Hasarın büyümesi ile çoklu organ yetmezliğine ilerleyerek diğer doku hasarlarına sebep olabilir (79). IL-6 seviyeleri, COVID-19 hastalığında hem hastalık ciddiyetinin, mortalitenin öngörülmesinde yani prognozun belirlenmesinde kullanılması önerilmektedir (80).

2.1.7.3. Radyoloji

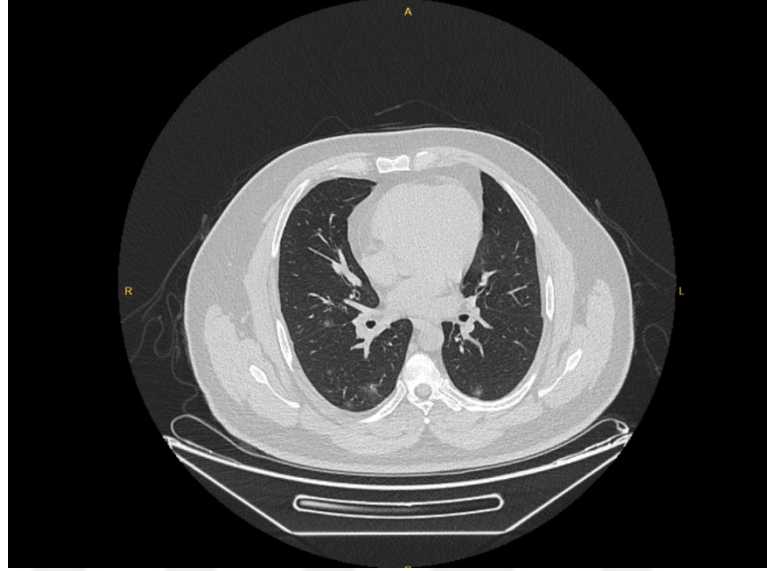
COVID-19 tanısında PCR testi altın standard olmakla birlikte, bu testin yapılamadığı veya güçlü hastalık belirtileri olup testin negatif çıktığı hastada tanıya yardımcı olması amacıyla radyolojik görüntülemelere başvurulur. Postero-anterior Akciğer Grafisi (PAAG) ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir ancak hastalığın erken evresinde veya hastalık şiddeti düşükken normal olarak saptanabilir. Yapılan bir çalışmada PAAG in COVID-19 için duyarlılığı %30 ile %60 arasında bulunmuştur (81). Toraks Ultrasonografisi ise konsolidasyonun ve plevral efüzyonun takibi için yatakbaşı kullanılabilecek bir yöntemdir.

Toraks Bilgisayarlı Tomografisi ise PAAG in normal olduğu, kliniği uyumlu olan tüm hastalarda tanıya yardımcı olmak için önerilmektedir. Hastalığın başladığı Çin'in Wuhan Şehri'nde yapılan 1014 olguluk bir seride rRT-PCR ve Toraks BT nin hastalığı saptamadaki duyarlılığı, PCR testi referans alınarak karşılaştırılmıştır. Buna göre BT %97 duyarlılığa ve %25 özgüllüğe sahipti. BT hastalığı saptamanın yanında tedaviye yanıtı değerlendirme ve hatta tedavi sonrası komplikasyonların takibinde kullanılmaktadır (82).

Buzlu cam dansiteleri, COVID-19 un BT deki en sık ve en erken görülen bulgusudur. Diffüz alveolar hasarı gösterir (83). Genellikle bilateral, dağınık, periferik ve posterior yerleşimlidir. Bazen nodüler görünüm olarak ortaya çıkar. Yapılan bir çalışmada sıklığı tanımlı hastalarda %57 olarak bildirilmiştir (84). İkinci sıklıkta konsolidasyon alanları görülür. Bu görünüm, alveollerin patolojik olarak sıvı, hücreler ve farklı doku örnekleriyle yer değiştirmesi sonucu oluşur. Bu alanlarda parankimal dansite artar, altındaki damar ve havayolu duvarlarında silinme meydana gelir. Dağılımları multifokal, yamasal veya segmenter olabilir. Subplevral ve bronkovasküler yapı boyunca uzanabilir. Varlığı ileri evre hastalık veya progresyon ile ilişkilendirilir, semptom başlangıcından itibaren 2 haftaya kadar miktarı artabilir (85). Tanımlı hastalarda %30-50 arasında görülebilir (86).

Daha az sıklıkta interstisyel alanda, inter ve intalobüler septalarda lenfosit birikimi sonucu retiküler dansite artışı görülebilir. Hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilir (87). Alveolar ödem ve interstisyel inflamasyon sonucu kaldırımı taşı manzarası (88), infiltrasyona bağlı havayolunun yerini yumuşak doku dansitelerinin

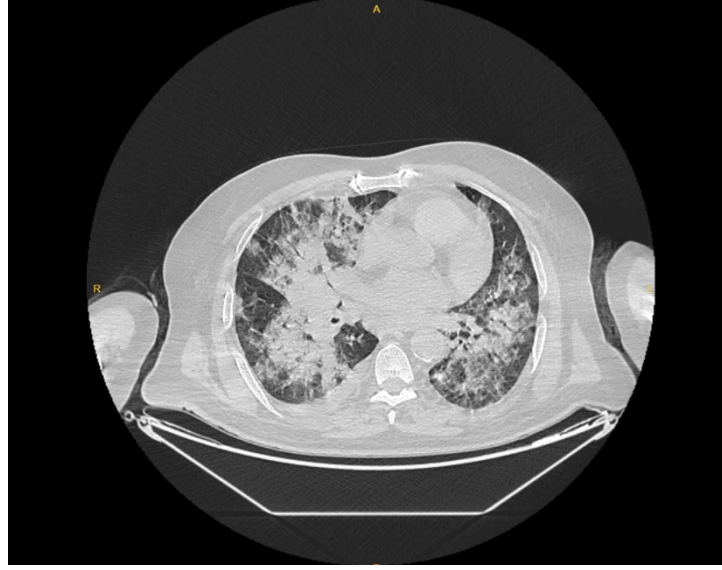
aldığı hava bronkogramları (89), kötü progresyonu gösterebilen plevral efüzyon (90), subplevral curvilineer çizgiler ve fibrozis de diğer radyolojik görünümlerdir (91, 92). Ayrıca akciğer abse görünümü, lobar konsolidasyon gibi atipik akciğer bulguları da bildirilmiştir (93).



Şekil 2.1. Orta klinik ağırlıktaki bir hastanın BT görüntüsü. Her iki akciğer parankim alanlarında dağınık yerleşimli multipl sayıda nodüler buzlu cam tarzında infiltrasyonlar izlenmekte.



Şekil 2.2. Ağır klinik ağırlıktaki bir hastanın BT görüntüsü. Her iki akciğer üst ve alt loblarda yaygın buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar ve eşlik eden septal kalınlık artışları izlenmekte.



Şekil 2.3. Çok ağır klinik ağırlıktaki bir hastanın BT görüntüsü. Bilateral yaygın yer yer konsolide olma özelliği göstereni subpelvral alanların da tutulum gösterdiği buzlu cam dansitesinde infiltratif alanlar mevcut.

2.1.7.4. Vaka Tanımı

Bu bölümde anlatılanlar Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 Rehberinden alınmıştır (94). Buna göre;

Olası Vaka:

A

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü veya

B

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden veya

C

Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) ve hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği veya

D

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

Kesin Vaka:

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle Sars-CoV-2 saptanan olgulardır.

2.1.8. Klinik

Hafif şiddetteki hastalarda genel olarak üst solunum yolu enfeksiyon semptomlarına eşlik eden ateş, gastrointestinal sistem semptomları vardır. Orta şiddetteki hastalarda ise özellikle akciğer görüntülemelerinde hastalık ile ilgili bulgular görülür. Hastalığın progrese olmasıyla ağır hastalık gelişir ve nefes darlığı, takipne (solunum sayısı>24/dk), hipoksi (spo₂<%95), taşikardi görülür. Hastalık daha da ilerlerse çok ağır hasta grubuna girer. Oksijen satürasyonu %90'ın altına inip, inotropik destek gerektiren hipotansiyon ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişir. Sonrasında ise septik şok ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle hastalar kaybedilir (95).

Hafif hastalarda, nefes darlığı ve hipoksemi genellikle hastalık başlangıcından sonraki 1. haftada oluşmaktadır ancak bazı hastalarda nefes darlığı olmadan da hipoksi

görülebilmektedir. Ağır hastaların %10-20'sinde Parsiyel arteriyel O₂ / FiO₂ oranı 300'ün altında olup, kardiyak nedenli olmayan pulmoner ödem bulguları mevcuttur. Bu durumda hastanın ARDS tablosunda olduğu söylenebilir (95).

2.1.8.1. Ekstrapulmoner Komplikasyonlar

Şimdiye kadarki yapılmış en büyük epidemiyoloji çalışmasında, COVID-19 tanılı 44.672 hastanın %80,9'u hastalığı hafif olarak, %13,8'i şiddetli ve %4,7'si ise kritik hasta olarak geçirmektedir (96). Hastalık şiddeti arttıkça ekstrapulmoner komplikasyonların görülme riski artmaktadır. Bunların başında hematolojik sistemde lenfositopeni, lökopeni, anemi, koagülopati yer alırken; kalpte myokardit, kalp yetmezliği; karaciğerde yükselmiş AST, ALT enzimleri; böbrekte akut böbrek hasarı; gözde konjonktivit; sinir sisteminde başağrısı, baş dönmesi; ciltte eritematöz raşlar ve kaslarda myalji, rabdomyoliz dikkati çekmektedir (97).

Sitokin Fırtınası

Sitokinlerin vücuttaki viral enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir rol aldığına inanılır. Bazı hastalarda, COVID-19 enfeksiyonunda, tedavi sonrası laboratuvar değerlerinde ve görüntülemelerde iyileşme olmasına rağmen diğer organlarda yetmezlik bulgularının olmasında, Sars-CoV-2 virüsüne karşı verilen anormal immün yanıtın rol aldığı düşünülmektedir. Buna "Sitokin fırtınası" adı verilmektedir. Genellikle semptom başladıktan sonra 7-14 gün geçmesi ile görülür. Serum sitokin düzeyleri artış derecesi mortalite oranı ile genellikle pozitif korelasyon gösterir (98).

Trombotik Komplikasyonlar

Hipoksi, immobilizasyon, aşırı inflamasyon nedeniyle hastalarda arter ve venöz sistemde trombozise yatkınlık artmaktadır. Özellikle yoğun bakım hastaları daha çok risk altındadırlar. Pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT), iskemik inme ve miyokard enfarktüsü bu hastalarda sıklığı artan komplikasyonlardır. Trombotik olaylar morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (99, 100). Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında tromboproflaksi alsalar dahi yoğun bakım hastalarının %20,6'sında Pulmoner Emboli izlenebilmektedir ki bu oran İnfluenza

hastalarında %7,5 olarak saptanmıştır (101). Başka bir çalışma ise PE saptanan hastaların daha fazla mekanik ventilasyon ihtiyacının olduğunu göstermiştir (102).

D-dimer düzeyi özellikle ağır hastalarda VTE ve PE yi tahmin etme ve verilen tedavi etkinliğini izlemede önemli bir belirteçtir. Ancak bozulan klinik ile birlikte ek olarak azalmış platelet ve fibrinojen düzeyleri de hastanın DIC e gittiğini düşündürmelidir (98).

Kardiyak Etkilenim

COVID-19 sonucu gelişen hipoksi ile bozulan myokardiyal arz-talep oranı, enfeksiyonun tetiklediği tromboz ile koroner arter tıkanması, sitokin fırtınası ile gelişen çoklu organ yetmezliği veya ACE-2 yolağının etkilenmesiyle oluşan direk myokardiyal hasar ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemindeki bozulmalarla gelişen elektrolit bozuklukları gibi birçok mekanizmayla kardiyovasküler sistem etkilenimi oluşabilmektedir.

Akut miyokard hasarı COVID-19’da en sık tarif edilen kardiyak komplikasyondur. Çin’de yapılan bir çalışmada kardiyak hasarlanma insidansı %8 olarak bildirilmiştir. Bu oran yoğun bakım hastalarında daha da yükselmektedir. Myokardiyal hasarlanma Hs Troponin-I ve ekokardiyografik bulgularla gösterilebilir ve diğer enflamatuar biyobelirteçlerinin (D-dimer, ferritin, interlökin-6, laktat dehidrojenaz) yükselmesiyle genellikle korelasyon gösterir (103). Fulminan myokardit gelişirse ek olarak yüksek Pro-BNP düzeyleri laboratuarda görülebilir. Elektrolit bozukluklarından gelişen ise daha çok hipokalemidir. Taşikardi ve bradikardi şeklinde izlenebilmektedir (103).

Nörolojik Etkilenim

ACE2, beynin hem nöronlarından hem de glial hücrelerinden eksprese edilir. Sars-CoV-2’nin bu yolla ve ayrıca koku alma sinirleri aracılığıyla SSS’ne girdiği tahmin edilmektedir. Tutulum gösterdiği yere göre farklı klinikler oluşturabilir. Beynin korteksi ve hipokampal alan tutulumu ile nöropsikiyatrik etkilerinin yanında parankim tutulumu ile baş ağrısı, nöbet, toksik ensefalopati, deliryum ve koma gelişebilir (104).

Vasküler yapıların tutulumu sonucu iskemik ve hemorajik SVO tipleri görülmekle birlikte, iskemik inmeler daha yaygın olarak saptanmıştır (105). Koku alma bozukluğu ise daha çok hafif, orta hastalarda izlenmiş ve ateş, öksürük, nefes darlığı ile daha çok birliktelik göstermiştir. Hafif ve orta dereceli COVID-19 tanılı 417 hastanın %85,6'sında koku bozukluğu, %88,8'inde tat bozukluğu olduğu görülmüştür (106-107). Epitel hasarı ve santral sinir sisteminin tutulumu olası nedenler olarak tanımlanır, ancak kesin patogeneze belirsizdir (108).

Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu

COVID-19 hastalarının %20 sinde, solunum yolundaki virüs RNA sı negatifleşse bile gastrointestinal sistemde tespit edilebilmektedir. GİS semptomları genellikle ateş ve solunum semptomları kadar çok görülmemektedir. GİS semptomlarının %40-50 sıklıkta olduğunu bildiren çalışma sonuçlarına göre, bulantı (%17,3), ishal (%12,9), anoreksi (%12,2), karın ağrısı (%5,8) ve dispepsi (%5) görülebilmektedir (109). Hastalarda gözlenen iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishalin tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği de belirtilmektedir. Antibiyotiklerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotası bozulması da sindirim semptomlarını alevlendirebilir. COVID-19 hastalarının dışkı örneklerinden Sars-CoV-2'nin izolasyonu dışkı yoluyla da yayılma olasılığını düşündürmektedir (110).

Cilt Tutulumu

Hastaların %36,1 n de makülopapüler egzantem görülür ki bu da COVID-19 un en sık görülen cilt tutulum bulgusudur. Bunu %34,7 ile papüloveziküler döküntü, %15,3 ile ağrılı, kol ve bacaklarda kırmızı-mor papüller, %9,7 ile ürtiker izler. Lezyonların %66,7 si gövdede izlenir. %12,7 sinde ise el ve ayaklarda görülmektedir. Tüm deri lezyonlarının %12,5 i COVID-19 tanısından önce veya solunumsal semptomlardan önce başlamıştır ve ek bir tedavi gerekmeden 10 gün içerisinde kendiliğinden düzelmiştir. Çalışmaların çoğu COVID-19 şiddeti ile cilt lezyonları arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (111).

2.1.9. Klinik Şiddet ve Tedavi

COVID-19 hastalarının alacağı tedavi ve nerede takip edilecekleri hastalık tablosuna göre şekillenmekle birlikte, aşağıda verilecek özelliği olan ve komplike olabilecek hastaların mutlaka yatırılarak tedavi edilmesi önerilmektedir (112).

- 50 yaşın üzerinde olanlar
- Altta yatan hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, immunsupresif durumlar)
- Ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (solunum sıkıntısı, solunum sayısı $\geq$ 30/dk.), SpO₂ < %90, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon (<90/60 mmHg, ortalama kan basıncı <65 mmHg, kalp hızı >100/dk.)
- Sepsis, septik şok,
- Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,
- Akut böbrek hasarı, Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/ μ l veya serum CRP > 10 x normal değerinin üst sınırı veya ferritin > 500 ng/ml veya D-Dimer > 1000 ng/ml) saptananlar.

