



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 PNÖMONİSİ OLAN HASTALARDA
PNÖMONİ DERESESİ VE SERUM NGAL DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

Dr. Sema Nur Arasan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 PNÖMONİSİ OLAN HASTALARDA
PNÖMONİ DERESESİ VE SERUM NGAL DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

Dr. Sema Nur Arasan

Tez Danışmanı:

Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 COVID-19.....	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 COVID-19 Bulaş, Patogenez ve Klinik Bulgular	4
2.1.4 Laboratuvar Ve Görüntüleme Bulguları	5
2.1.5. Tanı.....	6
2.1.6. Tedavi.....	6
2.1.7 COVID-19 Aşılıları	7
2.2. COVID-19 Patogenezinde Ferritinin Önemi ve Demir Metabolizması	7
2.3. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL).....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi	11
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri	11
3.1.2. Dışlama Kriterleri	11
3.2. Değerlendirilen Parametreler ve Tanı Testleri.....	12
3.2.1. Serum NGAL Düzeyi.....	12
3.2.2. COVID-19 RT-PCR.....	12
3.3. İstatistiksel Analiz	12
3.4. Çıkar Çatışması	14
4. BULGULAR	14
4.1. Araştırma Popülasyonu.....	14
4.2. Serum NGAL Düzeyleri.....	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR.....	36
8. ÖZGEÇMİŞ	47

9. EKLER	47
<i>Ek-1. Sağlık Bakanlığı Onayı</i>	<i>47</i>
<i>Ek-2. Etik Kurul Onayı</i>	<i>48</i>



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca “iyi ki böyle bir hocanın asistanı olmuşum” cümlesini her gün kurmama sebep olan, hem tıbbi hem de sosyal konularda, ihtiyacım olduğu her an gece gündüz demeden bana kıymetli zamanını ayıran sabır ve ilgiyle yardımcı olan, her zaman sevgi ve hoşgörüsünü hissettiğim, iş disiplini ve hastalara olan özverisi ile daima “olmak istediğim doktor” modeli olan, asistanı olmakla gurur duyduğum, tez danışmanım çok kıymetli hocam Dr. Selma KARAAHMETOĞLU’na,

Hastanenin taşınma sürecini ve pandemi etkilerini yönetirken asistanları için sonsuz çaba sarf eden eğitim sorumlumuz Dr. İhsan ATEŞ’e,

Asistanlık sürecini keyifli hale getiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve sağlık personeline,

Hayatımın her anında yanımda olan, her konuda destekleyen canım aileme, annem Safiye ŞEN’e, babam Dursun ŞEN’e, ikinci bir anne gibi hep varlığıyla bana güven veren canım ablam Miraç ÖZALP’e, bana sonradan kardeş olan ama gerçek kardeş kadar sevdiğim Murat ÖZALP’e ve biricik yeğenim Miray ÖZALP’e,

Varlığıyla beni dünyanın en mutlu insanı yapan, hayattaki en büyük şansım canım eşim Alparslan Mehmet ARASAN’a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Pnömoni şiddetine göre demografik özellikler.....	14
Tablo 4.2: Pnömoni şiddetine göre klinik bulguların dağılımı	15
Tablo 4.3: Pnömoni şiddetine göre RT-PCR ve BT sonuçları.....	16
Tablo 4.4: Pnömoni şiddetine göre tedavi ve prognoz dağılımları	17
Tablo 4.5: Pnömoni şiddetine göre laboratuvar bulguları.....	18
Tablo 4.6: CRP ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi	20
Tablo 4.7: Ferritin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi	21
Tablo 4.8: Prokalsitonin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi	22
Tablo 4.9: Lenfosit sayısı ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi	24
Tablo 4.10: NGAL düzeyleri ile demografik özellikler ve bir aylık sağkalım arasındaki ilişki.....	24
Tablo 4.11: NGAL düzeylerinin tomografi bulguları ile ilişkisi	25
Tablo 4.12: NGAL düzeylerinin tedavi ve sonlanım bulguları ile ilişkisi.....	26
Tablo 4.13: NGAL düzeyleri ile prognostik bulgular arasındaki ilişki	27
Tablo 4.14: NGAL düzeyleri ile prognostik bulgular arasındaki ilişki	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı (13).....	3
Şekil 2: İsrail Vaka-Ölüm Sayıları (20)	4
Şekil 3: Transaksiyal görüntülerde COVID-19 pnömonisinin toraks tomografi bulguları a) Buzlu cam opasitesi b) crazy-paving patern c) konsolidasyon (31).....	6
Şekil 4.1: Pnömoni şiddetine göre semptomların dağılımı	16
Şekil 4.2: CRP ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi.....	19
Şekil 4.3: Ferritin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi	21
Şekil 4.4: Prokalsitonin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi	22
Şekil 4.5:IL-6 ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi	23
Şekil 4.6: Lenfosit sayısı ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi..	23
Şekil 4.7: NGAL düzeyleri ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi	28

SİMGELER ve KISALTMALAR

- 2019-nCoV:** 2019 new Coronavirus
ALT: Alanin Aminotransferaz
AOSD: Adult-Onset Still's Disease
ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
BT: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19: Coronavirus Disease - 2019
CoVs: Koronavirüsler
CK: Creatinin Kinaz
CRP: C-Reaktif Protein
CQ: Klorokin
DNA: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
E: Zarf (Envelope) Protein
HBV: Hepatit-B Virus
HCQ: Hidroksiklorokin
HCV: Hepatit-C Virus
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HLH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
IFN- γ : Interferon Gama
IL: İnterlökin
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LCN2: Lipocalin 2
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LPI: Labile Plasma Iron
LPV/r: Lopinavir/Ritonavir
M: Membran Protein
MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MODS: Multiorgan Disfonksiyonu Sendromu
N: Nükleokapsid Protein
NET: Neutrophil Extracellular Traps
NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa B
NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
RNA: Ribonükleik Asit
ROS: Reactive Oxygen Species
RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
S: Spike Protein
SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SpO2: Oksijen satürasyonu
SV40: Simian Virüs 40



ÖZET

COVID-19 Pnömonisi Olan Hastalarda Pnömoni Derecesi ve Serum NGAL Düzeyi İlişkisi

Amaç: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2; Aralık 2019'da Çin'de etkeni bilinmeyen birkaç pnömoni vakası ile ortaya çıkmıştır ve hala tüm dünyada etkisini sürdüren pandeminin tek iplikçikli RNA virüsü olan etkenidir. Yaptığı hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Tedavi ve aşı konusunda her geçen gün yeni bilgiler literatüre eklenmektedir. Mevcut şartlarda pandemi ile mücadelede en etkin önlem bulaşın engellenmesi ve aşılmanın yaygın hale getirilmesidir.

Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi nedeni ile takipli hastalar arasında hafif/orta pnömoni ve ağır pnömonisi olan hastalarda serum NGAL düzeyinin, yoğun bakım ihtiyacını ve mortaliteyi önceden tahmin edebilen bir belirteç olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Dahiliye Kliniği'nde yatarak takip edilen 18-85 yaş arası, Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı Rehberi doğrultusunda kesin COVID-19 tanısı alan 115 hasta çalışmaya alınmıştır. Dahiliye kliniğinde yatan hastalar kesitsel olarak taranmış ve uygun olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar hafif-orta pnömoni ve ağır pnömoni olarak gruplandırılmıştır. Serum NGAL düzeyleri pulse steroid tedavisinden önce alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, bir aylık sağkalımları kaydedilmiştir.

Bulgular: Serum NGAL düzeyi ve High Flow Oksijen tedavisi ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. ($p=0,028$).

Pulse steroid tedavisi uygulanması gereken hastalarda, pulse steroid ihtiyacı olmayan hastalara kıyasla; ortanca serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. ($p=0,034$)

Yoğun bakımda tedavisi gereken hastalarda servis yatışı olan hastalara kıyasla ortanca NGAL düzeyi (sırasıyla; 18,76 ve 37,95; $p<0,001$) anlamlı farklılık gösterdi.

Serum NGAL düzeyi ve yoğun bakımda tedavi ihtiyacı arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla ROC analizi uygulandı ve Cut-Off NGAL düzeyi 30,29 olarak saptandı.

Yoğun bakımda tedavi ihtiyacı ile NGAL düzeyi arasındaki ilişkinin lojistik regresyon analizi yapıldığında serum NGAL düzeyi 30,29 un altında olanların çok değişkenli analize göre 10,9 kat yoğun bakımda yatış ihtiyacı olduğu görüldü.

NGAL düzeyleri arasında sağ ve exitus olan hastaların ortanca NGAL düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, ex olan, yoğun bakım takibi gerektiren ve pulse steroid ihtiyacı olan hastaların serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, NGAL, Demir Metabolizması, Yoğun Bakım

ABSTRACT

The Relationship Between Pneumonia Grade and Serum NGAL Level in Patients with COVID-19 Pneumonia

Objective: Severe acute respiratory syndrome coronavirus emerged in China with a few cases of pneumonia of unknown origin on 2nd of the December 2019, and it is the single-stranded RNA virus, the causative agent of the pandemic, which is still affecting all over the world. The disease caused by the virus is named as COVID-19. New information about treatment and vaccination has been added to the literature every day. Under current conditions, the most effective measure to deal with the pandemic is to prevent transmission and make vaccination widespread.

In this study, it was investigated whether serum NGAL level is a predictor of the need for intensive care and mortality in patients with mild/moderate pneumonia and severe pneumonia among patients followed up for COVID-19 pneumonia.

Materials and Methods: 115 patients between the ages of 18-85, who were hospitalized in the Department of Internal Medicine of the University of Health Sciences Ankara City Hospital, with a definite diagnosis of COVID-19 in accordance with the Ministry of Health's COVID-19 Diagnostic Guide, were included in the study. Patients hospitalized in the internal medicine clinic were screened cross-sectionally and eligible patients were included in the study. Patients were divided into groups as mild-moderate pneumonia and severe pneumonia. Serum NGAL levels were measured before pulse steroid therapy. Age, gender, comorbid diseases, and one-month survival of the patients were recorded.

Results: A significant correlation was found between serum NGAL level and need for High Flow Oxygen therapy, ($p=0.028$).

In patients who need pulse steroid therapy, compared to patients who do not need pulse steroids; There was a significant difference between the median serum NGAL levels, ($p=0.034$).

The median NGAL level showed a significant difference in patients requiring intensive care treatment compared to patients hospitalized in the inpatient service (respectively; 18.76 and 37.95; $p<0.001$).

ROC analysis was performed to show the relationship between serum NGAL level and the need for treatment in the intensive care unit, and the Cutoff NGAL level was found to be 30.29.

When the logistic regression analysis of the relationship between the need for treatment in the intensive care unit and the NGAL level was performed, it was observed that the need for hospitalization in the intensive care unit was 10.9 times higher in those with a serum NGAL level below 30.29, according to the multivariate analysis.

There was a significant difference between NGAL levels in the median NGAL levels of the patients who survived and those who died.

Conclusion: In our study, a significant difference was found between serum NGAL levels of patients who died, who required intensive care follow-up, and who needed pulse steroid therapy.

Keywords: COVID-19, NGAL, Iron Metabolism, Intensive Care

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan şehrinde, bir grup pnömoni vakası Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) bildirilmiştir (1). 7 Ocak 2020’de bunun nedeninin yeni bir koronavirüs tipi olduğu anlaşılmış ve şiddetli akut solunum yolu ile ilgili koronavirüs’e (SARS-CoV) benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (2). Bu virüs DSÖ tarafından 12 Ocak 2020’de yeni koronavirüs (2019 nCoV); 11 Şubat 2020’de bu virüsün sebep olduğu hastalık koronavirüs ilişkili hastalık 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (3). DSÖ tarafından 11 Mart 2020’de pandemi olarak ilan edilmiştir (4).

SARS-CoV-2 patogeneğinde demir metabolizmasının önemi birçok araştırmaya konu olmuştur. COVID-19 takibinde ferritin önemli bir prognostik gösterge olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5).

Yapılan bir derlemede 189 çalışma ve 57.563 hasta incelenmiş olup COVID-19’da morbidite ve mortalite için risk faktörleri arasında ileri yaş ve erkek cinsiyet bulunmuştur. Ayrıca hastalar incelendiğinde şiddetli hastalık seyrinde hipertansiyon en sık eşlik eden komorbid hastalıktır. Diabetes mellitus, kronik respiratuar hastalık, bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu, malignite varlığı da yine şiddetli hastalık ile ilişkili saptanmıştır. D-Dimer, CRP, ferritin ve LDH yüksekliği ayrıca lenfosit düşüklüğü kötü prognoz göstergesidir. Şiddetli hastalık; miyokardit, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok gibi organ hasarı bulgularına sebep olmakta ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir (6).

