



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DİYABETİK VE COVID-19'LU HASTALARDA
sICAM-1 VE GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN BAKILMASI**

Dr. Büşra KARAHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİYABETİK VE COVID-19'LU HASTALARDA
sICAM-1 VE GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN BAKILMASI**

Dr.Büşra KARAHAN

Tez Danışmanları

**Prof. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ
Dr. Öğr. Üyesi Sibel İBA YILMAZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her zaman bana destek veren, tecrübelerini paylaşan, yol gösteren iç hastalıkları anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ'ye,

Enfeksiyon kliniğinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bana tez çalışmam boyunca her türlü desteğini esirgemeyen, yol gösterici olan, ablalık yapan sayın Dr. Sibel İBA YILMAZ'a,

İstatistik ve tez yazım süreci ile ilgili konularda bana destek olan her türlü soruma bıkmadan usanmadan yanıt veren sayın Dr. Ömer KARAŞAHİN'e,

Eliza kitlerimin çalışılmasında bana destek olan Atatürk Üniversitesi biyokimya anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a,

Uzmanlık eğitimim ve tüm eğitim hayatım boyunca tecrübelerinden istifade ettiğim ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan her an mutluluk duyduğum Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği asistan doktor arkadaşlarıma, beni hiç yalnız bırakmayan ve hep destek olan eş kıdem grubuma, hemşirelere, tıbbi sekreterlere, hasta bakıcılara, temizlik personeline,

Tıp fakültesi yıllarında bana her türlü desteği veren motivasyon kaynağım olan ev arkadaşım, yakın dostum sayın Dr. Evin Esin KAMIŞLI'ya,

Erzurum'da bir gün bile yalnız hissetmememi sağlayan, asistanlık sürecinde desteğini hiç eksik etmeyen can dostum hemşire arkadaşım Kübra DÖNMEZ'e,

Bugünlere gelmemde maddi, manevi anlamda her türlü desteği sağlayan dört gözle bu günlere gelmemi bekleyen ve tüm sıkıntılarıma destek olan canım anneme, babama, her türlü hukuki konuda ve manevi konuda bana destek olan abim Av.Muhammet Burak KARAHAN'a, kardeşim Berkay Taha KARAHAN'a, gelinimiz İlknur KARAHAN'a, görüntülü sohbetleriyle neşe kaynağım olan biricik yeğenim Hatice İsra KARAHAN'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Büşra KARAHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. COVID-19	4
2.1.1. Koronavirüs Tanımı.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Bulaş Yolu	6
2.1.5. Bulaştırıcılık ve Viral Yük	7
2.1.6. Klinik.....	7
2.1.7. Laboratuvar.....	9
2.1.8. Görüntüleme	10
2.1.9. Tanı.....	12
2.1.10. Tedavi	12
2.2. DİYABETES MELLİTUS	15
2.2.1. Tarihçe	15
2.2.2. Diyabetes Mellitus Tanımı	16
2.2.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	16
2.2.4. Diyabetes Mellitus Semptomları ve Tanı Kriterleri	17
2.2.5. Sınıflandırma	19
2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus	20
2.2.7. Tip 2 Diyabetes Mellitus	22
2.2.7.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Genel Özellikleri.....	22
2.2.7.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Fizyopatolojisi	22
2.2.7.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri	23

2.2.7.4. Laboratuvar İncelemeleri ve Rutin İzlem	24
2.2.7.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	24
2.2.7.6. Tip 2 Diyabette Metabolik Kontrol Hedefleri	26
2.2.7.7. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	27
2.3. GALECTİNLER	32
2.3.1. Galectin-3	33
2.4. ADEZYON MOLEKÜLLERİ	38
2.4.1. Adezyon Moleküllerinin Sınıflandırılması.....	38
2.4.1.1. İmmünglobulin Süper Ailesi.....	39
2.4.1.1.1. İnterselüler Adezyon Molekülü (ICAM).....	39
2.4.1.1.1.1. Soluble İnterselüler Adezyon Molekülü-1 (sICAM-1).....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	42
4. BULGULAR.....	44
4.1. HASTALARIN HASTANE BAŞVURUSU SIRASINDAKİ TEMEL ÖZELLİKLERİ	44
4.2. HASTANE BAŞVURUSU SIRASINDAKİ BİYOBELİRTEÇLERİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE TANI DEĞERLERİ.....	45
4.3. sICAM-1 VE GALECTİN-3'ÜN BAŞVURU SIRASINDA DEĞERLENDİRİLEN BİYOBELİRTEÇLER İLE KORELASYONU	48
4.4. BAŞVURUSU SIRASINDAKİ ÖZELLİKLERİN MORTALİTE DURUMUNA GÖRE DAĞILIMI	50
4.5. HASTALARIN HASTANEYE BAŞVURUSU SIRASINDAKİ KULLANDIĞI MEDİKAL TEDAVİLERİN sICAM-1 VE GALECTİN-3 İLE KARŞILAŞTIRILMASI	53
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKÇA.....	60

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AGE	: Advanced glycation end products
AGİ	: Alfa glukozidaz inhibitörleri
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANTI-GAD	: Anti glutamik asit dekarboksilaz
Anti-TPO	: Anti tiroid peroksidaz
Anti-ZnT8	: Çinko transporter-8 antikoru
APG	: Açlık plazma glukozu
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
ARDS	: Akut Respiratuvar Distress Sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz tolerans
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CK	: Kreatin Kinaz
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Coronavirüs Disease-2019
CRD	: Carbonhydrate recognition domain
CRP	: C-reaktif protein
CSS	: Sitokin Fırtınası Sendromu
DDP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
ELİZA	: Enzyme-linked immunosorbent assay

GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1RA	: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri
HHS	: Hiperglisemik Hiperosmolar Sendrom
HT	: Hipertansiyon
IAA	: İnsülin autoantibody
ICA	: Islet cell antibody
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
INR	: Uluslararası Düzeltme Oranı
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LFA-1	: Leucocyte function-associated antigen-1
LMWH	: Low Molecular Weight Heparin
Mac-1	: Makrofaj antijen-1
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)
OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PT	: Protrombin zamanı
PURE	: The Prospective Urban Rural Epidemiology
RT-PCR	: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)
SGLT2 inhibitörleri	: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri
sICAM-1	: Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TMPRSS2	: Transmembran proteaz serin 2
TNF-a	: Tümör nekroz faktörü-a

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalans Çalışması

VCAM : Vascular cell adhesion molecule

VTE : Venöz Tromboembolizm

WBC : White Blood Cell



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	18
Tablo 2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	20
Tablo 3. Tip 1 diyabetin evreleri	21
Tablo 4. HbA1c'yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları.....	26
Tablo 5. Galectin-3 için ligandlar.....	35
Tablo 6. Hastane başvurusu sırasındaki özellikler	44
Tablo 7. Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 8. Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin COVID-19'lu diyabetik hastalarda tanı değeri, özgüllük ve duyarlılığı.....	48
Tablo 9. Başvuru sırasındaki biyobelirteçlerin sICAM-1 ve galectin-3 ile korelasyonu.....	49
Tablo 10. Hastane başvurusu sırasındaki özelliklerin mortalite durumuna göre dağılımı.....	50
Tablo 11. Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite durumuna göre dağılımı.....	52
Tablo 12. Kullanılan tedaviler ile sICAM-1 ve galectin-3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2'nin şematik görünümü.....	4
Şekil 2. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörü aracılığı ile hücreye girişi ve hücre içi organelleri ve proteinleri kullanarak çoğalması.....	6
Şekil 3. COVID -19 tanısıyla takip edilen hastaların BT bulguları.....	11
Şekil 4. Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanımlaması.....	19
Şekil 5. Galectin ailesinin formları	32
Şekil 6. Galectin ailesinin farklı oluşum formları.....	33
Şekil 7. Galectin-3'ün yapısı ve fonksiyonları	34
Şekil 8. Lökosit ekstrasvazasyonu ve ICAM-1	40
Şekil 9. Hastane başvurusu sırasında sICAM-1 ve galectin-3 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	47
Şekil 10. COVID-19'lu diyabet hastaları ve kontrol grubu için sICAM-1 ve galectin-3 değerinin korelasyonu	50

ÖZET

Diyabetik ve COVID-19'lu Hastalarda sICAM-1 ve Galectin-3 Seviyelerinin Bakılması

Amaç: Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde, daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2019 (COVID-19) olarak bilinen bilinmeyen bir nedenin pnömonisi tespit edildi. Bu salgına neden olan virüse şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adı verildi. Yeni tip koronavirüs hastalığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeni bir global salgın yani pandemi olarak ilan edilmiştir. Dünya çapında milyonlarca insanı etkilemiştir. Özellikle ileri yaştaki kişiler diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı gibi altta yatan komorbiditesi olan hastalarda daha yüksek komplikasyon, morbidite ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Sitokin Fırtınası Sendromu (CSS) olarak adlandırılan enfekte hastalardaki ana ölüm nedeni, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben anormal immun aktivasyonun doğrudan bir sonucudur. Örneğin; tümör nekroz faktörü a (TNF-a) ve interlökinin (IL-6,IL-7) artması gibi. Ayrıca makrofajlar, monositler ve dendritik hücrelerde sICAM-1 ve galectin-3'ün önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir. Bu biyomarkerların COVID-19 ve tip 2 diyabet tanısı olan hastalarda tanı gücü ve prognostik bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağına bakmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif gözlemsel araştırma olarak planlandı. Çalışmamıza Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesin'de Mayıs 2022- Haziran 2022 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servislerinde 18 yaş ve üzeri yatarak takibi yapılan ve tedavi gören 45 COVID-19 ve tip 2 diyabet tanısı olan hastalar ve dahiliye polikliniğinden 45 ek hastalığı olmayan kontrol grubu alındı. COVID-19 tanısı klinik ve görüntüleme bulguları ile birlikte T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş laboratuvarlarda ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 tespit edilmesi ile konulmuştur.

Hastaların hiçbir tedavi almadan yatış anındaki biyokimyasal kan testlerine ek olarak sICAM-1 ve galectin-3 kitlerini çalışmak için sarı tüpe kan alınmıştır. Kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip eppendorf tüplerine serumları koyulmuştur.

Tüpler -80 derecede biriktirilerek Atatürk Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında eliza metodu ile çalışılmıştır. İstatiksel analizlerde Ki kare ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancası 66 (41 – 77) ve 23'ü (%51,1) erkekti. Hastaların tamamında tip 2 diabetes mellitus vardı. İkinci en sık altta yatan hastalık hipertansiyondu. COVID-19'lu hastalarda galectin-3, sICAM-1 istatistik anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Galectin-3 ve sICAM-1'e bakıldığında mortalite durumunda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Galectin-3 ve sICAM-1 tip 2 diyabetik COVID-19 hastalarında tanı gücü rutinde kullanılan biyobelirteçlerden daha yüksek bulunmuştur. Bu iki biyobelirtecin kontrol grubuna göre yüksek olması galectin-3'ün COVID-19'un sebep olduğu sistemik inflamasyondaki rolü ve yine galectin-3'ün artırdığı inflamatuvar sitokinlerle sICAM-1 salınımına yol açması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Galectin-3 ve sICAM-1'in patofizyolojideki yakın ilişkisi, çalışmamızdaki bu iki biyobelirtecin pozitif yönlü yüksek korelasyonu ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, diyabet, sICAM-1, galectin-3, prognoz, mortalite

ABSTRACT

Evaluation of sICAM-1 and Galectin-3 Levels in Patients with Diabetic and COVID-19

Objective: In December 2019, pneumonia of an unknown cause was detected in Wuhan, China, later known by the World Health Organization as 2019 (COVID-19). The virus that caused this epidemic was named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The new type of coronavirus disease has been declared by the World Health Organization as a new global epidemic, that is, a pandemic. It has affected millions of people around the world. It is known that it causes higher complications, morbidity and mortality especially in elderly people with underlying comorbidities such as diabetes, hypertension and coronary heart disease. The main cause of death in infected patients, termed Cytokine Storm Syndrome (CSS), is a direct result of abnormal immune activation following SARS-CoV-2 infection. For example; such as increased tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin (IL-6, IL-7). It has also been shown that sICAM-1 and galectin-3 are significantly increased in macrophages, monocytes, and dendritic cells. We aimed to examine whether these biomarkers can be used as a diagnostic power and prognostic indicator in patients with COVID-19 and type 2 diabetes.

Materials and Methods: This study was planned as a prospective observational study. In our study, 45 patients with a diagnosis of COVID-19 and type 2 diabetes who were 18 years of age and older who were followed up and treated in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology services of Erzurum Regional Training and Research Hospital between May 2022 and June 2022, and 45 patients who did not have any additional disease from the internal medicine outpatient clinic. control group was taken. The diagnosis of COVID-19 was made by detecting SARS-CoV-2 in respiratory tract samples by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) in laboratories authorized by the Ministry of Health, along with clinical and imaging findings.

In addition to the biochemical blood tests at the time of hospitalization of the patients without any treatment, blood was drawn into the yellow tube to study the

sICAM-1 and galectin-3 kits. The blood was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes and serum was put into eppendorf tubes. The tubes were collected at -80 degrees and studied with the eliza method in the Biochemistry laboratory of Atatürk University Hospital. Chi-square and Mann Whitney-U tests were used for statistical analysis.

Results: The median age of the patients included in this study was 66 (41 – 77) and 23 (51,1%) were male. All patients had type 2 diabetes mellitus. The second most common underlying disease was hypertension. Galectin-3, sICAM-1 were found to be statistically significantly higher in patients with COVID-19. When Galectin-3 and sICAM-1 were examined, no statistically significant difference was found in mortality.

Conclusion: Galectin-3 and sICAM-1 were found to have higher diagnostic power than routinely used biomarkers in type 2 diabetic COVID-19 patients. The fact that these two biomarkers were higher than the control group was thought to be related to the role of galectin-3 in the systemic inflammation caused by COVID-19 and to cause the release of sICAM-1 with inflammatory cytokines increased by galectin-3. The close relationship of Galectin-3 and sICAM-1 in pathophysiology was supported by the high positive correlation of these two biomarkers in our study.

Keywords: Coronavirus, diabetes, sICAM-1, galectin-3, prognosis, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs önemli insan ve hayvan patojenleridir. Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin'in genelinde hızla yayılan hastalık, ardından dünya genelinde yaygın olarak görülüp salgına neden olmuştur. 11 Şubat 2020'de bu hastalığa Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından koronavirüs disease-19 (COVID-19) ismi verildi [1]. DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi [2].

SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin hapşıрма, öksürme yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrası ellerini ağız, burun veya göz mukozasına değdirmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Enfeksiyonun yaygın görülen belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır [3]. Yapılan çalışmalarda geniş kapsamlı verilerde COVID-19 hastalığı geçirenlerde hastanede yatış oranı %14, yoğun bakım ünitesine yatış oranı %2-5 ve mortalite oranı %2,3-5 olarak yayınlanmıştır [4, 5]. Hastanın morbidite ve mortalitesi hastalık şiddetine, yaşa ve altta yatan komorbid hastalık durumuna göre değişkenlik göstermektedir [4]. Bununla birlikte erkek cinsiyet, düşük lenfosit ve trombosit sayıları, artmış inflamatuvar belirteçler (CRP, ferritin), artmış karaciğer enzimleri, LDH, d-dimer ve troponin düzeyleri kötü klinik gidişat ile ilişkili bulunmuştur [6]. COVID-19 hastalığı için spesifik bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Birçok anti viral ajanın etkinliği araştırılmıştır. Ancak yaygın kullanım onayı alan bir ajan yoktur [7]. Steroidlerin kullanımının mortalite üzerine olumlu katkıları bildirilmiştir. Son dönemlerde global olarak farklı aşılarda yaygın olarak kullanılması ile pandemi yönetimine önemli gelişmeler elde edilmiştir [8].

Diyabetes mellitus (DM) vücutta insülinin üretilmediği, az üretildiği veya üretilen insülinin etkili bir şekilde kullanılamadığı durumlarda ortaya çıkan, kan şekeri yüksekliğiyle seyreden kronik bir hastalıktır [9]. Diyabetes mellitus (DM), Dünya'da ve Türkiye'de yaygın olarak görülen, morbidite ve mortalite nedeni olan, prevelansı giderek artan metabolik bir hastalıktır [10]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılı değerlendirme sonuçlarına göre, Dünya genelinde 171 milyon DM hastası vardır [10].

Bu sayı artarak 2010 yılında 285 milyona ulaşmıştır. 2030 yılına kadar 439 milyona ulaşacağı öngörülmektedir [11]. Diyabeti olan hastalarda, enfeksiyona eğilimin arttığı kabul edilmektedir. COVID-19'un diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHS) ve şiddetli insülin direnci olmak üzere ciddi diyabet komplikasyonlarını hızlandırdığı görülmüştür [12]. Hastaneye yatış, entübasyon ve ölüm ile sonuçlanan ciddi hastalık, sağlıklı olan her yaştaki bireylerde de ortaya çıkabilir, ancak şiddetli hastalık riski en çok ileri yaş ve/veya diyabet dahil altta yatan komorbid hastalığı olan yetişkinlerde daha belirgindir [6, 13].

Diyabetli bireylerde inflamatuvar sitokin yanıtı artmıştır. Artan bu aşırı sinyallerin COVID-19'a bağlı akciğer hastalığını alevlendirmesi muhtemeldir. Birçok enfeksiyonda olduğu gibi diyabetik hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun da daha şiddetli seyretmesinin ana nedenleri; kronik hiperglisemi, insülin direncine bağlı kronik inflamasyon, hücresel bağlanmaya eğilim (daha fazla virüsün hücreye kolay girmesi), T hücre fonksiyonlarında bozulma, hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasına artmış eğilimdir [14].

Diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin varlığında endotelde vasküler adhezyon moleküllerinin ve interselüler adhezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. Endotelial yüze lökositlerin tutunması kolaylaşır ve inflamatuvar süreç başlar [15].

İnterselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) adhezyon moleküllerinin immunglobulin süper ailesine ait olan bir transmembran glikoprotein reseptörüdür [16]. Normalde lökositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar [16].

Galectin-3 karbonhidrat bağlayıcı proteinlerden lektin ailesinin bir üyesidir. Fibroblast, endotel hücreleri, makrofaj ve aktive T lenfositler tarafından sentezlendiği bilinmektedir. Galectin-3 inflamasyon ve fibrozis gibi birçok patolojik olayda rol alır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda galectin-3'ün kalp yetmezliği olan hastalarda prognozu belirlemede kullanılabileceği kanıtlanmıştır [17].

Tip 2 DM tanısı olan bireylerde ICAM-1 ve galectin-3'ün inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun belirteci olabileceğini gösteren çalışmalar vardır [15, 17].

Çalışmalarda bu moleküllerin düzeyi ile komplikasyonlar arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır [18].

Bu çalışmadaki amacımız daha önce literatürde yoğunlukla izole olarak COVID-19 veya diyabetes mellitus veya kardiyovasküler hastalıklarda bakılan bu biyomarkerların COVID-19 ve tip 2 diyabetes mellitus birlikteliği olan hastaların sağlıklı grupla ilişkisini değerlendirmektir.

Bu biyomarkerların COVID-19 ve diyabet tanısı olan hastalarda tanı gücü ve prognostik bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağına bakmayı amaçladık.

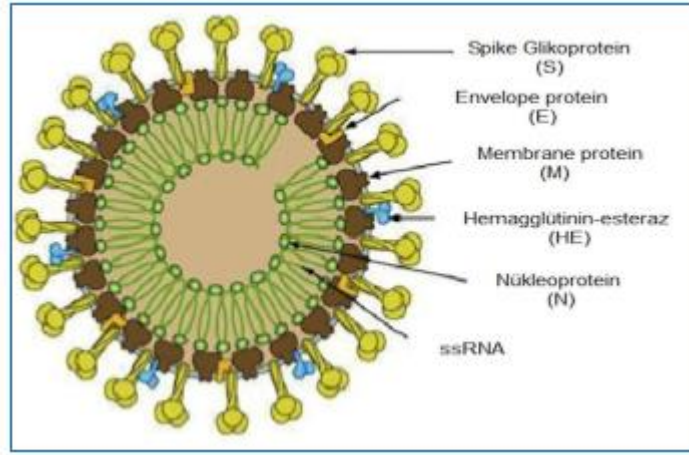


2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Koronavirüs Tanımı

Koronavirüsler zarflı, pozitif polariteli, segmentsiz, tek sarmallı bir RNA yapısına sahiptir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntıların Latince'deki 'corona' yani 'taç' anlamından yola çıkarak bu virüslere Koronavirüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Elektron mikroskopisinde bakıldığında görüntü olarak taç şekline benzer [19-21](Şekil 1)[22].



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin şematik görünümü

Koronavirüs'lar, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronavirinae alt ailesi dört cins ve bu cinslerin altında da çok sayıda alt cins şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bunlar: Alfa, Beta, Gama ve Delta koronavirüs cinsleridir. Bu virüsler insan, yaras, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunmaktadır [23].

Koronavirüsler soğuk algınlığı gibi yaygın görülen ama kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablosundan Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe acute Respiratory Syndrome, SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilir [23].

2.1.2. Epidemiyoloji

Koronavirüs çoğu insan için patojeniktir [20]. Aralık 2019'un ikinci haftasında Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bilinen bilinmeyen bir nedenin pnömonisi tespit edildi. Çin'in genelinde hızla yayılan hastalık, ardından dünya genelinde yaygın olarak görülüp salgına neden olmuştur. 11 Şubat 2020'de bu hastalığa Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından koronavirüs disease-19 (COVID-19) ismi verildi [1]. DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi [2].