Hastalığın şimdiye kadar, kanıta dayalı bir tedavisi henüz yoktur. İlaçların tümü endikasyon dışı kullanılmakta olup, Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilim Kurulu önerileri ile hazırlanan ve aralıklarla güncellenen rehber doğrultusunda şekillenmektedir. Hastalar, klinik şiddetlerine göre sınıflandırılarak tedavi edilmektedir. Bu sınıflandırmada, National Institute of Health (NIH) ve Sağlık Bakanlığı rehberleri arasında az da olsa birtakım farklılıklar mevcuttur. NIH sınıflandırmasına göre COVID-19 hastaları 5 kategoriye ayrılmıştır. Hastaneye başvuran hastalar genellikle semptomatik hastalar olduğundan çalışmamıza asemptomatik hastalar alınmamıştır. Tüm grupların tedavileri şu şekildedir (113):

- 1) Asemptomatik enfeksiyon: Semptomu olmayan ancak Sars-CoV-2 için moleküler veya antijen test pozitifliği olanlardır. NIH bu hasta grubunda tedavi önermemektedir. Ülkemizde tedavi kararı, hekim kararına göre verilmektedir. Hidroksiklorokin ile ilgili veriler güçlü olmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı rehberinde, yan etkiler gözetilerek 2x200 mg şeklinde 5

gün alabileceği yer almaktadır. Favipiravir ise hidroksiklorokine eklenebilir veya tek başına ilk gün 2x1600 mg sonraki günlerde ise 2x600 mg olarak 4 gün idame edilerek toplam 5 gün uygulanabilir.

- 2) Hafif hastalık: öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, ateş, halsizlik gibi hastalık semptomları olup, nefes darlığı veya anormal akciğer görüntülemesi olmayan hastalardır. Bu hasta grubunda da tedavi, asemptomatik hasta grubundaki ile benzerdir. Evdeki takipte ateşin düşmemesi veya yeni gelişen nefes darlığı olması durumunda veya evde takip edilemeyecek hastaların hastanede izlenmesi önerilmektedir.
- 3) Orta hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme ile alt solunum yolu hastalığı bulgusu olan hastalardır. Oda havasında pulse oksimetre ile saturasyonu (SpO_2) $\geq$ %94'dür. Bu hasta grubunda tedavide mutlaka, hidroksiklorokin 2x200mg ve/veya favipiravir ilk gün 2x1600mg sonraki 4 günde ise 2x600 mg olarak devamı önerilir. Yukarda sayılan, komplikasyonu düşündürür laboratuvar bulguları olmayan hastalar içinde evde tedavi hekimin kararıyla önerilebilir.
- 4) Ağır hastalık: Akciğer infiltratları %50'nin üzerinde, solunum sayısı >30 /dk, oda havasında $SpO_2 < \%94$, parsiyel arteriyel oksijen basıncının inspire edilen havadaki oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2 / FiO_2) <300 mmHg'dir. Antiviral tedavi önceki gruplar ile aynı olmakla birlikte bunlara eklenen kortikosteroidler, immümodülatör tedaviler, konvalesan plazma-mezenkimal kök hücre tedavileri ve destek tedavileri yer almaktadır. Kortikosteroidlerin hipoksik hastalarda 30 günlük mortaliteyi azalttığına dair veriler bulunmakla birlikte, bahsedilen diğer ek tedavilerin etkinliği ile ilgili henüz güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Uzun süreli yatış ve hastalığın oluşturduğu tromboza yatkınlık nedeniyle tedavi boyunca aktif kanama veya trombositopeni olmadıkça ($<25-30.000/\mu l$), kreatin klerensi >30 ml / dk olan hastalarda DMAH 4.000 IU 1X1 s.c. uygulanması önerilmektedir.
- 5) Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olmasıdır. Entübe hastalarda, ciddi hastalıkta sayılan ek tedavilere ilaveten sadece Prone pozisyonu ve Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO) nun hastalarda ek fayda sağlayabileceği gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Klinik Ağırlığa göre uygulanan tedavi şemaları

	a. Antiviral Tedaviler	b. Ampirik Antibiyotikler	c. Antikoagulan Tedavi	d. İmmunmodulator Tedavi	e. Adjuvan Tedaviler	f. Solunum Yetmezliğine Yönelik Mekanik Tedaviler
1.Aseptomatik Enfeksiyon	Tedavi kararı hekime bağlıdır. Hidroksiklorokin 2x200 mg tb 5 gün ve/veya Favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 5gün	X	X	X	Vitamin D	X
2. Hafif Hastalık	Hidroksiklorokin 2x200 mg tb 5 gün ve/veya Favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 5gün	X	X	X	Vitamin D	X
3. Orta Hastalık	Hidroksiklorokin 2x200 mg tb 5-10 gün ve Favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 5- 10gün	Sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünülyorsa, atipik patojenleri de kapsayacak şekilde beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolidler veya tek başına solunum kinolonu	D-dimer yüksekliği veya immobilizasyonu olanlarda Enoksaparin 4000/6000 IU 1X1 s.c. Heparin allerjisi olanlarda fondaparinuxs	X	Vitamin D	X

Tablo 2.1. (devam) Klinik Ağırlığa göre uygulanan tedavi şemaları

4. Ağır Hastalık	Hidroksiklorokin 2x200 mg tb 5-10 gün ve Favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 5- 10gün	Atipik patojenleri kapsayacak şekilde beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolidler veya tek başına solunum kinolonu	Enoksaparin 1mg (100IU)/kg 2X1 s.c. Heparin allerjisi olanlarda fondaparinuxs	Deksametazon 6 mg/gün veya 0,5-1 mg/kg metilprednizolon 10 gün boyunca, Sepsis bulguları varsa, Anakinra 100-200mg/gün s.c. haftada 3 kez	Yüksek Doz Vitamin C Vitamin D Çinko	NIMV O2 tedavisi HI-flow
5. Çok ağır hastalık	Hidroksiklorokin 2x200 mg tb 5-10 gün ve Favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 5- 10gün	Atipik patojenleri kapsayacak şekilde beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolidler veya tek başına solunum kinolonu	Enoksaparin 1mg (100IU)/kg 2X1 s.c. Heparin allerjisi olanlarda fondaparinuxs	250 mg ve üzeri metilprednizolon 3 gün sonrasında 40- 80mg/gün idame Anakinra 100- 200mg/gün s.c. haftada 3 kez	Yüksek Doz Vitamin C Vitamin D Çinko	IVM ECMO

2.1.10. Morbidite ve Mortalite

COVID-19 lu hastalarda altta yatan komorbiditeler içerisinde en sık hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetes mellitus izlenmiştir. Yaş ile birlikte ölüm riski artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü olan bireylerin 40 yaş altı olanlara göre ölüm oranı bariz bir şekilde artmıştır (114). 80 yaşın üzerindeki bireylerde ölüm oranları %14,8'lere varmaktadır. Ancak bu, gençlerin risk altında olmadığı anlamına gelmemektedir. Özellikle sigara içen gençlerde, hastalığın daha şiddetli seyrettiği, daha çok yoğun bakım ünitesine yatırılıp mekanik ventilatöre bağlandığı gösterilmiştir (115).

COVID-19 un fatalite hızı yüksek seyretmekle birlikte aynı aileden olan Sars-CoV ve Mers-CoV ile karşılaştırıldığında düşük kalmaktadır. Sars-CoV da %11, Mers-Cov da %35-40 arası seyreden fatalite hızı Çin'de yapılan DSÖ çalışmasında %3,8 ülkemizde 2 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla bu hız %2,6'dır (116-117).

2.1.11. Aşılama

COVID-19 için şu an herhangi bir etkili antiviral tedavi bulunmamaktadır. Yapılan farklı çalışmalar sonucunda, hastalığı geçiren kişilerde kalıcı immün yanıt oluşmadığı görülmektedir (118). Farklı çalışmalarda farklı süreler belirtilse de genel olarak enfeksiyonu geçiren kişilerin kanlarındaki antikor düzeyleri 3. aydan sonra hızla düşüş göstermektedir (119). Bu süre sonrasında kişi reenfeksiyona müsait hale gelmektedir. Bu yüzden hastalıktan korunmak için aşı çalışmaları başta Çin' de olmak üzere birçok ülkede hastalığın görülmesinden sonra kısa bir sürede başlatılmıştır.

Aşılar farklı tekniklerle üretilse de, virüse karşı immün yanıtını artırma mantığıyla yapılmaktadırlar. Akciğer ve diğer dokularda eksprese edilen ACE2 enzimine, Sars-CoV-2 virüsünün S1 proteinin normale göre 10 ila 20 kat fazla afinite göstermesi, aşı çalışmalarında immün yanıtı oluşturabilmenin önemli bir yolu olarak görülmektedir (120). Burada da anahtar rolü T hücreleri almaktadır. Virüse karşı hem pro hemde antiinflamatuvar olarak düzenleyici bir göreve sahiptir ve humoral yanıtta B hücrelerini de uyararak antikor oluşumunu sağlar (121).

Aşı çeşitlerine bakacak olursak bunlar;

- Hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan etkisizleştirilmiş virüs içeren aşılar (İnaktif aşılar).
- Hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan zayıflatılmış virüs içeren aşılar (Canlı atenüe aşılar).
- Güvenli bir şekilde bağışıklık yanıtı oluşturmak için COVID-19 virüsünün yapısını taklit eden protein parçalarını kullanan protein bazlı aşılar.
- Güvenli bağışıklık yanıtı oluşturmak için COVID-19 virüsünün RNA parçacıklarını taşıyan hastalık yapıcı etkisi olmayan virüslerin kullanıldığı viral vektör aşıları.
- Kendi başına güvenli bağışıklık yanıtı oluşturan protein üretmek için genetik olarak tasarlanmış RNA ve DNA parçacıklarını kullanan son teknoloji bir yaklaşım olan m-RNA ve DNA aşıları olarak sıralanabilir (122).

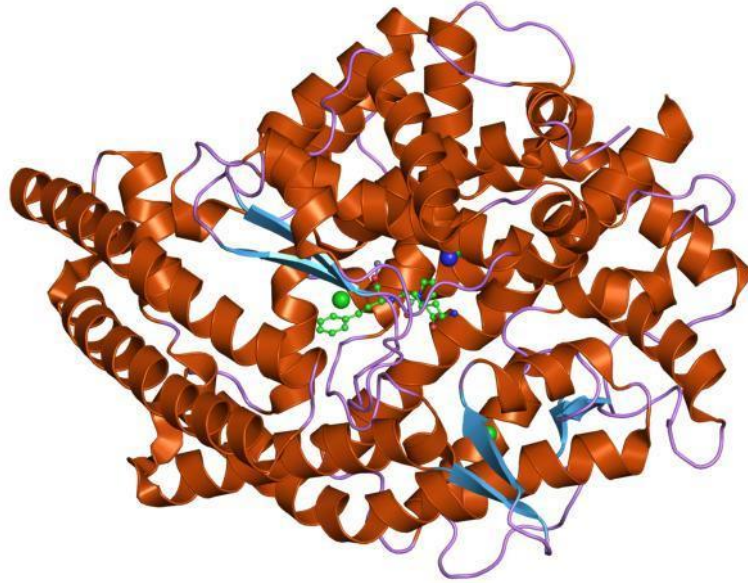
Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bugün Dünya’da 182 preklinik, 82 klinik aşamada olan aşı çalışması mevcuttur. Klinik aşamadaki 82 aşı tiplendirildiğinde ise en çok üzerine çalışılan protein temelli aşılardır (%33). Bunu ise %15 ile viral vektörlü ve inaktive aşılar, %13 ile DNA temelli aşılar ve sonrasında diğer tip aşılar izlemektedir (123). 82 aşıdan 4’ü Faz 4’ e geçmiştir. Ülkemizde uygulanmaya başlayan “Sinovac Research and Development Co. Ltd” a ait aşı inaktive aşı kategorisindedir. 0 ile 14. günlerde intramuskuler olarak toplamda 2 doz uygulanmaktadır. Yine DSÖ’nün verilerine göre serokonversiyon ve 2. doz uygulamada olan güvenilirliği, yapılan 5 alt çalışmanın hepsinde onaylanan az sayıdaki aşı adaylarındandır (Diğeri protein temelli Novavax aşısıdır). İsmi çokça duyulan diğer aşılarından biri, Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma’ya ait BNT162 kodlu RNA temelli aşıdır, intramuskuler olarak 0 ile 21. günlerde toplam 2 doz olarak uygulanır. Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e ait mRNA -1273 kodlu RNA temelli aşı ise 0 ile 28. günlerde yine toplamda 2 doz olarak intramuskuler olarak uygulanmaktadır (123).

Tablo 2.2. Sık kullanılan aşılar ve özellikleri

Üretici Firma	Faz	Uygulama Dozu	Aşı Tipi	Uygulama Şekli
Sinovac Research and Development Co., Ltd	Faz 4	1. ve 14. günler	inaktif	IM
Sinopharm + China National Biotec Group Co + Wuhan Institute of Biological Products	Faz 3	1. ve 21. günler	inaktif (verocell)	IM
AstraZeneca + University of Oxford	Faz 4	1. ve 28. günler	non-replike viral vektör	IM
Gamaleya Research Institute; Health Ministry of the Russian Federation (Sputnik V)	Faz 3	1. ve 21. günler	non-replike viral vektör	IM
Novavax	Faz 3	1. ve 21. günler	protein alt ünitesi	IM
Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Faz 4	1. ve 28. günler	RNA bazlı	IM
Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma	Faz 4	1. ve 21. günler	RNA bazlı	IM
Erciyes University (ERUCOV-VAC)	Faz 2	1. ve 21. günler	İnaktif	IM

2.2. Serum ACE Düzeyi

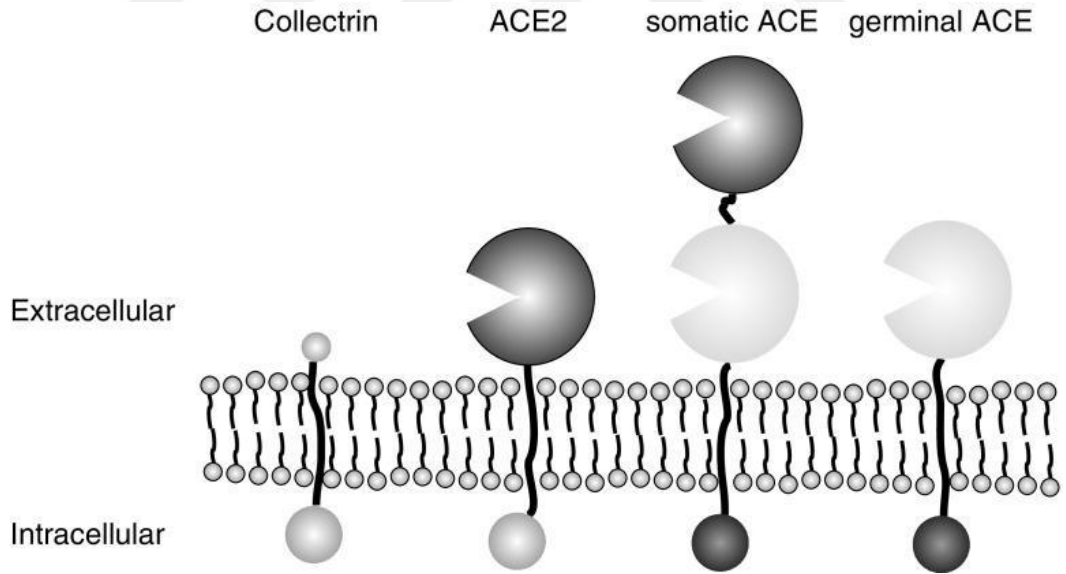
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) bir çinko karboksipeptidazdır. Anjiyotensin 2'yi oluşturarak kan basıncının düzenlenmesinde, dokuların yeniden şekillenmesinde ve vasküler hastalıkların gelişmesinde anahtar rol oynar. ACE, endotelyal, epitel ve dendritik hücrelerin yüzeyinde yapısal olarak eksprese edilen membrana bağlı bir proteindir. Membrana bağlı ACE'nin proteolitik bölünmesi, dolaşımdaki kanda çözünür ACE'nin ortaya çıkmasına neden olur. Dolaşımdaki ACE (serum ACE) yükselmesi, çoğunlukla granümatöz olmak üzere bir dizi edinilmiş hastalıkla ilişkilendirilmiştir. ACE inhibitörleri (ACEi) olarak adlandırılan ACE inhibisyonu, hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokardiyal ve proteinürik böbrek hastalıklarının yönetiminin temel taşlarından biridir. ACE ayrıca, proinflamatuar etkilere sahip güçlü bir vazodilatör olan bradikinin ve diğer taşıkininlerin (P maddesi gibi) yanı sıra nörotensin, dinorfin A 1-13 ve enkefalini de etkisiz hale getirir (124).