Viral enfeksiyonlar sırasında immün yanıtta sitokinlerin önemli rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir (7). Hızlı ve iyi koordine doğal immün yanıt viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır (8). Net tedavisi belli olmayan bu hastalıkta mevcut klinik ve patolojik durumların engellenmesi ve tedavi edilmesi için ek tanı ve tedavilere gerek duyulmaktadır.

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, human neutrophil lipocalin, lipocalin-2); doğal immunitede görevli ve bir glikoproteindir. NGAL ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda kanser, intoksikasyon, enfeksiyon, inflamasyon, kalp ve böbrek hasarı, yanık gibi serbest radikal üretiminin arttığı koşullarda, NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (9). Bazı çalışmalarda tedavisiz viral hastalık ile

negatif ilişkili bulunmuştur (10). Daha önce COVID-19 pandemisindeki demir metabolizmasının önemi ve NGAL düzeyi ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Bu nedenle, serum NGAL düzeyinin COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda pnömoni derecesi ile ve erken dönemde hastalığın prognozu ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymak için bu çalışma planlanmıştır.

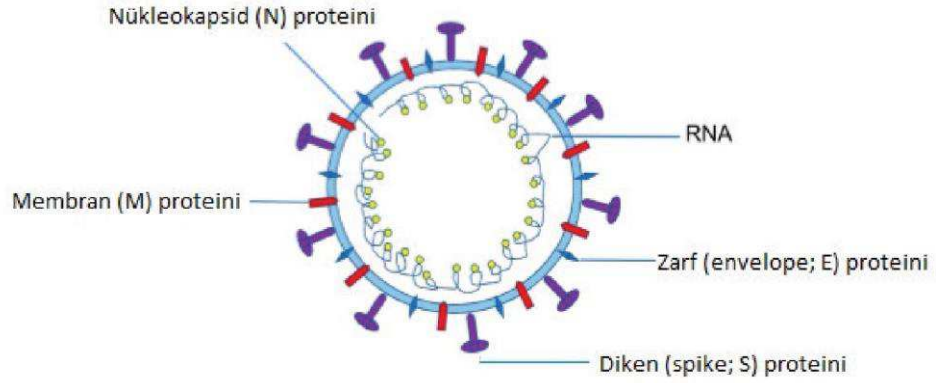


2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Koronavirüsler (CoVs), Coronaviridae ailesinden tek sarmallı RNA virüslerdir. Spike(S), Zarf (Envelope-E), Membran (M) ve Nükleokapsid (N) olmak üzere dört adet yapısal protein içerirler. Alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört adet alt tipi mevcuttur (11). Günümüzde pandemi etkeni olan ve SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen virüs, beta koronavirüs ailesine aittir (12).



Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı (13)

Filogenetik incelemeler koronavirüslerinin tarihinin ise 10.000 yıl önce dayandığını göstermiştir. İnsanları enfekte eden patojenlerden %70'inin zoonotik olduğu tespit edilmiştir. Büyük salgınlara sebep olan virüsler sıklıkla, çok daha yüksek mutasyon oranlarına sahip olmaları nedeni ile RNA virüslerdir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (MERS-CoV), İnfluenza, HIV virüsü insanlar üzerinde büyük etkiye sahip RNA virüsleridir (14).

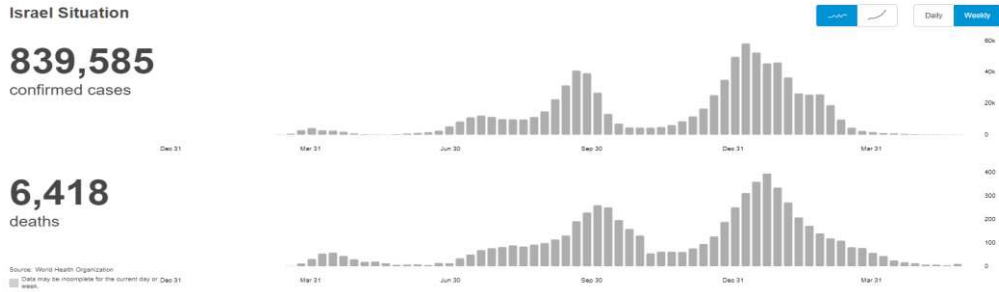
Şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS), koronavirüsün yol açtığı ilk büyük pandemidir. Bu salgın 2003'te ilk kez Çin'in Guandong bölgesinde görülmüş ve 37 ülkede 8096 vakaya, 774 ölüme sebep olmuştur (15). Fatalite hızı %10 olarak bulunmuştur (16). Daha sonra Haziran 2012 yılında, Suudi Arabistan'da, pnömoni ve böbrek hasarı olan bir hastanın solunum örneğinden MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) izole edilmiştir (17). 27 farklı ülkede 2279 kişide

MERS-CoV tespit edilmiş ve 806 kişinin ölümüne sebep olmuştur. Fatalite hızı %35,3 olarak bulunmuştur. Son MERS-CoV vakası 2018’de bildirilmiştir (13).

SARS-CoV-2; ilk olarak Aralık 2019’da Çin Halk Cumhuriyeti’nin Wuhan şehrinde ortaya çıkan bir patojendir (2). Sebep olduğu ateş, ağır solunum hastalıkları ve pnömoni gibi bileşenlerden oluşan hastalık tablosu COVID-19 olarak adlandırılmıştır (3). Hastalığın yayılma hızının ciddiyeti nedeni ile hastalık 11 Mart’ta DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (4). COVID-19 ülkemizde ilk olarak 11 Mart 2020’de saptanmıştır (18).

2.1.2 Epidemiyoloji

DSÖ 17 Mayıs 2021 verilerine göre, dünya çapında 162.773.940 doğrulanmış vaka, 3.375.573 ölüm ve 434 779 yeni vaka mevcuttur. 1.264.164.553 doz aşı uygulanmıştır. Aşılanmanın yaygın olduğu yerlerde vaka sayısı düşmektedir (19).



Şekil 2: İsrail Vaka-Ölüm Sayıları (20)

Çin’de 44.672 doğrulanmış vaka ile yapılan bir çalışmada; vakaların en fazla bulunduğu yaş aralığı %87 ile 30-79 yaş olarak bulunmuştur. Hastalığın seyrine baktığımızda ise %81 orta, %14 ciddi, %5 ise kritik şeklinde raporlanmıştır. Fatalite oranı % 2,3 saptanmıştır (21).

2.1.3 COVID-19 Bulaş, Patogenez ve Klinik Bulgular

SARS-Cov-2’nin daha iyi tanınmasıyla birlikte virüsün insandan insana bulaştığı ve semptomatik kişilerin SARS-CoV-2 yayılımının en sık kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır (3). SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin asemptomatik iken üst solunum yolundaki yüksek viral yük bulaş açısından oldukça risklidir. Ayrıca yine

cansız yüzeyler de bulaş için bir diğer risk faktörüdür (22). Asemptomatik hastaların semptomatik hastalara göre daha yüksek SARSCoV-2 viral yüke sahip olduğunu gösteren ülkemizde de yapılmış çalışmalar mevcuttur (23). Hastalığın inkübasyon süresi 1-14 gün arasında değişmekle birlikte sıklıkla 3-7 gün arasındadır (3).

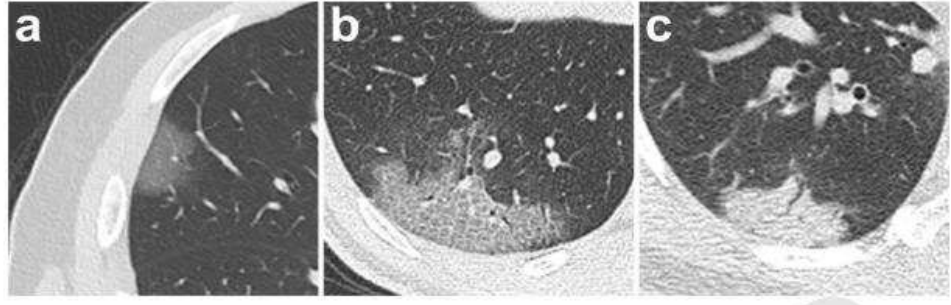
COVID-19 hastalığının belirti ve bulguları arasında ateş (%98), öksürük (%76), halsizlik (%44) sık bulunurken daha az sıklıkla balgam çıkarma (%28), baş ağrısı (%8), hemoptizi (%5), diyare (%3) bulunmaktadır. Hastalık asemptomatik klinikten akut respiratuar distres sendromuna kadar değişik spektrumda ilerleyebilmektedir (24). Koku ve tat kaybı ve konjonktivit de hastalığın seyrinde görülebilir (25,26).

Sağlık Bakanlığı Bilimsel Çalışma Grubunca hazırlanan ve belirli aralıklarla güncellenen kılavuzuna göre hastalar komplike olmamış hasta ve pnömonili hasta olarak ikiye ayrılmıştır. Pnömonili hastalar ise hafif-orta şiddetli pnömoni ve ağır pnömoni olarak ikiye ayrılmış; solunum sayısı < 30/dakika olan, oda havasında oksijen saturasyonu (SpO2) düzeyi > %90 üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar hafif-orta olarak belirlenmiştir. Ağır pnömoni ise takipneik (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO2 düzeyi \leq %90 altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar olarak tanımlanmıştır (27).

2.1.4 Laboratuvar Ve Görüntüleme Bulguları

COVID-19 tanısı almış kişilerde laboratuvar bulguları arasında sıklıkla lenfopeni (%83,2), trombositopeni (%36,2), lökopeni (%33,7), sıklıkla artmış akut faz reaktanları (C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, ferritin), daha nadir olarak alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin kinaz (CK), D-dimer yüksekliği bulunmaktadır (28).

Dolaşımdaki ferritin seviyeleri sadece akut bir faz cevabı yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda inflamasyonda kritik bir rol oynar (29). Erken tanı amacıyla toraks BT'nin önemli olduğu gösterilmiştir. BT bulguları; daha çok periferik yerleşimli olmak üzere, buzlu cam opasiteleri, multifokal düzensiz konsolidasyonlar, interstisyel değişiklikler şeklindedir. Bu bulgulara 'crazy-paving' bulgusu eşlik edebilir (30).



Şekil 3: Transaksiyal görüntülerde COVID-19 pnömonisinin toraks tomografi bulguları a) Buzlu cam opasitesi b) crazy-paving patern c) konsolidasyon (31)

2.1.5. Tanı

COVID-19 tanısı için esas yöntem, uygun şekilde alınan örneklerde (orofarenks, nazofarenks sürüntüsü, balgam, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat) viral RNA varlığının RT-PCR ile gösterilmesidir. Klinik şüphe devam ettiği takdirde RT-PCR negatif ise bile test tekrarlanmalıdır (32).

Yapılan araştırmalarda; semptomatik ve asemptomatik vakaların viral yükünün benzer olduğu, burun sürüntüsünde boğaz sürüntüsünden daha fazla viral yük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu bulaşın enfeksiyonun erken safhalarında da olduğu görüşünü destekler niteliktedir (23,33).

2.1.6. Tedavi

Henüz COVID-19 enfeksiyonuna yönelik spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Salgının başlangıcından itibaren tedaviye yönelik çalışmalara başlanmıştır. Hala araştırılan ilaçların etkileri iki ana gruba ayrılabilir; ilki virüsün hücre içine girişini engelleyen veya hücredeki yaşam siklusunu bloke eden, diğeri ise virüsün başlattığı immün yanıt üzerine etkili tedavilerdir (34). Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) gibi HIV tedavisinde kullanılan antiviraller COVID-19 tedavisinde denenmiştir ancak mortalite, RT-PCR negatifleşmesi ve toraks tomografi bulgularında gerileme gibi klinik sonuçlar üzerine etkili bulunmamıştır (35).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; favipravir kullanımının COVID-19 pnömonisi olan hastalarda klinik ve laboratuvar iyileşme sağladığı, yan etki profili açısından güvenli olduğu bulunmuştur (36).

Remdesivir (GS-5734), RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda in vitro olarak SARS-CoV ve MERS-CoV'da etkinliği gösterilmiş olup COVID-19 için klinik çalışmalara pandeminin erken dönemlerinde başlanmıştır. Yapılan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü (517 kişi remdesivir kolunda, 508 kişi plasebo kolunda) bir çalışmada remdesivir kolundaki hastaların iyileşme süresinin plasebo kolundaki hastalara göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir (37).