18 Eylül 2022 tarihi itibarıyla Dünya genelinde 612 milyondan fazla insana COVID-19 hastalığı bulaşmış ve 6,5 milyon ölüm bildirilmiştir. Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 9 Mart 2020'de hastaneye başvuran 44 yaşında ki bir erkekti. COVID-19 nedeniyle ilk ölüm 17 Mart 2020'de gerçekleşti. 18 Eylül 2022 tarihi itibarıyla ülkemizde 17 milyon kişiye COVID-19 tanısı koyuldu ve 101 bin kişi hastalık nedeniyle öldü [24].

2.1.3. Etiyoloji

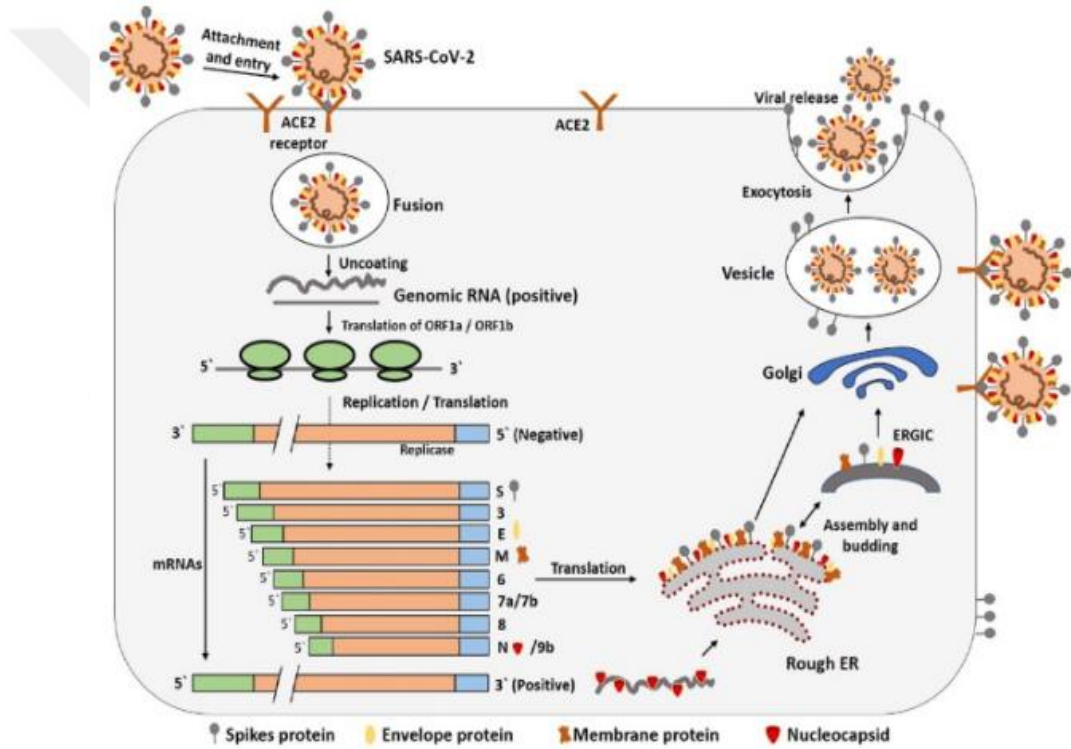
SARS-CoV-2 genomu, SARS-CoV-2'ye %79,6 genetik kimlik gösterir ve dört anahtar proteinden oluşur [25]. S proteini, SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere bağlanmasını ve girmesini sağlar, membran (M) proteini, viral membranın bütünlük birleşenidir. Nükleokapsid (N) proteini, viral RNA'ya bağlanır ve nükleokapsidi destekler [26, 27]. Virüs tomurcuklanmasına, RNA replikasyonuna ve mRNA replikasyonuna yardımcı olur. Zarf (E) proteinin etki mekanizması ve yapısı net anlaşılmamıştır. Ama görünüşte viral birleşmede, salınımında ve patogeneizde rol oynadığı varsayılmaktadır. Virüsün S proteini, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından konak hücre yüzeyindeki anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır [28, 29]. TMPRSS2, membran füzyonu yoluyla konakçı hücreye viral giriş sırasında S proteinini iki alt birime, S1 ve S2'ye böler. ACE2 ekspresyonu nazal epitel, akciğer, kalp, böbrek, bağırsakta yani birçok yerde bulunur. Ancak nadiren immün hücrelerde eksprese edilir [27, 28] (Şekil 2)[22].

Tüm bireyler COVID-19'a duyarlı olmakla birlikte, erkekler, 50 yaş üstündeki kişiler, kronik hastalığı olanlar daha fazla risk altındaki gruplardır [30]. Daha ileri yaş COVID-19'da artmış mortalite ile ilişkilidir [4, 31-33].

Şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkili olan komorbiditeler arasında diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalıklar), kronik böbrek hastalığı, sigara içmek yer almaktadır [4, 33-35]

Bazı demografik özellikler daha ağır hastalıklarla ilişkilidir. Örneğin; erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, ırk ve yaşanan coğrafi bölgelerdir [31, 32, 34, 36, 37].

Konakçının genetik faktörleri de hastalıkta etkilidir. Örnek olarak, genom çapıyla ilişkili çalışmada ABO kan grubunu kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile COVID-19 arasında ilişki bulunmuştur. A kan grubu daha yüksek riskle ilişkilidir [38].



Şekil 2. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörü aracılığı ile hücreye girişi ve hücre içi organelleri ve proteinleri kullanarak çoğalması

2.1.4. Bulaş Yolu

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta kişilerin öksürme, hapşırmaya yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonucunda ellerini ağız, burun, göz mukozasına götürmesi ile bulaşmaktadır [23].

Aseptomatik kişilerde solunum yolunda virüs tespit edilirse bu kişiler bulaştırıcı olabilmektedir [23].

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi net bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolması ile sona erdiği varsayılmaktadır [23].

2.1.5. Bulaştırıcılık ve Viral Yük

Viral saçılma, semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlar. Boğaz sürüntülerinde viral yük doruğa çıkmaktadır. İlk 7 gün içerisinde hızla düşmekle birlikte 2.hafta sonrasına uzayabilmektedir [23].

Hafif vakalarda viral temizlenme genelde ilk 10 günde gerçekleşirken, daha ağır vakalarda bu süre uzamaktadır. Nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde 1 aydan uzun süre tespit edilebilmektedirler [23].

Koronavirüsler genelde dış ortama çok dayanıklı değildirler. Ortamın nemi, sıcaklığı, kontamine ettiği yüzey gibi faktörlere bağlı dayanma süresi vardır. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir [23].

2.1.6. Klinik

Semptomların 2-14 günlük bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Enfekte olan kişilerin %97,5'inde 11,5 günde başlamıştır. SARS-CoV-2 semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen süre, yaşa ve hastanın bağışıklık durumuna göre 6-41 gün arasında değişmiştir [39].

Kötü etkilenen yaş aralığı, çoğunlukla orta yaş (40-59) ve yaşlı (>60 yaş) olan hastalardır. Çalışmalar SARS-CoV-2 hastalığının 60 yaş altındakilere kıyasla yaşlılarda daha hızlı ilerlediğini bildirmiştir. Wuhan'da laboratuvar onaylı 1099 hastayı içeren bir araştırma çalışmasında ateş (%88,7), öksürük (%67,8), yorgunluk (%38,1), balgam üretimi (%33,4) gibi hafif ve orta dereceli semptomlarla karakterize klinik özellikler içermektedir. Nefes darlığı (%18,7), boğaz ağrısı (%13,9) ve baş ağrısı (%13,6) gibi semptomlarda görülmektedir. Hastalarda ishal (%3,8) ve kusma (%5,0) gibi gastrointestinal semptomlarda görülmektedir.

Bu veriler doğrultusunda ateş ve öksürük SARS-CoV-2 ile ilişkili en sık semptomlardır. Ortalama vücut sıcaklığı 39°C olarak ölçülmüştür. Bildirilen diğer semptomlar arasında halsizlik, kas ağrısı, tat ve/veya koku kaybıdır.

ABD'deki "Centers for Disease Control and Preventio" (CDC)'ye bildirilen, semptomu bilinen 370 binden fazla doğrulanmış COVID-19 vakasında en sık karşılaşılan şikayetler aşağıdaki sıralanmıştır [5].

- % 50 öksürük
- % 43 ateş
- % 36 miyalji
- % 34 baş ağrısı
- % 29 dispne
- % 20 boğaz ağrısı
- % 19 ishal
- % 12 bulantı/ kusma
- Her biri için % 10'dan daha az koku ve/veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı

Her yaşta şiddetli akciğer hasarı olabilir. Ancak yaşlılar ve ek komorbiditeleri olan yüksek riskli kişilerde virüsün interstisyel pnömoniye, solunum yetmezliğine, ARDS'ye ve multiorgan yetmezliğine neden olma olasılığı vardır [1, 40]. COVID-19 vakalarının % 80'inde hafif ve orta dereceli seyretmektedir. Hastaların %12'sinin yaşlı olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeleri olan hastalar mortalite açısından riskli gruptadırlar [41].

50 yaş ve üstündeki hastalar COVID-19 nedeniyle ölen kişilerin %94'ünü oluşturmaktadır. 18-29 yaş arası bireyler toplam vakaların %23,3'ünü oluşturmaktadır. Ancak bu grup %0,5'lik bir ölüm oranına sahiptir. SARS-CoV-2, zayıf bağışıklık fonksiyonları nedeniyle yaşlı ve komorbiditesi olan bireyleri daha kötü etkilemektedir. Ayrıca cinsiyetler karşılaştırıldığında COVID-19 erkekleri daha fazla etkilemektedir. Yapılan çalışmalar bunun nedenini kadınların viral enfeksiyonlara daha az duyarlı olmasını bağlamaktadır. X kromozomu ve seks hormonlarına sebep gösterilmektedir [40, 42].

2.1.7. Laboratuvar

COVID-19 tanısı olan ve hastanede yatan hastalarda bakılan kanlarda lenfosit sayısında azalma, AST, ALT seviyesinde artış, LDH seviyesinde artış, inflamasyon değerlerinde artış (ferritin, CRP, sedimantasyon) ve koagülasyon parametrelerinde (D-dimer, INR, fibrinojen) bozulmalar görülmektedir. En yaygın görülen laboratuvar bulgusu lenfopenidir. Hastaların %83,2'sinde lenfopeni görülmektedir. Bakılan hemogram değerlerinde %36,2 trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni gelişmiştir [43].

Newyork'ta yapılan 393 yetişkin COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %90'ında lenfopeni, %27'sinde trombositopeni ve hastaların çoğunda yüksek karaciğer fonksiyon testleri ve inflamatuvar belirteçler olduğu gösterilmiştir [44].

CRP karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyon ile artış gösteren bir akut faz reaktanıdır. CRP hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Ve şiddetli COVID-19 hastalığı için erken bir belirteç olarak kullanılabilir [45].

Düşük trombosit sayısı artmış ciddi hastalık ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir.

Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, lenfopeni, CRP, LDH, kreatin kinaz (CK) ve troponin gibi bazı parametrelerin COVID-19 şiddeti ile ilişkili olabileceğine dair veriler mevcuttur [46, 47].

Şiddetli COVID-19 tanılı hastalarda, hastalığı daha hafif geçirenlere göre karaciğer enzimleri disfonksiyonu görülmektedir. AST, ALT, bilirubin düzeylerinde artış gözlenmiştir [47, 48].

Henry ve arkadaşlarının yaptıkları 3377 COVID-19 tanılı hastada, 21 çalışma üzerinde yapılan bir meta-analizde şiddetli ve ölümcül hastalığı olan kişilerde, hafif hastalığı olan ve hayatta kalan kişilere kıyasla WBC'de anlamlı artış ve lenfosit, trombosit sayısında azalma olduğu görülmüştür [48].

Prokalsitonin, hormonal aktivitesi olmayan bir glikoproteindir ve kalsitonin öncüsüdür. Serum prokalsitonin düzeyleri normal zamanda genelde düşüktür veya serumda saptanamaz. Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonda artar, viral enfeksiyonlarda düşüktür. Bu nedenle bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında

kullanılır. COVID-19 da yüksek prokalsitonin değerleri ölçölmüştür. Bu da COVID-19'a eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığına işaret etmektedir [49, 50].

Tümör nekroz faktörü a (TNF-a) ve interlökin (IL-6,IL-7) gibi yüksek sitokin seviyelerinin COVID-19'un ölümcöl komplikasyonlarından sorumlu olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca makrofajlar, monositler ve dendritik hücrelerde sICAM-1 ve galectin-3'ün önemli ölçüde yükseldiğı gösterilmiştir. Bu biyomarkerlar hastalığın prognozu açısından önemlidir [49].

2.1.8. Görüntüleme

COVID-19 tanısı için akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Bazı merkezlerde tanı ve takip için toraks ultrasonografisi de kullanılmıştır. Akciğer tutulumunun gösterilmesinde akciğer grafisinin tanı değeri %30-60'tır [51]. Hastalığın erken döneminde akciğerde ki buzlu cam alanları akciğer grafisinde görölemeyebilir. Duyarlılığın düşük olması nedeniyle akciğer grafisi normal olduğunda COVID-19 pnömonisini dışlamaz. Ancak tomografinin radyasyon riski nedeniyle çocuk ve genç yaştaki hastalar için akciğer filmi daha önce tercih edilebilir. COVID-19 tanılı hastaların akciğer grafisinde sıklıkla bilateral orta ve alt alanları tutan, genellikle periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhomojen opasite artışları görölmektedir [52].

COVID-19 tanılı hastalarda yaygın olarak görölen BT bulgularının ana kaynağı akut interstisyel akciğer hasarının ekspresyonu ve virüsün pnömositlere yerleşmesiyle tetiklenen sitokin fırtınasına bağı parankimal değişikliklerdir. Yapılan post mortem çalışmalarda COVID-19 tanılı hastaların akciğerlerindeki histolojik değişiklikler incelenmiştir. Bu hastalarda pulmoner ödem, hiyalin membran ve alveolar hücresel eksudalar görölmüştür. En yaygın BT bulguları buzlu cam opasiteleri ve fokal konsolidasyonlardır (Şekil 3)[51, 53].

919 hastada yapılan bir meta-analizde buzlu cam opasiteleri %88' e varan en sık görüntüleme bulgusu olup %32 hastada saptanmıştır [53, 54].

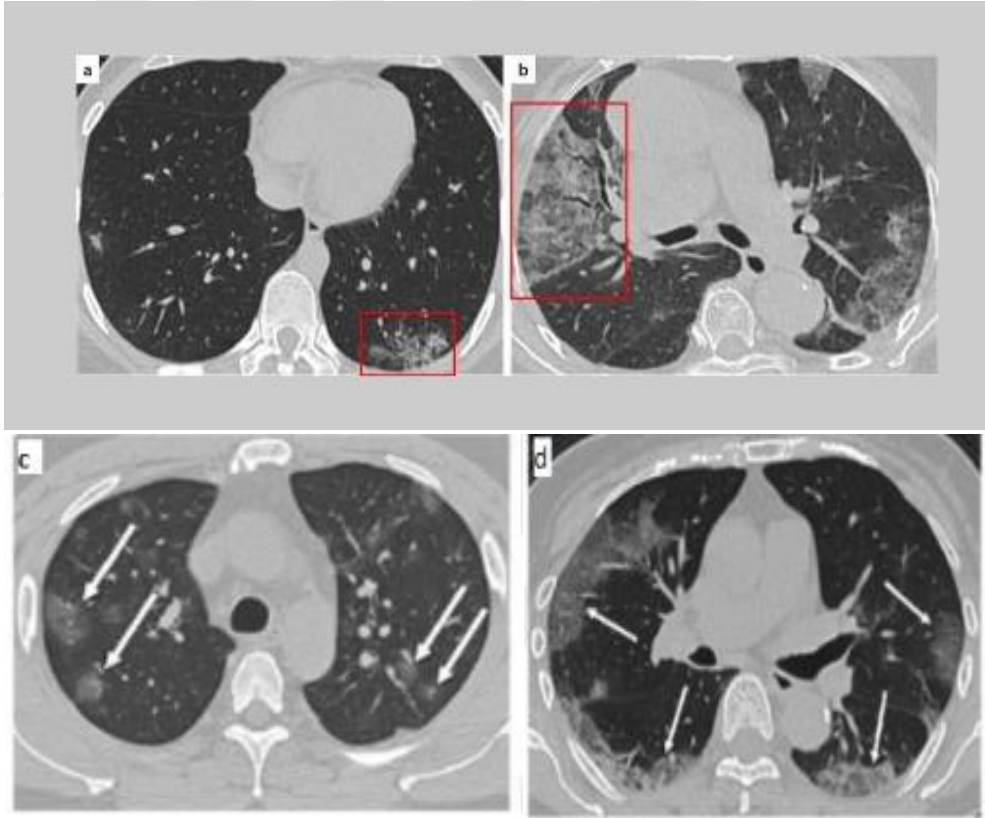
Parankimal lezyonlar genellikle bilateral (%88), multilobar (%78) ve periferiktir (%76). Sıklıkla akciğerlerin arka bölgelerini tutar (%80).

COVID-19 enfeksiyonunda görölen tipik radyolojik bulgular[55]:

1. Buzlu cam opasitesi
2. Konsolidasyon
3. Kaldırım taşı
4. Hava bronkogramı
5. Retiküler görünüm
6. Hava yolu değişiklikleri, hava kisti
7. Nodüller (halo ve ters halo işareti ile birlikte)

Atipik bulgular:

1. Plevral sıvı
2. Lenfadenopati
3. Perikardiyal sıvı
4. Kavitasyon



Şekil 3. COVID -19 tanısıyla takip edilen hastaların BT bulguları [51, 53]

- (a) 34 yaşında kadın hasta sol alt lobda ve subplevral alanda hafif retiküler patern
- (b) 81 yaşında kadın hasta sağ orta lobda crazy paving bulgusu
- (c) 36 yaşında erkek hasta bilateral buzlu cam opasiteleri
- (d) 65 yaşında kadın hasta bilateral buzlu cam ve konsolidasyon alanları

Yapılan bir çalışmada hastalar 4 günlük aralıklarla incelenmiş ve toraks BT’de gelişen anormalliklerin 10 gün sonra zirve noktaya ulaştığı görülmüştür. İyileşme ise semptomların başlamasından yaklaşık 14 gün sonra başladığı görülmüştür [54].

2.1.9. Tanı

COVID-19 hastalığı ateş, öksürük, nefes darlığı bulunan hastalarda düşünülmelidir. Bunların dışında nedeni tespit edilmemiş alt solunum yolu hastalığında da şüphelenilmelidir. COVID-19’u diğer viral solunum yollarından ayıran spesifik bir özellik yoktur. Koronavirüs için kesin tanı gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitifliği gereklidir. Balgam ve bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örnekleri de toplanarak örnekleme yapılabilir. Viral kültürlerin yapılması tavsiye edilmez [56-58]. Semptomların başlamasından sonra 5-6 gün içinde hastalarda üst ve alt solunum yollarında viral yükler gösterilmiştir. Nazofaringeal sürüntü ve/veya orofaringeal sürüntü enfeksiyonun erken teşhis ve taraması için önerilmektedir [58, 59]. Bazı hastaların dışkı örneklerinde SARS-CoV-2’nin yüksek viral RNA yükleri olduğu tespit edilmiş. Bunun nedeni solunum yolundan gecikmiş saçılma olarak varsayılmaktadır. Ciddi enfeksiyon tablosu olan kişilerde enterik tutulum olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle solunum örneklemesinin yanısıra ilerlemiş COVID-19 vakalarında SARS-CoV-2’yi tespit etmek için rektal sürüntü ile gerçek zamanlı RT-PCR bakılabilir [58]. Bir hastada ilk sürüntü örneği negatif gelse bile COVID-19 pnömonisiyle tutarlı bir klinik, viral pnömoni tablosu, maruziyet geçmişi ve radyolojik bulgular varsa tekrarlanan testler özellikle önemli olabilir [58].

2.1.10. Tedavi

COVID-19 hastalığının şu an için spesifik antiviral bir tedavisi yoktur. Enfeksiyonun önlenmesi, gereklilik halinde oksijen ve yapay solunum desteği gibi destekleyici tedaviler uygulanmaktadır. Tüm kılavuzlar hastaneye yatırmayı gerektirmeyen hafif vakalar için semptomatik tedavi önermektedir. Akut COVID-19 seyrinde tedavi ilk başlarda komplikasyonları tedavi etmektir [60].

- Akut COVID-19: Hastalığın başlangıcından 4 haftaya kadar COVID-19 semptomları

- Devam eden semptomatik COVID-19: Hastalığın başlangıcından 4-12 hafta sonra kadar süren COVID-19 semptomları
- COVID-19 sonrası: COVID-19 sırasında veya sonrasında gelişen semptomlar >12 hafta devam ediyor ve alternatif tanı ile açıklanmıyorsa [61]

COVID-19 enfeksiyonu ardından bazı kişiler asemptomatik kalabilir veya hafif üst solunum yolu semptomları gösterebilir. Ancak bazı hastalarda ise yoğun bakımda entübasyon gerektiren komplikasyonlar gelişip pnömoni ve ARDS gelişebilir. Viral maruziyetin kümülatif dozu ile doğal bağışıklık tepkisinin arasındaki dengenin COVID-19 seyrinde önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır [62].

COVID-19 tedavisinde hiçbir tedavi çok etkili değildir. En sık kullanılan ilaç grupları antiviral ajanlar, inflamasyon inhibitörleri, düşük molekül ağırlıklı heparinler, plazma ve immünglobulinler şeklindedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken aşamasında antiviral ajanlar hastalığın ilerlemesini önleyebilirken, immünomodülatör etkili antiviral ajanlar yüksek riskli hastalarda klinik sonuçları iyileştiriyor gibi gözüküyor [62].