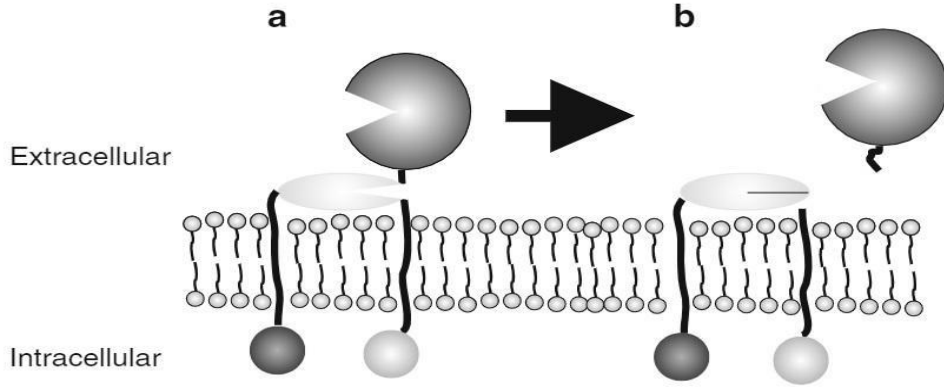
Şekil 2.4. Anjiyotensin Converting Enzim (ACE)

İnsan ACE geni 17. kromozomda (17q23.3) lokalizedir ve 26 ekson, 25 intron içerir. ACE'nin zara bağlı formu, endotel hücreleri ve birtakım farklı epitel hücrelerinde bulunmakla birlikte düz kas hücreleri, T lenfositler, monosit veya makrofajlarda da mevcuttur. ACE; serumdan, seminal sıvı, amniyotik sıvı ve beyin omurilik sıvısı gibi farklı biyolojik sıvılardan da salınabilir (124). Vücutta en çok bulunan iki ACE izoformu vardır, bunlar somatik ACE (soACE) ve germinal ACE formlarıdır (geACE). Her iki izoform da, alternatif destekleyiciler kullanılarak tek bir genden kopyalanır (125). Endotel, epitel ve nöronal hücrelerde bulunan soACE, N ve C alanı adı verilen oldukça homolog iki aktif alan içerir. Sadece testislerde bulunan gACE, bir N-terminal 67 amino asit kalıntısı gACE'ye özgü sekans haricinde, ACE'nin C alanına özdeş, katalitik olarak aktif tek bir alan içerir.

Serum ACE, zara bağlı formun (MBF) proteolitik bölünmesinden kaynaklanır. Endotelyal bağlı ACE'nin, anjiyotensin II'nin sentezinden büyük ölçüde sorumlu olduğu genel olarak kabul edilmektedir. MBF'den serum ACE üreten enzimatik bölünme, hücre içinde veya plazma zarında meydana gelir (126).



Şekil 2.5. Membrana bağlı ACE formları (MBF). Endotel, epitel ve nöronal hücrelerde bulunan Somatik ACE (N ve C alanları mevcuttur) ve sadece testislerde bulunan Germinal ACE (sadece N terminali bulunur) (127)



Şekil 2.6. MBF'nin proteolitik bölünmesi (a) ve oluşan serum ACE'nin hücre dışı ortama salınması (b) (127)

2.2.1. Dolaşımdaki ACE seviyelerinin ölçümü

Günümüzde serum ACE için standard bir ölçüm yöntemi henüz bulunmamaktadır. 1969'da Cushman ve Cheung'un spektrofotometrik testi, sirkulatuar ACE'nin biyokimyasal saflaştırma ve analiz süreçlerini kolaylaştırarak alanda devrim yarattı (128,129). Daha sonra Lieberman ve ark. lipoprotein inhibisyonunu azaltarak serum ACE düzeyini ölçmeye başladılar (130). Ancak onların da yöntemleri zaman alıcıydı ve zayıf hassasiyeteydi. Sonrasında fluorimetrik testler ile daha duyarlı ve otomatize olabilen ölçümler gerçekleştirildi (131). Bunun yanında radyoimmunoassay yöntemlerle de ölçülebildiği gösterilmiştir (132, 133).

Enzime bağlı immünosorbent tahlilleri (ELISA) ACE'nin kantitatif tayini için mevcuttur, ancak kullanımları büyük ölçüde araştırma laboratuvarlarıyla sınırlıdır. Günümüzde, serum ACE'yi ölçmek için kullanılan üç ana yöntem vardır. Bunlar; kolorimetrik ölçümler, kinetik deneyler (substrat aktivitesine dayalı) ve immünoanalizlerdir (ACE epitoplarına karşı antikorlar tarafından kütle ölçülerek). Kolorimetrik ve kinetik testler, serum ACE aktivite değerlendirmesi için en yaygın kullanılan yöntemler olmaya devam etmektedir (132, 133).

2.2.2. Serum ACE Düzeyini Etkileyen Faktörler

Aynı bireyde tekrar tekrar ölçüldüğünde dolaşımdaki ACE seviyeleri tutarlılık göstermektedir ancak normal bireylerdeki ACE düzeyleri altı kata kadar değişkenlik gösterebilir (134). Birçok araştırmada cinsiyet ve yaşa bağlı ACE aktivitesinde

farklılıklar bulunmuştur (135). Yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde muhtemelen doğumdan sonra akciğer kılcal damarlarının gelişimine bağlı olarak daha yüksek serum ACE değerleri bulunmuştur (136). Gençler içerisinde değerlendirildiğinde ise erkeklerin, kızlara göre daha yüksek serum ACE düzeylerine sahip olduğu görülmüştür (137). Genetik polimorfizmler de serum ACE seviyelerini etkiler. 250 bp'lik bir ekleme/silme (I/D) varyansı, serum ACE seviyelerindeki değişikliğin %47'sini açıklayabilmiştir (138).

2.2.4. Hastalıklarda Serum ACE Yükselişi

Monositik hücre çoğalmasını uyaran hastalıklarda kan düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Serum ACE düzeyi yükselişi en çok sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklarda yükselir ancak non-granümatöz hastalıklarda da yükseldiği bilinmektedir. Brüksel'de yapılan bir çalışmada, 4814 kişiden alınan kan örneklerinde serum ACE düzeyi, üst sınırın 2 katından fazla olan kişilerin dosyaları incelendiğinde sarkoidozdan sonra en çok görülen geçmiş hastalıklar sırasıyla lenfoma, Gaucher hastalığı, miliyer tüberküloz ve HIV olduğu görülmüştür (6).

2.2.4.1. Granümatöz Hastalıklar

Granümatöz bozukluklar, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan nedenlere bağlıdır. Granülomun çeşitli güncel tanımları hala histopatolojik gözlemlere dayanmaktadır. Bir granülom, mononükleer hücrelerin baskın olduğu fokal, kompakt bir inflamatuvar hücreler topluluğu olarak tanımlanabilir. Yaygın granümatöz hastalıkların çoğunda yüksek serum ACE seviyeleri bildirilmiştir. ACE, makrofajlardan ve muhtemelen monositler, epitelooid ve endotelial hücreler gibi granülomun diğer bileşenleri tarafından üretilir. ACE, inflamasyonun modülasyonunun yanı sıra bradikininin ve çeşitli nöropeptitlerin inaktivasyonunda yer alır ve bunlar da granülomun immünregülasyonunda rol oynayabilir (139).

Sarkoidoz

Sarkoidoz, başta akciğerler ve lenfatik sistem olmak üzere çeşitli organlarda immün granülomların oluşumu ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen sistemik bir hastalıktır. Prevalansı 100.000'de 4.7 ile 64 arasında ve insidansı 100.000'de 1.0-35.5

arasındadır. En yüksek oranlar Kuzey Avrupalı ve Afro-Amerikalı bireylerde, özellikle kadınlarda, en düşük oran ise Japonya'da bildirilmiştir. Hastalık, genetik olarak duyarlı kişilerde, tanımlanamayan antijenlere maruz kaldıktan sonra aşırı granümatöz reaksiyondan kaynaklanabilir. Sarkoidozun ilk belirtileri ırk, cinsiyet ve yaşa göre değişir.

Tanı, klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgulara, kazeifiye olmayan granülomların gösterilmesine ve alternatif hastalıkların dışlanmasına dayanır. En sık görülen klinik belirtiler inatçı öksürük, yorgunluk, deri hasarı (papüller, nodüller, plaklar ve skar sarkoidozu) periferik lenfadenopati, üveit (ön, orta veya arka), hepatosplenomegali, sinir sistemi (fasiyal sinir felci, optik nörit, polinöropati, leptomenenjit ve nöbetler) ve kardiyak sistem ile ilgilidir (140). Yaygın radyolojik belirtiler, bilateral intratorasik hiler lenfadenopati veya fissural yayılan mikronodüllerin tipik bir perilenfatik dağılımı ile ilişkili yaygın interstisyel infiltrasyondur.

Yüksek bir serum ACE seviyesi hala aktif sarkoidoz ile ilişkili bir belirteç olarak kabul edilir ve monosit-makrofaj tarafından salgılanır (141). Bu yüzden, seri serum ACE ölçümleri klinik yönetimde yardımcı olabilir. ACE düzeyindeki azalma, kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin bir göstergesidir. Bununla birlikte, zayıf duyarlılığı (%60-80) tanısal faydasını sınırlamaktadır. Hastaların klinik durumuna göre özgüllük %70-90 arasında değişebilir.

Enfeksiyöz Hastalıklar

Granümatöz hastalıkların kökeninde çok çeşitli bulaşıcı organizmalar olsa da aralarında benzer histolojik özellikler mevcuttur.

- Tüberküloz ve Pnömoni:

Tüberküloz, Mikobakterium Tüberkulozis'in, akciğer ve diğer organları tutabilen sistemik bir hastalıdır. Bu bakteri ile enfekte olanların %10'u hastalığı subklinik olarak geçirir ve bunların da çoğu iyileşme ile sonlanır. Sarkoidozdaki gibi granümatöz reaksiyon vardır ancak farklı olarak kazeifikasyon nekrozu gelişir. Aktif tüberkülozlu hastalarda ve birkaç miliyer tüberküloz vakasında serum ACE yükselmesi gözlenmiştir, ancak ACE düzeyi kronik fibrotik formlarda normal kalabilmektedir (142).

Pnömoni, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu bir akciğer iltihabıdır. Toplum kökenli pnömoni hastalarında serum ACE tayini tartışmalıdır. Makrofajik disfonksiyon, yayınlanan birkaç klinik raporda serum ACE'nin yükselmesini açıklıyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, pnömoniler heterojen bir hastalık grubu olduğundan, serum ACE düzeyini hastalık ile ilişkilendirmek zordur (143-144).

- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) Enfeksiyonu

HIV ile enfekte kişilerde bağışıklık sisteminin tahribi sonucu fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malignite riski artmıştır. Ouellette ve arkadaşları tarafından HIV enfeksiyonunda yüksek serum ACE seviyeleri bildirilmiştir (145). Ayrıca Haramati ve ark. yaptığı çalışmada antiretroviral tedavi alan kişilerde (HAART) sarkoidozla uyumlu radyolojik bulguların geliştiği 6 hastadan 5'inde serum ACE düzeyini yüksek buldu ve sonrasında da bu kişilerden 2 sine sarkoidoz tanısı konuldu. Yazarlar, HAART alan HIV ile enfekte hastalarda, bağışıklık sisteminin restorasyonu ile sarkoidozun, sonradan ortaya çıkabileceği sonucuna varmışlardır (146).

- Diğer Granülomatöz Bulaşıcı Hastalıklar içerisinde; Yüksek seviyelerde serum ACE ile ilişkili olarak olgu bazında koksidioidomikoz, toksoplazmoz, cüzzam, Q ateşi (Coxiella brunetti enfeksiyonu) ve Whipple hastalığı bulunur (147-148).

Non-Enfeksiyöz Hastalıklar

- Silikozis

Silika tozu atmosferde yaygın olarak bulunur ve diğer toz türlerinden daha yaygındır. Çeşitli serbest kristalli silika veya silikon dioksit formlarının solunması, silikoz olarak bilinen bir dizi pulmoner hastalıkla sonuçlanır ve böylece silikozu en sık görülen pnömokonyoz yapar.

Silikoz ve diğer tozla ilişkili akciğer fibrozunda, hem endotelial hücreler hem de makrofajlar artmış serum ACE'nin kaynağı olarak kabul edilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Beshir ve arkadaşları, bir çimento fabrikasının farklı bölümlerinden bir silikoz işçisi örneğini inceledi. Aynı bölümlerden silikotik olmayan işçilerle karşılaştırıldığında, maruz kalan işçiler arasında ACE seviyelerinde önemli bir artış olduğunu belgelediler (149).

Bazı izole yayınlarda, Crohn hastalığı, romatoid artrit ile ilişkili idiyopatik fibroz, ilaca bağlı hipersensitivite sendromu, idiyopatik granüloamatöz hepatit, sistemik lupus eritematozus, pulmoner hipertansiyon ve rozasea ile ilişkili bağ hastalıkları gibi diğer granüloamatöz hastalıklarda da, serum ACE yüksekliği bildirilmiştir (150).

2.2.4.2. Sarkoid Benzeri Lezyonlar

Sarkoidoz ile sarkoid benzeri reaksiyonu birbirinden ayırmak zordur. Sistemik semptomların yokluğunda sarkoidozu düşündüren nonkazeifiye epitelooid hücreli granülomların varlığı "sarkoid benzeri reaksiyonu" düşündürür. Bir dizi hastalık, serum ACE yükselmesine yol açan monosit veya T hücrelerinin aktivasyonu ile bağışıklık sisteminde işlev bozuklukları yaratan sarkoid benzeri reaksiyonlarla (veya sarkoid varyantlarıyla) ilişkilidir. Ayrıca, farklı tipte malignite (lenfoma, testis, baş-boyun, mide, böbrek ve meme kanserleri) olan hastalarda nekrotizan olmayan granülomlar tanımlanmıştır. Tipik olarak, primer tümörü çevrelerler (vakaların %3-7'si) veya tümörün drene olabileceği lenf düğümlerinde (vakaların %4,4'ü) bulunurlar ve muhtemelen tümör antijenlerine karşı bir bağışıklık tepkisini yansıtırlar (151).

- Lenfoma

Lenfoma, vücudun mikropla mücadele ağının bir parçası olan lenfatik sistem kanseridir (lenf düğümleri, dalak, timus bezi ve kemik iliği). İki ana lenfoma kategorisi Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomadır. Serum ACE ve lenfoma arasındaki bağlantı belirsizliğini korumaktadır. Sarkoidozlu hastalar, malign lenfoma geliştirme riski altındadır ve bu ilişki, sarkoid-lenfoma sendromu ile ortaya çıkmıştır. Yapılan bir araştırmada sarkoidoza eklenen lenfoma, sadece sarkoidozu olan hastalara göre sarkoidozun tanı yaşını 10 yıl kısaltmaktadır. Sarkoidoz ile bağlantılı en yaygın lenfoma türü ise Hodgkin Lenfoma gibi görünmektedir (152).

- Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomu (KS), ciltte ve daha az ölçüde viseral organlarda nodüler lezyonlar olarak ortaya çıkan ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda karşılaşılan en yaygın neoplazm olan vasküler bir tümördür. KS'nin morfolojik spektrumu geniştir (klasik KS, endemik Afrika, transplantla ilişkili ve AIDS ile ilişkili KS). Deri, gastrointestinal sistem veya akciğerler gibi çeşitli

bölgelerde epitel ve mukoza zarı ile ilişkili bağ dokusunun anjiyosarkomatöz bir değişiminden oluşur ancak aynı zamanda lenf düğümleri gibi epitelyal olmayan organları da içerebilir. Kaposi lenfomalı HIV vakalarının yüzde yirmisi, yüksek serum ACE'nin potansiyel bir nedeni olabilecek granülom lezyonları (sarkoid benzeri lezyonlar) sergiler (153).

2.3. Antihipertansif İlaçlar

Antihipertansif ilaçlar 5 kategoride sıralanabilir (154). Bunlar diüretikler, sempatikolitikler veya adrenerjik sinir sistemi antagonistleri, renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) etkileyenler, damar düz kasında etkililer ve yeni geliştirilmekte olan ilaçlar şeklindedir.