COVID-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınası tablosu ve immün sistem hücrelerini aşırı ve kontrolsüz aktivasyonunu engellemek için uygulanan tedavilerden bir tanesi IL-6 antagonisti olan tocilizumabtır (38). Ayrıca daha kısa yarı ömürlü IL-1 antagonisti anakinra tedavide kullanılmaktadır (39–41).

İmmün yanıtın baskılanması amacıyla hastanede yatan hastalar arasında deksametazon kullanımı (6 mg deksametazon, 10 gün süre ile) ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) çalışmasına göre, invaziv mekanik ventilasyonda olan veya oksijen desteği alan hastalarda deksametazon kullanımı ile 28 günlük mortalite üzerinde anlamlı azalma olmuştur (42). Monoklonal antikorların COVID-19 tedavisinde kullanımı araştırılmaya ve geliştirilmeye devam etmektedir (43).

COVID-19 tüm dünya için, bilim için yeni bir durumdur ve bilgilerimize hızla yeni bilgiler eklenmektedir. Bu nedenle hastalığın tedavisi sürekli güncellenmektedir.

2.1.7 COVID-19 Aşıları

Aşılanmanın yaygın olarak yapıldığı bölgelerde vakalarda ve mortalite sayılarında düşüş olması pandemi için umut verici olarak görünmektedir. 20 Mayıs 2021 tarihi itibarıyla Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Johnson & Johnson's Janssen (JNJ-78436735) ve Moderna (mRNA-1273) aşılarını önermektedir (44).

2.2. COVID-19 Patogenezinde Ferritinin Önemi ve Demir Metabolizması

189 çalışma ve 57.563 hastanın dahil edildiği demir metabolizması incelenen bir çalışmada mortalitenin yüksek olduğu alt gruplarda ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (5). Ancak COVID-19 hastalarında ferritin yüksekliğinin sadece bir gösterge olmadığını, patofizyolojik süreçte yer alan ve

tedavide hedeflenen noktalardan biri olması gerektiğini savunan makaleler mevcuttur (45). Demir metabolizmasının COVID-19 patogenezindeki önemli bir nokta olduğunu savunan yazılarda demirin hem insanlar hem de patojenler için gerekli bir mikro besin olmasından söz edilmektedir (46). Ferritinin yanı sıra, viral enfeksiyonlarda dikkate alınması gereken bir diğer husus, aşırı demir yüklenmesinin etkisidir.

Demir, viral replikasyon ve mitokondriyal fonksiyon, ATP üretimi, DNA / RNA sentezi ve onarımı ve hücre sağkalımı / ferroptoz gibi diğer süreçler için gereklidir (47). Örneğin, viral replikasyon için SARS-CoV sarmallarının aktivitesi ATP hidrolizini gerektirir ve bu da demir mevcudiyetine ihtiyaç duyar (48).

Bazı makalelerde SARS-CoV-2'nin viral replikasyon ve işlevleri için demire ihtiyaç duyması COVID-19'da demir şelasyonunun önemli bir tedavi rejimi olabileceği savunulmaktadır (49). Diğer viral hastalıklardan öğrenilen bilgiler demir aşırı yüklenmesinin HBV ve HCV viral enfeksiyonlarda daha kötü prognoza yol açtığını ve demir takviyesinin anemik durumdan bağımsız olarak HIV hastalarında kötü prognozla ilişkili bulunduğunu göstermektedir (50–53). Ayrıca COVID-19'da demir metabolizması ve aneminin değerlendirildiği bir meta analizde doğal bağışıklığın enfeksiyonlar sırasında plazmada bulunan demiri kısıtlayarak patojeni demirden mahrum bırakabileceği ve bu yolla patojenin etkinliğinin azaltılmasına katkı sağladığı belirtilmiştir (54). Anemi ise dokuya oksijen iletimini azaltır ve bu nedenle çoklu organ yetmezliğinin gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, anemi, demir metabolizması ve COVID-19 ilerlemesi arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkilerin yaşa, cinsiyete ve kronik koşulların varlığına göre farklılık gösterip göstermediğini anlamak çok önemlidir.

Ayrıca Schulert ve ark. göre hiperferritinemik sendrom gelişiminde rol oynayabilen çok sayıda patogeneze rağmen, hiperferritinemi tetikleyen iki mekanizma durulmuştur. Bu iki mekanizma T lenfositlerin aşırı aktivasyonu ve IFN- γ 'nin aşırı aktivitesidir (55). Bununla birlikte, son kanıtlar, enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını arttırmak için makrofajları aktive etmede ferritin H-zincirinin doğrudan rolünü tanımlamıştır (56).

Bununla birlikte, Merad ve ark.'nın yaptığı çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında monositlerin ve makrofajların potansiyel olarak patolojik rolleri açıklanmaya çalışılmıştır. Makrofajlar, akut inflamasyonu teşvik ediyor gibi

görülmektedir ve mekanik ventilasyon altındaki hastalarda gözlenen fibrotik komplikasyonlarda rol oynarlar. NLRP3 inflamatuvar aktivasyonunun enfeksiyon sırasında meydana gelmesi muhtemeldir ve viral yardımcı protein, pro-IL-1 gene transkripsiyonunun ve protein olgunlaşmasının güçlü aktivatörleridir (57). MAS-HLH'ye benzeyen böylesine büyük bir enflamatuvar sürecin erken tanınması, tanısal bir zorluk olmaya devam ediyor ve ferritinden spesifik biyobelirteç apartının potansiyel tanısal uygulamasına odaklanan çalışmalar mevcuttur (58).

Demir, enflamasyon ve enfeksiyonları birbirine bağlayan patojenik yolların sonucu olarak, COVID-19 hastalarında ortaya çıkan akciğer fibrozu önlemek için tedavi seçeneği bulma ihtiyacı vardır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akut fazında enflamasyon, yeterli miktarda demir depolanmasına izin vermek ve patojeni demirden mahrum bırakmak için artan ferritin üretimini tetikleyebilir. Transferrinin kandaki bağlanma kapasitesi aşılsa, demir, plazmada, kararsız plazma demiri (LPI) olarak adlandırılan redoks-aktif formuna dönüşen transferrine bağlı olmayan demir olarak bulunabilir (59). LPI, ferritin seviyeleri ile uyumludur ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna katkıda bulunur ve doku hasarına ve ardından fibrozise neden olur (60). Bu nedenle, COVID-19 tedavisinde bu adımları kesintiye uğratabilen demir şelasyon tedavisi denenebileceğini öne süren yayınlar mevcuttur. Demir şelasyonu, geniş bir hastalık yelpazesine bağlı aşırı demir yükünün tedavisinde bir ayağı temsil etmektedir ve çok sayıda şelatlama ajanı şu anda kayıtlıdır ve klinik uygulamada rutin olarak kullanılmaktadır (61).

2.3. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin yani NGAL diğer isimleriyle human neutrophil lipocalin, lipocalin-2, siderocalin, 24p3, LCN2, 198 aminoasitten oluşan lipokalin protein ailesine ait hücre homeostazında ve demir transportunda rol alan bir glikoproteindir (62,63). NGAL ilk olarak SV-40 virüs ile enfekte fare böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (64). Klinikte yaygın olarak akut böbrek hasarı belirteci olarak değerlendirilirse de epitelyal hücrelerde, örneğin böbrek, kolon, karaciğer ve akciğer hücrelerinde bir hasar oluştuğunda ekspresyonu ciddi oranda artar (65). Dolaşımdaki ana kaynağı nötrofillerdir (62). NGAL, stres altındaki hücreden sentezlenir. NGAL salınımını düzenleyen başlıca faktör interlökin, tümör

nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon gibi pro-inflamatuvar sitokinlerdir (66). Akciğer enfeksiyonu olan farelerde proinflamatuvar uyarıya maruziyet sonrası, NGAL mRNA ve proteininin upregüle olduğu gösterilmiştir (67). Akut ya da kronik inflamasyonda, inflamasyon bölgelerinde göç eden granüositlerin apoptozisi sonrası, NGAL içeren salgı granülleri serbest kalır ve bölgesel doku hasarında rol alır. Bazı çalışmalarda bir akut faz proteini olarak NGAL'in önemi gösterilmiştir (66).

NGAL, endosomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç eder, siderofor-demir kompleksi açığa çıkar ve demir bağımlı spesifik yolaklar aktive olur. Diğer yandan NGAL, hücre içine alındıktan sonra hücrel demiri bir mıknatıs gibi çeker ve ekstrasellüler aralığa yönlendirir. Sonuçta hücrel demir havuzunun tüketimine yol açmakta olduğu ve muhtemelen apoptozise aracılık ettiği için NGAL'in doğal bağışıklıkta rolü olduğu düşünülmektedir (68–70). Bir çok farklı çalışmada kanser, intoksikasyon, enfeksiyon, inflamasyon, kalp ve böbrek hasarı, yanık gibi serbest radikal üretiminin arttığı koşullarda, NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (71–77). Doğal bağışıklığın önemli bir elemanı olan Lipokalin 2 (Lcn2), fizyolojik ve enflamatuvar koşullar sırasında kritik bir demir düzenleyici proteindir. Bakteriyostatik bir faktör olan Lcn2, bakterilerin demir elde etmesini ve böylece bakteri büyümesini engeller. Siderofora bağlı kararsız demir havuzunu stabilize ederek inflamasyon sırasında sistemik, hücrel ve mukozal hipoferremiyi kolaylaştırır. Demir metabolizmasındaki bu önemli rolünden dolayı inflamatuvar hastalıklarda tedavide hedef noktalardan biri olabileceği savunulan makaleler mevcuttur (78). COVID-19 patogenezinde demir metabolizmasının önemi nedeniyle NGAL'in prognostik öneminin araştırılması gerekir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde yapılan ilk çalışma bizimkidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu “Sema Nur ARASAN-2020-11-21T14_59_22” formunun (Ek 1) onayı sonrası Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, 2 Numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, E2-20-34 numaralı çalışma olarak onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışma prospektif, kesitsel ve analitik niteliktedir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışma, 1 Eylül 2020 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Dahiliye Kliniği’nde yapılmıştır. Hastaneye yatırılarak takip edilen 18-85 yaş arası, Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı Rehberi doğrultusunda kesin COVID-19 tanısı alan COVID RT-PCR testi ile doğrulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar hafif-orta pnömoni ve ağır pnömoni olarak gruplandırılmıştır.

Hafif-orta seyirli pnömoni; solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında oksijen saturasyonu (SpO₂) düzeyi > %90 üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Ağır pnömoni ise takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO₂ düzeyi \leq %90 altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar olarak tanımlanmıştır.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

18-85 yaş arasında olan ve COVID RT-PCR test pozitifliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Gebelik, aktif sigara içiciliği, kronik restriktif veya obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malignite, romatolojik hastalık, yakın zamanda akut miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak, aktif sepsis, serebrovasküler olay öyküsü, periferik arter hastalığı öyküsü, alkol ve madde bağımlılığı, demans, Parkinson hastalığı ve COVID-19 tanısının doğrulanmamış olması dışlama kriterleri arasında yer almaktadır.

3.2. Değerlendirilen Parametreler ve Tanı Testleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik (yaş, cinsiyet), klinik (komorbid hastalıklar) ve laboratuvar bulguları hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Serum NGAL düzeyinin değerlendirilmesi için tüm hastalardan, antekübital venden 10 mL kan örnekleri alınmıştır. Bu örnekler 10 dakikada 1300 xg'de santrifüj edildikten sonra serum ve plazma ayrıştırılmıştır. Daha sonrasında serum örneklerinden NGAL düzeyi ölçülmüştür.

3.2.1. Serum NGAL Düzeyi

Hastaların serum NGAL düzeyleri ölçümü için, periferik kan örnekleri toplandıktan sonra örnekler 10 dakika santrifüj edilmiştir. Pulse steroid almış olan hastalardan NGAL düzeyi ölçümü için alınan tüm kan örnekleri hastalar pulse steroid almadan önce alınmıştır. Elde edilen serum örnekleri, ependorf tüplerine bölünerek -80 derecede analiz edilene kadar korunmuştur. NGAL düzeyi; bir ELİSA kiti (BT Laboratory, Shanghai, Çin; Katalog Numarası: E1719Hu, LOT numarası: 202003008) 96 testlik kit ile üreticinin basamaklarına uygun şekilde kit prosedürüne uygun olarak çalışılan örnekler kantitatif bir sandviç enzim immunoassay tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Testin saptama aralığı 5-600 ng/mL'dir.