Deksametazon ve/veya diğer glukokortikoid tedavi seçenekleri: Oksijen takviyesi alan veya mekanik ventilatöre bağlı yüksek riskli COVID-19 hastaları için önerilir. Deksametazon günde 6 mg dozunda 10 gün veya taburcu olana kadar kullanılması önerilir. Deksametazon yoksa eşdeğer dozlarda diğer glukokortikoidler kullanılabilir. Hafif ve orta riskli COVID-19 hastalarında kullanılmaması yönünde tavsiyeler vardır [62].

Remdesivir: SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktiviyete sahip nükleotid analogudur. Kılavuzlar remdesivirin hastanede yatan oksijen takviyesi alan hastalarda kullanılmasını önermektedir. Önerilen yetişkin dozu 1. Günde intravenöz 200 mg ve ardından toplam 5 gün boyunca günlük 100 mg'dır. Klinik iyileşme yoksa ve mekanik ventilasyon veya ECMO kullanan hastalarda 10 güne uzatılabilir [63].

Baricitinib: Janus kinaz inhibitörüdür. Antiviral etkilere sahiptir. Hastanede yatan oksijen takviyesi alan hastalarda remdesivir ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Oral yoldan 4 mg tablet 14 güne kadar verilebilir [64].

İnterlökin-6 yolağı inhibitörleri (Örneğin; Tocilizumab): Artmış inflamatuvar belirteçler (örneğin: d-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler (interlökin-6 dahil) yüksek riskli ve ölümcül COVID-19 ile ilişkilidir. İnflamatuvar yolun bloke edilmesi hastalığın ilerlemesini önleyebilir. İnterlökin-6 reseptör bloke edici ajanlardan tocilizumab ve sarilumab ve doğrudan interlökin-6 inhibitörü olan siltuxiumab tedavi yöntemlerine örneklerdir. Yüksek akışlı oksijen (High flow oxygen) veya mekanik ventilatör ihtiyacı olan veya YBÜ’de yatan hastalarda 24 ile 48 saat içinde tek doz 8 mg/kg tocilizumab tedavisi önerilmektedir [65].

İnterlökin-1 yolağı inhibitörleri (Örneğin: Anakinra): Şiddetli COVID-19 ile ilişkili proinflamatuvar sitokindir. Bazı gözlemsel çalışmalar mortaliteyi azalttığını göstermiştir [66]. Ancak hastanede yatan 116 kişiyi inceleyen randomize çalışmada klinik yararına dair bir kanıt gösterilememiştir [67].

İmmün plazma: COVID-19’dan iyileşen kişilerden alınan plazma pasif antikor bazlı bağışıklık sağlayabilir. Hastalığın erken döneminde verildiğinde klinik fayda sağladığı varsayılmıştır. Ancak şiddetli hastalıkta etkisinin olmadığını göstermiştir [68].

Monoklonal antikorlar: SARS-CoV-2 spike proteinini hedef alarak ve viral hücre girişini önleyerek SARS-CoV-2’yi nötralize etmek için geliştirilen monoklonal antikorlar için yapılan çalışmalarda faydasının olmadığı görülmüştür [69].

Hidroksiklorokin/Klorokin: Açık yararı olmayıp ve toksisite potansiyeli olduğu için kullanılmaması önerilmektedir [70].

Favipiravir: RNA polimeraz inhibitörüdür. Rusya ve Çin’de yapılan ilk denemelerde yararlı olduğu görülmüş [71]. Ancak İran’da yapılan çalışmada hiçbir yararı olmadığı öne sürülmüştür [72].

İnterferonlar: İnterferonlar bağışıklık yanıtını düzenler. Antiviral etkilere sahiptir. İnterferon beta’nın in vitro SARS-CoV-2 kopyalanmasını inhibe ettiği görülmüştür. Ancak COVID-19 için kesin bir yararı görülemediği [73].

Azitromisin: COVID-19 pandemisinin erken döneminde bu tedavilerin faydası olacağına yönelik öneriler bulunsa da yapılan çalışmalarda klinik fayda gösterilememiştir [74].

Lopinavir-Ritonavir: Hastanede yatan hastalarda COVID-19 tedavisi için kullanılması önerilmemektedir [75]. Ayaktan tedavi gören hastalarda etkinliği olup olmadığı belirsizdir [76].

İvermektin: COVID-19 tedavisi için kullanımı önerilmemektedir [77].

D vitamini: COVID-19 hastaları için önerilen miktarın alınması veya eksikliğin yerine konması için alınması tavsiye edilmektedir. Ancak toksik dozu aşmamalıdır. COVID-19 hastalarını iyileştirdiğine yönelik kanıt yoktur [78].

Antikoagülasyon: Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi hastanede yatan tüm hastalar için uygundur. Kontrendikasyon olmadıkça tedaviye eklenmelidir. Örneğin; aktif kanama, hastanın antikoagülasyon kullanıyor olması. Antikoagülasyon yerine düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) verilebilir. Hastaların yatışlarında profilaktik antikoagülasyon başlandığında sağ kalımın arttığı görülmüştür [78].

Aşı çalışmaları: Spike glikoproteinini eksprese eden RNA aşılı ve inaktive virüs aşılı üretilmiştir. Aşı sonrasında yeniden SARS-CoV-2 ile enfeksiyonlar bildirilmiştir. Koruma süresini uzatmak için ek pekiştirici dozlar yapılmaktadır [79, 80].

2.2. DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Tarihçe

Diyabet eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. M.Ö 1500 yılına ait Mısır kaynakları bulunmaktadır. Doktor Hesy-Ra DM'yi sık idrara çıkma olarak tanımlamıştır [81]. M.S 5.yy'da Hintli doktorlar bazı hastaların fazla idrar yaptığını ve bu idrarların tatlı olduğunu bu nedenle böcek ve karıncaların bu hastaların idrarına geldiğini gözlemlemiştir. 1766' da İngiliz Matthew Dobson hastaların serum ve idrarlarında şeker olduğunu tespit etmiştir [81]. 18. yy' da W. Cullen “ Diabetes “ kelimesinin yanına şekerli anlamına gelen “ Mellitus “ kelimesini eklemiştir. 1815' de idrardaki şekerin “ glukoz “ olduğunu ve 19. yy' da C.Bernard ise glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını saptamıştır [82]. 1869 yılında P.Langerhans pankreas adacık hücrelerini tespit etmiştir. 1921' de Banting ve Best insülini keşfetmişlerdir. 1955' te OAD (oral antidiyabetik) bulunmuştur. İlk olarak Tolbutamid

kullanılmıştır [83]. 1973’ te saflaştırılmış insülin türevleri geliştirilmiştir. Günümüzde ise sentez ürünü olan insan insülini “ Rekombinant DNA” üretilmektedir [84].

2.2.2. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet insülin eksikliği veya insülin etkisindeki bozulma nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince faydalanamadığı kronik bir metabolizma bozukluğudur [85]. Diyabetes mellitus kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Kontrolsüz diyabet ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar gibi acil ve yaşamı tehdit eden durumlara sebep olabilir. Ayrıca ilerleyen dönemlerde makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler olay, hipertansiyon) ve mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati) komplikasyonlara sebep olabilir [86].

Diyabet ilişkili metabolik bozukluklara öncelikli sebep yetersiz insülin etkisiyken, hastalık ile ilişkili komplikasyonlara sebep olan durum ise öncelikli olarak hiperglisemidir [87]. Diyabet tedavisinin gelişmesiyle hastaların ortalama ömür süreleri artmıştır. Sağ kalım oranı arttığı için kronik komplikasyonların prevelansında artış olmuştur [88]. Tip 2 diyabetes mellitus mevcut DM hastalarının %85-90’ dan fazlasını oluşturmaktadır [89]. Tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci çoğunlukla mevcut olup, insülinin göreceli eksikliği vardır. Genetik ve çevresel faktörlerin sebep olduğu bir hastalıktır. Obezite ve fiziksel aktivite eksikliği olan kişilerde sık görülmektedir [89].

2.2.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diyabet tüm dünyada yaygın olarak görülen kronik ciddi bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada yaygın olarak görülür ancak dağılımı coğrafik olarak farklılık gösterir. Etnik grup ve ırk farklılıkları göz önüne alındığında İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahipken Japonya’da en düşük insidansta görülür [82]. 2011 yılında 366 milyon diyabet hastası vardı. 2020 Şubat’ta yenilenen Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF) verilerine göre diyabet tanılı 463 milyon erişkin olduğu bildirilmiştir. 2030 yılına kadar bu rakamın 552 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Yaşlı nüfusun artmasıyla Tip 2 diyabet sıklığı gün geçtikçe artmaktadır [90]. 40 yaş üstü hastaların çoğu Tip 2 DM’dir. Günümüzde obezitenin artmasıyla genç erişkin ve

adölasanlarda Tip2 DM daha fazla tespit edilmektedir. Diyabet dünya genelinde 20-80 yaş arası ölümlerin %14,5'inden sorumlu tutulmaktadır [90].

Ülkemizde diyabet prevalansını belirlemek amacıyla yapılmış ilk çalışma 1999 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I)'dir [91]. Bu çalışmaya göre Tip 2 DM prevelansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak saptanmıştır [91]. 2010 yılında TURDEP-II çalışmasına göre Tip 2 DM prevalansı %13,7 bulunmuş olup TURDEP I' e göre %90 artış gösterilmiştir [91]. Ülkemizde 2018 yılında yapılan The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) verilerine göre diyabet prevealansı %15,5'e yükselmiştir [92].

2.2.4. Diabetes Mellitus Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabet çoğunlukla sessiz bir seyir göstermektedir. Asemptomatik seyredebilir ve yıllar geçtikten sonra aşikar diyabet görülebilir. Tip 2 diyabet hastaları sıklıkla obez veya fazla kilolu kişiler olarak karşımıza çıkmaktadır [85].

Diyabetin en sık karşılaşılan semptomları; polidipsi (susama hissinde artış ve çok su içme), poliüri (sık ve çok miktarda idrara çıkma), polifaji (iştah artışı), iştahsızlık, noktüri (gece idrara çıkma), halsizlik, çabuk yorulma ve açıklanamayan kilo kaybı. Daha az görülen semptomları; ağız kuruluğu, bulanık görme, inatçı enfeksiyonlar, kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır [93].

Plazma glukoz düzeyinin açlıkta 100 mg/dL'nin altında, toklukta ise 140 mg/dL'nin altında olması gerekir. Tokluk plazma glukozu yemeklerden sonra ikinci saatte ölçülür. Hastanın açlık (≥ 8 saat açlık) plazma glukoz seviyesi 126-140 mg/dL arasında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), tokluk plazma glukoz seviyesi 140-200 mg/dL arasında ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırılmaktadır. Tekrarlayan testlerde açlık ≥ 126 mg/dL ve tokluk ≥ 200 mg/dL ölçülmesi halinde veya semptomatik olan hastalarda 1 kez plazma glukoz seviyesinin yüksek saptanması ile veya HbA1c $\geq 6,5$ (48 mmol/mol) ise DM tanısı konulur [94]. (Şekil 4)

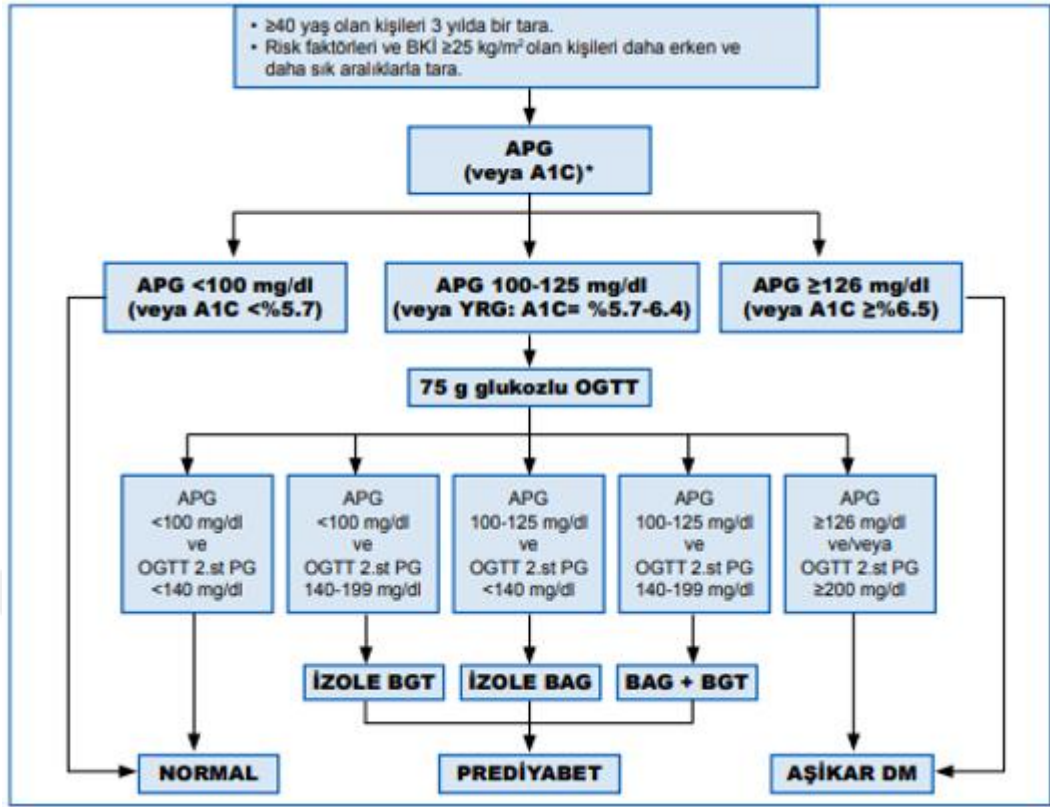
Aşağıdaki tablodaki 4 kriterden herhangi birinin varlığı ile aşikar diyabet tanısı koyulabilir[14] (Tablo 1)

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri

1) Açlık (≥ 8 saat açlık) plazma glikozu (APG) ≥ 126 mg/dL
2) Standardize metotla (HPLC) ölçülen glikolize edilmiş hemoglobin (HbA1c) $\geq \%6,5$ (48 mmol/mol)
3) Oral glikoz tolerans testi (OGTT) (75 g glikoz) 2. saat plazma glikozu ≥ 200 mg/dL
4) Diyabet semptomları varlığında random plazma glikozu ≥ 200 mg/dL

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) rutin tanı testi değildir. BAG veya BGT olan hastalara yapılabilir. OGTT en az 8 saat açlık sonrası 75 g glukoz ile yapılır. OGTT'nin diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır [85]. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında tanının daha sonraki bir gün, aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde olan test tekrarlanmalıdır. Eğer sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır [85]. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransının (BGT) her ikisine sahip olan kişilerin yaklaşık %25'i 3-5 yıl içinde Tip 2 diyabete ilerlemektedir [94].

Glikolizlenmiş Hemoglobin (HbA1c) için ABD'nin tüm laboratuvarlarının kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin altın standart olarak kabul gören Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şartı vardır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) üyelerinin birlikte oluşturdukları Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında DM tanısı için kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. HbA1c %5,7-6,4 arasında olan bireyler prediyabet olarak kabul edilmiştir [85].



Şekil 4. Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanımlaması

(HbA1c tayinleri uluslararası standartlara uygun yöntemle yapılmalıdır. BKİ: Beden kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.st PG: OGTT'de 2.saat plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diyabetes mellitus, A1C: Glikozillenmiş HbA1c, YRG: Yüksek risk grubu)[14].

2.2.5. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü primer (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet), diğerleri ise sekonder (spesifik diyabet tipleri) diyabet formları olarak bilinmektedir (Tablo 2)[14].

Tablo 2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus [GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur]	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM [INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu] • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri [Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar] F. İmmün aracılı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram [DIDMOAD] sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri [adenovirus, kabakulak]

2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, pankreastaki langerhans adacıklarında bulunan insülin üreten beta hücrelerinin yaygın yıkımı ile karakterizedir. Sağ kalım için insülin tedavisi şarttır. Tip 1 DM’de mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90’ında otoimmün, %10’unda ise nonotoimmün beta hücre yıkımı vardır [95]. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar [14]. Genelde 30 yaşından

önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik yapar. Hiperglisemiye ait semptom ve bulgular (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) aniden ortaya çıkar. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodaki kişilerdir. Bununla birlikte son yıllarda insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen kilolu/obez kişilerde görülen ve ‘Duble diyabet’, ‘Hibrid diyabet’, ‘Dual diyabet’ veya ‘Tip 3 diyabet’ olarak adlandırılan Tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Otoimmün Tip 1 diyabetin klinik evreleri aşağıdaki tablodaki gibidir [95]. (Tablo 3)

Tablo 3. Tip 1 diyabetin evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik özellikler	Otoimmünite	Otoimmünite	Yeni başlamış hiperglisemi
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Presemptomatik	Presemptomatik	
Tanı kriterleri	Çoklu otoantikörler	Çoklu otoantikörler	Klinik semptomlar
	Normal glukoz toleransı	Disglisemi: (BAG / BGT / YRG / ≥ 10 A1C artışı)	Standart kriterlerle tanı almış diyabet

BAG: APG:100-125 mg/dL, BGT: OGTT 2stPG:140-199 mg/DL, YRG: A1C %5,7-6,4 (BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT 2.stPG: Oral glukoz tolerans testinde 2.st plazma glukozu)[14].

Tip 1 diyabet akut başladığı için tanı esnasında A1C yüksek olmayabilir. Bu nedenle Tip 1 diyabet tanısında A1C’den ziyade APG yüksekliği dikkate alınır. Ciddi glukoz yüksekliği ile birlikte ketoasidoz olan hastalarda, özellikle hasta gençse ve obez değilse yüksek ihtimalle tanı TİP 1 DM’dir. Tanı antikor tayini Anti glutamik asit dekarboksilaz (ANTI-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (ICA: islet cell antibody), insülin otoantikoru (IAA: insülin autoantibody), anti tirozin fosfataz, antifogrin antikörleri (IA2 ve IA2-beta) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8) ve hipergliseminin kontrolü için insülin kullanımına ihtiyaç duyan klinik süreç ile kesinleştirilir [95]. C-peptit insülin sentezi sırasında parçalanan insülin öncül molekülü proinsülinin fragmanıdır. Endojen insülin üretimi ile orantılı dolaşıma salınır. Enjekte edilen insülin preparatlarında bulunmaz. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde C-peptit düzeyinin ölçülmesi insülin salınımındaki eksikliği kanıtlamış olur. Ancak aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas beta hücrelerine etkisi nedeniyle C-peptit düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir [14].

2.2.7. Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.2.7.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Genel Özellikleri

Tip 2 Diyabetes Mellitus yüksek morbidite ve mortalite nedeni olup görülme sıklığı giderek artış göstermektedir [96]. Genellikle 30-40 yaş sonrası ortaya çıkar ancak günümüzde artan obezite sıklığından dolayı çocukluk ve adölesan dönemde de Tip 2 DM vakalarında artış görülmüştür [97]. Tip 2 diyabetin nedenleri arasında en önemli faktörler genetik yatkınlık, insülin direnci ve insülin salgısındaki azalma yer alır. Semptomlar sinsi gelişir. Bu nedenle ciddi seviyede hiperglisemiye varana kadar yıllarca tanı konulamayan hastalar vardır [98].

2.2.7.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Fiziopatolojisi

Tip 2 Diyabetin fiziopatolojisinde; insülin hormonuna direnç, insülin salgısında azalma, inkretin hormonunda yetersizlik şeklinde üç ana sebep rol oynar.

A. İnsülin Direnci

Hastalık başlangıcındaki temel mekanizma periferdeki dokularda olan insülin direncidir. Postreseptör defekt sonucunda üretilen insülin kullanılamaz. Ve glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır [14].

B. İnsülin Sekresyonunda Azalma

Pankreas kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeterli insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Genellikle insülin direnci Tip 2 diyabetin çok daha öncesinden başlayarak uzun yıllar etkisini gösterir, insülin sekresyonundaki ciddi azalma ise diyabetin ilerleyen dönemlerinde veya araya giren hastalıklar ile ön plana çıkmaktadır [14].

C. İnkretin Hormon Yetersizliği

Gastrointestinal sistemde gıda alımına cevap olarak özel hücrelerden salınan inkretinler insülin sekresyonunu stimüle ederler. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki

toplam insülin salınımının %60'ından sorumludur. Bu nedenle bu hormondaki yetersizlik Tip 2 DM patogenezinde rol oynar [14].

Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar [14].

2.2.7.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri

Tip 2 DM'nin temel nedenini genetik faktör ve yaşam tarzı oluşturmaktadır. Fiziksel aktivitede azalma, sigara kullanma, sedanter yaşam ve alkol tüketimi Tip 2 DM açısından önemlidir [99]. Obezite tek başına diyabet gelişimine %50'den fazla etki etmektedir. Genellikle fazla kilolu ve obez popülasyonu etkilese de tüm yetişkinlerin Tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmesi gerekir [99]. Diyabet riski yüksek bireyler:

- 1- Ülkemizde genel popülasyonun %10'undan fazlasında diyabet görüldüğü için 40 yaşından itibaren kilosuna bakmadan 3 yılda bir açlık glukozuna bakılmalıdır [99].
- 2- VKİ ≥ 25 kg/m² olan kişiler aşağıdaki risk gruplarından birine sahipse yılda bir diyabet açısından taranması gerekir [99].
 - 1. ve 2. Derece akrabalarında diyabet bulunması
 - Diyabet prevelansı yüksek etnik gruba mensup olma
 - Makrozomik bebeği olan veya daha önce gestasyonel DM tanısı almış kadınlar
 - Hipertansif ve dislipidemik kişiler
 - PCOS'lu (Polikistik over sendromu) kadınlar
 - Düşük doğum tartılı doğanlar
 - Periferik, koroner veya serebrovasküler hastalığı olanlar
 - Düşük fiziksel aktivite, sedanter yaşamı olan kişiler
 - Uzun süre kortikosteroid, antiviral, antipsikotik ilaç kullanımı olması
 - Solid organ transplantasyonu
 - Posa oranı düşük ve doymuş yağdan zengin besin tüketimi
- 3- Daha önce prediyabet saptanmış ise yılda 1 defa diyabet açısından taranmalıdır [99].