- a) Diüretikler: Uzun etkili kullanımları ile vazodilatatör gibi etkili oldukları düşünülmektedir. 4 ana başlıkta incelenebilirler. Tiazid diüretikleri, distal tubulusların başlangıç kısmında Na^+ geri emilimini bozarlar. Etki hızı ve gücü orta düzeydedir. Yan etki riskleri yüksektir. Hidroklorotiyazid, indapamid bu gruptadır. Loop diüretikleri, Henle kulpunun çıkan kalın kolunda suyun atılımını sağlar. Etki hızı ve gücü yüksektir. Yan etki riski ortadır. Furosemid, torsemid örnek verilebilir. K^+ tutucu diüretikler, Distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallarda Na^+ geri emilimini ve K^+ atılımını azaltır. Amilorid, triamteren örnek verilebilir. Aldosteron reseptör antagonistleri de yine distal tubulus sonu ve toplayıcı kanallarda etki gösterir. Onlarla benzer şekilde etki gücü, hızı ve yan etki profilleri düşüktür. Spirinolakton ve eplerenon örnek verilebilir.
- b) Adrenerjik sinir sistemi antagonistleri: Sempatik sinir sisteminde sempatikolitik etki gösterirler. Merkezi veya periferik etkili olarak 2 ye ayrılırlar. Merkezi etkili olanlar, santral α_2 adrenerjik ya da imidazolin (I_2) reseptör agonistleridir. Bu ilaçlar, beyin sapında postsinaptik α_2 adreno reseptörleri ve I_2 reseptörleri uyarak vazomotor merkezi deprese ederler. Periferik etkililer adrenerjik nöron ve ganglion blokörleri olarak ikiye ayrılır. Ciddi hipotansiyon yapabilmeleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Bu iki grubun dışında adrenerjik reseptör blokerleri alfa, beta veya mikst alt tiplere sahiptir. Beta blokerler katekolaminlerle yarışıp onların

resptörünü kapatırlar. Damarlarda direnci düşürerek antihipertansif etki gösterirler, kalp hızı ve debisini azaltırlar.

- c) Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemini Etkileyenler: ACE inhibitörleri (ACEi) ve Ang II reseptör antagonistleri (ARB) olarak 2 ye ayrılırlar. ACEi ilaçlar, Ang II oluşumunu engelleyerek onun su ve tuz tutucu etkisini azaltıp, kan basıncını düşürürler. Ayrıca kalp ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve remodelingi azaltırlar. Bilateral renal arter stenozu ve böbrek yetmezliğinde azotemi ve hiperpotasemi yapabilirler. Öksürük ve alerjik reaksiyonlar en sık yan etkileridir. Kaptopril ve lisinopril dışında tüm ACE inhibitörlerinin aktif metabolitleri vardır. ARB ler ise, Ang II nin AT1 reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. RAS aktivitesini düşürücü etkileri yanı sıra sempatikolitik, natriüretik ve antiproliferatif etkileri de vardır. Losartan'ın ayrıca ürikozürik etkileri görülebilmektedir.
- d) Damar düz kasında etkili ilaçlar: Kalsiyum kanal blokeri (KKB), K⁺ kanal açıcılar ve doğrudan etkili düz kas gevşeticiler olmak üzere üç alt başlıkta incelenir. KKB ilaçlar arteryel sisteme daha etkilidirler. Dihidropiridin ve nondihidropiridinler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Dihidropiridinler kalp debisini arttırabilirler. Nifedipin, amlodipin br gruptadır. Verapamil, diltiazem ise nondihidropiridin grubunda yer alır. Potasyum kanal açıcı ve doğrudan düz kas gevşeticiler ise refleks taşikardiye, su ve tuz tutucu etkiye sahiptirler.
- e) Yeni geliştirilmekte olan ilaçlar: Neutral endopeptidase (NEP) inhibitörleri (sinorphan, thiorphan, omapatrilat), endotelin I reseptör antagonistleri (bosentan, phosphoramidon), renin inhibitörleri (pepstatin, norstatin, difluorostatin, cylostatin), serotonin antagonistleri, vasopressin antagonistleri, adrenomedullin ve adenosin henüz klinik tedaviye girmemiş, geliştirilmekte olan antihipertansif ajanlar olarak sayılabilir.

2.3.1. ACE inhibitörleri

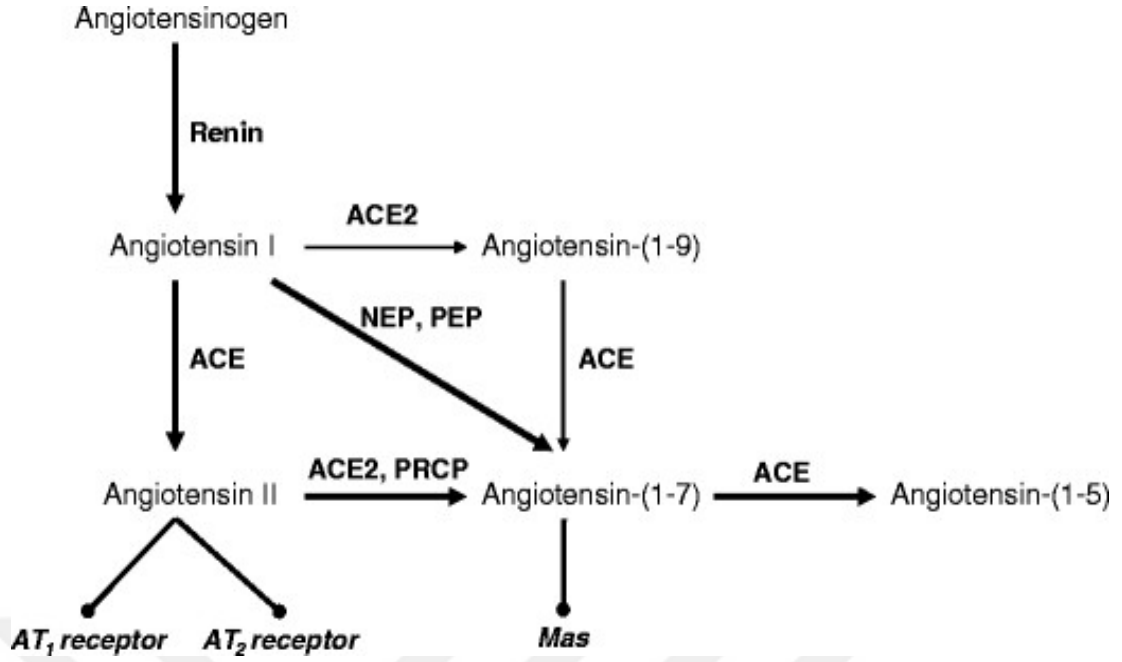
Hipertansiyon, ölüm nedenlerinin başında gelen kalp rahatsızlıklarının ve serebrovasküler olayların en önemli nedenlerinden biridir (155). Hipertansiyon ile birlikte, kalp yetmezliğinin de tedavisinde ACE inhibitörleri kullanılmaktadır. Anjiotensin 1'den Anjiotensin 2 oluşumunu Anjiotensin Converting enzim düzenler.

Bu enzimin inhibisyonu ile Anjiyotensin 2 ile birlikte, Bradikinin ve Anjiyotensin (1-7) peptidlerinin de açığa çıkması engellenir. Anjiyotensin 2'nin azalması ile kan basıncı düşürülmüş, Bradikinin ve Anjiyotensin (1-7) nin azalması ile de kan basıncının düşüşüne ek olarak inflamatuvar olaylar azaltılmış olur (156).

ACE inhibitörleri ve serum ACE düzeyleri arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Çalışma sonuçları yapılan invitro ve invivo deneylerde farklılıklar göstermektedir. Invitro çalışmalarda kaptopril ile yapılan inhibisyon sonrasında reaktif olarak serum ACE düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (156). Enalapril ve Ramipril ile yapılan hayvan modelleri de bunu desteklemiştir (157). Östradiol, Atriyal Natriüretik Peptid, Siklik Adenozin, Çay flavanoidleri, Panax Gingseng özleri, VEGF gibi faktörlerin de invitro ACE regülasyonunda bulundukları gösterilmiştir ancak invivo etkileri bilinmemektedir (150). Bununla birlikte Mizuno ve ark. yaptığı üç sarkoidozlu hastada, kaptopril uygulamasından 30 dakika sonra serum ACE düzeyinin hızla azaldığı, 120 dakika sonra ise çok düşük düzeylerde kaldığı gösterilmiştir (151). Uzun süreli olan kan seviyeleri üzerine etkileri henüz bilinmemektedir.

2.3.2. ACE inhibisyonu – ACE2 Artışı ve COVID-19 Progresyon İlişkisi

Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi'nde (RAAS) ACE aracılığıyla Angiotensin I den Angiotensin II oluşturulur ve Angiotensin II ise AT1 reseptörü aracılığıyla su, tuz tutulumu yaparak vasküler tonüsün oluşmasına yardımcı olur, immün hücrelerin kemotaktik, profileferatif süreçlerini tetikler (158). Anjiyotensin Converting Enzim 2 veya kısaca ACE2, ilk kez 2000 yılında yayınlanan bir çalışma ile literatüre girdi. O dönemde ACE Human Homolog (ACE İnsan Homoloğu, ACEH) olarak isimlendirilen bu enzimin, RAAS ile olan ilişkisi anlaşıldıkça zamanla ACE2 olarak anıldı. ACE2 akciğer, kalp, arteriyel damarlar, böbrek ve bağırsaklardaki hücrelerin zarına bağlı bir enzimdir (159, 160). ACE2, RAAS da Anjiyotensin 2'den Anjiyotensin (1-7) ye dönüşümü sağlayarak, sonrasında üretilen Mas aracılığıyla Anjiyotensin 2'nin vasküler tonus arttırıcı etkisini inhibe eder, kan basıncını düşürür (161) (Şekil 2.7). Ayrıca ACE2 RNA sı beyinde serebral korteks, striatum, beyin sapı ve hipotalamusta bulunur (162).



Şekil 2.7. ACE - Ang-II - AT1R ve ACE2 - Ang-(1-7) - Mas aksı

Sars-CoV-2'nin S1 proteini, ACE2 nin enzimatik alanına tutunur ve bu sayede oluşan kompleks, ACE2 reseptörleri ile hücre içine girer (163). Anjiyotensin 1'den Anjiyotensin 2 oluşumunu katalize eden ACE nin inhibisyonu ile seviyeleri artar. Bu durumun hastalığın progresyonuna katkı yapabileceği düşünülmektedir. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek kan basıncını tedavi etmek için kullanılan ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'lerin) her ikisinin de ACE2 miktarını arttırdığı ve bu nedenle koronavirüs enfeksiyonlarının şiddetini arttırabileceğini göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise ACE2 seviyeleri, fareler üzerinde yapılan bir deney ile düşürülmüş ancak sonrasında yolağın devamındaki Anjiyotensin (1-7) seviyelerinin de düşmesiyle akciğerlerde oluşan hasarın arttığı gözlemlenmiştir.

Klinik uygulamada ise, Temmuz 2012 de yayınlanan bir meta analizde ACE inhibitörü kullanmanın, pnömoni riskini, kontrol grubuna göre %34 azalttığına dair veriler ve ACE inhibitörlerinin serebrovasküler olaylar, kalp yetmezliğindeki olumlu sonuçları nedeniyle bu ilaçların kesilmemesi önerilmektedir (164).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Mart 2020 - Ağustos 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi MH3 Pandemi Kulesi'nde yapıldı. Prospektif özellikteki bu klinik çalışma için, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.04.2020 tarih ve 15 sayılı kararı ile etik onay alındı. Ayrıca Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu tarafından 09.05.2020 tarihinde çalışma onayı alındı.

Çalışma popülasyonu; çalışma periyodu içerisinde COVID-19 tanısı ile Ankara Şehir Hastanesi MH3 Pandemi Kulesi'ne başvuran ayaktan ve yatan hastaları içermektedir. Hastalar Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne göre klinik olarak hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak sınıflandırıldı.

Bu çalışmada; 43 hafif, 54 orta, 53 ağır ve 50 çok ağır, toplamda 200 hastadan COVID-19 semptomları başladıktan sonraki 7 gün içerisinde kanda serum ACE düzeyi istendi. Serum ACE düzeyi alınan hastaların COVID-19 PCR testi pozitifliği ve/veya Akciğer Tomografileri'nde COVID-19 için tipik görünüm yer alıyordu.

COVID-19 hastalarında; hastalık ağırlığını belirlemek için hemogram, biyokimya, arter kan gazı, posteroanterior (PA) akciğer grafisi, gereğinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT) rutin olarak bakılmaktadır. Pnömoni hastalarının rutin olarak özgeçmiş, ek hastalık durumu, fizik muayeneleri değerlendirilmektedir. Çalışmamızda her hasta için bu bilgiler kaydedildi.

Serum ACE düzeyleri, bir biyokimya cihazı ile (Beckman Coulter 5800, California, USA) otomatize olarak ölçülmüştür. Kan numuneleri BD Belliver marka jelli tüplerde laboratuvara taşınıp, işlem öncesi 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Sonuçlar IU/L olarak kaydedildi. Cihaz için normal serum ACE aralığı 8-52 IU/L olarak belirlenmiştir.

3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri

1. PCR testi ile veya BT-Klinik Bulgular ile Covid-19 tanısı almış olmak
2. 18 yaşından büyük olmak

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşından küçük olan hastalar
2. Gebeler

3.3. Hasta Bilgileri

Çalışmaya dahil edilen hasta bilgileri etik kurul onayında da sunduğumuz “COVID-19 Takip Formu” na elektronik ortamda işlendi. Hastaların ad, soyad, yaş, cinsiyet, meslek gibi kimlik bilgilerinden sonra,

Ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, tanı yöntemi (PCR testi, BT), semptomların başlama tarihi, radyoloji bulguları (PAAG bulguları ve / veya BT rapor özeti), serum ACE düzeyi bilgileri kaydedildi. Semptomlar içerisinde öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi temel solunum semptomlarının yanında, burun akıntısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, ateş, halsizlik, eklem ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal mevcuttu. Bunun dışında ek bir semptomu varsa “Diğer” olarak ne olduğu belirtilerek kaydedildi. Hastaların varsa kronik hastalıkları kaydedildi. Bu komorbiditelerin sayısına göre kayıtları yapıldı.

Kullandığı ilaçlar içerisinde ACEi, ARB, furosemid, kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, indapamid, alfa bloker gibi kardiyovasküler sistem ilaçları öncelikle sorgulandı. Ardından ibuprofen, parasetamol, antiinflamatuvar, antikoagulan, steroid, immünsupresif ilaçlar, TNF alfa blokerleri, inhaler beta blokörler, inhaler antikolinerjikler, inhaler steroid ilaçların kullanımı sorgulandı. Bunun dışında kullanılan sürekli bir ilaç var ise “Diğer” grubuna etken maddesi yazılarak kaydedildi.

Ek olarak diğer kan parametreleri kaydedildi. Bunlar içinde tam kan, biyokimya, kardiyak enzimler (troponin, miyogloblin, kütle ck-mb, Pro-BNP) akut faz reaktanları (CRP, procalcitonin, ferritin), İnterlökin-6 ve D-dimer mevcuttu.

Hastalar, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberindeki hasta tanımlarına uygun olarak, klinik ağırlıklarına göre Hafif, Orta, Ağır ve Çok ağır olarak

sınıflandırıldı (94). Hastane yatışı olmadığı için asemptomatik hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Buna göre;

- 1) Hafif hastalar; COVID-19 PCR test pozitifliği olan semptomatik ancak PAAG veya BT de hastalığa ait aktif infiltrasyon bulgusu olmayan ve hipoksisi olmayan (Oda havasında $SPO_2 > 93$),
- 2) Orta hastalar; hastalığa ait semptom gösteren, PCR pozitifliği pozitif veya negatif olup PAAG de veya BT de COVID-19 ile uyumlu infiltrasyon alanları gösteren, hipoksisi olmayan
- 3) Ağır hastalar; Semptomatik, radyolojik görüntülemelerde hastalık bulgusu olan ve hipoksik (Oda havasında $SPO_2 < 93$) hastalar,
- 4) Çok Ağır hastalar; Ağır hastalık bulgularına ek olarak mekanik ventilatör veya vazokonstriktör ilaç desteği alan hastalar olarak belirlendi.

Bu grupların dışında hastalar, Hafif-Orta ve Ağır-Çok ağır olmak üzere iki grupta tekrar değerlendirildi.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistik çalışmalarında, her bir grup arasında serum ACE düzeyi değişiklikleri değerlendirildi. Ayrıca kan düzeyleri, bu dört grubun 2 ye ayrılması sonucu (Hafif-Orta hastalık ve Ağır-Çok Ağır hastalık) her iki grup içinde de ayrıca değerlendirildi. Serum ACE düzeyi ile hastaların daha önce bahsedilen yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve semptomları arasındaki ilişkiler de incelendi. İlaçlar ile ilişkisi, özellikle de ACE inhibitörü antihipertansif kullanan hastaların serum ACE düzeyleri ve klinik ağırlıkları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma kapsamında kullanılan analizlerde SPSS 20 paket programından faydalanıldı. Araştırmada kullanılan istatistikler için seçilen $\alpha = 0.05$ 'tir. Seçilen $\alpha = 0.05$ dolayısıyla $p < 0.05$ olması durumunda sıfır hipotezleri reddedildi. Çalışmada sürekli değişkenler için birden fazla grup var ise ANOVA ile iki ilişkisiz grup olması durumunda T-Test ile incelendi. Korelasyonlar Spearman Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı ile hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkiler Ki-Kare ile incelendi. Betimsel istatistikler için sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma, minimum ve maksimum değerleri, süreksiz değişkenler için sayı ve yüzde rapor edildi.