3.2.2. COVID-19 RT-PCR

Örnekler üst solunum yolundan (burun ve boğaz) sürüntü ile veya balgamdan alınmıştır. Ankara Şehir Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda; Bio Speedy Bioeksen COVID-19 RT-qPCR tanı kiti (İstanbul, Türkiye) ve Coronex COVID-19 RT-qPCR tanı kiti (Ankara, Türkiye) ile SARS-CoV-2 RNA tespiti sağlanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri toplama aşaması sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edildi. Verilerin analiz işlemleri The Package for Social Sciences (SPSS) yazılımı aracılığıyla yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin

değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, 1. Çeyreklik, 3. Çeyreklik, minimum ve maximum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi veya Fisher testi kullanıldı. Normal dağılan sayısal verilerle kategorik veriler arasındaki ilişki bağımsız gruplarda T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik veriler arasındaki ilişki Man-Whitney U testi ile değerlendirildi. Üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi.

İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi. Spearman Korelasyon Katsayılarının değerlendirilmesinde 0.05-0.30 arası düşük veya önemsiz düzeyde ilişki, 0.30-0.40 arası düşük orta derecede ilişki, 0.40-0.60 arası orta düzeyde ilişki, 0.60-0.70 iyi derecede ilişki, 0.70-0.75 arası çok iyi derecede ilişki ve 0.75-1.00 arası mükemmel ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir (79).

Çalışmamızda kullanılan parametrelerin yoğun bakımda yatış ihtiyacını öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. ROC eğrisi yardımıyla en iyi kesim noktasının belirlenmesinde duyarlılık ile seçiciliğin en büyük olduğu nokta kesim noktası olarak alındı (80).

Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak yoğun bakım ihtiyacını öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5 in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı (79).

3.4. Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. Araştırma Popülasyonu

Araştırma popülasyonu 36 hafif/orta pnömoni şiddeti olan ve 55 ağır pnömoni şiddeti olan toplam 91 hastadan oluşuyordu. Hastaların %56'sı ($n:51$) kadın ve %44'ü ($n:40$) erkek ve ortalama yaşları $61,16\pm 14,70$ yıl olarak saptandı. Hastaların %54,9'unda ($n:50$) hipertansiyon (HT), 41,8'inde ($n:38$) diabetes mellitus, %24,2'sinde ($n:22$) koroner arter hastalığı ve %7,7'sinde ($n:7$) kalp yetersizliği mevcuttu (Tablo 4.1).

Şiddetli pnömonisi olan grupta, hafif/orta pnömonisi olan hastalara kıyasla eşlik eden komorbid durumlar daha yüksek oranda saptandı ancak istatistiki anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 4.1). Ağır pnömonisi olan grupta hafif/orta pnömonisi olan gruba kıyasla yaş ortalaması (sırayla $64,69$ ve $55,77$ $p=0,004$) arasında anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.1: Pnömoni şiddetine göre demografik özellikler

Değişkenler	Tüm popülasyon $n=91$	Pnömoni Şiddeti		<i>p</i>
		Hafif-orta $n=36$	Ağır $n=55$	
Yaş (Yıl)	$61,16\pm 14,70$	$55,77\pm 15,45$	$64,69\pm 13,17$	0,004
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	51(56)	16(44,4)	35(63,6)	0,071
Erkek	40(44)	20(55,6)	20(36,4)	
Eşlik eden hastalıklar, n (%)				
Hipertansiyon	50(54,9)	17(47,2)	33(60)	0,231
Diabetes Mellitus	38(41,8)	11(30,6)	27(49,1)	0,080
Koroner Arter Hastalığı	22(24,2)	5(13,9)	17(30,9)	0,064
Tiroid hastalığı	9(9,9)	4(11,1)	5(9,1)	0,509
Kalp yetersizliği	7(7,7)	1(2,8)	6(10,9)	0,154
Malignite	4(4,4)	-	4(7,3)	0,128
Kronik Böbrek Yetmezliği	-	-	-	-
Romatolojik hastalık	3(3,3)	-	3(5,5)	0,216

Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.
 $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastaların klinik bulguları Tablo 4.2’de detaylı olarak gösterildi. Tüm hastaların ortanca ateş $36,5^{\circ}$ (min-max: $36,0^{\circ}$ - $38,3^{\circ}$), ortanca nabız 82 (min-max:61-138) atım/dk ve ortanca saturasyonu %91 (min-max: %79-%98) olarak saptandı (Tablo 4.2).

Ağır pnömoni şiddeti olanlarla hafif/orta pnömonisi olanları kıyasladığımızda ortanca ateş (sırasıyla; $36,5^{\circ}$ min-max: 36° - $38,3^{\circ}$ ve $36,4^{\circ}$ min-max: 36° - $37,7^{\circ}$, $p=0,310$) farklılık göstermedi, ortanca saturasyon (sırasıyla; %88 ve %95; $p=0,009$) düşük saptandı, nabız ortalamaları gruplar arası farklılık göstermedi. (Tablo 4.2).

Hastaların %38,5’i ($n:35$) high flow/rezervuarlı maske ile oksijen tedavisi alırken, toplam oksijen tedavisi alanların oranı %59,3’ ($n:54$) idi. Semptomlar çoğunlukla halsizlik/iştahsızlık (%98,1), öksürük (%81,3), ateş (%53,8) ve nefes darlığı (%67) idi, düşük sıklıkla gözlenen semptomlar ise göğüs ağrısı (%15,4), ishal (%13,2) ve tat/koku kaybı (%6,6) idi (Tablo 4.2).

Ağır pnömonisi olan hastalarda hafif/orta pnömonisi olan hastalara kıyasla high flow-rezerv maske oranı (sırasıyla; %63,6 ve %0; $p<0,001$) ve oksijen tedavisi (sırasıyla; %100 ve %0; $p<0,001$) yüksek saptandı. Ağır pnömonisi olan hastalarda hafif/orta pnömonisi olan hastalara kıyasla öksürük semptomu olanların oranı (sırasıyla; %94,5 ve %61,1; $p<0,001$ ve *Cramer's V*=0,419) ve nefes darlığı semptomu olanların oranı (sırasıyla; %89,1 ve %33,3; $p<0,001$ ve *Cramer's V*=0,580) yüksek saptandı, diğer semptomların dağılımı pnömoni şiddetine göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Pnömoni şiddetine göre klinik bulguların dağılımı

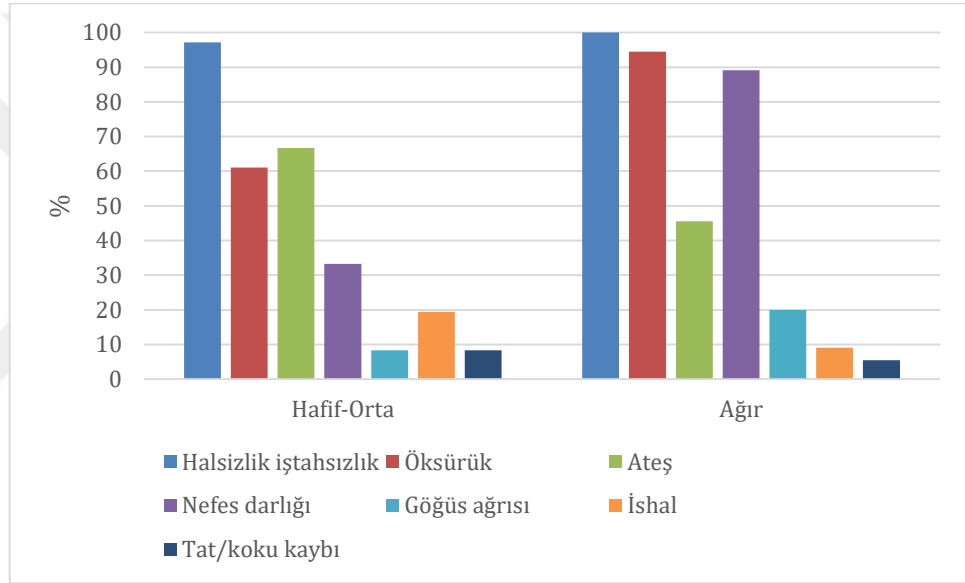
Değişkenler	Tüm popülasyon $n=91$	Pnömoni Şiddeti		p
		Hafif-orta $n=36$	Ağır $n=55$	
Ateş, ° (min-max)	36,5 (36-38,3)	36,4 (36-37,7)	36,5 (36-38,3)	0,310
Nabız, atım/dk (min-max)	82 (61-138)	83,5 (61-100)	82 (65-138)	0,623
Saturasyon, % (min-max)	91 (79-98)	95 (91-98)	88 (79-98)	0,009
High flow-rezervuarlı maske, n (%)				
Yok	56(61,5)	36(100)	20(36,4)	<0,001

Var	35(38,5)	-	35(63,6)	
Oksijen tedavisi, <i>n</i> (%)				
Yok	37(40,7)	36(100)	1(1,8)	<0,001
Var	54(59,3)	-	54(98,2)	
Semptomlar, <i>n</i> (%)				
Halsizlik iştahsızlık	90(98,1)	35(97,2)	55(100)	-
Öksürük	74(81,3)	22(61,1)	52(94,5)	<0,001
Ateş	49(53,8)	24(66,7)	25(45,5)	0,047
Nefes darlığı	61(67)	12(33,3)	49(89,1)	<0,001
Göğüs ağrısı	14(15,4)	3(8,3)	11(20)	0,131
İshal	12(13,2)	7(19,4)	5(9,1)	0,214
Tat/koku kaybı	6(6,6)	3(8,3)	3(5,5)	0,446

Sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

$p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



Şekil 4.1: Pnömoni şiddetine göre semptomların dağılımı

Hastaların tümünde RT-PCR test sonucu pozitif saptandı. Ağır pnömonisi olan hastalarda hafif/orta pnömonisi olan hastalara kıyasla BT bulgusu ağır olanların oranı (%47,3 ve %16,7; $p < 0,001$) yüksek saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Pnömoni şiddetine göre RT-PCR ve BT sonuçları

Değişkenler	Tüm popülasyon <i>n</i> =91	Pnömoni Şiddeti		<i>p</i>
		Hafif-Orta <i>n</i> =36	Ağır <i>n</i> =55	
Covid RT-PCR, <i>n</i> (%)				
Negatif	-	-	-	

Pozitif	91(100,0)	36(100,0)	55(100,0)	-
Tomografi bulguları, n (%)				
Hafif	28(30,8)	21(58,3)	7(12,7)	
Orta	31(34)	9(25)	22(40)	<0,001
Ağır	32(35,2)	6(16,7)	26(47,3)	

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Hastaların tamamı favipravir ve oksapar tedavisi aldı. %89'u antibiyotik, %51,6'sı plaquanil, %68,1'i kortikosteroid, %27,5'i kolşisin, %29,7'i pulse steroid, %5,5'i tromboliz tedavisi aldı. Ağır pnömonisi olan hastalarda hafif/orta pnömonisi olan hastalara kıyasla kortikosteroid alanların oranları (sırasıyla; %90,9 ve %33,3; $p<0,001$), pulse steroid alanların oranları (sırasıyla; %45,5 ve %5,6; $p<0,001$) ve antibiyotik alanların oranları (sırasıyla; %96,4 ve %77,8; $p=0,008$) yüksek saptandı, diğer tedaviler pnömoni şiddetine göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Hastaların ortalama yatış süresi 15,37 gündü. Ağır pnömoni şiddeti olanlarda hafif/orta pnömonisi olanlara kıyasla ortalama yatış süresi (sırasıyla: 19,45 ve 9,13; $p<0,001$) ve ölüm oranı (sırasıyla; %21,8 ve %0; $p<0,001$) yüksek saptandı (Tablo 4.4). 30 günlük izlemde ölüm oranı %13,2 (n:12) olarak saptandı.