4- Önceden gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlar 3 yılda bir taranmalıdır [99].

2.2.7.4. Laboratuvar İncelemeleri ve Rutin İzlem

HbA1c 3-6 ayda bir ölçülmelidir. Normal olsa bile açlık lipid profili yılda bir istenmelidir. DM komplikasyonları açısından albuminüri; Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabette tanıda ve sonraki her yılda bakılmalıdır [14]. Retinopati açısından tip 1 diyabette 5 yıl sonra, tip 2 diyabette tanıda ve sonraki her yılda bakılmalıdır. Yılda 1 kez karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatin, GFR (glomerüler filtrasyon hızı) bakılmalıdır [14]. Tip 2 diyabette 1-2 yılda bir TSH, Tip 1 diyabette ise ilk tanıda TSH ve Anti-TPO (anti tiroid peroksidaz) bakılmalıdır. Tip 1 diyabeti olan çocuk veya gençlerde glüten enteropatisine ilişkin antikorlar istenmeli, pozitif saptanırsa endoskopi açısından yönlendirilmelidir. Metformin kullanan kişilerde B12 düzeyi ölçülmelidir [14].

2.2.7.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Hastanın diyabet süresi komplikasyonların oluşmasındaki en önemli faktördür [100]. Erken tanı önemlidir. Komplikasyonları önlemek için sık aralıklarla takip gereklidir. Tedavisi ve takibi sık yapıldığında komplikasyon riski azalır [100]. Tanı esnasında diyabetik hastaların %30'unda hipertansiyon, %20'sinde mikroalbuminüri ve retinopati, %50'sinde dislipidemi gelişmiş olmaktadır [101]. Tip 2 diyabette plazma glukoz düzeyi ve HbA1c değeri hedeflenen aralıkta değilse makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır [101]. DM komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

A. Akut Komplikasyonlar

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik durum
- Laktik asidoz

B. Kronik Komplikasyonlar

1) Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati (periferik ve otonomik)

2) Makrovasküler Komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik arter hastalığı

3) Diğer kronik komplikasyonlar

- Katarakt
- Enfeksiyöz
- Genitoüriner problemler (Cinsel işlev bozukluğu)
- Dermatolojik
- Glokom
- Gastrointestinal
- Psikoloji

Tip 2 DM’de farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler ile akut ve kronik komplikasyonları en aza indirmek gerekmektedir. Fazla kiloların verilmesi, beslenmeye dikkat edilmesi, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketilmemesi, düzenli uyku düzeni nonfarmakolojik tedavidir. Ve yaşam boyu uyulması gerekmektedir. Bunların yanında medikal tedavi verilerek HbA1c hedef aralıkta tutulmalıdır (HbA1C<6,5-7). HbA1c’yi %1 düşürünce komplikasyon ve ölüm risklerindeki azalma oranları aşağıdaki tablodaki gibidir [102].(Tablo 4)[14].

Tablo 4. HbA1c'yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

Tip 1 diyabet	Tip 2 diyabet
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30	Miyokard infarktüsü riski %18
--	Mikrovasküler komplikasyon riski %35

2.2.7.6. Tip 2 Diyabette Metabolik Kontrol Hedefleri

Diyabette metabolik kontrol hedefleri HbA1c için ≤ 7 (53 mmol/mol), açlık plazma glukozu ve öğün öncesi plazma glukozu 80-130 mg/dL, öğün sonrası 2.saat plazma glukozu <160 mg/dL, kan basıncı <140/90 mmHg, LDL-kolesterol <100 mg/dL olmalıdır [14].

İleri yaştaki kişilerde, yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun zamandır kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden komorbid hastalıkları olan kişilerde sıkı metabolik kontrol önerilmemektedir. Hatta bu kişilerde sıkı metabolik kontrolün hipoglisemi riskini artırarak kardiyovasküler olay riskini artırdığı görüşmüştür [14].

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir [14].

- Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda A1C<%7,5 (58 mmol/mol) olmalı
- Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise A1C hedefi %7 (53 mmol/mol)
- Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise A1C %7,5-8 (58-64 mmol/mol)
- Yaşam beklentisi<5 yıl ve majör komorbidite var ise A1C %8-8,5 (64-69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir.
- Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda A1C hedefi prekonsepsiyon döneminde %6-6,5 (42-48 mmol/mol) olmalıdır.

2.2.7.7. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

DM multidisipliner yaklaşımla tedavisi yönetilmesi gereken bir hastalıktır. Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedaviler yer alır. Tedavinin her aşamasında yaşam tarzı değişikliği yer alır.

A) Yaşam tarzı değişikliği

İyi, dengeli ve besleyici bir diyet tedavinin temelidir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) total günlük kaloringin %45-60'ını karbonhidratlardan, %25-35'ini yağlardan (<%7 doymuş yağ olmalı) ve %10-35'ini proteinlerden oluşması gerektiğini belirtir. Diyabetli ve obez hastalarda kalori alımını azaltarak kiloyu azaltmak gerekir. İnsülin kullanan kişilere her öğünün karbonhidrat içeriği için 'karbonhidrat sayısı' konusunda eğitim verilmelidir [103]. Kilo alımının kısıtlanmasıyla kardiyovasküler risk azalır. Bütün diyabetli hastaların %50'sinde bozulmuş lipid değerleri, artmış trigliserid ve azalmış HDL kolesterol değerleri vardır. Trigliseridler 2-4 haftada hipokalorik diyet ile hastaların glisemik kontrollerinde düzelme olmasa bile düşer [104]. Fiziksel aktivite glisemik kontrol, kan basıncı düşüşü ve lipid düzeylerinde düzelme yapar. Egzersiz programı öncesi hastalar incelenmelidir. İnsülin ve/veya insülin salgılatıcı oral antidiyabetik tedavi alan kişilerin plazma glukoz düzeyleri egzersiz öncesi, süresi ve sonunda bakılmalıdır. Diğer tedavileri alan kişilerde hipoglisemi riski orta derecede yapılan egzersizde yoktur [105]. Egzersiz glukozun alınmasını, non-oksidatif glukoz kullanımını ve lipid dengesini etkiler. Ve sonuç olarak insülin sensitivitesini artırır [106].

B) Farmakolojik Tedavi

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), Tip 2 diyabette yaşam tarzı değişikliklerine ilave olarak kullanılır. OAD'lerin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Metformin ve sulfonilüre (SU) grubundan bazı ilaçların gebelikte kullanımlarına dair çalışmalar olsada FDA, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış bir OAD yoktur [107]. OAD grubu ilaçlar; insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), insülin duyarlaştırıcı (sensitizer) ve İnsülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin bazlı) ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleridir (SGLT2 inhibitörleri) [14].

İnsülin Duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Bu grupta tiazolidindion ve biguanid olmak üzere 2 grup ilaç vardır. Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını artmasını sağlar. Tiazolidindionlar ise yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltır [108].

➤ Biguanidler

Biguanidlerin klinik kullanımdaki tek örneği metformindir. 60 yılı aşkın Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmasına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir [14]. Tip 2 diyabetli hastalarda karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder. Barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır. Kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırdığı, dolayısı ile insülin direncinin azalttığına yönelik bilgiler tartışmalıdır. Hipoglisemi riski düşüktür. Kilo kaybı nedeniyle nötr veya hafif kilo kaybı etkisi vardır. Metformin özellikle açlık, kısmen tokluk kan şekerini düşürmeyi sağlar. HbA1c'yi %1,5 düşürür. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem yakınmalarıdır [108].

➤ Tiazolidindionlar (Glitazonlar)

PPAR gama (peroksizom proliferator aktivite reseptör gama) agonisti ilaçlardır. Periferik dokularda (kas, karaciğer, yağ dokusu) insülin direncini azaltırlar, kısmen insülin duyarlılığını artırır. Hipoglisemi yapmaz. Kilo artışı yapar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dL ve HbA1c'yi % 0,4-1,4 kadar düşürür. Yan etki olarak sıvı retansiyonu ve ödem yapar [14].

İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Bu grupta pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artıran SU ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinid (GLN; meglitinid) alt grupları yer alır.

➤ Sülfonilüreler

Bu gruptaki ilaçlar pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak glukozu düşmesini sağlar. Beta hücresi plazma membranı üzerindeki ATP'ye bağlı potasyum kanallarını glukozdan bağımsız şekilde kapatarak insülin sekresyonunu

artırır. Ciddi hipoglisemiye yol açabilirler. Kilo artışı yaparlar. HbA1c'yi %1,5 düşürür. Bu gruptaki ilaçlar;

Glipizid, glipizid kontrollü salınlı form, glüklazid, glüklazid modifiye salınlı form, glibenklamid, glimepirid, glibornurid, glükidon [109, 110].

➤ **Meglitinidler**

Bu ilaçlar sülfonilüre grubu ilaçlar gibi beta hücrelerini SUR 1 (sülfonilüre reseptörü) aracılığıyla etkilerler. Farmakolojik etkileri sülfonilüreye benzer ancak etki süreleri kısadır. Tedavide repaglinid ve nateglinid olmak üzere iki tür meglitinid vardır [110].

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Polisakkaritlerin sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Tokluk kan şekerini düşürür. Hipoglisemi riski düşüktür. Kilo açısından nötrdür. Yan etki olarak şişkinlik ve hazımsızlık gibi gastrointestinal sistem şikayetleri yapar. Bu grup ilaçlar; akarboz, miglitol ve voglibozdur. Türkiye’de sadece akarboz bulunur [109].

İnkretin Bazlı İlaçlar (Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri; GLP-1RA, GLP-1 ANALOGLARI; GLP-1A)

Bu grup ilaçlar GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinin glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukozla bağımlı olarak artırdığı için hipoglisemi riski düşüktür. Kilo kaybı yaparlar (ortalama 2-4 kg), sistolik kan basıncını birkaç mmHg düşürürler. S.c olarak enjektebl yapırlar. Kardiyovasküler sistem üzerine bazı olumlu etkileri vardır. Bu gruptaki ilaçlar; eksenatid, liraglutid, liksisenatid’dir [111].

İnkretin Artırıcı İlaçlar (Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri; DDP4-İ)

Endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımı DDP-4’ü inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukozla bağımlı olarak artırır. Alındıktan sonra postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı şekilde düşürür ve glukagon sekresyonunu baskılar. DDP-4 grubu ilaçlar metformin, SU, PİO veya insülin ile yeterli glisemik yanıt alınamayan Tip 2 diyabetli kişilerde 2. veya 3. basamakta kullanılır. Kilo açısından nötr. Hipoglisemi yapmaz. Bu gruptaki

ilaçlar; sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saksagliptin, alogliptindir. Genellikle günde 1 kez kullanılırlar. Vildagliptin günde 2 kez kullanılır [14, 112].

Sodyum Glukoz Ko-Transpoter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler)

Renal proksimal tubulusta SGLT 2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır. Ve idrar ile glukoz atılımını artırır. Etkileri insülin bağımsız olduğu için diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Kilo kaybı yapar (ortalama 2 kg). Kan basıncını düşürür (2-4 mmHg). Hipoglisemi riski azdır. Serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürür. Serum kreatin düzeyini tedavi başlangıcında geçici olarak bir miktar yükseltir. Bu grup ilaçlar; empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozindir [14].

İnsülin Tedavisi

İnsülin direkt veya indirekt vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, aminoasitler, lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun hücre içine alınıp depolanmasını sağlayan anabolik bir hormondur [113]. İnsülin en etkili tedavi yöntemidir. HbA1c'yi düşürme üzerine en güçlü etkiye sahiptir. Kilo artışı yaparlar. Hipoglisemi riski vardır [14]. Vücuttaki fizyolojik insülin salınımı kısa, orta ve uzun etkili insülinlerle taklit edilmeye çalışılmaktadır [14, 113, 114].

➤ Kısa/Hızlı Etkili İnsülinler

- Regüler U100
- Lispro U100/ U200
- Biyobenzer İnsülin Lispro U100
- Glulisin
- Aspart
- Regüler İnhaler

➤ Orta Etkili İnsülinler

- Regüler U500
- NPH

➤ Uzun Etkili İnsülinler

- Detemir
- Glargin U100

- Glargin U300
- Biyobenzer İnsülin Glargin U100
- Degludec U100/ U200

➤ Karışım İnsülinler

- Hazır karışım human (Regüler + NPH)
%30 kristalize + %70 NPH insan insülini
- Hazır karışım analog (Lispro + NLP)
%25 lispro +%75 insülin lispro protamin
%50 lispro + %50 insülin lispro protamin
- Hazır karışım analog (Aspart + NPA)
%30 aspart +%70 aspart protamin
%50 aspart +%50 aspart protamin
%70 aspart +%30 aspart protamin
- Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)
%30 aspart + %70 degludec

Tip 2 DM tedavisinde insülin kullanım endikasyonları şu şekildedir [14]:

- 1- OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
- 2- Ağır klinik insülin rezistans
- 3- Ağır hiperglisemik durum
- 4- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya diyabetik ketoasidoz (DKA)
- 5- OAD'lere alerji veya ağır yan etki
- 6- Akut ateşli ve sistemik hastalıklar
- 7- Majör cerrahi operasyon
- 8- Akut miyokard infarktüsü
- 9- Gebelik ve laktasyon
- 10- Karaciğer ve böbrek yetersizliği
- 11- Aşırı kilo kaybı

2.3. GALECTİNLER

Galectinler 130 amino asitten oluşan, karbohidrat bağlayıcı bölgeye (carbohydrate recognition domain; CRD) sahip bir lektin ailesidir. Galectinler mantar, sünger, böcek, virüs, bitki ve memelilerde bulunur. Karbohidrat bağlanma bölgesine ve bağlanma şekline göre galectinler 3 farklı sınıfa ayrılırlar. Bu 3 grup; prototip galectinler, rastgele sıralı tip galectinler, kimera tip galectinlerdir. Bu zamana kadar keşif sırasına göre galectin-1'den galectin-15'e kadar lektin sınıfına ait galectin bulunmuştur. Bu güne kadar memelilerde tanımlanan 15 galectinden 11 tanesi insanlarda hem hücre içi hem de hücre dışı olarak etkilerinin gösterir. Prototip galectinler bir tane karbohidrat bağlanma bölgesine sahip olan galectin sınıfı olup dokuz üyeden oluşmuştur. Bunlar; galectin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 ve -15'tir. Rastgele sıralı tip galectinler ise yaklaşık 70 amino asit içeren iki tane humolog karbohidrat bağlanma bölgesine sahiptirler. Bu grupta; galectin-4, -6, -8, -9 ve -12 yer alır. Diğer tip galectin ise kimera tip galectin olup bu grubun tek üyesi galectin-3'tür. Galectin-3 bir karbohidrat bağlanma bölgesi ve bu bölgeye bağlı 120 amino asit içeren N-terminal polipeptit zincirinden oluşmaktadır (Şekil 5)[115].

a) Prototip galectinler (galectin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15)



b) Rastgele sıralı tip galectinler (galectin-4, -6, -8, -9, -12)



c) Kimera tip galectin (galectin-3)

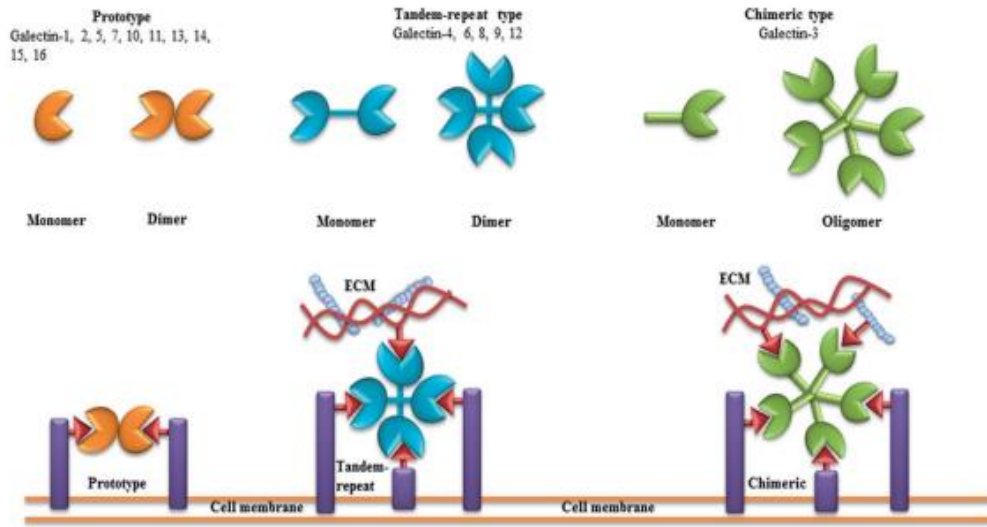


Şekil 5. Galectin ailesinin formları

Galectinler kendilerine veya diğer tip üyelere bağlanabilirler. Bu bağlanma bazen bivalent bazen multivalent olabilir. Prototip galectinler sadece bir CRD bölgesine sahip oldukları için dimer formladırlar. Rastgele sıralı tip galectinler iki

CRD bölgesine sahiplerdir ve bivalent yapıdadırlar. Galectin-3 ise N-terminal bölgesi sayesinde multivalent formdadırlar [116]. (Şekil 6)[117].

Galectinler hücre yüzeyinde, ekstraselüler matriks glikanlarında ve hücre içinde sitozol ve nükleusta bulunabilirler. Hücre dışında hücre yüzeyindeki glikanlara bağlanıp çeşitli süreçlerin başlatılmasında rol oynarlar. Hücre içinde sitoplazmik ve nüklear proteinlerle hücre içi sinyal yollarında çeşitli fonksiyonlarda rol alır. Galectinler hücrelerin farklılaşması ve organların gelişimi sırasında modüle edilirler. Ancak bu modülasyondaki hatalar bir dizi fizyolojik ve patolojik durumlara sebep olurlar. Bu etkileşimler ile immün ve inflamatuvar yanıtlar, tümör gelişimi, sinir dejenerasyonu, ateroskleroz, yara onarımı, diyabet dahil olmak üzere bir çok fizyolojik, neoplastik transformasyon, tümör hücre sağkalımı, angienez, tümör metastazları ve bir çok patolojik süreçlerde önemli rol aldığına dair yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [115].

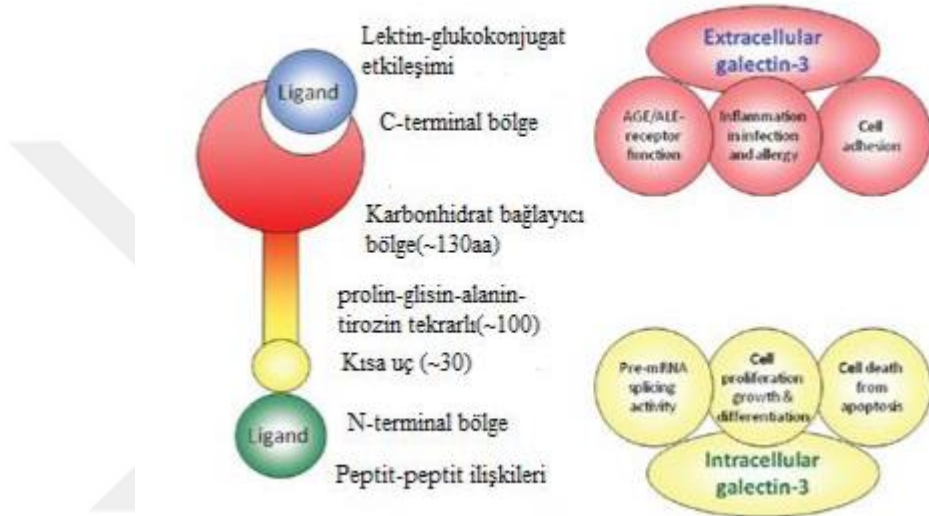


Şekil 6. Galectin ailesinin farklı oluşum formları

2.3.1. Galectin-3

Galectin-3, kromozon 14 üzerinde yer alan 6 ekzon ve 5 introndan oluşan LGALS3 geni tarafından kodlanan ve 29-35 kDa (kilodalton) ağırlığında olan bir lektindir. Galectin-3, lektin protein ailesinin β -galaktozid bağlayıcı yapısal bir üyesidir. Birçok biyokimyasal fonksiyona sahiptir. Glisin ve prolinden zengin amino grubu ile karbonhidrat bağlayıcı karboksil grubu olmak üzere iki ayrı yapısal bölgesi vardır. Bu bölgelerden karbonhidrat bağlanma bölgesinde birbirini takip eden

aminoasit zinciri içerir, diğer bölgede ise β -galaktozidlere afinitesi vardır. Galectin-3'ün bu iki bölgesinde lektin-glukokonjugat etkileşiminin olduğu ve yaklaşık 130 amino asitten oluşan karbonhidrat bağlayıcı bölge bulunur. Diğer bölgede ise peptit - peptit ilişkisinde rol alan ve yaklaşık 30 amino asitten oluşan N-terminal bölgesi yer almaktadır. Galectin-3'ün yapısında iki bölgeyi bağlayan yaklaşık 100 amino asitte oluşan prolin-glisin-alanin-tirozin tekrarlı uzun bir amino asit zinciri bulunmaktadır [115].(Şekil 7)[118].