4. BULGULAR

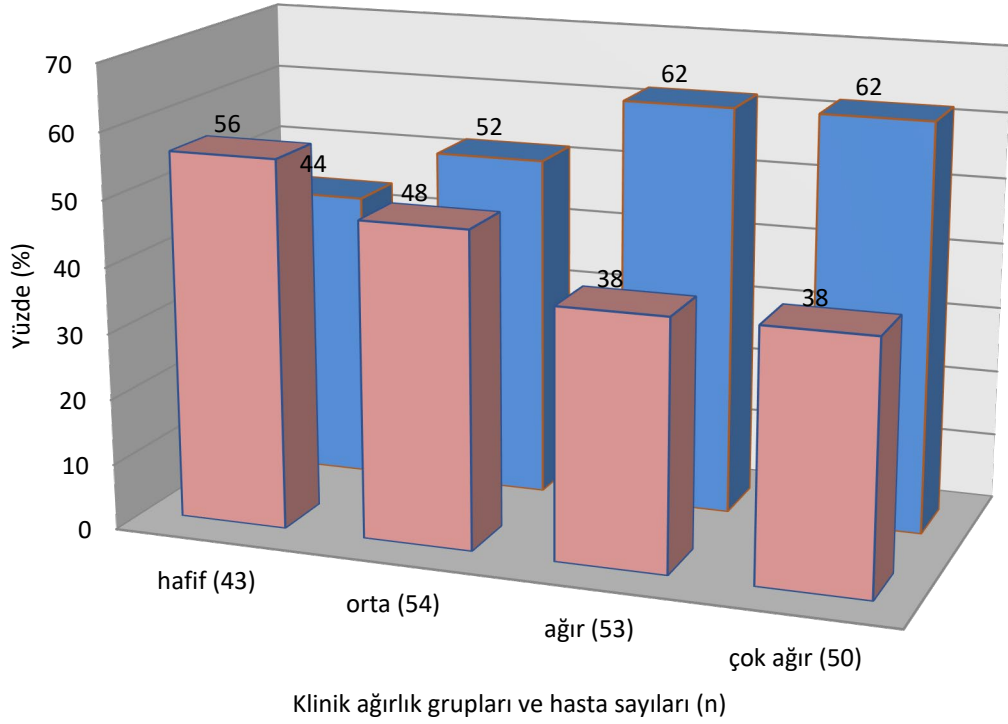
Çalışmaya toplam 200 hasta dahil edildi. Bunların 43 ü hafif, 54 ü orta, 53 ü ağır ve 50 si çok ağır hasta grubundaydı. Tüm hastaların %44'ü (n=88) kadın, %56'sı (n=112) erkekti. Tablo 4.1' de gruplara göre sayı ve yüzdeleri gösterilmiştir. Tüm hastaların ortalama yaşı $62.04 \pm 17,6$ olarak hesaplandı. Hafif hasta grubunun yaş ortalaması 50.44, Orta hasta grubunun 57.13, Ağır hasta grubunun 64.34 ve Çok Ağır hasta grubunun ise 74,88 olarak hesaplandı.

Dört grubun yaş değerleri ortalamalarının istatistiksel olarak farklı olup olmadığı ANOVA ile incelenmiştir. Yapılan ANOVA sonucuna göre en az iki evreye göre yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir [$F = 22.153$, $p < 0.05$]. Yapılan Tukey çoklu karşılaştırma testi sonucunda, anlamlı farkın bütün gruplar arasında olduğu gözlenmiştir. Hafif hasta grubundan Çok ağır hasta grubuna doğru gittikçe erkek hastaların oranı artmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.1. Dört klinik ağırlıkta hastaların demografik verileri ve ACE ortalamaları

	Hafif (n=43)	Orta (n=54)	Ağır (n=53)	Çok Ağır (n=50)	p
Yaş Ortalaması (ort$\pm$SD)	50.44 $\pm$ 21.51	57.13 $\pm$ 14.81	64.34 $\pm$ 13.02	74.88 $\pm$ 11.18	<0,05
Cinsiyet n (%)					<0,05
Kadın	24 (56)	26 (48)	20 (38)	19 (38)	
Erkek	19 (44)	28 (52)	33 (62)	31 (62)	
Komorbidite n (%)					<0,05
Kalp hastalığı	15 (34,8)	29 (53,7)	43 (81,1)	48 (96)	
Solunum hastalığı	3 (6,97)	4 (7,4)	11 (20,7)	5 (10)	
Nörolojik hastalık	5 (11,6)	3 (5,5)	7 (13,2)	10 (20)	
Endokrin hastalık	7 (16,2)	21 (38,8)	27 (50,9)	16 (32)	
Renal hastalık	2 (4,6)	1 (1,8)	4 (7,5)	2 (4)	
Malign hastalık	0 (0)	3 (5,5)	8 (15,1)	1 (2)	
Diğer	8 (18,6)	15 (27,7)	16 (30,2)	19 (38)	
ACE düzeyi (IU/L) Mean $\pm$ SD	25.31 $\pm$ 14.31	30.35 $\pm$ 16.73	23.54 $\pm$ 13.60	22.24 $\pm$ 15.56	

Şekil 4.1’de, Cinsiyet dağılımının COVID Grupları ile ilişkisi Ki-Kare testi kullanılarak incelenmiştir ve sonucu istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,000^*$). Erkekler daha yüksek oranda ağır veya çok ağır grupta yer almıştır.



Şekil 4.1. Klinik ağırlığa göre cinsiyet dağılımı (%)

Tablo 4.2’de araştırmaya katılan 200 katılımcının araştırma kapsamında kayıt edilen 17 semptomunun 4 hastalık grubuna göre dağılımı yer almaktadır. Buna göre sırasıyla en çok bulunan semptomların başında sırasıyla halsizlik, nefes darlığı, öksürük ve ateş gelmektedir. Hiçbir hastada burun akıntısı, hemoptizi şikâyeti görülmemiştir. Diğerlerinin içerisinde ise ağırlıkla genel durum bozukluğu ve koku-tat kaybı şikayetleri mevcut idi.

Tablo 4.2. Hastalık semptomları ve klinik şiddete göre dağılımları

	KLİNİK ŞİDDET				
	Hafif (43)	Orta (54)	Ağır (53)	Çok Ağır (50)	Toplam
SEMPATOM	n	n	n	n	n (%)
Halsizlik	17	26	22	24	89 (44,5)
Nefes Darlığı	5	16	36	30	87 (43,5)
Öksürtük	15	28	29	12	84 (42)
Ateş	7	21	18	13	59 (29,5)
Kas Ağrısı	7	11	5	0	23 (11,5)
Boğaz Ağrısı	3	8	3	2	16 (8)
Eklem Ağrısı	3	4	4	1	12 (6)
Bulantı	1	5	3	2	11 (5,5)
Baş Ağrısı	3	5	2	0	10 (5)
Göğüs Ağrısı	2	3	3	2	10 (5)
Kusma	0	2	2	2	6 (3)
Balgam	0	1	3	1	5 (2,5)
İshal	0	0	3	1	4 (2)
Koku-tat kaybı	2	2	0	0	4 (2)
Üşüme – Titreme	2	0	0	0	2 (1)
Hemoptizi	0	0	0	0	0
Burun Akıntısı	0	0	0	0	0
Diğer	4	1	5	5	15 (7,5)

Tablo 4.3’de Araştırmaya katılan 200 katılımcının araştırma kapsamında kayıt edilen kronik hastalıklarının 4 Klinik Şiddete göre sınıflandırılmasına yer verilmiştir. Buna göre sırasıyla Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalığı, Hipotiroidi, KOAH, SVO hastalarının daha yüksek oranlarda Ağır ve Çok Ağır grupta

yer aldığı gözlenmiştir. Diğer hastalıklar içerisinde BPH (n:16), böbrek yetmezliği (n:7), alzheimer (n:6) en çok bulunurken, atrial fibrilasyon (AF), Parkinson, kalp yetmezliği, epilepsi gibi hastalıklar da yer almıştır.

Tablo 4.3. Ek hastalıkların, klinik şiddetlere göre bulunma sıklığı

	KLİNİK ŞİDDET				
	Hafif (43)	Orta (54)	Ağır (53)	Çok Ağır (50)	Toplam (200)
KRONİK HASTALIK	n	n	n	n	n (%)
Hipertansiyon	13	20	31	33	97 (48,5)
Diabetes Mellitus	4	15	21	14	54 (27)
Koroner Arter Hastalığı	2	9	12	15	38 (19)
Hipotiroidi	3	6	5	2	16 (8)
KOAH	2	1	7	5	15 (7,5)
Serebrovasküler Olay	1	2	2	7	12 (6)
Kanser	0	3	7	1	11 (5,5)
Astım	1	3	4	0	8 (4)
Romatizmal Hastalık	0	0	1	2	3 (1,5)
Hipertiroidi	0	0	1	0	1 (0,5)
Tüberküloz	0	0	0	0	0
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	0	0	0	0	0
Diğer Hastalıklar	8	15	16	19	58 (29)

Tablo 4.4’de hastaların, dört klinik ağırlığına göre kullandıkları ilaçlar görülmektedir. Hafiften çok ağır gruba gittikçe kullanımı istatistiki olarak artan ilaçlar, ACEi, Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve Beta blokerlerdir. Anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) kullanan hastaların sayısı gruplara yakın oranda dağılmıştır. Diğer ilaçlar için, yeterli sayı olmadığından istatistik hesaplanamamıştır.

Tablo 4.4. Kullanılan ilaçların dört klinik ağırlığa göre dağılımı ve p değerleri

	Hafif (n=43)	Orta (n=54)	Ağır (n=53)	Çok Ağır (n=50)	Toplam	p
ACEi	5	4	10	11	30	<0,05
KKB	5	11	12	18	46	<0,05
Beta bloker	5	5	10	15	35	<0,05
ARB	6	7	9	6	28	>0,05
Alfa bloker	1	1	0	4	6	NA
İbuprofen	1	3	2	2	8	NA
Parasetamol	0	2	0	0	2	NA
Anti-TNF	1	3	4	1	9	NA
Steroid	1	0	2	0	3	NA
Antidepresan	1	2	2	2	7	NA
İnh. Beta Bloker	0	1	1	4	6	NA
İnh. Antikolinerjik	0	1	0	2	3	NA
İnh. Steroid	0	2	1	2	5	NA
Diğer	3	10	11	8	32	

Tüm hastalar 2 grupta incelendiğinde (Hafif-Orta ve Ağır-Çok Ağır), erkekler, kadınlara göre anlamlı olarak Ağır-Çok ağır grupta yer almışlardır. En az 1 kronik hastalığının olanlar yine anlamlı olarak Ağır-Çok ağır grupta yer almışlardır. ACEi kullanan hastalar beklenenden daha yüksek oranda ikinci grupta yer almıştır. 65 yaş üstü hastalar beklenenden daha yüksek oranda Ağır veya Çok Ağır grupta yer almıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hafif-orta ve ağır-çok ağır demografik verilerin dağılımı

	Hafif-Orta	Ağır-Çok Ağır	Toplam	p
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	
Kadın	50 (56,8)	38 (43,2)	88 (100)	<0,05
Erkek	47 (42)	65 (58)	112 (100)	
Kronik Hastalık				
Var	59 (40,1)	88 (59,9)	147 (100)	.000*
Toplam Kronik Hastalık Sayısı				
0	38 (71,7)	15 (28,3)	53 (100)	
1	22 (52,4)	20 (47,6)	42 (100)	.000*
2	27 (46,6)	31 (53,4)	58 (100)	.000*
3	8 (23,5)	26 (76,5)	34 (100)	.000*
4/5	2 (15,4)	11 (84,6)	13 (100)	.000*
ACEi				
Kullanmıyor	88 (51,8)	82 (48,2)	170 (100)	
Kullanıyor	9 (30)	21 (70)	30 (100)	.028*
Yaş (Gruplandırılmış)				
18-65 yaş	70 (63,6)	40 (36,4)	110 (100)	.000*
65 yaş üstü	27 (30)	63 (70)	90 (100)	.000*

Dört hastalık grubu olarak incelenen hastaların ACE düzeyleri (tablo 4.6), ayrıca hafif-orta ve ağır-çok ağır olmak üzere iki grup olarak da incelenmiştir. Ağır-çok ağır grubun ACE ortalaması hafif-orta gruptan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. 4 hastalık grubunun ACE ortalaması

	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
ACE düzeyi (IU/L) mean $\pm$ SD	25.31 $\pm$ 14.31	30.35 $\pm$ 16.73	23.54 $\pm$ 13.60	22.24 $\pm$ 15.56

Tablo 4.7. Tüm Hastalarda Hafif-Orta ve Ağır-Çok Ağır hasta grupları arası
Ortalama ACE farkı

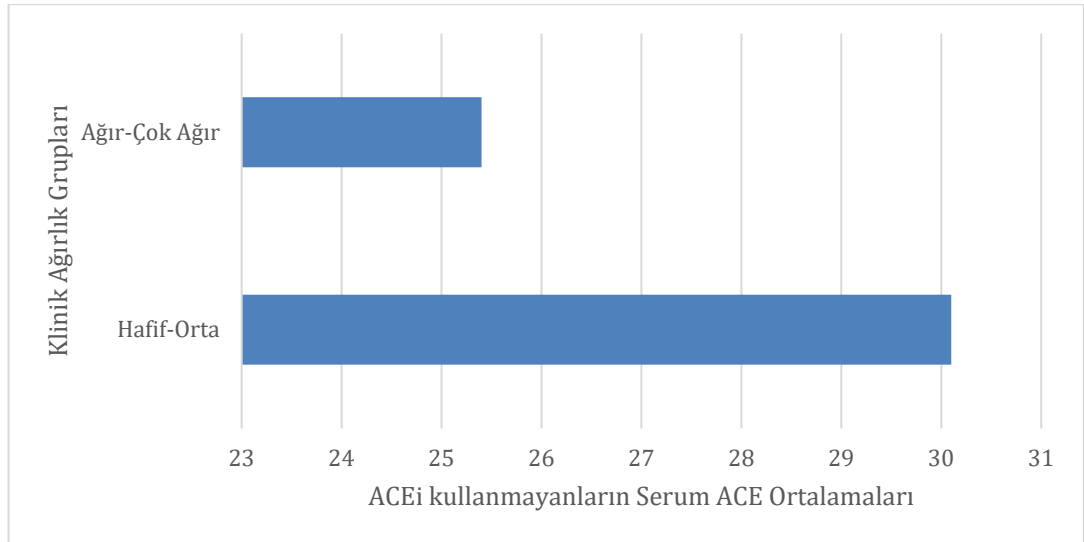
	Hafif+Orta	Ağır+Çok Ağır	p
n (%)	97 (48,5)	103 (51,5)	
ACE düzeyi (IU/L) mean $\pm$ SD	28,12 $\pm$ 15,83	22,91 $\pm$ 14,53	0,016

Şekil 4.2’de, tüm hastaların serum ACE düzeyleri, klinik ağırlıklarına göre farklı renklerde tek bir grafikte işaretlenmiş ve serum ACE düzeyleri arasındaki farklılık en çok Orta ve Çok ağır hasta grubu arasında oluşmuştur.



Şekil 4.2. Tüm hastaların, klinik şiddetine göre serum ACE düzeyleri

Tüm hastalardan ACEi veya ACEi+tiazid kullanan 30 kişi çıkarıldıktan sonra geriye kalan 170 kişinin oluşturduğu (1=hafif-orta ve 2=ağır-çok ağır) gruplarının ortalama ACE değerleri birbirinden istatistiksel olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir. 1. grubun ACE ortalaması $30,1 \pm 15,02$ IU/L ve 2. grubun ACE ortalaması $25,41 \pm 13,6$ IU/L olarak hesaplanmıştır. ACEi kullanan hastalar dışlanmasına rağmen ağır veya çok ağır grupta bulunan hastaların ACE değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.035$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. ACEi kullananlar çıkarıldıktan sonraki 170 hastanın klinik ağırlığına göre serum ACE ortalamaları

Tablo 4.8’de Ağır-Çok ağır grupta anlamlı şekilde yüksek kullanıldığı gösterilen 3 antihipertansif ilaç ve ARB ACE düzeyleri açısından değerlendirildi. ACEi kullanan 30 katılımcının ortalama ACE değeri ACEi kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,000^*$). KKB, BB ve ARB ilaç kullanan kişilerin, bu ilaçları kullanmayan kişilere göre ortalama ACE düzeyleri karşılaştırılmış ve aralarında fark görülememiştir. Bu ilaçları kullanmak, serum ACE değerlerini değiştirmemektedir.