Tablo 4.4: Pnömoni şiddetine göre tedavi ve prognoz dağılımları

Değişkenler	Tüm popülasyon <i>n</i> =91	Pnömoni Şiddeti		<i>p</i>
		Hafif-Orta <i>n</i> =36	Ağır <i>n</i> =55	
Tedavi, <i>n</i> (%)				
Favipravir	91(100)	36(100)	55(100)	-
Oksapar	91(100)	36(100)	55(100)	-
Antibiyotik	81(89)	28(77,8)	53(96,4)	0,008
Plaquanil	47(51,6)	21(58,3)	26(47,3)	0,302
Kortikosteroid	62(68,1)	12(33,3)	50(90,9)	<0,001
Kolşisin	25(27,5)	5(13,9)	20(36,4)	0,019
Pulse steroid	27(29,7)	2(5,6)	25(45,5)	<0,001
Tromboliz	5(5,5)	2(5,6)	3(5,5)	0,661
Yatış süresi, gün	15,37±12,2	9,13±4,85	19,45±13,79	-
1 Aylık sağ kalım, <i>n</i> (%)				
Ölüm	12(13,2)	-	12(21,8)	0,003
Sağ	79(86,8)	36(100)	43(78,2)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

<math>p<0,05</math> istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4.5'te detaylı olarak gösterildi. Ağır pnömonisi olan hastalarda hafif/orta pnömonisi olan hastalara kıyasla; ortanca lenfosit (sırasıyla; 910 (min-max: 80-29.000) ve 1675 (min-max: 450-3620); $p=0,002$) düşük saptandı, ortanca lökosit (sırasıyla; 9160 (min-max:3420-38.800) ve 6220 (min-max:2700-15800); $p<0,001$), ortanca nötrofil (sırasıyla; 7490 (min-max:1980-17820) ve 4090 (min-max:1240-14600); $p<0,001$), ortalama fibrinojen (sırasıyla; $5,44\pm1,67$ ve $3,91\pm1,34$; $p<0,001$), ortanca IL-6 (sırasıyla; 40,35 ve 8,76; $p<0,001$), ortanca ferritin (sırasıyla; 464 (min-max:64-1595) ve 179,50 (min-max:(13-1540); $p<0,001$), ortanca CRP (sırasıyla; 52 (min-max: 0,50-347) ve 12,5 (min-max: 0,50-152); $p<0,001$), ortanca prokalsitonin (sırasıyla; 0,09 (min-max: 0,02-6,96) ve 0,03 (min-max: 0,02-1,06); $p=0,001$), düzeyleri daha yüksek saptandı.

Tablo 4.5: Pnömoni şiddetine göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm popülasyon $n=91$	Pnömoni Şiddeti		p
		Hafif-Orta $n=36$	Ağır $n=55$	
Glukoz (mg/dL)	134,52±71,88	115,81±62,69	146,77±75,35	0,003
Üre (mg/dL)	51,48±23,06	38,77±14,83	59,80±23,78	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,93±0,25	0,89±0,25	0,96±0,24	0,088
Sodyum (mEq/L)	138,57±4,42	138,97±2,46	138,30±5,34	0,129
Potasyum (mEq/L)	4,21±0,57	4,28±0,49	4,17±0,61	0,432
ALT (U/L)	48,65±45,55	43,50±36,61	52,03±50,60	0,207
AST (U/L)	46,12±34,08	40,11±28,49	50,05±37,02	0,051
Lökosit ($\times 10^9/L$)	8200 (5880-10900)	6220 (4922-7862)	9160 (7580-11280)	<0,001
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	3889 (3670-8610)	4090 (2662-5392)	7490 (6080-9740)	<0,001
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	1090 (630-1820)	1675 (845-2097)	910 (630-1210)	0,002
Hemoglobin (g/dL)	12,66±1,90	12,95±1,96	12,47±1,86	0,251
MCV (fL)	87,02±5,95	88,06±6,09	86,34±5,81	0,180
Trombosit ($\times 10^9/L$)	273000 (197000-340000)	256500 (182750-341000)	279000 (201000-340000)	0,338
INR	1,09±0,20	1,07±0,31	1,09±0,10	0,006
Fibrinojen (g/L)	4,83±1,71	3,91±1,34	5,44±1,67	<0,001
D-Dimer (mg/L)	2,24±5,61	0,88±1,08	3,12±7,06	0,017
IL-6 (pg/ml)	29,80 (11,08-78,20)	8,76 (5,65-34,30)	40,35 (20,75-89,12)	<0,001
Ferritin ($\mu g/L$)	311 (162-636)	179,5 (71-340)	464 (290-727)	<0,001

ESR (mm/saat)	41 (25-65)	22,50 (5-68,5)	43 (34-65)	0,058
CRP (mg/L)	41 (11-82)	12,50 (3-41,5)	52 (34-128)	<0,001
Prokalsitonin (µg/L)	0,05 (0,03-0,15)	0,03 (0,03-0,06)	0,09 (0,04-0,25)	0,001
TSH (mU/L)	0,88 (0,51-1,75)	1,21 (0,81-2,71)	0,71 (0,40-1,26)	0,005
Vitamin B12 (ng/L)	360 (276-526)	323,5 (268-392,25)	401,5 (300,75-857)	0,10
Vitamin D (ng/mL)	17,50 (11,02-27,47)	17 (12-26,80)	19,20 (10,80-28,30)	0,935

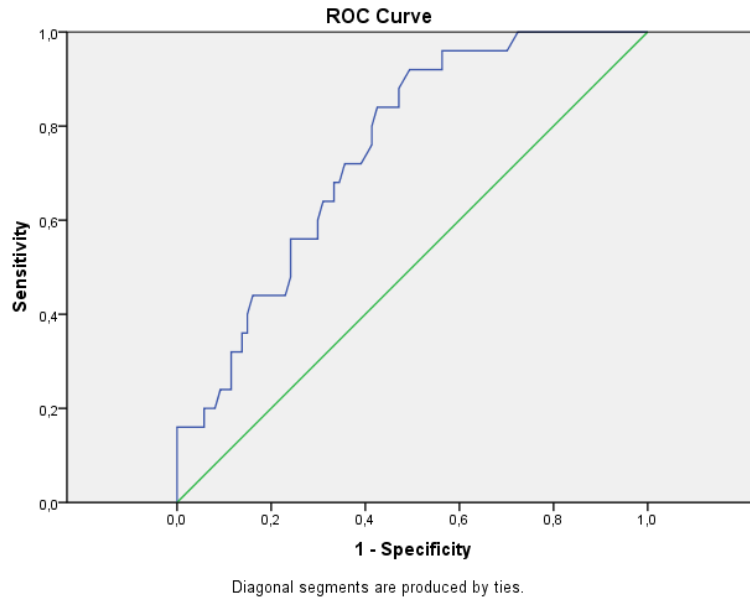
Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (25-75 kartiller) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

ROC analiziyle yapılan değerlendirme sonucunda CRP değerlerindeki artışın yoğun bakım ihtiyacını ön görmede tanısal değeri olduğu görüldü. CRP için cut-off düzeyi 28 olarak alındığında sensitivite %92 spesifite %50,6 Modelin AUC'si: 0.749 (%95 GA= 0.652-0.845), p=0,000 (P<0,001) olarak bulundu.

Yapılan lojistik regresyon analizinde CRP 28 üzerinde olanlar 9,35 kat yoğun bakıma giriş riskine sahip olarak değerlendirildi.



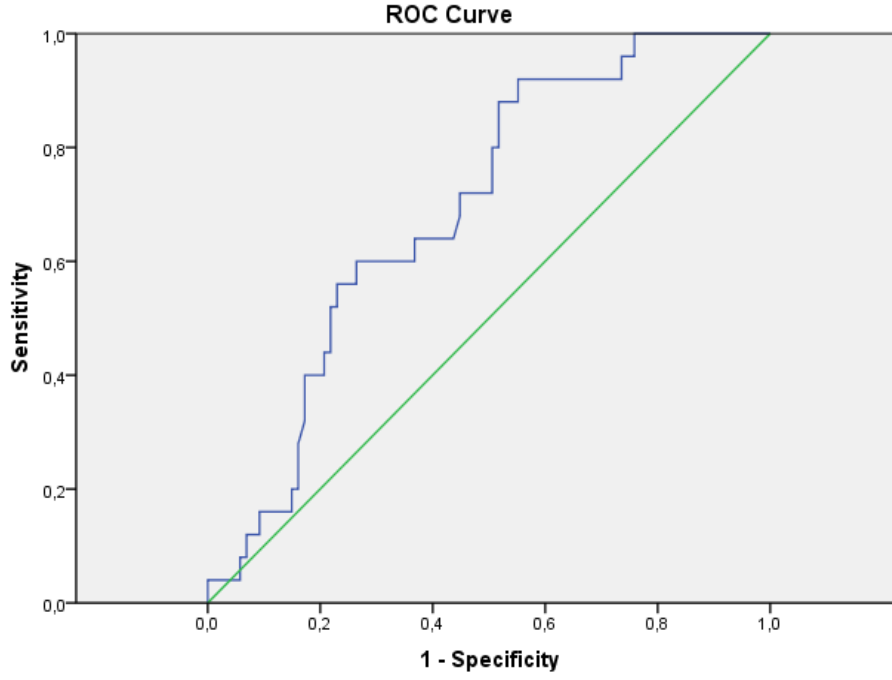
Şekil 4.2: CRP ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

Tablo 4.6: CRP ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi

	Multivariable OR (95% CI)	P-value
Yaş	1.06 (1.01-1.10)	0.011*
Cinsiyet		
Kadın	1	
Erkek	0.80 (0.27-2.36)	0.69
Ateş		
Yok	1	
Var	0.69 (0.25-1.89)	0.48
CRP		
< 28	1	
≥ 28	9.35 (1.96-44.70)	0.005*

ROC analiziyle yapılan değerlendirme sonucunda ferritin değerlerindeki artışın yoğun bakım ihtiyacını ön görmede tanısal değeri olduğu görüldü. Ferritin için cut-off düzeyi 237 olarak alındığında sensitivite %92 spesifite %45 Modelin AUC si: 0.693 (%95 GA= 0.587-0.798), p=0,003 olarak bulundu.

Yapılan lojistik regresyon analizinde ferritin 237 üzerinde olanlar 10,46 kat yoğun bakıma giriş riskine sahip olarak değerlendirildi.



Diagonal segments are produced by ties.

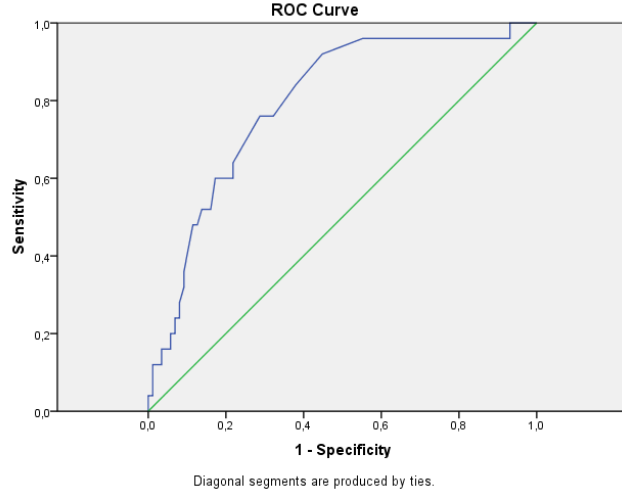
Şekil 4.3: Ferritin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

Tablo 4.7: Ferritin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi

	Multivariable OR (95% CI)	P-value
Yaş	1.08 (1.03-1.13)	0.001*
Cinsiyet		
Kadın	1	0.85
Erkek	1.11 (0.37-3.36)	
Ateş		
Yok	1	0.97
Var	1.02 (0.37-2.81)	
Ferritin		
<237	1	0.004
≥237	10.46 (2.12-51.73)	

ROC analiziyle yapılan değerlendirme sonucunda prokalsitonin değerlerindeki artışın yoğun bakım ihtiyacını ön görmeye tanınal değeri olduğu görüldü. Prokalsitonin için cut-off düzeyi 0,75 olarak alındığında sensitivite %76 spesifite %71,3 Modelin AUC si: 0.794 (%95 GA= 0.698-0.890), p=0,000 (p<0,001)

Yapılan lojistik regresyon analizinde prokalsitonin 0,75 üzerinde olanlar 6,25 kat yoğun bakıma giriş riskine sahip olarak değerlendirildi.