Şekil 7. Galectin-3'ün yapısı ve fonksiyonları

İnsan vücudunda yaygın olarak eksprese edilen galectin-3'ün plazma ve doku düzeylerinde meydana gelen değişiklikler birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Galectin-3 hücrelerin sitoplazmasında ve/veya nükleusta, hücre yüzeyinde veya ekstraselüler alanda bulunur. Hem hücre içi hemde hücre dışında bazı ligandlara bağlanır (Tablo 5)[119]. Ve birçok süreçte rol alır. Galectin-3 aktive olmuş makrofajlarda, eozinofillerde, nötrofillerde, mast hücrelerinde, gastrointestinal ve solunum sistem epitelinde, bazı duyu nöronları gibi hücre ve dokularda bilinmeyen bir mekanizma ile salgılanmaktadır. Ayrıca akciğer, uterus, pankreas, beyin, kalp, karaciğer, böbrek, dalak, mide, adrenal glandlarda da eksprese edilir. Vücutta her organda vardır. Ancak miktarı değişir [120].

Tablo 5. Galectin-3 için ligandlar

Ligand Hücre/Kaynak		
İntrasellüler proteinleri	Laminin	EHS, makrofaj, plasenta
	Fibronectin	Fetal
	Tenascin	Beyin
	M2BP	Beyin
Membran Proteinleri	İntegrin	Makrofaj
	CD11b/18	Adenokarsinom
	NCA,L1	Fare Beyni
	MAG	Tüm hücrelerde
	MP20	İnsan T Lenfoma
	CD98	Jurkat Hücreleri
Ekstrasellüler Proteinler	Cytokeratins	Murine T3 fibroblast
	CBP70/HL60,Gemin-4	İnsan T Lenfoma
	Alix/AIP-1 Bcl-2	Jurkat Hücreleri
	Chrp	HeLa, MCF-7
Diğerleri	İleri glikasyon son ürünleri (AGE)	Tüm Hücrelerde

CBP70: Glukoz bağlayıcı protein 70, EHS: Engelbroth-Holm-Swarm tümör laminin, M2BP: Mac-2 bağlayıcı protein, MAG: Myelin ilişkili glikoprotein, MP20: Membran protein 20, NCAM: Sinir hücresi adezyon molekülü [119].

Galectin-3 birçok biyokimyasal süreçte rol alır. NH2 terminal bölgesi serin fosforilasyon kısmı içerir ve bu sayede hücresel sinyalleri düzenler. Karboksi terminal kısmı ise karbonhidrat tanıma bölgesi (CRD) ile hücre dışında birçok molekülle etkileşir. Galectin-3 sitozolik bir proteindir. Bu protein kolayca hücre içine girebilir. Çekirdeğe, mitokondriye ve sitozole rahatça geçebilir. Hücre içinde serbestçe hareket edebilir. Bu sayede birçok biyolojik fonksiyonlarda rol oynar. Birçok yerde bulunur ancak esas olarak sitoplazmada görülmektedir. Galectin-3, endoplazmik retikulum/ golgi ağı üzerinden tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile salgılanmaktadır [120, 121].

Galectin-3, embriyogeneizde organogeneziste rol oynar. Pre-mRNA birleşmesi, hücre-hücre, hücre-matriks adezyonu, hücre büyümesi, belirli hücrelerde neoplastik

transformasyon, progresyon, metastaz, inflamasyon, fibrozis, apoptozis inhibisyonu ve immün cevap gibi fizyolojik ve patolojik olaylarda rol alır [115].

Kalp, karaciğer ve böbrek fibrozisinde rol oynar [122]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda galectin-3'ün kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olabileceği araştırılmış ve kalp yetmezliği olan hastalarda galectin-3'ün prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [123]. Falcone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada galectin-3'ün unstabil anjinada stabil anjinaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum galectin-3'ün aterosklerotik plak destabilizasyonunda rol oynadığını düşündürmüştür. Yapılan birçok çalışma vasküler kalsifikasyona yol açtığını kanıtlamıştır [122, 124]. 2013 yılında 2450 hastada yapılan bir çalışmada galectin-3 yüksek olan kişilerde kronik böbrek hastalığı gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. 10 yıllık izlem yapılmıştır. Galectin-3'ün renal fonksiyonlarda kayıpla güçlü bir ilişkisi gösterilmiştir. Ancak albüminüri ile ilişkisi bulunamamıştır [125]. Tüm bu veriler galectin-3'ün kronik böbrek hastalığının klinik başlangıcından yıllar önce hastalık riskini taşıyan bireyleri tanımlayabileceğini ve erken fibroziste rol oynadığını göstermiştir [126].

Kanserli hastalarda özellikle metastatik kanseri olan hastalarda galectin-3 dolaşımında artmıştır. Ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür [120]. Framingham kalp çalışmasının 2946 hastada yapılmıştır. Ve galectin-3'ün vücut kitle indeksi, bel çevresi, obezite ve trigliserid düzeyleri ile korele olduğu tespit edilmiş [127].

Tip 2 diyabetik hastalarda artan glukoz seviyelerine bağlı olarak 'Maillard yolu veya reaksiyonu' olarak bilinen non enzimatik glikasyon reaksiyonuyla ileri glikasyon ürünleri (AGEs; Piralin ve N-karboksi metil lizin (CML), pentosidin gibi) oluşur. Bu reaksiyon glukoz ve diğer karbonhidratların (galaktoz, mannoz gibi), proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin amino grupları ile kararsız schiff bazı oluşturmalarıyla başlar. Birkaç gün sonra bu baz amadori ürünlerine dönüşür. Bu ürünler dikarbonil bileşiklerine (3-deoksiglukozon ve metilglioksal) dönüşür [128]. Bu bileşikler haftalar içinde AGE'lere dönüşür. Bu reaksiyon glukoz konsantrasyonuna bağlı arttığı için diyabette bu ürünlerin oluşumu artar. AGE'lerin başka sentez yolu ise polyol yolağıdır. Diyabette artan glukozun bir kısmı polyol yolağı üstünden sorbitole dönüşür. Sorbitol

ise 3-deoksiglukozon üzerinden AGE oluşumuna katılır. AGE'ler reseptörden bağımsız veya reseptör bağımlı etki gösterirler. Reseptörden bağımsız ekstraselüler matriks (ECM) bileşenleri olan fibronektin, kollajen, laminin gibi proteinlerin arasına girer. Moleküller arası veya molekül ile çarpaz bağlar oluşturur. Bir diğer etkisi dolaşımda bulunan AGE'ler reseptörleri ile birleşerek hücre içi sinyal yollarını uyarır. Nüklear faktör kappa B aktive olur. Transkripsiyon faktörü olan NF-kappa B hedef genlere bağlanır. Pro-inflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF alfa, adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ve vazokonstriksiyon (Endotelin-1) artar. Bu mediyatörler insülin direncini artırır ve kısır döngü olur [128].

Galectin-3'ün DM komplikasyonları ve inflammatuar süreç ile ilişkisi bilinmesine rağmen birçok çalışma galectin-3 ile glisemik durum arasında bir ilişki olmadığını, açlık plazma glukozu ve HbA1c ile ilişkisi olmadığını göstermiştir [125].

Diyabetik bir hastada mortalite ve morbiditenin önüne geçmek için erken dönemde bir belirtecin saptanması ileri zamanlarda gelişebilecek olan kardiyak ya da ek problemlerin tespiti için önem kazanmaktadır. AGE-R3 (Galectin-3); AGE'lerin çöpçü reseptörüdür. Çoğu hastalık durumunda salındığı ve düzeyinin arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda galectin-3'ün ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve ileri lipoksidasyon son ürünleri (ALE) için reseptör fonksiyonu görerek diyabetik komplikasyonlarının patogeneze katıldığını göstermiştir. Fakat bazı kaynaklarda galectin-3'ün konumuna, hasar türüne veya hasar alanına göre zıt etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır [129].

Ancak genel olarak bakıldığında çalışmalar galectin-3 düzeyinin diyabetik hastaların fizyopatolojisi ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada normal bireylerin serum galectin-3 düzeylerinin tip 2 diyabetik bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür [130].

Tip 2 diyabetik hastaların serumlarında inflamasyona yanıt olarak salınan C-reaktif protein ile galectin-3 arasında anlamlı bir artış gösteren korelasyon gösterilmiştir. HbA1c ile negatif korelasyon gösterilmiştir [131].

Viral enfeksiyonlar sırasında galectin-3 virüsler için bağlanma yeri olabilir ve virüslerin bağışıklık hücrelerine girişini kolaylaştırır. Varicella zoster virüsü enfeksiyonu olan hastalarda galectin-3 konsantrasyonunun arttığı görülmüştür [132].

Hepatit B ve C enfeksiyonlarında da indüklenmiştir [133-135]. SARS-CoV-2 ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) arasındaki bağın virüsün konakçı hücrelere girmesinde önemli olduğu bilinmektedir. Galectin-3, SARS-CoV-2 virüsünü ve ACE reseptörünü bağlayabilir. Galectin-3'ün COVID-19 enfeksiyonu sırasında sitokin salınımını (IL-1, IL-6, TNF alfa, adezyon moleküllerinin ((ICAM-1, VCAM-1)) artırdığı bilinmektedir. Sitokin fırtınası sendromuna yol açmaktadır. COVID-19 hastalarında galectin-3 yüksekliği hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir [136].

Bu molekülün seviyesindeki artış inflamasyon ve fibroz süreçleriyle ilişkilendirilmiştir [137].

2.4. ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücre adezyon molekülleri (Cell adhesion molecules- CAM's) hücre yüzeyinde bulunan reseptörler veya proteinlerdir. Hücrelerin birbirlerine bağlanmalarını sağlarlar. Hücre adezyon molekülleri lökositlerin birbirlerine, damar endoteline veya hücreler arası bağ dokusuna bağlanmasını sağlarlar. Vücuttaki en önemli savunma sistemlerinden biri olan lökositler adezyon molekülleri aracılığıyla endotele bağlanarak enflamasyonun olduğu alana doğru hareket ederler. Doku hasarı ve enfeksiyon durumunda salgılanan sinyaller adezyon moleküllerinin yapımını ve hücre yüzeyindeki salınımını kontrol etmektedirler. Spesifik reseptörleri ile adezyon moleküllerine tutunarak endotele bağlanan ve damar dışına çıkan lökositler fagozitoz yeteneği kazanır ve bazı maddeler salgırlar. Bu salgılanan maddeler; nötrofil granüllerindeki lizozomal enzimler, oksijenli aktif metabolitler (süperoksit anyonları, H₂O₂) ve araşidonik asit metabolizması ürünleridir (lökotrien, prostaglandin). Bu maddeler sağlam dokulara zarar vermez [138, 139].

2.4.1. Adezyon Moleküllerinin Sınıflandırılması

- İmmünglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri
- Selektinler
- Kaderinler
- İntegrinler

Ayrıca fonksiyonel olarak adezyon görevi görüp ama yukarıdaki gruplar içinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri var [138, 139].

2.4.1.1. İmmünglobulin Süper Ailesi

İmmünglobulin süper ailesi inflamasyon, hemostaz, immünite, morfojenez sırasında birçok olayı yönetirler. Bu gruptaki intersellüler adezyon molekülleri olan ICAM-1 ve ICAM-2 CD11/18 integrinlerinin karşıt reseptörleridir. ICAM-1 endotel hücrelerinde eksprese olur. VCAM-1 ise aktif endotel hücrelerinde, makrofajlarda, dentritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunurlar. T lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonunu sağlarlar [140]. VCAM-1 normal endotel hücresinde yoktur. Ligandı beta integrin ailesi üyesi olan VLA-4'tür. Kronik inflamasyon alanlarında VCAM-1 salınımı artmıştır [141].

2.4.1.1.1. İntersellüler Adezyon Molekülü (ICAM)

Mononükleer hücrelerden, endotelial hücrelerden ve granülositlerden salınırlar. İmmun ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda, lökositlerin yapışmasında ve migrasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Yapı ve görev olarak 5 gruptan oluşur; ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4, ICAM-5 [142, 143].

ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır. Ancak inflamasyondaki fonksiyonu net değildir. ICAM-3, ICAM-1 ile %48 benzerlik gösterir. Ama endotel hücreleri üstünde bulunmaz. Aktif olmayan lökositler üzerinde bulunur. ICAM-4 eritrositlerde bulunur. ICAM-5 ise beyinde bulunur [144].

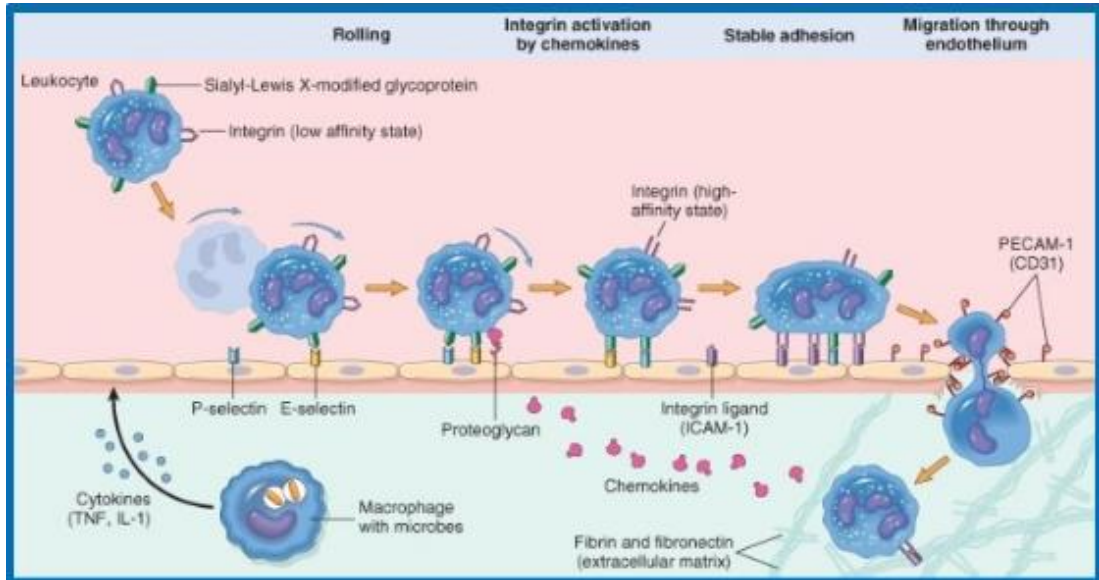
2.4.1.1.1.1. Soluble İntersellüler Adezyon Molekülü-1 (sICAM-1)

Endotel, epitel hücreleri, makrofajlar, insan timusu, lenf nodları, barsak, deri, böbrek ve karaciğerdeki dentritik hücrelerde ekprese edilir. Kemik iliğinin kök hücreleri, lenfoid, myeloid ve monositik serinin hücreleri gibi hematopoetik hücrelerde de üretilir [145].

Genellikle ICAM-1 proteinleri birer liganddır ve reseptörleri integrin adı verilen proteinlerdir. Bu proteinler hücrelerin birbiriyle etkileşimini regüle ederler ve sinyal üretimini sağlarlar. İntegrine bağlanan diğer proteinlerin aksine ICAM-1

içerisinde Arg-Gly-Asp bulundurmaz ve hedefindeki iki integrin; LFA-1 (leucocyte function-associated antigen-1) ve Mac-1 (Makrofaj antijen-1)'dir. Bu iki molekülle olan ilişkisinden dolayı 2 immünite ilişkili görevi bulunmaktadır. Bunlar; T lenfosit aktivasyonu ve lökosit-endothel hücre etkileşimidir [145]. Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 beta ve lipopolisakkarid uyarısından sonra 24 saat içinde salınımları artar ve 72 saat yüksek seviyede kalırlar [146].

ICAM-1'in ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile soluble formu (sICAM-1) oluşmaktadır. Bunun plazma düzeyleri hastalıklarda inflamasyon durumlarında korelasyon gösterir. sICAM-1'in serum düzeyleri birçok enfeksiyöz, infamatuvar, neoplastik hastalıklarda arttığı görülmüştür [147]. sICAM-1 in damar endotel yüzeyindeki salınımı inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmaktadır. Spesifik olarak lenfosit yüzeyindeki beta 2 integrin ailesinden olan LFA-1'e bağlanmaktadır. Sonuç olarak adhezyon molekülleri lökositlerin yüzeyindeki integrinlere bağlanarak endotele yapışmasına ve endotel aralarındaki boşluklardan damar çeperine ve çevre dokulara migrasyonuna olanak sağlar. Bu şekilde damar dışına çıkan lökositler aktif hale gelirler. Ürettikleri maddelerle veya fagositoz ile inflamasyonda rol oynarlar [145] (Şekil 8)[148].



Şekil 8. Lökosit ekstravazasyonu ve ICAM-1

sICAM-1; normalde endotel hücreleri, lenfositler, monositler gibi birçok hücrede az miktarda bulunur. Ancak sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN-gama) artmasıyla miktarı artar. Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında oluşur [147].

Diyabette sICAM-1'in LFA-1'e bağlanması artmıştır [149]. Diyabette endotelial disfonksiyonun bir parçası inflamasyondur. Lökositlerin damar duvarına tutunması inflamatuvar sürecin bir komponentidir. Diyabette görülen anormal artmış lökosit adezyonunun sebebi, adezyon molekülleridir [150, 151].

Son yıllarda yapılan çalışmalar ICAM-1'in CD8+T hücre cevabını uyarabileceğini göstermiştir. CD8+T hücreleri ICAM-1 bağımlı kostimulasyona CD4+T hücrelerinden daha çok duyarlıdır[145].

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında lezyonsuz deri biyopsilerindeki damarlarda sICAM-1'in artmış olduğu görülmüştür. SLE vaskülitlerinde de sICAM-1'in arttığı görülmüştür. Wegener Granülamatozlu hastalarda sICAM-1'in remisyonda belirgin düştüğü, hastalık alevlenmelerinde ise belirgin arttığı görülmüştür. Kawasaki hastalarında sICAM-1 artmıştır. Sistemik sklerozda deriden yapılan biyopsilerde ICAM-1 in ekspresyonu artmıştır.

COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası olarak adlandırılan proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretilmesiyle vasküler sızıntı ve doku hasarı oluşmuştur. Endotel hasarı sonucu kanda adezyon molekülleri sICAM-1 artmıştır [152].

Tüm bu örneklerle bakıldığında adezyon moleküllerinin inflamasyon alanında ve kanda gösterilmesi ile hastalık patogenezindeki rolü anlaşılmaktadır [147].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif gözlemsel araştırma olarak planlandı. Çalışmamıza Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mayıs 2022- Haziran 2022 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servislerinde 18 yaş ve üzeri yatarak takibi yapılan ve tedavi gören 45 COVID-19 ve tip 2 diyabet tanısı olan hastalar ve dahiliye polikliniğinden 45 ek hastalığı olmayan kontrol grubu alındı. COVID-19 tanısı klinik ve görüntüleme bulguları ile birlikte T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş laboratuvarlarda ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 tespit edilmesi ile konulmuştur.

Dahil etme kriterleri; 18 yaş üzerindeki, COVID-19 tanısı PCR pozitifliği ile konulmuş tip 2 diyabetik hastalar ve takibi hastanede gerçekleşmiş olan hastalar,

Dışlama kriterleri; 18 yaş altı hastalar, bilgisayarlı tomografi ile tanı almış PCR negatif ve izlemi hastane yatışı olmadan yapılan hastalar ve COVID-19 tanısı olmayan ve diyabetik olmayan hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar daha sonrasında analizlerin yapılması aşamasında mortalite gelişenler ve gelişmeyenler olarak gruplandırıldı.