Tablo 4.8. ACEi, KKB, BB, ARB kullanan ve kullanmayan hastalar arası Ortalama ACE farkı

	n (%)	ACE düzeyi (IU/L) mean $\pm$ SD	P
ACEi kullanan	30 (15)	11.80 $\pm$ 12,93	0.000*
kullanmayan	170 (85)	27.84 $\pm$ 14,5	
KKB kullanan	46 (23)	23.17 $\pm$ 13,31	0,256
kullanmayan	154 (77)	26.11 $\pm$ 15,89	
BB kullanan	35 (17,5)	25.85 $\pm$ 18,36	0,863
kullanmayan	165 (82,5)	25.35 $\pm$ 14,71	
ARB kullanan	28 (14)	27.35 $\pm$ 13.55	0,477
kullanmayan	172 (86)	25.12 $\pm$ 15.64	



5. TARTIŞMA

Günümüzde COVID-19 için faydası gösterilmiş kesin bir tedavi henüz yoktur. Hasta olmayan bireylerin aşılınması suretiyle, enfeksiyon zincirinin kırılması planlanmaktadır. Buna rağmen aşılardan değişik oranlarda koruyuculuk oranları ve Faz 4 çalışmalarının da henüz tamamlanmaması nedeniyle sadece riskli gruplar aşılanmakta, bunun dışında kalan kişilerin birbiriyle olan teması ile hastalık kısıtlamalara rağmen belli bir ölçüde devam etmekte ve böylece hastanelere yatış devam etmektedir.

COVID-19 için, hastalık şiddeti ve klinik sonuçların öngörülmesi, sağlık kaynaklarını yönetmek ve yeterli tedavi seçenekleri sağlamak için ön koşullardır. Bu, ayaktan takip, hastaneye veya yoğun bakıma yatış değerlendirilmesi ile ilgili kararları içerir. Gereksiz hastane yatış oranlarını azaltmak için, Sağlık Bakanlığı ve NIH gibi kuruluşlar hastalık şiddetine ve hekimin kararına göre evde veya hastanede yatış ile ilgili yönlendirmelerde bulunmaktadır. Ancak bu kararın verilmesinde şüphesiz hastalığın ilerleyişini öngörme amacıyla ilave belirteçlere ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada serum ACE düzeyinin, COVID-19 olgularında hastalık şiddetine göre hafiften, çok ağıra doğru azaldığı gösterilmiştir. Hastalar, özellikle de hafif-orta ve ağır-çok ağır olarak ikiye ayrıldıklarında iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar serum ACE düzeylerinin COVID-19 hastalarının klinik ağırlığının değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ACE değerleri düşük kişilerde hastalığın daha ağır geçebileceği, ACE değerleri yüksek kişilerde hastalığın daha hafif geçebileceği de varsayılabilir.

Şiddetli COVID-19 hastalığı için, başlıca risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve diğer eşlik eden kronik hastalıklar yer alır (165, 166, 167). 45 ülkenin verilerini ele alan bir modelleme çalışmasında (168), Covid-19 nedeniyle ölen hastaların, infekte olan hastalara oranı (IFR) 30-65 yaş arasında düzenli bir artış göstermiştir. 12 Şubat – 16 Mart 2020 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki toplam 49 eyaletten CDC' ye gönderilen, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan 2449 hastanın verileri incelenmiştir (169). Bunun sonucunda 20-75 arasında her 10 yıllık periyotta hastaların YBÜ'ne kabul oranı artmış ancak 75'ten sonraki yaş grubunda bu korelasyon

izlenmemiştir ancak 20 ile 85 yaş ve üzeri tüm hastalarda, her 10 yıllık periyottaki ölüm oranları düzenli olarak artmıştır. Çin’de yapılan bir kohort çalışmasında, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan 221 hastanın demografik ve laboratuvar verileri incelenmiştir (170). Bu çalışmada yatan hastalar, hastalık şiddetine göre yaygın, ciddi ve kritik hastalar olarak 3 grupta incelenmiştir. Yaygın hasta grubundakilerin yaş ortalaması 60 altında iken, ciddi ve kritik hasta gruplarının yaş ortalaması diğer gruba göre anlamlı bir şekilde 60’ın üzerinde izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalara benzer olarak hafif hasta grubunda yaş ortalaması 50,44, orta hasta grubunda 57,13, ağır hasta grubunda 64,34 ve çok ağır hasta grubunda 74,88 olup tüm gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarımız 65 yaş üstü ve altı olarak incelendiğinde 65 yaş üstü hastalar anlamlı olarak daha fazla ağır-çok ağır hasta grubunda yer almışlardır.

Cinsiyet ile ilgili yapılan meta analizler, genel olarak şu üç sonucu göstermektedir (171,172). 1) Erkekler, kadınlara göre nispeten COVID-19’a yakalanmaya daha meyillidir. 2) Erkek hastalarda, hastalığın şiddeti kadınlara göre daha yüksektir. 3) COVID-19 nedeniyle ölüm oranları genellikle kadınların 2 katı civarındadır. Pio Conti ve ark. yayınladıkları makalede bunu şöyle açıklamaktadırlar. Bağışıklık sistemi ile ilgili genlerin X kromozomu üzerinde bulunduğu ve iki X geni taşıdıkları için kadınların özellikle CD4 T lenfositleri daha etkin eksprese ettiklerini ve bunun sonucunda virüs ile daha aktif ve erkeklere göre daha az sitokin salgılayarak hastalıkla mücadele edebildiği düşünülmektedir. Ayrıca virüsle mücadelede IFN üretimi önemlidir ve IFN tetikleyicisi olarak Toll Like Reseptör 7’nin (TLR7) kadınlarda daha fazla olması, kanda daha yüksek ve uzun süreli antikor oluşturmalarını sağlar (173). Çalışmamızda da benzer şekilde tüm hastaların 88’i (%44’ü) kadın, 112’si (56’sı) erkekti. Tüm hastalar hem dört ayrı hem de 2 birleştirilmiş klinik ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde, anlamlı olarak erkekler ağır ve çok ağır hasta gruplarında yer almıştır. Çalışmamızda ölüm ile ilgili sonlanım noktası belirlenmediğinden ölüm oranları hakkında verimiz bulunmamaktadır.

Bir incelemede, PCR ile pozitifliği gösterilen enfekte kişilerin en az dörtte üçünün asemptomatik seyrettiği ve bu şekilde devam ettiği gösterilmiştir (174). Ancak daha az hasta sayısı ile yapılan değişik çalışmalarda (175,176) PCR testi ile pozitifliği saptanan asemptomatik hasta oranı daha düşük bulunmuştur. Bunun dışında başlangıç

semptomu hastalığın aşamasına, geliştirdiği komplikasyonlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Hafif hastalarda solunumsal veya solunum dışı semptomlarla başlangıç görülebilirken, nefes darlığının olması genellikle hastalığın daha ciddi seyrettiğini düşündürmektedir. ABD de 22 Ocak – 30 Mayıs 2020 arasında 50 eyaletten CDC'ye bildirilen COVID-19 lu 373.883 semptomatik hastanın, tanı anındaki semptomlarına bakılmış ve %69,7 sinde ateş, öksürük veya nefes darlığı olduğu görülmüştür. Semptomlar tek başına değerlendirildiğinde sırasıyla %50,3 nde öksürük, %43,1 nde ateş, %36 sında myalji, %29 unda nefes darlığı olduğu görülmüştür. Koku ve tat kaybı bulguları %8 civarında izlenmiştir (177). Bir meta analizde 1 Ocak – 16 Mart 2020 tarihleri arasında, Çin ağırlıklı olmak üzere 55 çalışma incelenmiş ve bunların sonucuna göre semptomatik COVID-19 hastalarının sırasıyla %78,4 nde ateş, %58,3 nde öksürük, %34 nde yorgunluk, %20,6 sında nefes darlığı izlenmiştir (178). Bu sonuçlardan farklı olarak, bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda %44,5 halsizlik, %43,5 nefes darlığı, %42 öksürük, %29,5 ateş, %11,5 myalji izlenmiştir.

Eşlik eden komorbiditeler ile ilgili ABD New York Eyaleti içerisinde, toplam 12 hastanede yatan COVID-19 lu 5700 hastanın verileri incelenmiş ve en sık eşlik eden komorbiditeler içerisinde %56,6 ile hipertansiyon, %41,7 ile obezite, %33,8 ile diyabet yer almıştır. Komorbiditelerin toplam sayısı 1'den fazla olan hastalar %88, tek komorbiditesi olan hastalar ise %6,3 olarak bulunmuştur. Ölen hastalar incelendiğinde ise diyabeti olan hastalar, olmayanlara göre daha fazla yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş veya mekanik ventilasyona bağlanmıştır. Hipertansiyonlu ölen hastalarda ise yoğun bakımda takip ve mekanik ventilasyona bağlanma oranları, hipertansiyonu olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (179). İngiltere, İskoçya ve Galler'de toplam 208 hastanede yatmakta olan 20.133 hastanın prospektif kohort çalışmasında, komorbiditelere bakıldığında sırasıyla %30,9 ile kronik kalp hastalığı, %20,7 ile DM ve %17,7 ile astım dışı kronik akciğer hastalıkları yer almaktadır (180). Benzer şekilde ülkemizde Gazi Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 16 Mart – 30 Nisan tarihleri arasında hastaneye yatan COVID-19 tanılı veya şüphesi yüksek 247 hasta incelenmiş ve bu hastalar pnömoni veya non-pnömoni olarak ikiye ayrılmışlardır. Eşlik eden komorbiditelere bakıldığında, tüm gruplarda en çok görünen hipertansiyon (%14,6) ve kardiyovasküler hastalık (%8,9) bu iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Sonrasında malignite %8,5 ve DM %7,7 oranında görülmüştür. Yine bu

çalışmada 1’den fazla komorbiditesi olan hastaların sayısı pnömoni ve non-pnömoni grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir (181). Bizim çalışmamızda, %48,5 ile HT en çok görülen hastalık oldu. Ayrıca hipertansiyon varlığı, hastalar hem 4 klinik gruba bölündüğünde hem de hafif-orta ve ağır-çok ağır olarak 2 gruba bölündüklerinde anlamlı şekilde klinik şiddet ile birlikte artmaktaydı. Bunu %27 ile DM ve %19 ile Koroner arter hastalığı (KAH) izlemekteydi. Hastalarımız 2 grupta incelendiğinde ise eşlik eden komorbidite sayısı arttıkça anlamlı şekilde hastaların ağır-çok ağır grupta yer aldıkları gözlemlendi.

Beyerstedt ve ark. ile Rieder M. ve ark. yaptıkları çalışmalarda (182,183), COVID-19 lu hastalarda hem soluble ACE2 hem de doku ACE2 seviyelerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu veya en azından anlamlı farklılık göstermediği gösterilmiştir. ACEi/ARB ilaçların kullanımının yükselen ACE2 seviyeleri aracılığıyla Ang (1-7) - Mas artışı olacağı, dolayısıyla akciğerlerde antiinflamatuvar, antifibrotik etkileri ile enfekte kişilerde koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Böylece her iki antihipertansif ilacın da kullanılmaya devam edilmesini savunan görüşler ortaya çıkmıştır (184). Yapılan bir çalışmada, sadece ACEi ilaçlarla insan dokusu ACE2 seviyelerinin artışı gösterilmiştir (185). Sars-CoV-2 virüsünün ACE2 enzimine tutunarak akciğer dokularına girdiği ile ilgili çalışmanın ardından (186), ACEi ilaçların, Sars-Cov-2 virüsü için daha fazla tutunma yüzeyi oluşturup hastalığın progresyonunu arttırabileceği düşünülmüştür. Sars-CoV-2’nin ACE2 enzimine bağlanıp ACE2’yi azalttığı için, RAAS’ın klasik yola kaymasına sebep olduğu, bunun da akciğerler ve sistemik hasarların etkisini açıklayabileceği bildirilmiştir (187). ACE2’nin artmış olması, Sars-Cov-2’nin S1 proteini ile daha fazla tutunma yüzeyi oluşturarak virüsün dokulara geçişini arttırabilir. Bu da virüs yükünü arttırıp hastalığın daha ağır geçmesine neden olabilir. Çalışmamızın bulguları da bu yöndedir.

Brezilya’da Rio de Janeiro’daki D’Or Araştırma ve Eğitim Enstitüsü’nde yapılan klinik bir çalışmada ise ACEi ve ARB ilaçları kullanan 659 COVID-19 tanılı hastanın 334’ünde yatışları esnasında bu ilaçları kesilmiş ve tüm hastaların yatış süreleri ve gelişebilecek yan etkileri gözlemlenmiştir. Hem yatış süreleri hem de mortalite oranları arasında istatistiki bir fark bulunamamıştır (188). Benzer şekilde pandeminin başlangıç yeri kabul edilen Çin’in Wuhan şehrinde yapılan retrospektif bir çalışmada, 126 hastadan ACEi/ARB kullanan ve kullanmayan gruplar arasında

karşılaştırılma yapılmış, fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (189). Çin Shenzhen de yapılan bir çalışmada ise COVID-19 tanılı hipertansiyon hastaları, ACEi/ARB kullanan, ACEi/ARB kullanmayan olarak ikiye bölünmüştür. İki grup arasında ACEi / ARB kullanan kişilerin, kullanmayanlara göre hastalığı hafif ve orta derecede geçirme oranları daha yüksek bulunmuştur. Tepe viral yük ve IL-6 seviyeleri anlamlı düşük olmasına karşın CRP, beyaz küre sayıları, trombosit ve LDH gibi laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (190). Bir meta analiz ise HT tanılı COVID-19 hastalarında ACEi/ARB kullanan kişilerde kullanmayanlara göre D-dimer seviyelerinin ve hastalığı ateşli geçirme oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak diğer laboratuvar parametrelerinde (CRP, kalsitonin, beyaz kan hücreleri, üre, PT, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, ALT, AST, LDH gibi) anlamlı farklılık olmadığı hatta kullanan grupta kreatinin değerlerinde yükseklik olabileceği bildirilmiştir (191). Başka bir meta analiz, ACEi/ARB ilaçlarının COVID-19'a yakalanma oranını veya hastalık şiddetini arttırdığına dair kanıt olmadığını ancak hastalık başladıktan sonra hipertansiyon kontrolünde bu ilaçların eklenip eklenmeyeceğine dair yeterli veri olmadığını ortaya koymaktadır (192). Tüm bu çalışmalarda ACEi ve ARB bir grupta ele alınarak ortak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ayrı ayrı değerlendirilmiş ve ARB kullanımı ile ilgili klinik ağırlık ve ACE düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken, ACEi kullanan hastalarda hem ciddi ACE düşüklüğü gösterilmiş hemde ACE düzey düşüklüğü ile hastalık ağırlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

İtalya'nın Lombardiya bölgesinde, popülasyona dayalı yürütülen vaka-kontrol çalışmasında 21 Şubat – 11 Mart tarihleri arasında COVID-19 lu 6.272 hasta, 30.759 kontrol grubu ile eşleştirilmiştir. Çalışmada vaka hastaları içerisinde ACEi / ARB ilaç kullanım oranı, kontrol hastalarına göre daha yüksekti. Bunun yanında diğer antihipertansif ilaç türü olan KKB, BB ve diüretiklerin kullanım oranı da yine kontrol grubuna göre yüksekti ancak yapılan çok değişkenli analizler ile ACEi / ARB ilaç kullanımı ile COVID-19 riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. Mineralokortikoidler ve diüretiklerin COVID-19 için artmış risk olduğu gösterilmiştir ancak kontrol altında olmayan kalp yetmezliği nedeniyle bu şekilde görünebileceği ve daha ileri çalışmalar gerektiğine vurgu yapılmıştır (193). Daha önce bahsedilen ABD' deki 5700 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada, kullandığı ilaçların kendisinden sorgulandığı, COVID-19 lu ve hipertansiyon tedavisi gören 456 hasta, ACEi veya

ARB almayan, ACEi alan ve ARB alan olarak 3 gruba ayrılmış ve bunlar arasındaki mortalite oranları sırasıyla %26,7, %32,7 ve %30,6 olarak hesaplanmıştır. Bu sonucun, bu ilaçlarla ilgili olan çelişkili sonuçları desteklediğini ancak hastalarla ilgili ek bilgilere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (179). Çalışmamızda ise ACEi ilaçların kullanımı ile hafif, orta, ağır ve çok ağır gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuş, hastalar hafif-orta ve ağır-çok ağır olarak ayrıldığında ağır-çok ağır grupta istatistiksel olarak daha fazla ACEi kullanımı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Sadece ACEi değil, diğer antihipertansif ilaçlardan KKB ve BB'nin de klinik ağırlık arttıkça kullanım sıklıklarının anlamlı derecede arttığı görüldü. Ancak ARB kullanımı için bu geçerli değildi. Hastalar arasında çok az sayıda kullanıldığı için diüretik tedaviler için istatistik uygulanamamıştır. Salgın başında, hastalığın şiddetini ACE2 reseptör sayısını artırarak alevlendirebileceği düşünülen ibuprofen kullanımının (194) ise gruplar arasında bir farklılık göstermediği belirlendi.