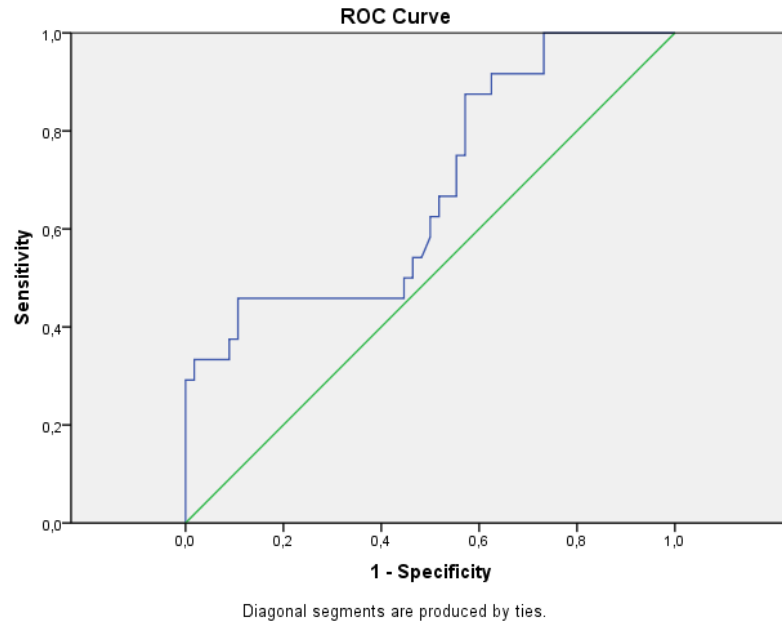
Şekil 4.4: Prokalsitonin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

Tablo 4.8: Prokalsitonin ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi

	Multivariable OR (95% CI)	P-value
Yaş	1.055 (1.03-1.13)	0.017*
Cinsiyet		
Kadın	1	0.54
Erkek	0.71 (0.37-3.36)	
Ateş		
Yok	1	0.45
Var	0.67 (0.37-2.81)	
Prokalsitonin		
<0,75	1	0.001
≥0,75	6.256 (2.06-18.98)	

ROC analiziyle yapılan değerlendirme sonucunda IL-6 değerlerindeki artışın yoğun bakım ihtiyacını ön görmeye tanısal değeri olduğu görüldü. IL-6 için cut-off düzeyi 78,2 olarak alındığında sensitivite %46 spesifite %89,3 Modelin AUC si: 0.681 (%95 GA= 0.551-0.811), p=0,11

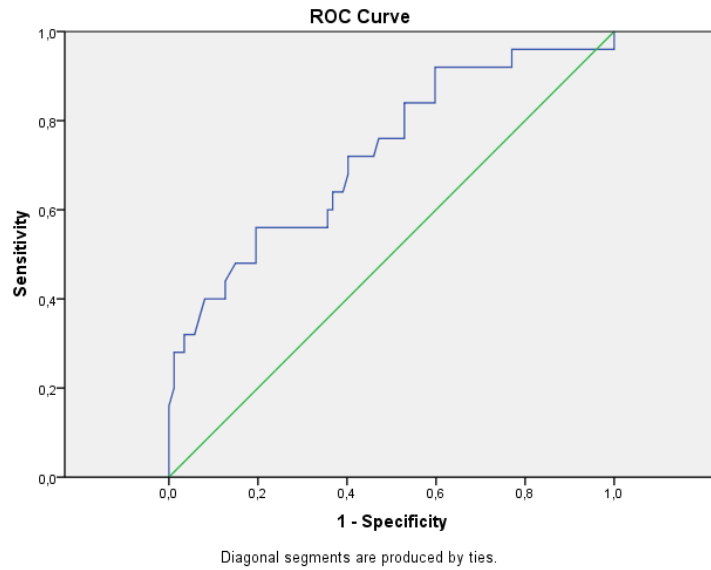
Ancak yapılan lojistik regresyon analizinde IL-6 düzeyi ile yoğun bakım ihtiyacı arasında ilişki saptanmadı.



Şekil 4.5:IL-6 ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

ROC analiziyle yapılan değerlendirme sonucunda lenfosit sayısında düşüklük yoğun bakım ihtiyacını ön görmeye tanısal değeri olduğu görüldü. Lenfosit için cut-off düzeyi 815 olarak alındığında sensitivite %56 spesifite %80,5 Modelin AUC si: 0.725 (%95 GA=0,607-0,844), p=0,01

Yapılan lojistik regresyon analizinde lenfosit sayısı altında olanlar 4,62 kat yoğun bakıma giriş riskine sahip olarak değerlendirildi.



Şekil 4.6: Lenfosit sayısı ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

Tablo 4.9: Lenfosit sayısı ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren lojistik regresyon analizi

	Multivariable OR (95% CI)	P-value
Yaş	1.07 (1.02-1.11)	0.003*
Cinsiyet		
Kadın	1	0.96
Erkek	1.03 (0.37-3.36)	
Ateş		
Yok	1	0.91
Var	0.94 (0.34-2.60)	
Lenfosit		
<815	1	0.006
≥815	4.62 (1.56-13.62)	

4.2. Serum NGAL Düzeyleri

Serum NGAL düzeyleri ile demografik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bir aylık sağ kalım ile serum NGAL düzeyleri arasında sağ ve exitus olan hastaların ortanca NGAL düzeyleri arasında (sırasıyla 33,070 ve 20,015; p=0,028) anlamlı fark saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: NGAL düzeyleri ile demografik özellikler ve bir aylık sağkalım arasındaki ilişki

Değişkenler	n	NGAL düzeyi					z	p
		Ortalama	ss	Ortanca	Min-max	1-3. çeyreklik		
Cinsiyet								
Kadın	51	38,65	26,05	30,92	3,39-123,33	18,85-52,91	-	0,654
Erkek	40	42,05	30,50	32,24	2,32-129,56	24,89-53,35	0,448	
Hipertansiyon								
Yok	41	43,44	29,85	35,51	5,09-129,56	23,60-55,13	-	0,321
Var	50	37,44	26,34	30,19	2,32-123,33	20,32-52,93	0,993	
Diabetes Mellitus								
Yok	53	41,96	28,68	35,51	3,39-129,56	19,91-55,76	-	0,421
Var	38	37,61	27,15	30,28	2,32-123,33	21,62-43,78	0,805	
Koroner Hastalığı	Arter							
Yok	69	40,68	28,27	32,09	3,39-129,56	22,20-52,28	-	0,673
Var	22	38,46	27,64	29,21	2,32-93,50	16,66-56,80	0,422	

Kalp yetmezliği								
Yok	84	40,39	27,94	32,24	2,32-129,56	21,98-52,98	-	0,512
Var	7	37,22	30,57	28,09	8,04-90,53	14,02-68,61	0,655	
Tiroid hastalığı								
Yok	82	40,59	28,80	31,99	2,32-129,56	20,44-53,64	-	0,785
Var	9	36,12	19,69	28,00	20,87-80,70	22,20-46,63	0,273	
Pnömoni Şiddeti								
Hafif/Orta	36	46,18	33,20	35,90	3,39-129,56	24,29-54,99	-	0,183
Ağır	55	36,19	23,46	30,14	2,32-98,77	18,25-53,00	1,331	
Bir aylık sağkalım								
Sağ	79	42,413	28,740	33,070	2,321-129,560	23,900-54,160	-	0,028
Exitus	12	25,241	16,501	20,015	3,913-56,110	15,244-34,435	-	

ϕ : DM, HT, KAH tanılarını olmayan hastalarda değerlendirilmiştir.

NGAL düzeyi ile tomografik bulgular arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan analizde hafif, orta ve ağır tomografik tutulumu göre ortanca NGAL düzeyleri (sırasıyla 40,140; 35,510 ve 28,580; $p=0,88$) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tomografik tutulum ağırlaştıkça ortanca NGAL düzeyi düşük saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: NGAL düzeylerinin tomografi bulguları ile ilişkisi

Değişkenler	n	NGAL düzeyi					p
		Ortalama	ss	Ortanca	Min-max	1-3. çeyreklik	
Tomografi bulguları							
Hafif	28	48,907	32,921	40,140	3,390-129,560	28,335	0,88
Orta	31	39,004	27,046	35,510	2,321-12,330	18,859	
Ağır	32	33,594	22,521	28,580	3,913-90,530	17,451	

Pulse steroid tedavisi uygulanması gereken hastalarda, pulse steroid ihtiyacı olmayan hastalara kıyasla; ortanca serum NGAL düzeyleri (sırasıyla 24,70 ve 35,51; $p=0,034$) düşük saptandı (Tablo 4.12).

Serum NGAL düzeyi ve High Flow Nazal Oksijen tedavisi ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. High Flow Nazal Oksijen tedavisi alması gereken 35 hastanın ortalama serum NGAL düzeyi 33,05 mg/dL iken High Flow Nazal Oksijen

tedavisi almasına gerek olmayan 56 hastanın ortalama serum NGAL düzeyi 44,58 mg/dL idi, ortanca serum NGAL (sırasıyla 27,05 ve 35,56; $p=0,028$) (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: NGAL düzeylerinin tedavi ve sonlanım bulguları ile ilişkisi

Değişkenler	n	NGAL düzeyi					z	p
		Ortalama	ss	Ortanca	Min-max	1-3. çeyreklik		
Plaquanil								
Yok	44	34,61	24,35	29,21	2,32-105,52	17,36-46,48	-1,906	0,057
Var	47	45,33	30,35	35,29	3,39-129,56	25,46-56,11		
Kortikostreoid								
Yok	29	40,13	29,57	32,09	2,32-127,28	24,24-44,92	-0,009	0,993
Var	62	40,15	27,46	30,63	3,91-129,56	18,81-54,47		
Pulse steroid								
Yok	64	43,87	29,99	35,51	2,32-129,56	25,46-53,98	-2,124	0,034
Var	27	31,31	30,39	24,70	5,09-75,55	17,28-51,66		
Oksapar[§]								
Var	91	40,14	27,98	31,90	2,32-129,56	21,17-53,00		
Tromboliz								
Yok	86	40,09	28,04	31,41	2,32-129,56	21,62-52,93	-0,087	0,931
Var	5	41,09	30,16	35,61	5,09-73,05	12,98-71,94		
Kolşisin								
Yok	66	40,56	27,35	32,73	3,39-129,56	23,07-53,12	-0,667	0,505
Var	25	39,03	30,14	30,14	2,32-105,52	17,36-59,37		
HFNO								
Yok	56	44,58	29,64	35,56	2,32-129,56	25,53-53,84	-2,194	0,028
Var	35	33,05	23,82	27,05	3,91-90,53	16,46-53,00		

[§]Oksapar kullanmayan hasta olmaması nedeniyle istatistiksel kıyaslama yapılmadı

Semptom süresi ile serum NGAL düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını belirlemek için spearman korelasyon kat sayısı incelendi. Yapılan korelasyon analizi sonucuna göre serum NGAL düzeyleri ile semptom süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ($r=-0,251$, $p=0,016$)

Yatış süresi ile serum NGAL düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını belirlemek için spearman korelasyon kat sayısı incelendi. Yapılan korelasyon analizi sonucuna göre serum NGAL düzeyleri ile yatış süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ($r=-0,316$, $p=0,002$) (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: NGAL düzeyleri ile prognostik bulgular arasındaki ilişki

Değişkenler	NGAL düzeyi	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Semptom süresi	-0,251	0,016
Yatış süresi	-0,316	0,02

r: Korelasyon katsayısı (sayısal değişkenler arası hesaplandı).

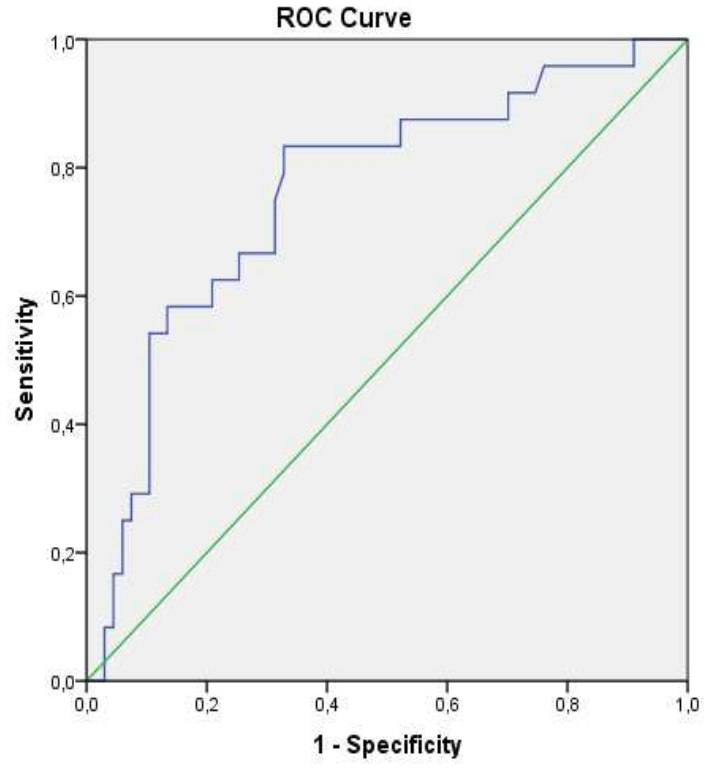
Yoğun bakımda tedavisi gereken hastalarda servis yatışı olan hastalara kıyasla ortanca NGAL düzeyi (sırasıyla; 18,76 ve 37,95 ; $p < 0,001$) anlamlı farklılık gösterdi.