Hastaların hiçbir tedavi almadan yatış anındaki biyokimyasal kan testlerine ek olarak s-ICAM-1 ve galectin-3 kitlerini çalışmak için sarı tüpe kan alınmıştır. Kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip eppendorf tüplerine serumları koyulmuştur. Tüpler -80 derecede biriktirilerek Atatürk Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında eliza metodu ile çalışılmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Kantitatif değişkenler için normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı ($p > 0,50$). Kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya Fisher's exact testi uygulandı. Mortalite olan ve olmayan gruplar ile hasta ve kontrol grupları arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılması uygunluğuna bağlı olarak Student's t testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Biyobelirteçler arasındaki ilişki pearson korelasyon testi kullanılarak belirlendi. Korelasyon katsayısı 0,2-0,39 arasında ise zayıf korelasyon; 0,4-0,59 arasında ise orta şiddette korelasyon; 0,6-0,79 arasında ise

yüksek korelasyon ve 0,8 – 1 arasında ise çok yüksek korelasyon şekilde yorumlandı. COVID-19 tanısı için kullanılan biyobelirteçlerin kestirim yeteneğini göstermek için alıcı çalışma karakteristiği (ROC=receiver operating characteristic) eğrisi oluşturuldu. Optimal kesme değerini belirlemek için Youden indeksi kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN HASTANE BAŞVURUSU SIRASINDAKİ TEMEL ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancası 66 (41 – 77) ve 23'ü (%51,1) erkekti. Hastaların tamamında diabetes mellitus vardı ve ikinci en sık altta yatan hastalık hipertansiyondu. En sık tespit edilen başvuru yakınmaları nefes darlığı, öksürük ve halsizlikti. Hastaların tamamı hipoksikti ve %31,1'inde takipne vardı. Hastaların hastane başvurusu sırasındaki temel özellikleri Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 6. Hastane başvurusu sırasındaki özellikler

	Toplam (n=45)
Demografik Bulgular	
Yaş (yıl), ortanca (en küçük – en büyük)	66 (41 – 77)
Cinsiyet (erkek), n (%)	23 (51,1)
Sigara kullanımı, n (%)	13 (28,9)
Komorbid Hastalıklar, n (%)	
Diyabetes mellitus	45 (100)
Hipertansiyon	37 (82,2)
Diyabet dışı endokrin hastalık	26 (57,8)
KAH	20 (44,4)
KOAH	12 (26,7)
Kalp yetmezliği	8 (17,8)
Diyabetik nöropati	7 (15,6)
KBY	4 (8,9)
Astım	3 (6,7)
Kronik karaciğer hastalığı	1 (2,2)
Klinik Belirtiler, n (%)	
Nefes darlığı	38 (84,4)
Öksürük	31 (68,9)
Halsizlik	15 (33,3)

Tablo 6. (Devamı)

Ateş	11 (24,4)
İştahsızlık	3 (6,7)
Baş ağrısı	3 (6,7)
Boğaz ağrısı	3 (6,7)
Miyalji	1 (2,3)
Bulantı-kusma	1 (2,3)
Vital Bulgular, n (%)	
Hipoksi	45 (100)
Takipne	14 (31,1)
Taşikardi	7 (15,6)
Ateş	5 (11,1)
Hipotansiyon	1 (2,2)

*Ki-Kare ve Mann Whitney -U testi uygulanmıştır. KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

4.2. HASTANE BAŞVURUSU SIRASINDAKİ BİYOBELİRTEÇLERİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE TANI DEĞERLERİ

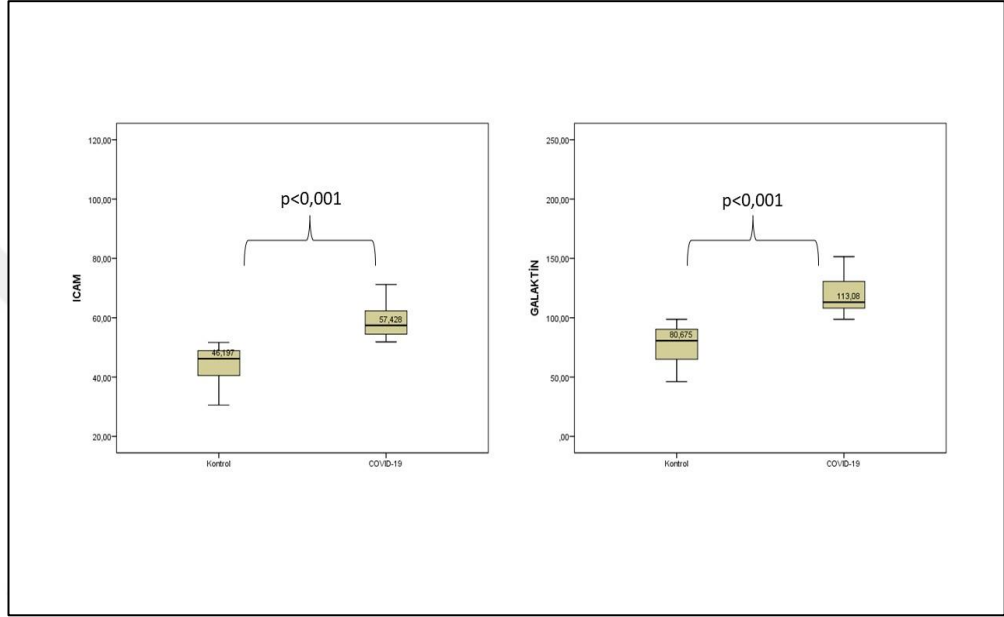
Hastane başvurusu sırasında değerlendirilen biyobelirteçlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 7’de sunuldu. Hastalarda galectin-3, sICAM-1, lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi, HbA1c, glukoz, laktat dehidrogenaz, kan üre azotu, keatinin, D-dimer, C-reaktif protein, ferritin ve fibrinojen kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha yüksek, trombosit sayısı, lenfosit yüzdesi, hemoglobin, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, albümin, kreatin kinaz, total bilirubin ise kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Tablo 7. Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=45)	COVID-19 (n=45)	p*
Galectin-3 ng/ml	80,67 (46,20 - 98,72)	113,08 (98,72 - 226,06)	<0,001
sICAM-1 ng/ml	46,19 (30,56 - 51,66)	57,42 (51,86 - 117,72)	<0,001
Trombosit sayısı (10 ³ /L)	268 (158 – 466)	243 (11 – 481)	0,03
Lökosit sayısı (10 ³ /L)	7,55 (3,91 – 12,74)	8,84 (1,56 – 18,80)	0,002
Lenfosit yüzdesi (%)	29,7 (0 - 51,5)	14,7 (1 - 45,7)	<0,001
Nötrofil yüzdesi (%)	59 (37,9 - 94,5)	78,8 (34,8 - 97,7)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	14,6 (9,1 - 18,6)	13,9 (7,2 - 16,9)	0,043
HbA1c	5,7 (4,6 - 6,4)	8,8 (6,5 - 14,6)	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	194 (133 - 303)	156 (86 - 241)	<0,001
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	127 (64 - 223)	99 (50 - 204)	0,004
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	49,4 (32,1 - 80,9)	38,8 (16 - 68)	<0,001
Trigliserid (mg/dL)	118 (54 - 418)	151 (24 - 548)	0,205
Glukoz (mg/dL)	93 (70 - 165)	240 (103 - 673)	<0,001
ALT (U/L)	21 (9 - 71)	20 (4 - 199)	0,756
AST (U/L)	19 (6 - 72)	22 (8 - 321)	0,756
LDH (U/L)	193 (51 - 309)	296 (179 - 1165)	<0,001
Albumin (g/L)	45 (37 - 53)	40 (24 - 48)	<0,001
Kreatin kinaz (U/L)	90 (39 - 272)	61 (14 - 706)	0,036
BUN (mg/dL)	16 (9 - 48)	20 (6 - 150)	0,01
Kreatinin (mg/dL)	0,85 (0,43 - 1,41)	1 (0,44 - 8,2)	0,006
Total Bilirubin (mg/dL)	0,8 (0,3 - 2,1)	0,5 (0,2 - 1,8)	<0,001
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1 - 0,7)	0,2 (0,1 - 0,7)	0,107
D-dimer (ng/mL)	406 (190 - 2899)	858 (190 - 35000)	<0,001
CRP (mg/L)	2,3 (0,1 – 151,0)	61,3 (4,3 – 368,0)	<0,001
Ferritin (ng/mL)	45 (3 – 350)	495 (51 – 44725)	<0,001
B12 vitamin (pg/ml)	317 (193 – 628)	352 (115 – 1792)	0,511
INR	1,00 (0,90 - 1,66)	1,00 (0,90 - 3,89)	0,997
PT (sn)	14,1 (12,2 - 21,9)	14,1 (11,5 - 50,2)	0,968
APTT (sn)	29,6 (25,2 - 67,1)	29,9 (17,6 – 65,0)	0,628
PTZ yüzdesi	93 (49 - 119)	92 (18 - 120)	0,920
Fibrinojen (mg/dL)	307 (136 - 556)	557 (306 - 898)	<0,001

* Mann Whitney -U testi uygulanmıştır. sICAM-1: Soluble intercellular adhesion molecule-1 ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, BUN: Blood Urea Nitrogen, CRP: C- reaktif protein, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Hastane başvurusu sırasında sICAM-1 ve galectin-3 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Şekil 9’da sunuldu. sICAM-1 ortancası hastalarda 57,42 ng/ml kontrol grubunda ise 46,19 ng/ml bulundu. Galectin-3’ün ortancası ise hastalarda 113,08 ng/ml ve kontrol grubunda 80,67 ng/ml tespit edildi. Her iki biyobelirteç COVID-19’lu diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).



Şekil 9. Hastane başvurusu sırasında sICAM-1 ve galectin-3 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin belirlenen kesme noktalarına göre hastalarda tanı değeri, özgüllük ve duyarlılığı Tablo 8’de gösterildi. Buna göre hastalarda tanı gücü en yüksek biyobelirteçler yüksek özgüllük ve duyarlılık değeri tespit edilen sICAM-1, galectin-3 ve HbA1c idi. Bunun yanında glukoz, LDH, CRP, ferritin ve fibrinojen değerlerinin tanı gücünde %90’nın üzerindeydi. Başlangıç galectin-3 değerinin 98,16 ng/ml ve üzerinde olması ile başlangıç sICAM-1 değerinin 51,76 ng/ml ve üzerinde olması yüksek duyarlılık ve özgüllük ile %100 COVID-19 tanı gücü olduğu gözlemlendi.

Tablo 8. Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin COVID-19’lu diyabetik hastalarda tanı değeri, özgüllük ve duyarlılığı

Biyobelirteç	AUC (%95 GA)	Cut-off	Özgüllük	Duyarlılık	p
Galectin-3 ng/ml	1,000 (0,999 – 1,000)	≥ 98,16	%97,8	%100	<0,001
sICAM-1 ng/ml	1,000 (1,000 – 1,000)	≥51,76	%100	%100	<0,001
Trombosit sayısı (10 ³ /L)	0,633 (0,517 – 0,749)	≤ 204.500	%40,0	%91,1	0,030
Lökosit sayısı (10 ³ /L)	0,689 (0,579 – 0,800)	≥ 8.420	%60,0	%75,6	0,002
Lenfosit yüzdesi (%)	0,831 (0,738 – 0,924)	≤ 23,25	%80,0	%86,7	<0,001
Nötrofil yüzdesi (%)	0,830 (0,737 – 0,923)	≥ 70,25	%77,8	%86,7	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	0,624 (0,508 – 0,740)	≤ 15,00	%75,6	%46,7	0,043
HbA1c	1,000 (1,000 – 1,000)	≥ 6,45	%100	%100	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	0,740 (0,635 – 0,845)	≤ 176,5	%66,7	%75,6	<0,001
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	0,676 (0,562 – 0,79)	≤ 87,5	%46,7	%88,9	0,004
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	0,815 (0,729 – 0,901)	≤ 40,5	%64,4	%88,9	<0,001
Glukoz (mg/dL)	0,980 (0,957 – 1,000)	≥ 120	%95,6	%91,1	<0,001
LDH (U/L)	0,907 (0,847 – 0,967)	≥ 235,5	%88,9	%82,2	<0,001
Albumin (g/L)	0,829 (0,741 – 0,917)	≤ 41,5	%73,3	%88,9	<0,001
Kreatin kinaz (U/L)	0,629 (0,507 – 0,750)	≤ 56,5	%46,7	%86,7	0,036
BUN (mg/dL)	0,659 (0,545 – 0,772)	≥ 22,5	%82,2	%46,7	0,010
Kreatinin (mg/dL)	0,669 (0,556 – 0,782)	≥ 1,005	%91,1	%46,7	0,006
Total Bilirubin (mg/dL)	0,739 (0,637 – 0,841)	≤ 0,52	%53,3	%88,9	<0,001
D-dimer (ng/mL)	0,742 (0,638 – 0,846)	≥ 583	%73,3	%75,6	<0,001
CRP (mg/L)	0,944 (0,893 – 0,995)	≥ 11	%86,7	%91,1	<0,001
Ferritin (ng/mL)	0,953 (0,914 – 0,991)	≥ 189	%95,6	%84,4	<0,001
Fibrinojen (mg/dL)	0,955 (0,916 – 0,994)	≥ 431	%95,6	%86,7	<0,001

sICAM: Soluble intercellular adhesion molecule-1 ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, BUN: Blood Urea Nitrogen, CRP: C- reaktif protein

4.3. sICAM-1 VE GALECTİN-3’ÜN BAŞVURU SIRASINDA DEĞERLENDİRİLEN BİYOBELİRTEÇLER İLE KORELASYONU

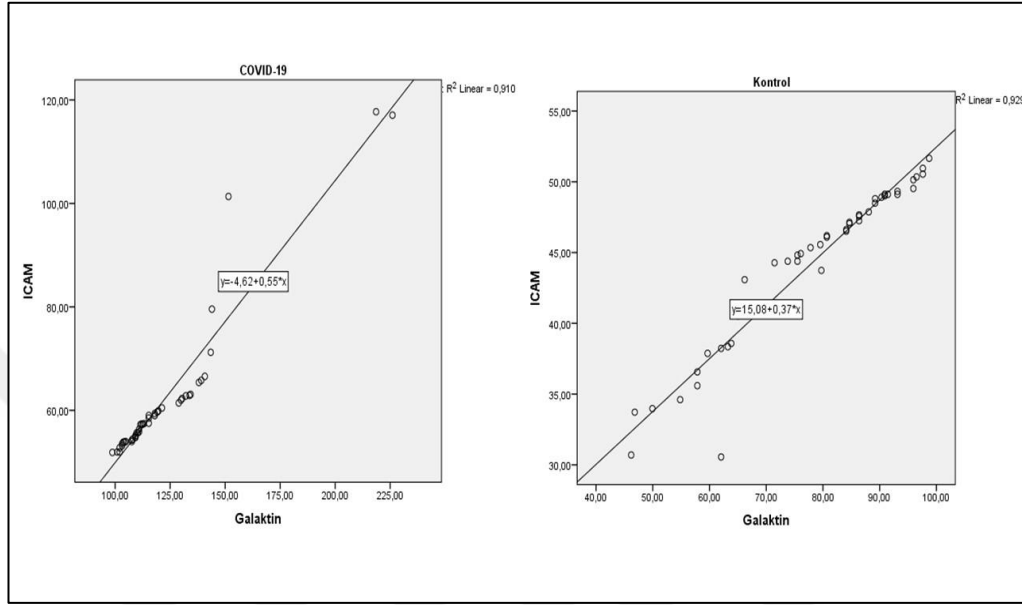
sICAM-1 ve galectin-3 arasında pozitif yönlü çok yüksek kuvvette istatistiksel anlamlı korelasyonu bulundu ($r=0,954$, $p<0,001$). sICAM-1 ile trigliserid arasında pozitif yönlü zayıf kuvvette istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0,373$, $p=0,012$). Son olarak galectin-3 ile trigliserid arasında pozitif yönlü orta kuvvette istatistiksel anlamlı korelasyonu tespit edildi ($r=0,400$, $p=0,006$) Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Başvuru sırasındaki biyobelirteçlerin sICAM-1 ve galectin-3 ile korelasyonu

	sICAM-1 (n=45)		Galectin-3 (n=45)	
	r	p	r	p
Galectin-3 ng/ml			0,954	<0,001
sICAM-1 ng/ml	0,954	<0,001		
Trombosit sayısı (10 ³ /L)	0,036	0,815	0,052	0,734
Lökosit sayısı (10 ³ /L)	-0,061	0,688	-0,025	0,870
Lenfosit yüzdesi (%)	-0,084	0,585	-0,079	0,605
Nötrofil yüzdesi (%)	0,096	0,532	0,106	0,487
Hemogloblin (g/dL)	0,054	0,723	0,081	0,598
HbA1c	0,230	0,128	0,231	0,127
Total kolesterol (mg/dL)	-0,077	0,617	-0,057	0,711
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	0,073	0,634	0,093	0,545
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	-0,074	0,627	-0,072	0,638
Trigliserid (mg/dL)	0,373	0,012	0,400	0,006
Glukoz (mg/dL)	0,005	0,976	0,060	0,697
ALT (U/L)	-0,149	0,330	-0,150	0,325
AST (U/L)	-0,067	0,661	-0,071	0,645
LDH (U/L)	-0,099	0,518	-0,106	0,487
Albumin (g/L)	-0,019	0,900	-0,079	0,606
Kreatin kinaz (U/L)	-0,005	0,975	-0,033	0,828
BUN (mg/dL)	0,154	0,311	0,171	0,260
Kreatinin (mg/dL)	0,104	0,495	0,103	0,499
Total Bilirubin (mg/dL)	-0,134	0,380	-0,195	0,198
Direk Bilirubin (mg/dL)	-0,196	0,196	-0,276	0,066
D-dimer (ng/mL)	0,001	0,996	0,058	0,704
CRP (mg/L)	-0,079	0,606	-0,064	0,674
Ferritin (ng/mL)	-0,089	0,562	-0,074	0,630
B12 vitamin (pg/ml)	-0,004	0,981	0,026	0,863
INR	0,162	0,289	0,114	0,454
PT (sn)	0,204	0,178	0,204	0,179
APTT (sn)	-0,139	0,363	-0,165	0,280
PTZ yüzdesi	0,044	0,775	0,039	0,798
Fibrinojen (mg/dL)	-0,068	0,656	-0,115	0,452

* Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. sICAM-1: Soluble Intercellular adhesion molecule-1 ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, BUN: Blood Urea Nitrogen, CRP: C- reaktif protein, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Hastalar ve kontrol grubu için sICAM-1 ve galectin-3 değerinin korelasyonu Şekil 10'da sunuldu. Buna göre hem hasta hemde kontrol grubunda sICAM-1 ve galectin-3 arasında pozitif yönlü çok yüksek kuvvette istatistiksel anlamlı korelasyonu bulundu (hasta grubu: $r=0,954$, $p<0,001$, kontrol grubu: $r=0,964$ $p<0,001$).



Şekil 10. COVID-19'lu diyabet hastaları ve kontrol grubu için sICAM-1 ve galectin-3 değerinin korelasyonu

4.4. BAŞVURUSU SIRASINDAKİ ÖZELLİKLERİN MORTALİTE DURUMUNA GÖRE DAĞILIMI

Hastane başvurusu sırasındaki özelliklerin mortalite durumuna göre dağılımları Tablo 10'da değerlendirildi. Buna göre demografik özellikler, komorbid hastalıkları, başlangıç klinik ve vital bulgular açısından mortalite gelişenler ile gelişmeyenler arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 10. Hastane başvurusu sırasındaki özelliklerin mortalite durumuna göre dağılımı

	Mortalite		p*
	Yok (n=38)	Var (n=7)	
Demografik Bulgular			
Yaş (yıl), ortalama (en küçük – en büyük)	66 (41 – 76)	65 (50 – 77)	0,987
Cinsiyet (erkek), n (%)	19 (50,0)	4 (57,1)	0,526
Sigara kullanımı, n (%)	10 (26,3)	3 (42,9)	0,375

Tablo 10. (Devamı)

Komorbid Hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	30 (78,9)	7 (100)	0,227
Diyabetes mellitus	38 (100)	7 (100)	-
Diyabetik nöropati	7 (18,4)	-	0,278
KAH	16 (42,1)	4 (57,1)	0,371
Kalp yetmezliği	5 (13,2)	3 (42,9)	0,059
KOAH	9 (23,7)	3 (42,9)	0,292
KBY	3 (7,9)	1 (14,3)	0,505
Astım	2 (5,3)	1 (14,3)	0,405
Kronik karaciğer hastalığı	1 (2,6)	-	0,884
Diyabet dışı endokrin hastalık	23 (60,5)	3 (42,9)	0,322
Klinik Belirtiler, n (%)			
Öksürük	25 (65,8)	6 (85,7)	0,285
Halsizlik	14 (36,8)	1 (14,3)	0,245
Nefes darlığı	32 (84,2)	6 (85,7)	0,704
Miyalji	1 (2,7)	-	0,660
Ateş	10 (26,3)	1 (14,3)	0,496
İştahsızlık	3 (7,9)	-	0,595
Baş ağrısı	2 (5,3)	1 (14,3)	0,379
Bulantı-kusma	1 (2,6)	-	0,664
Boğaz ağrısı	3 (7,9)	-	0,442
Başlangıç Vital Bulgular, n (%)			
Hipoksi	38 (100)	7 (100)	-
Takipne	11 (28,9)	3 (42,9)	0,465
Hipotansiyon	-	1 (14,3)	0,050
Ateş	4 (10,5)	1 (14,3)	0,771
Taşikardi	5 (13,2)	2 (28,6)	0,301

Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite durumuna göre dağılımları Tablo 11’de değerlendirildi. Galectin-3 ve sICAM-1’de mortalite durumuna göre istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak, trombosit sayısı ve lenfosit yüzdesi mortalite gelişenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Nötrofil yüzdesi ve INR değeri ise mortalite varlığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Tablo 11. Hastane başvurusu sırasındaki biyobelirteçlerin mortalite durumuna göre dağılımı

	Mortalite		p
	Yok (n=38)	Var (n=7)	
Galectin-3 ng/ml	115,27 (98,71 - 226,05)	109,23 (103,16 - 134,28)	0,240
sICAM-1 ng/ml	58,01 (51,86 - 117,72)	55,16 (53,16 - 63,07)	0,266
Trombosit sayısı (10 ³ /L)	247 (116 – 481)	164 (110 – 391)	0,042
Lökosit sayısı (10 ³ /L)	8,86 (3,73 – 18,50)	8,73 (1,56 – 18,80)	0,742
Lenfosit yüzdesi (%)	15,1 (2,3 - 45,7)	7 (1 - 22,4)	0,037
Nötrofil yüzdesi (%)	78,05 (34,8 - 94,1)	88,8 (71,2 - 97,7)	0,017
Hemoglobin (g/dL)	14,05 (8,4 - 16,9)	11,6 (7,2 - 16,5)	0,121
HbA1c	8,55 (6,5 - 14,6)	9,2 (7,8 - 10,4)	0,500
Total kolesterol (mg/dL)	158,5 (100 - 240)	137 (86 - 241)	0,491
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	100 (53 - 204)	81 (50 - 152)	0,247
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mg/dL)	38,9 (16 - 68)	36 (25,8 - 47,3)	0,742
Trigliserid (mg/dL)	137,5 (24 - 548)	175 (80 - 306)	0,280
Glukoz (mg/dL)	233,5 (103 - 511)	284 (146 - 673)	0,266
ALT (U/L)	20 (8 - 75)	29 (4 - 199)	0,187
AST (U/L)	22 (9 - 100)	17 (8 - 321)	0,649
LDH (U/L)	290 (179 - 750)	364 (268 - 1165)	0,036
Albumin (g/L)	40,5 (24 - 48)	33 (24 - 38)	0,002
Kreatin kinaz (U/L)	61,5 (15 - 706)	35 (14 - 521)	0,253
BUN (mg/dL)	19 (6 - 103)	37 (12 - 150)	0,058
Kreatinin (mg/dL)	0,92 (0,56 - 8,2)	1,26 (0,44 - 4,59)	0,301
Total Bilirubin (mg/dL)	0,5 (0,2 - 1,8)	0,6 (0,3 - 0,9)	0,789
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1 - 0,7)	0,2 (0,2 - 0,6)	0,400
D-dimer (ng/mL)	844 (190 – 35.000)	1497 (442 – 2.404)	0,672
CRP (mg/L)	59,0 (4,3 – 339)	119,2 (12,6 – 368,0)	0,347
Ferritin (ng/mL)	450 (51 – 4725)	528 (159 – 1650)	0,594
B12 vitamin (pg/ml)	331 (115 – 1792)	405 (279 – 822)	0,133
INR	1,00 (0,90 – 1,69)	1,27 (1,00 – 3,89)	0,023
PT (sn)	14,05 (11,50 – 22,30)	16,90 (13,40 – 50,20)	0,056
APTT (sn)	29,85 (26,00 – 41,20)	30,00 (17,60 – 65,00)	0,826
PTZ yüzdesi	92,5 (48,0 – 120,0)	70,0 (18,0 – 100,0)	0,056
Fibrinojen (mg/dL)	561 (306 – 898)	504 (370 – 717)	0,491

sICAM-1: Soluble intercellular adhesion molecule-1 ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, BUN: Blood Urea Nitrogen, CRP: C- reaktif protein, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

4.5. HASTALARIN HASTANEYE BAŞVURUSU SIRASINDAKİ KULLANDIĞI MEDİKAL TEDAVİLERİN sICAM-1 VE GALECTİN-3 İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların diyabet veya hipertansiyon için kullandıkları medikal tedavilerin sICAM-1 ve galectin-3 ile karşılaştırılması Tablo 12’de değerlendirildi. Kullanılan tedavilerden sadece tiazolidindion kullanımı olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük sICAM-1 ve galectin-3 düzeyleri gözlenmiştir. Ancak tedavi edilen gruptaki hasta sayısının çok düşük olması nedeni ile bu sonuç çelişkiye açıktır. Bunun dışında insulin, sülfonilüre, ACE inhibitörü, DPP-4 ve SGLT-2 kullanımı olanlarda istatistiksel bir ilişki bulunmasa da kullanım varlığında daha yüksek sICAM ve galectin- 3 düzeyleri saptanmıştır. Biguanid kullananlarda ise aynı şekilde istatistiksel ilişki olmasa da sICAM-1 ve galectin-3 düzeyleri düşük bulundu.