Çalışmamıza benzer bir çalışma, Çin'de 136 hasta üzerinde yapılmıştır. Retrospektif olan bu çalışmada, tüm hastaların yaş ortalaması $50.17 \pm 15,73$ bulunmuştur (195). Her iki çalışmada da hasta grubu 2 ye ayrıldığında (ciddi olmayan ve ciddi hastalar ile hafif-orta ve ağır-çok ağır) yaş ortalamaları, ciddi hasta gruplarında daha yüksek izlenmiştir. Çinlilerin yaptığı çalışmada, hastaların başlangıçtaki serum ACE düzeyi ile tedavi sonrası alınan kontrol kan düzeylerine bakılmış ve tedavi ile serum ACE düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. 136 hastanın 120 si ciddi olmayan, 16'sı ise ciddi hasta olarak belirlenmiş ve 136 hastanın dışında 60 kişilik kontrol grubu ile serum ACE düzeylerini karşılaştırmışlar. Kontrol grubunun ortalama serum ACE düzeyi 75, ciddi olmayan hasta grubunun 63.5 ve ciddi olan hasta grubunun ise serum ACE ortalaması 49 olarak hesaplanmış ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonrası bu üç grup arasında bakılan kontrol serum ACE düzeyleri arasında ise anlamlı farkın olmadığı görülmüştür. Yakın zamanda Avanoğlu Güler ve ark. prospektif 55 hasta ile yaptığı çalışmada 18 kontrol grubu eklenmiş bunlar arasındaki serum ACE ilişkisi incelenmiştir. Çalışmalarında PCR testi pozitif olan 55 hastanın 20 si asemptomatik, 24 ü hafif 11'i ise şiddetli hasta grubundaydı. Serum ACE düzeyleri hem hasta grupları arasında hemde kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve istatistiki olarak fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada serum ACE düzeyi ile inflamatuvar parametrelerden CRP, lenfopeni ve IL-6 arasında ise hastalığın şiddeti arasında korelasyon izlenmiştir (196). Bizim çalışmamızda, hastalar

hafif-orta ve ağır-çok ağır olarak iki gruba bölündüklerinde, iki grubun serum ACE düzeyi ortalamaları sırasıyla $28.12 \pm 15,83$ ve $22.91 \pm 14,53$ olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,016$). Toplam hasta sayımızın tüm bu çalışmalardan daha fazla olması, klinik ağırlığına göre sınıflandırıldığında hasta sayılarının birbirine daha yakın olması çalışmamızın sonuçlarını daha güçlü kılmaktadır.

Çalışmamızın farklı yönü, antihipertansif ilaçlarla, özellikle de ACEi ilaçların ACE2 düzeyini arttırabileceği ve böylece hastalığın progresyonuna katkıda bulunabileceği hipotezi üzerine kurulmuştur. Bahsedilen çalışmalarda antihipertansiflerle olan ilişkiye bakılmamış ancak laboratuvar parametrelerle (fibrinojen düzeyi, nötrofil, lenfosit sayısı, CRP düzeyi) olan korelasyona bakılmış ve serum ACE ile olan anlamlı farklılıklar izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 200 hasta ACEi kullananlar (30 kişi [%15]) ve kullanmayanlar (170 kişi [%85]) olarak ikiye ayrılmış ve bu grupların ortalama serum ACE düzeyleri sırasıyla $11.80 \pm 12,93$ ve $27.84 \pm 14,5$ olarak hesaplanmış ve aralarında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p=0,000^*$). Yine hastalar KKB, BB ve ARB kullananlar ve kullanmayanlar olarak ikiye ayrıldıklarında ise serum ACE düzeyi ortalamaları arasında bu sefer anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür yani antihipertansif ilaçlar içerisinde sadece ACEi ilaç kullanımı serum ACE düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olmuştur.

Çalışmamızdaki en önemli farklardan biri ise şudur. Tüm hastalar, hafif-orta ve ağır-çok ağır olarak ikiye bölündüklerinde, ağır-Çok ağır hasta grubundaki serum ACE düzeyi ortalaması diğer gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak farklı olarak, ACEi ilaç kullanımının serum ACE düzeyine olan etkisini kaldırmak için, ACEi kullanan 30 kişi çıkarıldığında kalan 170 kişi, hafif-orta ve ağır-çok ağır olarak yine iki gruba ayrılmıştır ve bu iki grup arasında ortalama serum ACE düzeyi arası farklılıklara bakılmış ve yine istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. ACE'nin, daha önce bahsedilen ağır-çok ağır grupta anlamlı olarak daha düşük olması ACE - Ang-II - AT1R ve ACE2 - Ang-(1-7) - Mas aksında, ilaç kullanımından bağımsız olarak yolağın Ang-(1-7) aksına kaydığını göstermektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre, ACEi kullanımı olmasa da, ACE - Ang II - AT1R aksının, hastalığın kendisiyle baskılanabileceği ve bunun göstergesi olarak azalan serum ACE düzeyinin, hastalığın şiddeti ile orantılı olarak bağımsız bir şekilde takipte kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda ACE düşüklüğü ile hastalık ağırlığı arasında önemli korelasyon bulunmuştur. ACEi ilaç kullananlarda daha önceki birçok çalışmada gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da ACE düzeyleri anlamlı olarak kullanmayanlara göre düşük bulunmuştur. ACEi kullanılarak ACE düşüklüğünün artırılması hastalık ağırlığının da artması yönünde bir etkiye yol açabilir. Bu konuda farklı birçok çalışma varsa da ACE ve hastalık ağırlığı arasındaki korelasyon çalışmamızda belirgin olarak gösterilmiş, ARB ile bu ilişki gösterilememiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ACEi ve ARB kullanımının birlikte bir grup olarak ele alınması da farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olmuştur. Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar bu konuya açıklık getirecektir.

6. SONUÇ VE YORUM

- Sars-CoV-2 hastalarının kliniği ağırlaştıkça eşlik eden komorbiditeler içerisinde hipertansiyon başı çekmektedir.
- Hastaların kliniği ağırlaştıkça, ACEi, KKB ve BB kullanım oranının arttığı görülmüştür.
- Sars-CoV-2 hastalarının klinik ağırlığı arttıkça hafif-orta ve ağır çok hasta grupları arasında ortalama serum ACE düzeyi anlamlı olarak azalmaktadır.
- ACEi kullanan hastaların ortalama ACE düzeyleri düşmektedir. ARB için böyle bir durum görülememiştir.
- Hastalığın ağırlığı arttıkça ACEi kullanımından bağımsız olarak ortalama ACE düzeyleri de hafif-orta ve ağır çok ağır grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak hastalığın şiddetini göstermede serum ACE düzeyleri belirteç olarak kullanılabilir. Bununla birlikte klinik şiddet arttıkça artan ACEi kullanımı ve ACE düşüşü bu ilaçların hastalığın progresyonunu kötü etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bunun için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Biosci Trends.*, 2016, 10(1):7-13.
2. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect.*, 2020, 81(1):1-9.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
4. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*, 2020, 22:1-10.
5. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis.*, 2017, 30(2):221-225.
6. Lopez-Sublet M, Caratti di Lanzacco L, Danser AHJ, Lambert M, Elourimi G, Persu A. Focus on increased serum angiotensin-converting enzyme level: From granulomatous diseases to genetic mutations. *Clin Biochem.*, 2018, 59:1-8.
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.*, 2020, 13;7(1):11.
8. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, Beuschlein F, Boehm BO. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res.*, 2020, 52(5):257-263.
9. Riegger AJ. ACE inhibitors in congestive heart failure. *Cardiology*, 1989, 76(2):42-49.
10. Lieberman J, Sastre A. An angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor in human serum. Increased sensitivity of the serum ACE assay for detecting active sarcoidosis. *Chest*, 1986, 90(6):869-875.

11. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2020, 318(5):H1084-H1090.
12. Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi – 22. İstanbul, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2019: 15:96
13. Cunha BA. “The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance.” *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2006, 12(3): 12-24.
14. Clinical management of COVID-19, interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
15. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, De Ridder D, Petrovic D, Schrempft S, Marcus K, Yerly S, Arm Vernez I, Keiser O, Hurst S, Posfay-Barbe KM, Trono D, Pittet D, Gétaz L, Chappuis F, Eckerle I, Vuilleumier N, Meyer B, Flahault A, Kaiser L, Guessous I. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*, 2020, 396(10247):313-319.
16. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, Fry AM, Cannon DL, Chiang CF, Gibbons A, Krapivunaya I, Morales-Betoulle M, Roguski K, Rasheed MAU, Freeman B, Lester S, Mills L, Carroll DS, Owen SM, Johnson JA, Semenova V, Blackmore C, Blog D, Chai SJ, Dunn A, Hand J, Jain S, Lindquist S, Lynfield R, Pritchard S, Sokol T, Sosa L, Turabelidze G, Watkins SM, Wiesman J, Williams RW, Yendell S, Schiffer J, Thornburg NJ. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.*, 2020, 180(12). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>
17. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi - Covid-19 Pandemisinden Öğrendiklerimiz, Gelecek Öngörüler ve Yarının Planlanması, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. 2020: 2:24-25.
18. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.*, 2019, 73:529-557.

19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020 Mar, 579(7798):270-273.
20. Kim YI, Kim SG, Kim SM, Kim EH, Park SJ, Yu KM, Chang JH, Kim EJ, Lee S, Casel MAB, Um J, Song MS, Jeong HW, Lai VD, Kim Y, Chin BS, Park JS, Chung KH, Foo SS, Poo H, Mo IP, Lee OJ, Webby RJ, Jung JU, Choi YK. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe.*, 2020, 27(5):704-709
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020, 181(2):271-280
22. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.*, 2020, 11(1):1620.
23. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.*, 2020, 5(4):562-569.
24. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens.*, 2020, 9(5):331.
25. Thomas MF. Acute bronchitis in adults. UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/acute-bronchitis-in-adults>. Accessed Feb 20, 2020.
26. Ramirez JA. Community-acquired pneumonia in adults. *Prim Care*, 2003, 30(1):155-171.

27. Mittal S, Singh AP, Gold M, Leung AN, Haramati LB, Katz D. Thoracic Imaging Features of Legionnaire's Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2017, 31(1): 43–54.
28. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. Pnömoni 2016. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. 1:8-9.
29. Eshrati B, Baradaran HR, Erfanpoor S, Mohazzab A, Moradi Y. Investigating the factors affecting the survival rate in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Med J Islam Repub Iran*, 2020, 34:88.
30. Parajuli RR, Mishra B, Banstola A, Ghimire BR, Poudel S, Sharma K, Dixit SM, Sah SK, Simkhada P, van Teijlingen E. Multidisciplinary approach to COVID-19 risk communication: a framework and tool for individual and regional risk assessment. *Sci Rep.*, 2020, 10(1):21650.
31. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy. *Clin Infect Dis.*, 2020, ciaa1442.
32. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.*, 2020, 382(12):1177-1179.
33. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.*, 2020, 26(5):672-675.
34. Grijalva, CG, Rolfes MA, Zhu Y, McLean HQ, Hanson KE, Belongia EA, Halasa NB, Kim A, Reed C, Fry AM, Talbot HK. Transmission of SARS-COV-2 infections in households - Tennessee and Wisconsin, April-September 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(43).
35. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, Lynn J, Ball A, Narwal S, Russell S, Patrick D, Leibrand H. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following

Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020, 69(19):606-610.

36. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, Lynn J, Ball A, Narwal S, Russell S, Patrick D, Leibrand H. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020, 69(19):606-610.
37. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, Liu X, Wei L, Truelove SA, Zhang T, Gao W, Cheng C, Tang X, Wu X, Wu Y, Sun B, Huang S, Sun Y, Zhang J, Ma T, Lessler J, Feng T. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.*, 2020 Aug;20(8):911-919.
38. Khanh NC, Thai PQ, Quach HL, Thi NH, Dinh PC, Duong TN, Mai LTQ, Nghia ND, Tu TA, Quang N, Quang TD, Nguyen TT, Vogt F, Anh DD. Transmission of SARS-CoV 2 During Long-Haul Flight. *Emerg Infect Dis.*, 2020, 26(11):2617-2624.
39. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA.* 2020, 323(16):1610-1612.
40. Yung CF, Kam KQ, Wong MSY, Maiwald M, Tan YK, Tan BH, Thoon KC. Environment and Personal Protective Equipment Tests for SARS-CoV-2 in the Isolation Room of an Infant With Infection. *Ann Intern Med.* 2020, 173(3):240-242.
41. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, Kakimoto K, Kamiya H, Okamoto K, Suzuki M, Gu Y, Sakaguchi M, Tajima T, Takaya S, Ohmagari N, Takeda M, Matsuyama S, Shirato K, Nao N, Hasegawa H, Kageyama T, Takayama I, Saito S, Wada K, Fujita R, Saito H, Okinaka K, Griffith M, Parry AE, Barnetson B, Leonard J, Wakita T. Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. *J Infect Dis.*, 2020, 222(7):1098-1102.

42. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*, 2020, 323(16):1610-1612.
43. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020, 581(7809):465-469.
44. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.*, 2020, 104(3):246-251.
45. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol.*, 2005, 194(1-2):1-6.
46. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, Krause M, Holland B, Wood S, Bohannon J, Boydston J, Freeburger D, Hooper I, Beck K, Yeager J, Altamura LA, Biryukov J, Yolitz J, Schuit M, Wahl V, Hevey M, Dabisch P. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis.*, 2020, 222(2):214-222.
47. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect.*, 2016, 92(3):235-250.
48. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical

Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 2020 Apr 30, 382(18):1708-1720.

49. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res.*, 2020 May, 151(5):401-410.
50. Wang B, Liu Y, Wang Y, Yin W, Liu T, Liu D, Li D, Feng M, Zhang Y, Liang Z, Fu Z, Fu S, Li W, Xiong N, Wang G, Luo F. Characteristics of Pulmonary Auscultation in Patients with 2019 Novel Coronavirus in China. *Respiration*, 2020, 99(9):755-763.
51. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 2020 Aug, 296(2):E32-E40.
52. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponi A, Sued O, Martinez-García L, Rutjes AW, Low N, Bossuyt PM, Perez-Molina JA, Zamora J. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, 2020 Dec 10, 15(12):e0242958.
53. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2020 Nov 19, 71(16):2027-2034.
54. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 2020 May 12, 323(18):1843-1844.
55. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 2020 Jan, 25(3):2000045.

56. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*, 2020 Apr, 20(4):411-412.
57. Buzgan T, Güner R. COVID-19 Pandemisi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi 2021: 17:148.
58. Zeng F, Li L, Zeng J, Deng Y, Huang H, Chen B, Deng G. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? *Pol Arch Intern Med.*, 2020 May 29, 130(5):400-406.
59. Tumpey TM, García-Sastre A, Taubenberger JK, Palese P, Swayne DE, Pantin-Jackwood MJ, Schultz-Cherry S, Solórzano A, Van Rooijen N, Katz JM, Basler CF. Pathogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus: functional roles of alveolar macrophages and neutrophils in limiting virus replication and mortality in mice. *J Virol.*, 2005 Dec, 79(23):14933-14944.
60. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 2020, 12(1):1-5.
61. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J, Xu Y, Song R, Song M, Wang L, Zhang W, Han B, Yang L, Wang X, Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z, Wang X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *J Transl Med.*, 2020 May 20, 18(1):206.
62. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.*, 2020 Jul, 81(1):e6-e12.
63. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.*, 2020 Apr, 5(4):536-544.

64. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellichio CB, Shapiro LH, Look AT, Holmes KV. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*, 1992 Jun 4, 357(6377):420-422.
65. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.*, 2020 Mar, 21(3):335-337.
66. Xiaoqiang Chai, Longfei Hu, Yan Zhang, Weiyu Han, Zhou Lu, Aiwu Ke, Jian Zhou, Guoming Shi, Nan Fang, Jia Fan, Jiabin Cai, Jue Fan, Fei Lan Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 2020.02.03.931766
67. 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 25, 58(7):1021-1028.
68. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, 2020 Feb 20, 382(8):727-733.
69. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, Ye Y, Huang J, Zhang X. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020.02.27.20028530
70. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020 Mar 28, 395(10229):1033-1034.
71. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, 2020 May 15, 19(1):18.

72. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol.*, 2020 Mar 28, 8(1):18-24.
73. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi Nisan 2020. <https://toraks.org.tr/site/community/news/5808> (Erişim: Nisan 2020)
74. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China *N Engl J Med*, 2020, 382:1708-1720.
75. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.*, 2020 Jun, 505:190-191.
76. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramirez-Vallejo E, Suarez JA, Zambrano LI, Villamil-Gomez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 2020 Mar-Apr, 34:101623
77. Deshpande C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Annals of Internal Medicine*, 2020, 173:394-395.
78. Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.*, 2020 Jul, 96(1137):387-391.
79. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS.

Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*, 1995 Apr, 107(4):1062-1073.

80. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.*, 2020 Jun, 19(6):102537.
81. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiol Cardiothoracic Imaging*, 2020 Feb 13, 2:e200028.
82. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 2020 Aug, 296(2):E32-E40.
83. Chong S, Kim TS, Cho EY. Herpes simplex virus pneumonia: high-resolution CT findings. *Br J Radiol.*, 2010 Jul, 83(991):585-589.
84. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad ZA, Jacobi A, Li K, Li S, Shan H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 2020 Apr, 295(1):202-207.
85. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 2020 Jun, 295(3):715-721.
86. Ng MY, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, Lui MMS, Lo CSY, Leung B, Khong PL, Hui CKM, Yuen KY, Kuo MD. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2020 Feb 13, 2(1):e200034.
87. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 2020 Apr, 295(1):210-217.
88. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacobi A, Chung M. Chest CT Findings in Coronavirus

Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, 2020, 295:3

89. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 2020 Apr, 295(1):210-217.
90. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(4):425-434.
91. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, Li C. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.*, 2020 Jun, 55(6):327-331.
92. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, Hu Q, Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.*, 2020 Jun, 30(6):3306-3309.
93. Chen Y, Chen W, Zhou J, Sun C, Lei Y. Large pulmonary cavity in COVID-19 cured patient case report. *Ann Palliat Med.*, 2020 Jun 9, 20:452.
94. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı s17-18 <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html> (Erişim: 07 Aralık 2020)
95. Buzgan T, Güner R. COVID-19 Pandemisi Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi 2021: 10:80-81.
96. Liu Z, Bing X, Za XZ. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020, 41(2):145-151.
97. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. Covid-19 Pandemisinden Öğrendiklerimiz, Gelecek Öngörüler ve Yarının Planlanması. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 2020: 4:47.

98. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. Covid-19 Pandemisinden Öğrendiklerimiz, Gelecek Öngörüler ve Yarının Planlanması. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. 2020: 4:48.
99. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.*, 2020 Jul, 191:145-147.
100. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, Nadig J, Keimig T, Spizarny D, Reeser N, Klochko C, Peterson EL, Song T. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*, 2020 Dec, 297(3): E335-E338.
101. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*, 2020 Jul 14, 142(2):184-186.
102. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*, 2020 Sep, 296(3):E186-E188.
103. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.*, 2020 Jun 16, 75(23):2950-2973.

104. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.*, 2020 Jul, 87:18-22.
105. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, 2020 Jun 1, 77(6):683-690.
106. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, Jalessi M, Mohebbi A, Alizadeh R, Honarmand AA, Ghalehbaghi B, Salimi A, Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*, 2020 Jun 15, 34:62.
107. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Bleic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2020 Aug, 277(8):2251-2261.
108. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. COVID-19 anosmia reporting tool for clinicians. Available at <https://www.entnet.org/content/reporting-tool-patients-anosmia-related-covid-19>. Accessed on March 27, 2020.
109. Smyk W, Janik MK, Portincasa P, Milkiewicz P, Lammert F, Krawczyk M. COVID-19: Focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Invest.*, 2020 Sep, 50(9):e13276.
110. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2020 May, 51(9):843-851.

111. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, Ziv M, Leshem E, Dodiuk-Gad RP. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.*, 2020 May, 98(2):75-81.
112. Bilimsel Danışma Kurulu, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html> (Erişim: 2 Ağustos 2020)
113. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Erişim: 24 Temmuz 2020)
114. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2020, 90.
115. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. Covid-19 Pandemisinden Öğrendiklerimiz, Gelecek Öngörüler ve Yarının Planlanması. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 2020: 4:53.
116. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res.*, 2020 May, 151(5):401-410.
117. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html> (Erişim: 29 Haziran 2020)
118. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int.*, 2020 Jul, 33(7):824-825.
119. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, Takehara KK, Eggenberger J, Hemann EA, Waterman HR, Fahning ML, Chen Y, Hale M, Rathe J, Stokes C, Wrenn S, Fiala B, Carter L, Hamerman JA, King NP, Gale M Jr, Campbell DJ, Rawlings DJ, Pepper M. Functional SARS-CoV-

- 2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*, 2021 Jan 7, 184(1):169-183
120. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 Apr 14, 52(4):583-589.
 121. Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, Taha RZ, Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*, 2021 Jan, 162(1):30-43.
 122. Covid-19 Aşısı Çeşitleri. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77708/covid-19-asisi-cesitleri.html> (Erişim: 2021)
 123. Güncel aşı adayları. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Erişim: 16 Mart 2021)
 124. Corvol, P., S. Schutz, and J.M. Gasc, Early expression of all components of the renin-angiotensin system in human development. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1998, 28:195-212.
 125. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.*, 2002 Apr, 23(4):177-183.
 126. Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens.*, 1993 Jun, 11(6):599-604.
 127. Lal S, Lambert D. The Cell Biology of the SARS Coronavirus Receptor, Angiotensin-Converting Enzyme 2 *Molecular Biology of the Sars-coronavirus* 2009 Jul, 23-30.
 128. Beneteau-Burnat, B. and B. Baudin, Angiotensin-converting enzyme: clinical applications and laboratory investigations on serum and other biological fluids. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 1991, 28(5-6):337-356.
 129. Studdy PR, Lapworth R, Bird R. Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance - a review. *J Clin Pathol.*, 1983 Aug, 36(8):938-947.

130. Lieberman J, Sastre A. An angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor in human serum. Increased sensitivity of the serum ACE assay for detecting active sarcoidosis. *Chest*, 1986, 90(6):869-875.
131. Friedland J, Silverstein E. Sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme with the natural substrate angiotensin I. *Am J Clin Pathol.*, 1977, 68(2):225-228.
132. Alhenc-Gelas F, Weare JA, Johnson RL Jr, Erdös EG. Measurement of human converting enzyme level by direct radioimmunoassay. *J Lab Clin Med.*, 1983 Jan, 101(1):83-96.
133. Hiwada K, Inoue Y, Takada Y, Hashimoto A, Akutsu H, Kitatani F, Kokubu T. Direct radioimmunoassay of angiotensin-converting enzyme in sera from patients with pulmonary diseases. *Lung*, 1987, 165(1):27-35.
134. Beneteau B, Baudin B, Morgant G, Giboudeau J, Baumann FC. Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem.*, 1986 May, 32(5):884-886.
135. Schweisfurth H, Heinrich J, Brugger E, Steinl C, Maiwald L. The value of angiotensin-I-converting enzyme determinations in malignant and other diseases. *Clin Physiol Biochem.*, 1985, 3(4):184-192.
136. Pitt BR, Lister G, Davies P, Reid LM. Effects of changes in pulmonary perfusion and surface area on endothelial ACE activity. *Ann Biomed Eng.*, 1987, 15(2):229-238.
137. Bénéteau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem.*, 1990 Feb, 36(2):344-346.
138. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.*, 1990 Oct, 86(4):1343-1346.

139. Weinstock JV. The significance of angiotensin I converting enzyme in granulomatous inflammation. Functions of ACE in granulomas. *Sarcoidosis*, 1986 Mar, 3(1):19-26.
140. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*, 2014 Mar 29, 383(9923):1155-67.
141. Baudin, B. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis. *Pathol Biol.*, 2005, 53(3):183-188.
142. Brice EA, Friedlander W, Bateman ED, Kirsch RE. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD. *Chest*, 1995 Mar, 107(3):706-710.
143. Kerttula Y, Weber TH. Serum angiotensin converting enzyme in pneumonias. *J Clin Pathol.*, 1986 Nov, 39(11):1250-1253.
144. Singer F, Talavera W, Zumoff B. Elevated levels of angiotensin-converting enzyme in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*, 1989, 95(4):803-806.
145. Ouellette DR, Kelly JW, Anders GT. Serum angiotensin-converting enzyme level is elevated in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.*, 1992, 152(2):321-324.
146. Haramati LB, Lee G, Singh A, Molina PL, Charles S, White CS. Newly diagnosed pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients. *Radiology*, 2001, 218(1):242-246.
147. Boros DL. Granulomatous inflammations. *Prog Allergy*, 1978, 24:183-267.
148. Zumla A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. *Clin Infect Dis.*, 1996 Jul, 23(1):146-158.
149. Beshir S, Aziz H, Shaheen W, Eltahlawy E. Serum Levels of Copper, Ceruloplasmin and Angiotensin Converting Enzyme among Silicotic and Non-Silicotic Workers. *Open Access Maced J Med Sci.*, 2015 Sep 15, 3(3):467-473.

150. Beneteau-Burnat B, Baudin B. Angiotensin-converting enzyme: clinical applications and laboratory investigations on serum and other biological fluids. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 1991, 28(5-6):337-356.
151. Mizuno K, Gotoh M, Matsui J, Nagasawa S, Fukuchi S. Acute effects of captopril on serum angiotensin-converting enzyme activity, the renin-aldosterone system and blood pressure in patients with sarcoidosis. *Tohoku J Exp Med.*, 1983, 140(1):107-108.
152. Goswami T, Siddique S, Cohen P, Cheson BD. The sarcoid-lymphoma syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2010 Aug, 10(4):241-247.
153. Alcalay J, Grossman E, Sandbank M, Peleg E, Rosenthal T. Increased levels of angiotensin-converting enzyme activity in Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol.*, 1988 Nov, 19(5):911-912.
154. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu, https://tkd.org.tr/kilavuz/k03/4_2c93c.htm?wbnum=1107
155. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002 Nov 2, 360(9343):1347-1360.
156. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2016 Jan 15, 310(2):H137-H152.
157. Baudin B, Bénéteau-Burnat B. Mixed-type inhibition of pulmonary angiotensin I-converting enzyme by captopril, enalaprilat and ramiprilat. *J Enzyme Inhib.*, 1999, 14(6):447-456.
158. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Gomez-Guerrero C, Tomino Y, Egido J. Angiotensin II, the immune system and renal diseases: another road for RAS? *Nephrol Dial Transplant.*, 2003 Aug, 18(8):1423-1426.

159. "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis". *The Journal of Pathol.*, 2004 Jun, 203(2):631-637.
160. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.*, 2000 Sep 1, 87(5):E1-9.
161. Wang W, McKinnie SM, Farhan M, Paul M, McDonald T, McLean B, Llorens-Cortes C, Hazra S, Murray AG, Vederas JC, Oudit GY. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Metabolizes and Partially Inactivates Pyr-Apelin-13 and Apelin-17: Physiological Effects in the Cardiovascular System. *Hypertension*, 2016 Aug, 68(2):365-377.
162. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk. *Mol Pharmacol.*, 2020 May, 97(5):351-353.
163. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.*, 2015, 1282:1-23.
164. EMA: continue use of ACE inhibitors, sartans during COVID-19 pandemic. *Reactions Weekly*. 2020, 1799(1):5.
165. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. 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 1, 180(7):934-943.
166. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020 Mar 28, 395(10229):1054-1062.

167. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, Robinson ML, Rouhizadeh M, Perin J, Schumock G, Nagy P, Gray JH, Malapati H, Ghobadi-Krueger M, Niessen TM, Kim BS, Hill PM, Ahmed MS, Dobkin ED, Blanding R, Abele J, Woods B, Harkness K, Thiemann DR, Bowring MG, Shah AB, Wang MC, Bandeen-Roche K, Rosen A, Zeger SL, Gupta A. Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study. *Ann Intern Med.*, 2021 Jan, 174(1): 33-41.
168. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, Fontanet A, Cauchemez S, Salje H. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*, 2021 Feb, 590(7844):140-145.
169. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27, 69(12):343-346.
170. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang JW, Lu HW, Chai YH, Wang L, Zhang L, Li QH, Zhao L, He Y, Gu XL, Ji XB, Li L, Jie ZJ, Li Q, Li XY, Lu HZ, Zhang WH, Song YL, Qu JM, Xu J.; Shanghai Clinical Treatment Experts Group for COVID-19. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J.*, 2020 May 27, 55(5):2001112.
171. Augusta Ortolan, Mariagrazia Lorenzin, Mara Felicetti, Andrea Doria, Roberta Ramonda, Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 99:496-504.
172. Lakbar I, Luque-Paz D, Mege JL, Einav S, Leone M. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS One*, 2020 Nov 3, 15(11):e0241827.
173. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020 March-April, 34(2):339-343
174. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med.*, 2021 Jan 22, M20:6976.

175. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI, Ishihara T, Iwata M, Morise Z, Doi Y. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.*, 2020 Aug 27, 383(9):885-886.
176. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, Taylor J, Spicer K, Bardossy AC, Oakley LP, Tanwar S, Dyal JW, Harney J, Chisty Z, Bell JM, Methner M, Paul P, Carlson CM, McLaughlin HP, Thornburg N, Tong S, Tamin A, Tao Y, Uehara A, Harcourt J, Clark S, Brostrom-Smith C, Page LC, Kay M, Lewis J, Montgomery P, Stone ND, Clark TA, Honein MA, Duchin JS, Jernigan JA; Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med.*, 2020 May 28, 382(22):2081-2090.
177. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19, 69(24):759-765.
178. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Healt.*, 2020 Apr, 8(2):e000406.
179. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020 May 26, 323(20):2052-2059.
180. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO

Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*, 2020 May 22, 369:m1985.

181. Özger SY, Gaygısız P, Dikmen Ü, Gülmez A, Yıldız Z, Şenol M, Hızal E, Tunçcan K, Çağlar Ö, Bozdayı K, Köktürk G, Çiftçi N, Aygencel T, Türkoğlu G, Aydoğdu M, Karabıyık M, Tufan L, Erbaş A, Dizbay Murat G. The factors predicting pneumonia in COVID-19 patients: preliminary results of a university hospital in Turkey. *Turkish journal of medical sciences*, 2020, 50:1810-1816.
182. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 80 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6>
183. Rieder M, Wirth L, Pollmeier L, Jeserich M, Goller I, Baldus N, Schmid B, Busch HJ, Hofmann M, Kern W, Bode C, Duerschmied D, Lothar A. Serum ACE-2, angiotensin II, and aldosterone levels are unchanged in patients with COVID-19. *Am J Hypertens.*, 2020 Oct 12, hpaa169.
184. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.*, 2020 Dec, 9(1):757-760.
185. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, Sasse T, Kummer E, Jando J, Hamie QM, Meier CF, Hunziker S, Forras-Kaufmann Z, Kuyumcu S, Fox M, Schwizer W, Fried M, Lindenmeyer M, Götze O, Verrey F. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*, 2015 Apr, 47(4):693-705.
186. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020 Apr 16, 181(2):271-280
187. Khashkhusha TR, Chan JSK, Harky A. ACE inhibitors and COVID-19: We don't know yet. *J Card Surg.*, 2020 Jun, 35(6):1172-1173.

188. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G, de Albuquerque DC, Camiletti AS, de Sousa AS, de Paula TC, Giusti KGD, Domiciano RAM, Noya-Rabelo MM, Hamilton AM, Loures VA, Dionísio RM, Furquim TAB, De Luca FA, Dos Santos Sousa ÍB, Bandeira BS, Zukowski CN, de Oliveira RGG, Ribeiro NB, de Moraes JL, Petriz JLF, Pimentel AM, Miranda JS, de Jesus Abufaiad BE, Gibson CM, Granger CB, Alexander JH, de Souza OF; BRACE CORONA Investigators. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021 Jan 19, 325(3):254-264.
189. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, Cai J, Yang R, Han J, Huang Y, He S. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension*, 2020 Jul, 76(1):51-58.
190. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.*, 2020 Dec, 9(1):757-760.
191. Xue Y, Sun S, Cai J, Zeng L, Wang S, Wang S, Li J, Sun L, Huo J. Effects of ACEI and ARB on COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2020 Oct-Dec, 21(4):1470320320981321.
192. Mackey K, Kansagara D, Vela K. Update Alert 7: Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults. *Ann Intern Med.*, 2021 Jan 5, L20:1446.
193. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.*, 2020 Jun 18, 382(25):2431-2440.

194. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.*, 2020 Apr, 8(4):e21.
195. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, Gao G. The potential role of serum angiotensin-converting enzyme in coronavirus disease 2019. *BMC Infect Dis.*, 2020 Nov 25, 20(1):883.
196. Avanoglu GA, Tombul N, Aysert YP, Özger HS, Hızal K, Gülbahar O, Tufan A, Erbaş G, Aygencel G, Güzel TO, Dizbay M, Öztürk MA. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease. *Scand J Clin Lab Invest.*, 2021 Jan, 21:1-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Adana’da doğmuştur. İlkokul, ortaokul öğrenimini Şanlıurfa’da, lise öğrenimini Ankara’da tamamlamıştır. 2015 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. 2016 yılı ağustos ayında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başlamıştır ve görevine devam etmektedir.