Serum NGAL düzeyi ve yoğun bakımda tedavi ihtiyacı arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla ROC analizi uygulandı ve Cut-Off NGAL düzeyi 30,29 olarak saptandı (Tablo.4.14).

Tablo 4.14: NGAL düzeyleri ile prognostik bulgular arasındaki ilişki

Değişkenler	Univariable OR (95% CI)	<i>P</i> -value	Multivariable OR (95% CI)	<i>P</i> -value
Yaş	1.0555 (1.01-1.10)	0.007*	1.06 (1.00-1.12)	0.024*
Cinsiyet				
Kadın	1		1	0.194
Erkek	0.54 (0.20-1.44)	0.225	0.43 (0.12-1.52)	
Hipertansiyon				
Yok	1	0.073	1	0.093
Var	2.50(0.91-6.81)		0.91(0.22-3.75)	
Diabetes Mellitus				
Yok	1	0.342	1	0.603
Var	1.57 (0.61-4.03)		1.38(0.40-4.67)	
Ateş				
Yok	1	0.006*	1	0.045*
Var	4.08 (1.48-11.20)		3.49 (1.02-11.87)	
Tat veya koku kaybı				
Yok	1	0.192	1	0.682
Var	3.04 (0.57-16.26)		1.62 (0.16-16.48)	
NGAL Düzeyi				
$\geq 30,29$	1	$< 0.0001^*$	1	$< 0.0001^*$
$< 30,29$	10.22 (3.11-33.56)		10.93 (2.92-40.85)	

NGAL düzeyi 30,29'un altında olanlar, 30,29'un üzerinde olanlara göre çok değişkenli analizde 10,9 kat artmış yoğun bakıma girme riskine sahip olarak tespit edildi. Aynı zamanda ateşi olanların yoğun bakıma girme riski olmayanlara göre, 3,49 kat daha fazlaydı. Yaş arttıkça, yoğun bakıma girme riskinin arttığı görüldü.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4.7: NGAL düzeyleri ile yoğun bakım arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

COVID-19 damlacık yoluyla bulaşan, asemptomatik hastalıktan şiddetli pnömoniye kadar çok geniş spektrumda bulgu veren viral bir hastalıktır. Hastalığın yeni olması nedeniyle aşı ve tedavi çalışmaları hızla devam etmektedir. Bir çok çalışma COVID-19 hastalığında, akciğer tutulumunun yanı sıra sitokin fırtınasının da hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu ve aynı zamanda COVID-19'da akciğer tutulumundan çok daha önemli bir ölüm nedeni olduğunu göstermektedir (81).

Çeşitli parametrelerle hastalığın prognozunu erken dönemde saptayıp uygun tedaviyi başlamak klinik sonlanımı olumlu etkileyecektir. Bu amaçla çalışmamızda COVID-19 pnömonisi olan hastalardan erken dönem (ortanca 8. gün) aldığımız serum NGAL testinin hastalığın prognozu ile ilişkisi olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Şiddetli akut solunum sendromunun neden olduğu Coronavirus hastalığı 2019, koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) oldukça heterojen bir hastalıktır. Viral yük ve genotipin yanısıra konakçının özellikleri de bu heterojenliğine katkıda bulunmaktadır (82). COVID-19 virüsünde şimdiye kadar tespit edilen çok sayıda mutasyonun, viral genetik çeşitliliğin değişken enfeksiyon şiddetine ve ölüme katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber (83) konakçı özelliklerinin de bu heterojenliğe katkısı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (84,85). Örneğin D614G isimli varyant virüsün, SARS-CoV-2'nin spike proteinindeki mutasyon sonucu meydana geldiği ve infektiviteyi artırdığı bildirilmiştir (83).

Ancak virüsün alt tipinin hastalık şiddetinden sorumlu olduğuna dair çok az kanıt vardır, bu da konakçının hastalığın seyrini etkileyen en önemli faktör olduğunu düşündürmektedir (57,82,86).

Araştırma popülasyonumuzdaki hastaların ortalama yaşları $61,16 \pm 14,70$ yıl (aralık: 18-84 yıl) olarak saptandı. Hastanede yatan hastaları çalışmamıza dahil ettiğimiz için yaş grubunun 60 yaş üzeri çıkması literatür ile uyumlu olarak bulundu (87).

Çalışmamızdaki hastaların %54,9'unda hipertansiyon (HT), 41,8'inde diabetes mellitus, %24,2'sinde koroner arter hastalığı ve %7,7'sinde kalp yetersizliği mevcuttu. Hastaların komorbiditeleri ağır ve hafif/orta pnömoni grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu. Bu da yine literatürle uyumlu olarak eşlik eden komorbiditelerin hastaneye yatış gerektirdiğini gösteriyordu (88). Çalışmamızda ağır

pnömonisi olan hastalarda hafif/orta pnömonisi olan hastalara kıyasla; ortanca lenfosit düşük saptandı ve bu da Tan ve ark.'nın çalışması ile uyumluydu (89).

Ortalama fibrinojen, ortanca ferritin, ortanca CRP, ortanca prokalsitonin düzeyleri artmış yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili saptandı ve bu bulgular Lin ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak değerlendirildi (90).

Yine çalışmamızda ortanca IL-6 literatürle uyumlu olarak ağır pnömonisi olan hastalarda yüksekti. Aziz ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde 9 çalışma ve 1426 hasta incelenmiş olup mortalite riskini tanımlamak için IL-6'nın cut-off değerinin 55 pg/mL veya 80 pg/mL seçilmesi önerilmiştir. Bizim çalışmamızda ise cut-off değeri 78,2 olarak belirlendi (91).

Doğal bağışıklık sisteminin COVID-19 hastalığında prognoz üzerine etkisi bir çok çalışma ile desteklenmektedir (92–95). Şiddetli enflamasyona neden olabilecek transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun araştırdığı bir çalışmada kritik hastalarda spesifik olarak upregüle olan genlerin esas olarak NF-κB yoluna ait olduğunu bulunmuştur (96). Çalışmamızda kullanılan protein olan NGAL'in NF-κB yolağı aracılığı ile regüle edildiği bilinmektedir (9,97). Bu veriler doğrultusunda; NGAL önemli bir doğal bağışıklık elemanı olarak çalışmamızda araştırıldı. Demir metabolizmasının COVID-19 patogenezinde önemli bir nokta olduğunu savunan birçok çalışmada demirin hem insanlar hem de patojenler için gerekli bir mikro besin olduğu ve bundan dolayı demirin COVID-19 hastalığında önemli bir eser element olduğu bildirilmiştir (46). Demir, viral replikasyon ve mitokondriyal fonksiyon, ATP üretimi, DNA / RNA sentezi ve onarımı ve hücre sağkalımı / ferroptoz gibi diğer süreçler için gereklidir (47). Viral replikasyon için SARS-CoV sarmallarının aktivitesi ATP hidrolizini gerektirir ve bu da demire ihtiyaç duyar (48).

Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada SARS-CoV-2'nin viral replikasyon ve işlevleri için demire ihtiyaç duyması COVID-19'da demir şelasyonunun önemli bir tedavi rejimi olabileceği savunulmaktadır (49).

NGAL'in demir metabolizmasındaki önemli rolünden dolayı Xiao ve ark.'nın çalışmasında inflamatuvar hastalıkların tedavisinde hedef noktalardan biri olabileceği savunulmaktadır (78). NGAL hücre homeostazında ve demir transportunda rol alan ve doğal bağışıklıkta önemli rolü bir glikoproteindir (62,63,98). NGAL hücrel demirin

tüketimine yol açar böylece apoptozise aracılık eder, bu apoptotik etki, NGAL'in doğal bağışıklıkta rolü olduğunu desteklemektedir (68–70).

Doğal bağışıklığın önemli bir elemanı olan NGAL, enflamatuvar koşullarda kritik bir demir düzenleyici proteindir. Hatta bakterilerin siderofor demir elde etmesine engel olarak bakteri büyümesini engeller (78). Yine diğer viral hastalıklarda öğrenilmiş veriler demir aşırı yüklenmesinin HBV ve HCV viral enfeksiyonlarda daha kötü prognoza yol açtığını ve demir takviyesinin anemik durumdan bağımsız olarak HIV hastalarında kötü prognozla ilişkili bulunduğunu göstermektedir (50,51,53). Ayrıca COVID-19'da demir metabolizması ve aneminin değerlendirildiği bir meta analizde doğal immüitenin enfeksiyonlar sırasında plazmada bulunan demiri patojenden yoksun bırakacak şekilde kısıtlayabileceği belirtilmiştir (54). Bu meta analizdeki bulgulara benzer olarak bizim çalışmamızda da ferritin düzeyi yüksek olan hastalarda hastalık daha ağır seyretmektedir. Çalışma grubumuzda ferritin 237 üzerinde olanlar 10,46 kat yoğun bakıma giriş riskine sahiptirler.

NGAL in demir kullanan patojenlere karşı savunmada önemli bir doğal bağışıklık proteini olduğunu biliyoruz (98,99). NGAL'in bu etkinliğini araştırmak için Berger ve ark.'ın in vivo ortamda gen hedefli lipokalin 2 (NGAL) eksikliği olan fareler (Lcn2 - / - fareler) oluşturduğu bir çalışmada Lcn2 - / - farelerinin, bakteriyel enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılık sergilediği bulunmuştur. Bu çalışmada Lcn2 - / - farelerden izole edilen nötrofillerin, WT (wild type) kontrollerine kıyasla önemli ölçüde daha az bakteriyostatik aktivite gösterdiği ve WT nötrofillerinin bakteriyostatik özelliğinin, eksojen demir eklenmesiyle ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu da lipokalin 2'nin antibakteriyel doğuştan gelen bağışıklık yanıtındaki ana işlevinin demiri sınırlamak olduğunu gösterir (100).

Bizim çalışmamızda ise; demir metabolizmasının önemli rol oynadığı COVID-19 enfeksiyonunda da herhangi bir nedenle NGAL düzeyi düşük kişilerin COVID-19 için artmış yoğun bakım yatışı ihtiyacına sahip olduğu görüldü.

Literatürde bakteriyel enfeksiyonlar sırasında belirgin bir şekilde yükselen serum NGAL seviyelerine dair ve NGAL'in diğer enflamatuvar belirteçlerle (örn. C-reaktif protein) önemli ölçüde pozitif korelasyon gösterdiğine dair birçok rapor vardır (66,101,102).

Bizim çalışmamızda NGAL düzeyi 30,29'dan daha düşük saptanan kişilerde yoğun bakıma gidiş açısından 10,9 kat artmış bir risk bulunmaktadır. Bu durum enfeksiyon durumunda NGAL düzeylerinde yükselme olduğunu gösteren önceki çalışmalarla çelişiyor gibi görünebilir, ancak Landrø ve ark.'nın yaptığı çalışmada tedavi edilmemiş HIV ile enfekte hastalarda NGAL düzeyinde azalma olduğu gösterilmiş ve HAART alan hastalarda serum NGAL düzeyinin tedavi ile giderek arttığı saptanmıştır (103). Bu bulgular düşük NGAL düzeylerinin HIV ile enfekte hastalarda olduğu gibi bozulmuş nötrofil kemotaksisi ve öldürme aktivitesi ve kusurlu nötrofil degranülasyonu arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Zaten HIV ile enfekte hastalarda bu nötrofil fonksiyonlarının bozulduğu daha önce bir çok çalışma ile gösterilmiştir (104,105). Bununla birlikte, serum NGAL düzeyi, laktoferrin ve miyeloperoksidaz gibi diğer belirteçlerden üstün olan güvenilir bir nötrofil aktivasyon parametresi olabileceğinden immün sistemi zayıf HIV ile enfekte hastalarda azalmış NGAL seviyelerinin immünsüpresyonu yansıtması beklenen bir sonuçtur (106,107). Ayrıca HIV ile enfekte hastalar, enfeksiyonlara duyarlılığının artmasına katkıda bulunabilen demir metabolizmasındaki anormallikleri de sergiler (108).