Tablo 12. Kullanılan tedaviler ile sICAM-1 ve galectin-3 düzeylerinin karşılaştırılması

Kullanılan tedavi		sICAM-1	p	Galectin-3	p
İNSÜLİN	Var (n=27)	59,38 (51,96 – 117,72)	0,112	118,00 (102,05–218,60)	0,115
	Yok (n=18)	55,50 (51,86 – 117,06)		110,05 (98,72 – 226,06)	
SÜLFONİLÜRE	Var (n=5)	58,50 (52,77 – 117,06)	0,586	115,27(102,05 – 226,06)	0,586
	Yok (n=40)	57,37 (51,86 – 117,72)		112,80 (98,72 – 218,60)	
BİGUANİD	Var (n=23)	55,85 (51,86 – 117,06)	0,137	110,88 (98,72 – 226,06)	0,149
	Yok (n=22)	59,18 (53,87 – 117,72)		116,63 (104,27– 218,60)	
TIAZOLİDİNDİON	Var (n=2)	52,91 (51,96 – 53,87)	0,040	102,32(100,94 – 103,71)	0,032
	Yok (n=43)	57,72 (51,86 – 117,72)		115,27 (98,72 – 226,06)	
DPP-4 (Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri)	Var (n=14)	58,01 (51,86 – 117,06)	0,797	115,27 (98,72 – 226,06)	0,835
	Yok (n=31)	57,32 (53,17 – 117,72)		112,53(103,16 – 218,60)	
SGLT-2 (Sodyum Glukoz Ko-transporter-2 İnhibitörleri)	Var (n=4)	64,33 (55,66 – 101,34)	0,091	136,44(110,33 – 151,49)	0,091
	Yok (n=41)	57,32 (51,86 – 117,72)		112,53 (98,72 – 226,06)	
ACE İnhibitörü (Angiotensin-Converting Enzyme)	Var (n=7)	62,01 (54,27 – 117,72)	0,088	129,96(107,58 – 218,60)	0,094
	Yok (n=38)	57,28 (51,86 – 117,06)		111,70 (98,72 – 226,06)	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya COVID-19 tanılı PCR pozitif hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında tip 2 diyabet tanısı mevcuttu. En sık altta yatan ikinci hastalık ise hipertansiyondur. En sık başvuru yakınması nefes darlığı, öksürük ve halsizlikti. Tamamı hipoksik olan hastalarımızın yaklaşık 3'te 1'i takipneikti. Hasta grubuyla kontrol grubu arasında başvuru sırasında başlangıç biyobelirteçleri açısından COVID-19'lu hastalarda lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi, HbA1c, glukoz, laktat dehidrogenaz, kan üre azotu, keatinin, D-dimer, C-reaktif protein, ferritin ve fibrinojen kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha yüksek, trombosit sayısı, lenfosit yüzdesi, hemoglobin, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, albümin, kreatin kinaz, total bilirubin ise kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha düşük bulundu.

COVID-19 tanılı diyabetik hastalar ile komorbid hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubunun sICAM-1 ve galectin-3 düzeylerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada diyabetik hastalarda COVID-19 tanısı için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu gördük. Bu hasta grubunda HbA1c'nin tanı gücünün %100 olmasının sebebi hastaların tamamının diyabet tanısının olmasıdır.

Literatürdeki COVID-19 tanısı olup diyabeti olan hastalarda sICAM-1 ve galectin-3 biyobelirteçlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak bu biyobelirteçlerin COVID-19 hastalarında ve/veya diyabetik hastalarda ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara bakıldığında farklı sonuçların ortaya koyulduğu görülmüştür. Örneğin; bir çalışmada normal bireylerin serum galectin-3 düzeylerinin tip 2 diyabetik bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür [130]. Başka bir çalışmada tip 2 diyabet hastaları, kontrol grubuna göre serum galectin-3 düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir [153]. 135 tip 2 diyabet tanısı olan ve 270 diyabetik olmayan kişiden oluşan bir çalışmada ise galectin-3'ün diyabetik kişilerde anlamlı şekilde arttığı görülmüştür [154]. Galectin-3'ün diyabet komplikasyonları ile ilişkisi bilinmesine rağmen galectin-3'ün hasar türüne veya hasar alanına göre zıt etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır [129]. Başka bir çalışmada galectin-3 ile açlık plazma glukozu ve HbA1c ile ilişkisi olmadığını göstermiştir [125]. Tip 2 diyabetik hastaları değerlendirilen bir diğer çalışmada ise galectin-3 ile HbA1c

arasında negatif korelasyon gösterilmiştir [131]. Galectin-3'ün COVID-19 enfeksiyonu sırasında sitokin salınımı (IL-1, IL-6, TNF alfa, adezyon moleküllerinin ((ICAM-1, VCAM-1)) artırdığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada hastanede yatan COVID-19 tanısı olan diyabetik hastalarda galectin-3 düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür [155]. COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan 244 hasta, hastanede yatan COVID-19 tanısı olmayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında sICAM-1 düzeylerinin COVID-19 tanılı hastalarda anlamlı şekilde yükseldiği ve hastalık şiddetiyle korelasyon gösterdiği görülmüştür [156]. Galectin-3, bir damar hastalığı olan COVID-19'da çalışmamızdaki gibi yüksek tanısal güce sahip bir biyobelirteç olmasının yanında bu hastalığın patofizyolojide önemli bir yer tutması nedeni ile bir tedavi hedefidir. Galectin-3 inhibitörleri ile tedavi dentritik hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınımını doğrudan baskılayarak COVID-19 hastalarının tedavisinde umut vaat etmektedir [157]. Bugüne kadar geliştirilmiş birkaç galectin-3 inhibitörü vardır [158]. Galectin inhibitörleri konakçıda sitokin fırtınasını azaltabilir ve viral bağlanmayı engelleyebilir [159, 160]. Literatürde, galectin-3 düzeyleri diyabet hastalarda kontrol gruplarına göre yüksek veya düşük sonuçlar saptanmış olsa da COVID-19 hastalarında kontrol gruplarına göre yüksek galectin-3 düzeyleri bulunmuştur. Bu da çalışmamızdaki diyabetik hastalardaki galectin-3 düzeyindeki yüksekliğin, COVID-19 birlikteliği ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

COVID-19 hastalarında galectin-3 yüksekliği hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir [161]. Yüksek galectin-3 seviyeleri tüm nedenleri bağlı mortalite ile ilişkilidir [162]. Ancak bizim çalışmamızda sICAM-1 ve galectin-3'e bakıldığında mortalite gelişenler ile gelişmeyenler arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu durum çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan hasta sayısının sınırlı olması ile ilişkili olabilir.

Literatür tarandığında sICAM-1, komplikasyonu olmayan diyabetik hastalarda veya komplikasyonlarının türünden bağımsız komplikasyonu olan diyabetik hastalarda düzeyinin arttığı ve azaldığı çalışmalar vardır. Örneğin; 89 tip 2 diyabetik hastada yapılan bir çalışmada sICAM-1 düzeyinin azaldığı görülmüştür [163]. Bu çalışmada bunun sebebini hastaların gliklazid ve/veya insülin kullanmasına ve bu ilaçların sICAM-1 düzeyini düşürmesine bağlamışlar [164, 165]. Yapılan başka bir çalışmada 147 tip 2 diyabetli hasta alınmıştır. Hastaların sICAM-1 seviyelerinin

kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu ve sICAM-1'in açlık ve tokluk kan şekeri ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür [166]. Yine bir çalışmada 62 diyabetli hastada sICAM-1 düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların 35'i iyi kontrollü diyabet hastası (grup 1) ve 27'si mikroalbuminüri komplikasyonu olan kötü kontrollü diyabet hastası (grup 2) şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Grup 2 hastalarında sICAM-1 seviyesi daha düşük bulunmuştur [167]. 93 Tip 2 diyabetli hastayı (50 diyabetik nefropatili, 43 nefropatisiz) inceleyen çalışmada diyabetik nefropatisi olan hastalarda nefropatisi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek sICAM-1 seviyesi gözlenmiştir [168]. Mikrovasküler komplikasyonu olan 58 tip 2 diyabetik ve 20 sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada komplikasyonun tipine bakılmaksızın mikrokompplikasyonları olan tip 2 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre sICAM-1 seviyesi oldukça düşük bulunmuştur [169]. Diyabetik retinopatili hastalarda yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına göre sICAM-1 seviyesi yüksek bulunmuştur [170, 171]. Başka bir çalışmada ise sICAM-1 düzeyinde diyabetik retinopatisi olan hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [18]. Hastalar komorbid hastalıklar için ve/veya diyabetin mikrovasküler komplikasyonunu önlemek için tedavide ACE inhibitörleri kullanmaktadırlar. Tip 2 diyabet hastalarında ACE inhibitörlerinin dolaşımdaki sICAM-1 düzeylerini azalttığı görülmüştür. [172]. İnsülinin anti-inflamatuvar etkisi vardır. Pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyesini düşürür. Hiperglisemi sICAM-1 düzeyinin artmasına sebep olurken, insülin tedavisi sICAM-1 salınımını engeller [173, 174]. Literatürde COVID-19 hastalarında patofizyoloji ile uyumlu olarak sICAM-1 düzeyinin arttığı görülmüştür [152, 175]. Örneğin; 306 COVID-19 hastasında yapılan çalışmada sICAM-1'in kontrol grubuna göre daha fazla yükseldiği görülmüştür [176]. COVID-19 nedeniyle takip edilen 244 hastada da yine kontrol grubuna göre yüksek sICAM-1 seviyeleri tespit edilmiştir [156]. 39 COVID-19 hastasında yapılan bir çalışmada sICAM-1'in COVID-19 hastalarında hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Hafif hastalığı olan kişilerde yüksek, şiddetli hastalığı olan kişilerde dramatik yüksek, nekahat döneminde ise seviyesinin düştüğü görülmüştür [177].

Literatürde diyabetik hastalarda kullanılan tedavilerde, özellikle glikilazid, insülin, metformin ve ACE inhibitörlerinin sICAM-1 düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir [164, 165, 172, 178, 179]. 100 tip 2 diyabet hastasında yapılan bir

çalışmada 20'sinden fazlası benzer etki gösteren ilaçlarla tedavi edilmiştir. ACE inhibitörleri, insülin ve sülfonilüre ile tedavi edilen kişilerde serum galectin-3'ün değişmediği görülmüştür. Ancak metformin tedavisi alan hastalarda galectin-3 önemli ölçüde azalmıştır [153]. Bizim çalışmamızda istatistiksel ilişki olmasa da metformin kullanan kişilerde sICAM-1 ve galectin-3 düşük bulundu.

İnsülin, ACE inhibitörü kullanan hastalarda istatistiksel bir ilişki bulunmasa da daha yüksek sICAM-1 ve galectin-3 düzeyleri bulunmuştur. Literatürde her ne kadar tedavilerin biyobelirteçleri düşürdüğü veya değiştirmedeği gösterilse de biyobelirteçlerdeki yüksekliğin insülin gerektiren diyabetes mellitus ve hipertansiyon varlığında, COVID-19 enfeksiyonunun daha ağır seyretmesi ile ilişkilendirilebilir.

Adezyon moleküllerinin inflamasyon alanında gösterilmesi bunların hastalık patogenezindeki katkılarını gösterir. Anti ICAM-1 monoklonal antikoları RA'lı olgularda iyi fakat kısa süreli sonuçlar vermiştir. Ancak tekrar edilen kürlerdeki başarı ilk kür kadar etkili olmamıştır [180]. İskemik inmede anti-ICAM-1 tedavisi denenmiştir. Ancak etkili olmadığı hatta hastalık seyrini kötüleştirdiği görülmüştür [181]. Literatür tarandığında COVID-19 hastalarının tedavi sürecinde anti ICAM-1 monoklonal antikoru henüz kullanılmamıştır. Bizim hastalarımızın tamamının COVID-19 olması nedeniyle sICAM-1 değerleri galectin-3 değerlerinde olduğu gibi yüksek bulunmuştur.

Galectin-3'ün COVID-19 enfeksiyonu sırasında sitokin salınımı (IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN-gama vb.) artırdığı bilinmektedir [136]. sICAM-1; normalde endotel hücreleri, lenfositler, monositler gibi birçok hücrede az miktarda bulunur. sICAM-1, damar endotel yüzeyindeki salınımı inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmaktadır. Sitokinlerin artmasıyla miktarı artar [147]. Diyabette galectin-3'ün patofizyolojide anlatıldığı gibi hücre içi yolaklara bağlanmasıyla inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN-gama gibi) adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1) ve vazokonstriksiyon (Endotelin-1) artar. Bu mediyatörler insülin direncini artırır ve kısır döngü olur [128]. Çalışmamızdaki hastaların tamamı hastanede yatışı gerektiren hipoksik COVID-19 hastalarıdır. Bu hastalarda beklenen sitokin salımı özellikle galectin-3'ün rolü ve salınan sitokinlerin tarafından uyarılan sICAM-1 düzeyinin

pozitif yönlü yüksek korelasyonu beklenen bir sonuç olarak dikkat çekici bir şekilde çalışmamızda ortaya konmuştur.

Yapılan bir çalışmada 30 sağlıklı kişi alınmıştır. Öncelikle açlık trigliseridlerine ve sICAM-1'lerine sonrasında lipid içeriği bakımından zengin diyet sonrası trigliseridlerine ve sICAM-1'lerine bakılmıştır. sICAM-1'in tokluk trigliserid ve insülini arasındaki pozitif korelasyon açlıkta görülmemiştir [182]. Başka bir çalışmada oral glukoz tolerans testi sonrası sICAM-1'de artış görülmüştür. İzole hiperlipidemi ile sICAM-1 arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuçlara bakıldığında toklukta hiperlipideminin değil glukoz metabolizmasının ve insülin direncinin sICAM-1 seviyelerini artırdığını görmüşlerdir [183]. Gelecekte miyokard enfarktüsü riski olan hastalarda yapılan bir çalışmada açlık trigliseridleri ile sICAM-1 arasında hafif ama anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada postprandiyal metabolizma incelenmemiştir [184]. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde yapılan bir çalışmada galectin-3 ile trigliserit arasında anlamlı ilişki görülmüştür [185]. Diyabetik yaşlı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise galectin-3 ile trigliserit arasında hafif pozitif korelasyon görülmüştür [186]. Tüm bu çalışmalara bakıldığında trigliserit ile sICAM-1 ve galectin-3 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [182-186].

Bizim çalışmamızda da trigliserit değerleri ile hem sICAM-1 hemde galectin-3 arasında hafif pozitif yönlü korelasyon gözlenmiştir. Bu da hastalarımızın servise farklı yatış saatleri ve açlık gözetmeksizin postprandiyal trigliseritin değerlendirilmesi ile literatürü destekler bir sonuçtur.

6. SONUÇ

Galectin-3 ve sICAM-1 tip 2 diyabetik COVID-19 hastalarında tanı gücü rutinde kullanılan biyobelirteçlerden daha yüksek bulunmuştur. Bu iki biyobelirtecin kontrol grubuna göre yüksek olması galectin-3'ün COVID-19'un sebep olduğu sistemik inflamasyondaki rolü ve yine galectin-3'ün artırdığı inflamatuvar sitokinlerle sICAM-1 salınımına yol açması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Galectin-3 ve sICAM-1'in patofizyolojideki yakın ilişkisi, çalışmamızdaki bu iki biyobelirtecin pozitif yönlü yüksek korelasyonu ile desteklenmiştir.



7. KAYNAKÇA

1. Habas, K., et al., *Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Expert review of anti-infective therapy, 2020. **18**(12): p. 1201-1211.
2. Majumder, J. and T. Minko, *Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19*. The AAPS journal, 2021. **23**(1): p. 1-22.
3. Rothan, H.A. and S.N. Byrareddy, *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. Journal of autoimmunity, 2020. **109**: p. 102433.
4. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. jama, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
5. Stokes, E.K., et al., *Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, january 22–may 30, 2020*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2020. **69**(24): p. 759.
6. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. The lancet, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
7. Wang, M., et al., *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. Cell research, 2020. **30**(3): p. 269-271.
8. Agarwal, A., et al., *A living WHO guideline on drugs for covid-19*. bmj, 2020. **370**.
9. Care, D., *In the print version of the article listed above, the A1C range in IFCC units (mmol/mol) is not correct in Table 2.3, "Categories of increased risk for diabetes (prediabetes)," on page S16. The A1C range is listed as 5.7–6.4%(39–46 mmol/mol). The correct range is 5.7–6.4%(39–47 mmol/mol). The same error occurs in the text on page S15. The section reads: "Hence, it is*. Diabetes Care, 2016. **39**: p. 1653.
10. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes care, 2004. **27**(5): p. 1047-1053.
11. Shaw, J.E., R.A. Sicree, and P.Z. Zimmet, *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030*. Diabetes research and clinical practice, 2010. **87**(1): p. 4-14.
12. Wexler, D., I. Hirsch, and J. Mulder, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): issues related to diabetes mellitus in adults*. Alphen aan den Rijn: UpToDate, 2020.
13. Guo, W., et al., *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19*. Diabetes/metabolism research and reviews, 2020. **36**(7): p. e3319.
14. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği(TEMED).DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, T.V.İ.K.-.
15. Huo, Y. and K. Ley, *Adhesion molecules and atherogenesis*. Acta Physiologica Scandinavica, 2001. **173**(1): p. 35-43.
16. Yang, L., et al., *ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow*. Blood, 2005. **106**(2): p. 584-592.
17. Wang, H., et al., *Prognostic value of galectin-3 on admission in Chinese patients with heart failure: a prospective observational study*. Acta Cardiologica, 2017. **72**(2): p. 188-195.
18. Matsumoto, K., et al., *Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy*. Diabetic medicine, 2002. **19**(10): p. 822-826.
19. Meyerowitz, E.A., et al., *Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors*. Annals of internal medicine, 2021. **174**(1): p. 69-79.
20. Rojas, M., et al., *Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action*. Autoimmunity reviews, 2020. **19**(7): p. 102554.
21. Zhou, Y., et al., *Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain*. Viruses, 2019. **11**(1): p. 60.
22. Shereen, M.A., et al., *COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses*. Journal of advanced research, 2020. **24**: p. 91-98.
23. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Genel Bilgiler, E.v.T.R.E.T.A.W.S.h.c.s.g.t.E.c.r.
24. (WHO), D.S.Ö.
25. Ejazi, S.A., S. Ghosh, and N. Ali, *Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview*. Immunology and cell biology, 2021. **99**(1): p. 21-33.
26. Islam, K.U. and J. Iqbal, *An update on molecular diagnostics for COVID-19*. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2020. **10**: p. 560616.
27. Chung, J.Y., M.N. Thone, and Y.J. Kwon, *COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view*. Advanced drug delivery reviews, 2021. **170**: p. 1-25.

28. Dao, T.L., V.T. Hoang, and P. Gautret, *Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2021. **40**(1): p. 13-25.
29. Wang, Y., et al., *Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures*. Journal of medical virology, 2020. **92**(6): p. 568-576.
30. Du, Z., et al., *Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases*. Emerging infectious diseases, 2020. **26**(6): p. 1341.
31. Richardson, S., et al., *Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area*. Jama, 2020. **323**(20): p. 2052-2059.
32. Onder, G., G. Rezza, and S. Brusaferro, *Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy*. Jama, 2020. **323**(18): p. 1775-1776.
33. Williamson, E.J., et al., *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY*. Nature, 2020. **584**(7821): p. 430-436.
34. Petrilli, C.M., et al., *Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study*. bmj, 2020. **369**.
35. Harrison, S.L., et al., *Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis*. PLoS medicine, 2020. **17**(9): p. e1003321.
36. Chen, T., et al., *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study*. The BMJ, 368. 2020.
37. Moore, J.T., et al., *Disparities in incidence of COVID-19 among underrepresented racial/ethnic groups in counties identified as hotspots during June 5–18, 2020—22 states, February–June 2020*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2020. **69**(33): p. 1122.
38. Hogan, C.A., et al., *High frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and association with severe disease*. Clinical Infectious Diseases, 2021. **72**(9): p. e291-e295.
39. Lauer, S.A., et al., *The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application*. Annals of internal medicine, 2020. **172**(9): p. 577-582.
40. Hosseini, E.S., et al., *The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies*. Virology, 2020. **551**: p. 1-9.
41. Umakanthan, S., et al., *Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Postgraduate medical journal, 2020. **96**(1142): p. 753-758.
42. Pollard, C.A., M.P. Morran, and A.L. Nestor-Kalinoski, *The COVID-19 pandemic: a global health crisis*. Physiological genomics, 2020.
43. Guan, W.-j., et al., *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. New England journal of medicine, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
44. Goyal, P., et al., *Clinical characteristics of Covid-19 in New York city*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(24): p. 2372-2374.
45. Ponti, G., M. Maccaferri, and C. Ruini, *Biomarkers associated with COVID-19 disease progression*. Crit Rev Clin Lab Sci 1-11. 2020.
46. Ponti, G., et al., *Biomarkers associated with COVID-19 disease progression*. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2020. **57**(6): p. 389-399.
47. Velavan, T.P. and C.G. Meyer, *Mild versus severe COVID-19: laboratory markers*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. **95**: p. 304-307.
48. Herold, T., et al., *Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020. **146**(1): p. 128-136. e4.
49. Liu, F., et al., *Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19*. Journal of clinical virology, 2020. **127**: p. 104370.
50. Jamilloux, Y., et al., *Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions*. Autoimmunity reviews, 2020. **19**(7): p. 102567.
51. Ye, Z., et al., *Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review*. European radiology, 2020. **30**(8): p. 4381-4389.
52. Kanne, J.P., et al., *Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel*. Radiology, 2020.

53. Li, K., et al., *The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia*. Investigative radiology, 2020.
54. Pontone, G., et al., *Role of computed tomography in COVID-19*. Journal of cardiovascular computed tomography, 2021. **15**(1): p. 27-36.
55. Ye, X., et al., *Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020: p. 3390-3396.
56. Long, C., et al., *Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?* European journal of radiology, 2020. **126**: p. 108961.
57. Mohamadian, M., et al., *COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis*. The journal of gene medicine, 2021. **23**(2): p. e3303.
58. Lai, C.K. and W. Lam, *Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19*. Biochemical and biophysical research communications, 2021. **538**: p. 226-230.
59. Tang, Y.-W., et al., *Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges*. Journal of clinical microbiology, 2020. **58**(6): p. e00512-20.
60. Xu, X., Y.K. Ong, and D.Y. Wang, *Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines*. Military Medical Research, 2020. **7**(1): p. 1-18.
61. Del Rio, C. and P.N. Malani, *COVID-19—new insights on a rapidly changing epidemic*. Jama, 2020. **323**(14): p. 1339-1340.
62. Stasi, C., et al., *Treatment for COVID-19: An overview*. European journal of pharmacology, 2020. **889**: p. 173644.
63. Lamontagne, F., et al., *A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19*. bmj, 2021. **372**.
64. Stebbing, J., et al., *JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality*. Science advances, 2021. **7**(1): p. eabe4724.
65. Ghosn, L., et al., *Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(3).
66. Cavalli, G., et al., *Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study*. The Lancet Rheumatology, 2020. **2**(6): p. e325-e331.
67. Tharaux, P.-L., et al., *Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2021. **9**(3): p. 295-304.
68. Cusi, M.G., et al., *Hyperimmune plasma in three immuno-deficient patients affected by non-severe, prolonged COVID-19: a single-center experience*. BMC Infectious Diseases, 2021. **21**(1): p. 1-4.
69. Lundgren, J.D., et al., *Clinical and virological response to a neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19*. Medrxiv, 2021.
70. Group, R.C., *Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(21): p. 2030-2040.
71. Ivashchenko, A.A., et al., *AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial*. medRxiv, 2020.
72. Solaymani-Dodaran, M., et al., *Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia*. International immunopharmacology, 2021. **95**: p. 107522.
73. Zhang, Q., et al., *Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19*. Science, 2020. **370**(6515): p. eabd4570.
74. Gautret, P., et al., *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*. International journal of antimicrobial agents, 2020. **56**(1): p. 105949.
75. Wu, C., et al., *Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China*. JAMA internal medicine, 2020. **180**(7): p. 934-943.
76. Schoergenhofer, C., et al., *Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Annals of internal medicine, 2020. **173**(8): p. 670-672.
77. Siemieniuk, R.A., et al., *Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis*. Bmj, 2020. **370**.

78. Bilezikian, J.P., et al., *Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19*. European journal of endocrinology, 2020. **183**(5): p. R133-R147.
79. Kim, J.H., F. Marks, and J.D. Clemens, *Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials*. Nature medicine, 2021. **27**(2): p. 205-211.
80. Haynes, B.F., *A new vaccine to battle Covid-19*. 2021, Mass Medical Soc. p. 470-471.
81. Lakhtakia, R., *The history of diabetes mellitus*. Sultan Qaboos University Medical Journal, 2013. **13**(3): p. 368.
82. Watkins, P., P. Drury, and S. Howell, *Diabetes and its management 5th ed*. Blackwell Co, 1996. **3**: p. 102-6.
83. Yalın, H., H.G. Demir, and N. Olgun, *Diagnosis and risk determination of diabetes dealing with diabetes*. The Journal of Turkish Family Physician, 2011: p. 41-49.
84. Önmez, A., *Diyabet polikliniğine düzenli kontrole gelen hastaların takiplerindeki demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar verilerinin incelenmesi= Evaluation of demographical, antropometrical, biochemical data of patients in diabetes clinic at follow up visits*. 2014.
85. AZAL, Ö., et al., *TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018*. 2018.
86. Group, N.D.D., *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. diabetes, 1979. **28**(12): p. 1039-1057.
87. Goldman, L., *Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set, 25e*. 2015, Saunders.
88. Özdemir, İ. and Ç. Hocaoglu, *Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme*. Göztepe Tıp Dergisi, 2009. **24**(2): p. 73-78.
89. Masharani, U. and M. German, *Pancreatic hormones and diabetes mellitus*. Greenspan's basic & clinical endocrinology, 2011. **8**.
90. Organization, W.H., *World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals*. 2016: World Health Organization.
91. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. European journal of epidemiology, 2013. **28**(2): p. 169-180.
92. Lear, S.A., et al., *The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries*. Cmaj, 2014. **186**(4): p. 258-266.
93. Tuzcu, H., *Tip 2 diyabet hastalarında kan glukoz düzeylerindeki değişkenliğin plazma ve idrar oksidasyonuna etkisi*. 2012, Akdeniz Üniversitesi.
94. Association, A.D., 2. *Classification and diagnosis of diabetes*. Diabetes care, 2016. **39**(Supplement_1): p. S13-S22.
95. Andreoli, T.E., et al., *Cecil essentials of medicine*. 2001: Saunders.
96. Federation, I., *IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2019*. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. Brussels. Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
97. Fang, P., et al., *Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance*. Experimental gerontology, 2016. **73**: p. 72-77.
98. Zheng, Y., S.H. Ley, and F.B. Hu, *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. Nature reviews endocrinology, 2018. **14**(2): p. 88-98.
99. Consultation, W.E., *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies*. Lancet (London, England), 2004. **363**(9403): p. 157-163.
100. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. 2015: McGraw-Hill Education.
101. Metin, A. and A. Göksun, *Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama*. İç Hastalıkları, 2003. **2**: p. 2279-2331.
102. Skyler, J.S., *The economic burden of diabetes and the benefits of improved glycemic control: The potential role of a continuous glucose monitoring system*. Diabetes Technology & Therapeutics, 2000. **2**(1, Supplement 1): p. 7-12.
103. Okburan, G. and A.H. Büyükkaragöz, *Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği-Beslenme ve Fiziksel Aktivite*. Beslenme ve Diyet Dergisi, 2018. **46**(3): p. 294-302.
104. Group, L.A.R., *Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study*. Obesity, 2014. **22**(1): p. 5-13.
105. Association, A.D., 8. *Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. Diabetes Care, 2020. **43**(Supplement_1): p. S89-S97.
106. Association, A.D., *Standards of Medical Care in Diabetes—2020 abridged for primary care providers*. Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association, 2020. **38**(1): p. 10.

107. Ayvaz, G., E. Kan, and G. Ayvaz, *Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 diabetes mellitus tedavisi*. Diyabet ve Obezite, 2010. **8**.
108. Kahn, S.E., et al., *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(23): p. 2427-2443.
109. Gerich, J.E., et al., *PRESERVE-[beta]: Two-Year Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy with Nateglinide (NATE) or Glyburide (GLYB) Plus Metformin*. Diabetes, 2005. **54**: p. A66.
110. Chiasson, J.-L., et al., *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. Jama, 2003. **290**(4): p. 486-494.
111. Lavernia, F., *Targeting the pathophysiology of type 2 diabetes: A focus on incretin therapies*. Journal of Family Practice, 2009. **58**(2): p. S2-S2.
112. Subramoniam, A., *Plants with anti-diabetes mellitus properties*. 2016: CRC Press.
113. Gürlek, A. and S. Kayaalp, *İnsülin, oral ve Diğer Antidiyabetik İlaçlar ve Glukagon*. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2005: p. 1039-1052.
114. Group, U.P.D.S., *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. The lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-853.
115. Atalar, M.N., *Diyabetik, prediyabetik ve sağlıklı bireylerde serum galektin-3, HS-CRP, neopterin ve metil arjinin seviyeleri*.
116. Yoo, H.-I., et al., *Neuroanatomical distribution of galectin-3 in the adult rat brain*. Journal of molecular histology, 2017. **48**(2): p. 133-146.
117. Kindt, N., et al., *Galectins and carcinogenesis: Their role in head and neck carcinomas and thyroid carcinomas*. International journal of molecular sciences, 2017. **18**(12): p. 2745.
118. Pugliese, G., et al., *Galectin-3 in diabetic patients*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2014. **52**(10): p. 1413-1423.
119. Krześlak, A. and A. Lipińska, *Galectin-3 as a multifunctional protein*. Cell Mol Biol Lett, 2004. **9**(2): p. 305-28.
120. De Boer, R., et al., *The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population*. Journal of internal medicine, 2012. **272**(1): p. 55-64.
121. Mehul, B. and R.C. Hughes, *Plasma membrane targetting, vesicular budding and release of galectin 3 from the cytoplasm of mammalian cells during secretion*. Journal of cell science, 1997. **110**(10): p. 1169-1178.
122. Yildirim, F., *Aşıkak komplikasyonu olmayan tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda serum ürik asit düzeyinin galectin-3 ve küçük yoğun LDL (SDLDL) ile ilişkisi*.
123. Morrow, D.A. and M.L. O'Donoghue, *Galectin-3 in cardiovascular disease: a possible window into early myocardial fibrosis*. 2012, American College of Cardiology Foundation Washington, DC. p. 1257-1258.
124. Opatowsky, A.R., et al., *Galectin-3 is elevated and associated with adverse outcomes in patients with single-ventricle Fontan circulation*. Journal of the American Heart Association, 2016. **5**(1): p. e002706.
125. Yücel, N., et al., *Is galectin-3 associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes?* Endokrynologia Polska, 2016. **67**(6): p. 580-584.
126. O'Seaghdha, C.M., et al., *Elevated galectin-3 precedes the development of CKD*. Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **24**(9): p. 1470-1477.
127. Berezin, A.E., *Cardiac biomarkers in diabetes mellitus: new dawn for risk stratification?* Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2017. **11**: p. S201-S208.
128. Parmaksiz, İ., *Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri*. Marmara Medical Journal, 2011. **24**(3).
129. Pugliese, G., et al., *Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications*. Glycobiology, 2015. **25**(2): p. 136-150.
130. Weber, M., et al., *Adiponectin downregulates galectin-3 whose cellular form is elevated whereas its soluble form is reduced in type 2 diabetic monocytes*. FEBS letters, 2009. **583**(22): p. 3718-3724.
131. Dumić, J., S. Dabelić, and M. Flögel, *Galectin-3: an open-ended story*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2006. **1760**(4): p. 616-635.

132. Wang, T., et al., *Correlation between galectin-3 and early herpes zoster neuralgia and postherpetic neuralgia: a retrospective clinical observation*. Pain Research and Management, 2020. **2020**.
133. Hsu, D.K., et al., *Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma*. International journal of cancer, 1999. **81**(4): p. 519-526.
134. Bièche, I., et al., *Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Virology, 2005. **332**(1): p. 130-144.
135. Garip Bilen, Y., *Kronik viral hepatit B hastalarında serum galektin-3 seviyesi ile klinik, laboratuvar ve karaciğer histolojisi arasındaki ilişki*.
136. Portacci, A., et al., *Galectin-3 as prognostic biomarker in patients with COVID-19 acute respiratory failure*. Respiratory medicine, 2021. **187**: p. 106556.
137. Calvier, L., et al., *Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2013. **33**(1): p. 67-75.
138. Frenette, P.S. and D.D. Wagner, *Adhesion molecules*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(23): p. 1526-1529.
139. Holtfreter, J., *Significance of the cell membrane in embryonic processes*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1948. **49**(5): p. 709-760.
140. Deeths, M.J. and M.F. Mescher, *ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD8+ T cells, while CD4+ T cells are poorly costimulated by ICAM-1*. European journal of immunology, 1999. **29**(1): p. 45-53.
141. Schmid-Schönbein, G.W. and M. Chang, *The autodigestion hypothesis for shock and multi-organ failure*. Annals of biomedical engineering, 2014. **42**(2): p. 405-414.
142. SOMAY, G., M. BULKAN, and H. MISIRLI, *AKUT SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA E-SELEKTİN VE Hs-CRP'NİN SERUM SEVİYELERİ*. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 2007. **13**(2): p. 41-49.
143. Shyu, K.-G., H. Chang, and C.-C. Lin, *Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke*. Journal of neurology, 1997. **244**(2): p. 90-93.
144. Kotovuori, A., et al., *ICAM-2 and a peptide from its binding domain are efficient activators of leukocyte adhesion and integrin affinity*. The Journal of Immunology, 1999. **162**(11): p. 6613-6620.
145. Malik, A.B. and S.K. Lo, *Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation*. Pharmacological Reviews, 1996. **48**(2): p. 213-229.
146. Mitchell, R.H. and B.I. Goldstein, *Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2014. **53**(3): p. 274-296.
147. Brevetti, G., V. Schiano, and M. Chiariello, *Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease*. Vascular medicine, 2006. **11**(1): p. 39-47.
148. Robbins pathological basis of disease, t.e., page 53.
149. Gu, H.F., et al., *Association of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) with diabetes and diabetic nephropathy*. Frontiers in endocrinology, 2013. **3**: p. 179.
150. Avogaro, A., et al., *Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus*. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 2006. **16**: p. S39-S45.
151. Pezhman, L., A. Tahrani, and M. Chimen, *Dysregulation of leukocyte trafficking in type 2 diabetes: mechanisms and potential therapeutic avenues*. Frontiers in cell and developmental biology, 2021. **9**: p. 624184.
152. Birnhuber, A., et al., *Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19*. European Respiratory Journal, 2021. **58**(3).
153. Weigert, J., et al., *Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(3): p. 1404-1411.
154. Lin, D., et al., *Galectin-3/adiponectin as a new biological indicator for assessing the risk of type 2 diabetes: a cross-sectional study in a community population*. Aging (Albany NY), 2021. **13**(11): p. 15433.
155. Kuśnierz-Cabala, B., et al., *Diagnostic significance of serum galectin-3 in hospitalized patients with COVID-19—A preliminary study*. Biomolecules, 2021. **11**(8): p. 1136.
156. Shi, H., et al., *Endothelial Cell-Activating Antibodies in COVID-19*. Arthritis & Rheumatology, 2022. **74**(7): p. 1132-1138.

157. Wang, W.-H., et al., *The role of galectins in virus infection-A systemic literature review*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2020. **53**(6): p. 925-935.
158. Blanchard, H., et al., *Galectin-3 inhibitors: a patent review (2008–present)*. Expert opinion on therapeutic patents, 2014. **24**(10): p. 1053-1065.
159. Ou, X., et al., *Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV*. Nature communications, 2020. **11**(1): p. 1-12.
160. Moore, J.B. and C.H. June, *Cytokine release syndrome in severe COVID-19*. Science, 2020. **368**(6490): p. 473-474.
161. Kazancioglu, S., et al., *Assessment of galectin-1, galectin-3, and PGE2 levels in patients with COVID-19*. Jpn. J. Infect. Dis, 2021.
162. Schmitt, V.H., et al., *Galectin-3 for prediction of cardiac function compared to NT-proBNP in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus*. Scientific reports, 2021. **11**(1): p. 1-12.
163. Tavares, A.M., et al., *Altered superoxide dismutase-1 activity and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) levels in patients with type 2 diabetes mellitus*. PLoS One, 2019. **14**(5): p. e0216256.
164. Papanas, N., et al., *Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients*. Diabetes & metabolism, 2006. **32**(4): p. 344-349.
165. Shen, X.-p., et al., *The relationship between oxidative stress and the levels of serum circulating adhesion molecules in patients with hyperglycemia crises*. Journal of Diabetes and its Complications, 2012. **26**(4): p. 291-295.
166. Cha, J.J., et al., *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) is elevated in type 2 diabetic patients, and sICAM-1 synthesis is associated with leptin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway*. Inflammation, 2013. **36**(4): p. 878-887.
167. Ruszkowska-Ciastek, B., et al., *Effect of uncontrolled hyperglycemia on levels of adhesion molecules in patients with diabetes mellitus type 2*. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 2015. **16**(5): p. 355-361.
168. Güler, S., et al., *Plasma soluble intercellular adhesion molecule 1 levels are increased in type 2 diabetic patients with nephropathy*. Hormone Research in Paediatrics, 2002. **58**(2): p. 67-70.
169. Perez, V.L., et al., *Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. The ocular surface*, 2016. **14**(2): p. 207-215.
170. Jousseaume, A.M., et al., *A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy*. The FASEB journal, 2004. **18**(12): p. 1450-1452.
171. Nowak, M., et al., *Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy*. Clinical and experimental medicine, 2008. **8**(3): p. 159-164.
172. Berg, A.H. and P.E. Scherer, *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease*. Circulation research, 2005. **96**(9): p. 939-949.
173. Cheng, L., et al., *The effect of short-term intensive insulin therapy on circulating T cell subpopulations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2019. **149**: p. 107-114.
174. Langouche, L., et al., *Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients*. The Journal of clinical investigation, 2005. **115**(8): p. 2277-2286.
175. Smith-Norowitz, T.A., et al., *Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Levels in Convalescent COVID-19 Serum: A Case Report*. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2021. **51**(5): p. 730-734.
176. Ebihara, T., et al., *Resistin associated with cytokines and endothelial cell adhesion molecules is related to worse outcome in COVID-19*. Frontiers in immunology, 2022. **13**.
177. Tong, M., et al., *Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients*. The Journal of infectious diseases, 2020. **222**(6): p. 894-898.
178. De Jager, J., et al., *Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. Journal of internal medicine, 2014. **275**(1): p. 59-70.
179. Caballero, A.E., et al., *The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(8): p. 3943-3948.

180. Kavanaugh, A.F., et al., *A phase I/II open label study of the safety and efficacy of an anti-ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1; CD54) monoclonal antibody in early rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 1996. **23**(8): p. 1338-1344.
181. Investigators, E.A.S.T., *Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial*. Neurology, 2001. **57**(8): p. 1428-1434.
182. Rubin, D., et al., *s-ICAM-1 and s-VCAM-1 in healthy men are strongly associated with traits of the metabolic syndrome, becoming evident in the postprandial response to a lipid-rich meal*. Lipids in Health and Disease, 2008. **7**(1): p. 1-7.
183. Ferri, C., et al., *Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities*. Diabetes, 1998. **47**(4): p. 660-667.
184. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men*. The Lancet, 1998. **351**(9096): p. 88-92.
185. Naylor, M., et al., *Circulating galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community*. Journal of the American Heart Association, 2015. **5**(1): p. e002347.
186. Kuzan, A., et al., *How Diabetes and Other Comorbidities of Elderly Patients and Their Treatment Influence Levels of Glycation Products*. International journal of environmental research and public health, 2022. **19**(12): p. 7524.