COVID-19 ve HIV virüslerinin yapmış olduğu hastalıkların benzerliğinin incelendiği bir çalışmada NETosis olarak bilinen bir mekanizma üzerinde durulmuştur. NETosis, nötrofillerin kromatin lif ağlarını hücre dışı boşluğa saldığı bir nötrofil ölüm mekanizmasıdır. Bu ağlar histonlar, antimikrobik peptitler veya oksitleyici enzimler içerir (109). NET'ler oldukça yapışkan yapılardır ve bazı bakteriler, mantarlar ve virüsler gibi hücre dışı mikropları yakalar ve bunların uzaklaştırılmasını sağlar (109–111). Enfeksiyöz ajanlara karşı akut NETosis, doku hasarını önleyen, antimikrobiyal etkiyi güçlendiren ve proteazların sebep olduğu toksisiteyi azaltan etkili bir savunma mekanizmasıdır. Bununla birlikte, anormal bir NETosis oluşumu patolojik sonuçlar doğurabilir (112). COVID-19'da, virüsün neden olduğu NET'ler kontrolsüz bir şekilde dolaşabilir. Sitokinlerin, kemokinlerin konsantrasyonlarını artırarak ve enflamasyonu artırarak vücudun aşırı sistemik tepkisine neden olur. Sitokin fırtınasını tetiklemenin yanı sıra, COVID-19 hastalarında NET'ler, HIV hastalarında olduğu gibi, trombotik komplikasyonlardan da sorumlu olarak düşünülmektedir (113).

Li ve ark.'nın NETosis ve NGAL'in enfeksiyonlar üzerindeki önemini araştırdığı makalede NET'leri oluşturan komponentlerden birinin NGAL olduğu ve özellikle enfeksiyon bölgesinde NGAL pozitif boyanan NET'lerin olduğu belirtilmiştir (114). Çalışmamızdaki NGAL düşüklüğünün nedeni NET'lerin içindeki tüketime bağlı olabilir.

Çalışmamızda serum NGAL düzeyinin düşük olmasının nedeni; yetersiz doğal bağışıklık cevabı, enfeksiyonun neden olduğu nötrofil aktivasyonunun azalması veya NETosis oluşumu neticesinde NET'ler içerisinde yoğun olarak bulunduğu için tüketime bağlı azalması olabilir. Sonuç olarak NGAL düşük hastalarda yoğun bakım ihtiyacı artmış olarak gözükmektedir.

Çalışmamızda hastalığın seyri sırasında seri ölçüm yapılmadığı NGAL'in düşük olma nedenine kesin karar verilememiştir.

Serum NGAL düzeyi ve yoğun bakımda tedavi ihtiyacı arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla ROC analizi uygulandı ve Cut-Off NGAL düzeyi 30,29 olarak saptandı. Bu parametre COVID-19 nedeniyle başvuru sırasında alınan NGAL düzeyinin prognozu göstermede önemli bir belirteç olduğunu ve yatış kararı açısından kıymetli bir parametre olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda NGAL düzeyi 30,29'un altında olanlar, 30,29'un üzerinde olanlara göre çok değişkenli analize göre 10,9 kat artmış yoğun bakıma girme riskine sahiptirler.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız COVID-19 pnömonisinde serum NGAL düzeyinin prognostik gösterge olarak araştırıldığı ilk çalışma özelliği taşımaktadır ve bu açıdan kıymetlidir.

Hasta sayısının az olması ve çalışmanın kesitsel nitelikte olması çalışmamızın en büyük kısıtlılığıdır. Kesitsel bir çalışma olduğu için tedavi ile ve hastanın klinik takiplerine göre serum NGAL düzeyinin nasıl seyrettiği tespit edilememiştir. Ayrıca hastaların bazal serum NGAL düzeyinin bilinmiyor olması da bir diğer kısıtlılıktır.

Serum NGAL düzeyinin yanı sıra idrar ve trakeal NGAL düzeyinin de çalışmaya dahil edildiği daha büyük ölçekli çalışmalar bulgularımızın açıklanmasına yardımcı olacaktır.

Çalışmanın güçlü yanları ise; prospektif nitelikte olması, serum NGAL düzeyinin benzer semptom gününde (8. gün) alınması, hastaların bir aylık sağ kalımlarının çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır.

Sonuç olarak COVID-19 pnömonisi olan hastaların başvurusu esnasında serum NGAL düzeyi bakılması prognozun önceden saptanması açısından önemli olacaktır.



6. SONUÇLAR

Hafif-orta ve ağır pnömonide serum NGAL düzeyinin hastalığın klinik prognozu ile ilişkili erken dönem bir prognostik marker olup olmadığını saptamak için bu çalışmayı yaptık. Çalışmamıza göre her iki grupta ortalama 8. gün aldığımız serum NGAL düzeyinin klinik sonlanıma göre sınıflandırıldığında anlamlı farklılık gösterdiğini saptadık.

Bu parametre COVID-19 nedeniyle başvuru sırasında alınan NGAL düzeyinin prognozu göstermede önemli bir belirteç olduğunu ve yatış kararı açısından kıymetli bir parametre olduğunu göstermektedir.

NGAL düzeyi 30,29'un altında olanlar, 30,29 un üzerinde olanlara göre çok değişkenli analize göre 10,9 kat artmış yoğun bakıma girme riskine sahiptirler. NGAL düzeyleri arasında sağ ve exitus olan hastaların ortanca NGAL düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Aynı zamanda ateşi olanların yoğun bakıma girme riski olmayanlara göre, 3,49 kat daha fazladır. Yaş arttıkça, yoğun bakıma girme riski artmaktadır. Yani mevcut bulgularla serum NGAL düzeyinin hastalığın prognozu ile ilişkili erken dönem bir prognostik marker olduğunu düşünmekteyiz. Bahsettiğimiz kısıtlılıklar nedeniyle serum NGAL düzeyinin COVID-19 hastalığında erken dönem bir prognostik marker olup olmadığının ortaya konulabilmesi için kapsamlı, daha fazla hasta popülasyonunun dahil edileceği ve hastalığın farklı günlerinde tedavi öncesi ve sonrası serum NGAL düzeyinin tekrar edilmesi ile birlikte değerlendirilecek geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2021 Jun 15];395(10224):565–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283831/>
3. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020;7:11. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.TheCreativeCommonsPublicDomainDedicationwaiver
4. Livingston Edward, Bucher Karen RA. Coronavirus Disease 2019 and Influenza 2019-2020. *JAMA* [Internet]. 2020;323(12):1122. Available from: <https://bit.ly/38XXBhz>
5. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2020;35(8):763–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5>
6. Dadras O, Shahrokhnia N, Borran S, Asadollahi-Amin A, SeyedAlinaghi S. Factors Associated with COVID-19 Morbidity and Mortality: A Narrative Review. *J Iran Med Counc*. 2021 Jan 16;
7. Hayden FG, Fritz RS, Lobo MC, Alvord WG, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2021 Jun 15];101(3):643–9. Available from: <http://www.jci.org>
8. Takeuchi O, Akira S. Innate immunity to virus infection [Internet]. Vol. 227, *Immunological Reviews*. NIH Public Access; 2009 [cited 2021 Jun 15]. p. 75–86. Available from: [/pmc/articles/PMC5489343/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19344343/)
9. Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, Pino J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. 2015; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ibmk20>
10. Landrø L, Damås JK, Flo TH, Heggelund L, Ueland T, Tjønnfjord GE, et al. Decreased serum lipocalin-2 levels in human immunodeficiency virus-infected patients: Increase during highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(1):57–63.
11. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Vol. 24, *Trends in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2016. p. 490–502.

12. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jun 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
13. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Available from: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
14. Chan JFW, To KKW, Chen H, Yuen KY. Cross-species transmission and emergence of novel viruses from birds. Vol. 10, *Current Opinion in Virology*. Elsevier B.V.; 2015. p. 63–9.
15. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection [Internet]. Vol. 20, *Clinical Microbiology Reviews*. 2007 [cited 2021 Jun 15]. p. 660–94. Available from: <https://journals.asm.org/journal/cmvr>
16. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. 2016; Available from: www.nature.com/nrmicro
17. Moh Zaki A, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *NEJM.org N Engl J Med*. 2012;367:1814–34.
18. Situation Report-52.
19. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://covid19.who.int/>
20. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://covid19.who.int/>
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Jun 15]. p. 1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/>
22. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. 2020;
23. Hasanoglu I, Korukluoglu G, Dilek Asilturk ·, Yasemin Cosgun ·, Ayse ·, Kalem K, et al. Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg. 2021;49:117–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01548-8>
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.

25. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71:889–90. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/889/5811989>
26. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L MP. OBSERVATION: BRIEF RESEARCH REPORT SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175424/>
27. Danışma B, Çalışması K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.
28. Guan W, Hu Y, Liang W, Liu L, Li L. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *n engl j med*. 2020;18:1708–28.
29. Torti FM, Torti S V. Regulation of ferritin genes and protein. 2002.
30. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C LW. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E32-40. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
31. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jun 15];295(3):715–21. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
32. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases.
33. Zou L, Feng R, Huang M. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 16]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2001737>
34. Yaghoubi A, Jamehdar SA, Movaqar A, Milani N, Soleimanpour S, Amel Jamehdar S. An effective drug against COVID-19: reality or dream? *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierx20>
35. Joseph BA, Dibas M, Evanson KW, Paranjape G, Vegivinti CTR, Selvan PT, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19: A systematic review [Internet]. Vol. 19, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2021 [cited 2021 Jun 16]. p. 679–87. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierz20>
36. HA E, P KE, D Ç, M T, T Y, MS T, et al. Treatment of SARS-CoV-2 pneumonia with favipiravir: early results from the Ege University cohort, Turkey. *TURKISH J Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237663/>
37. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 5 [cited

2021 Jun 16];383(19):1813–26. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2007764>

38. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2021 Jun 16];383(24):2333–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028836>

39. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Jun 16];147(2):561-566.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220354/>

40. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jun 16];72(12):1990–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602262/>

41. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: Case series [Internet]. Vol. 79, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2021 Jun 16]. p. 1381–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376597/>

42. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2021 Jun 16];384(8):693–704. Available from: www.recoverytrial.net.

43. Cruz-Teran C, Tiruthani K, McSweeney M, Ma A, Pickles R, Lai SK. Challenges and opportunities for antiviral monoclonal antibodies as COVID-19 therapy. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Jun 16];169:100–17. Available from: [/pmc/articles/PMC7833882/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/332376597/)

44. Moderna COVID-19 Vaccine Overview and Safety | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Moderna.html>

45. Edeas M, Saleh J, Peyssonau C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? [Internet]. Vol. 97, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Mar 13]. p. 303–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>

46. Cassat JE, Skaar EP. Iron in infection and immunity [Internet]. Vol. 13, *Cell Host and Microbe*. Cell Press; 2013 [cited 2021 Jun 16]. p. 509–19. Available from: [/pmc/articles/PMC3676888/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2376888/)

47. Khodour Y, Kaguni LS, Stiban J. Iron–sulfur clusters in nucleic acid metabolism: Varying roles of ancient cofactors. In: *Enzymes*. Academic Press; 2019. p. 225–56.

48. Jia Z, Yan L, Ren Z, Wu L, Wang J, Guo J, et al. Delicate structural coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2019;47(12):6538–50. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article/47/12/6538/5498756>
49. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40588-020-00140-w>
50. Thursz M. Iron, haemochromatosis and thalassaemia as risk factors for fibrosis in hepatitis C virus infection [Internet]. Vol. 56, *Gut*. Gut; 2007 [cited 2021 Jun 16]. p. 613–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17440181/>
51. Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, Milani S, Ridolfi F, Salzano R, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism. *Hepatology* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Jun 16];41(5):1074–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841469/>
52. Kaufmann SHE, McMichael AJ. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med Suppl* [Internet]. 2005;11(4):33. Available from: <http://www.nature.com/naturemedicine>
53. Haider BA, Spiegelman D, Hertzmark E, Sando D, Duggan C, Makubi A, et al. Anemia, iron deficiency, and iron supplementation in relation to mortality among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(6):1512–20.
54. Wessling-Resnick M. Crossing the iron gate: Why and how transferrin receptors mediate viral entry [Internet]. Vol. 38, *Annual Review of Nutrition*. Annual Reviews Inc.; 2018 [cited 2021 Jun 16]. p. 431–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852086/>
55. Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes.
56. Ruscitti P, Cipriani P, Ciccia F, Di Benedetto P, Liakouli V, Berardicurti O, et al. H-ferritin and CD68⁺/H-ferritin⁺ monocytes/macrophages are increased in the skin of adult-onset Still's disease patients and correlate with the multi-visceral involvement of the disease. Available from: <http://rsbweb.nih.gov/ij/>
57. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20:355–62. Available from: www.nature.com/nri
58. Lachmann G, Knaak C, Von Haefen C, Paeschke N, Meisel C, Nyvlt P, et al. Diagnostic biomarkers for adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients (HEMICU): a prospective observational study protocol. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>

59. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 1998 [cited 2021 Jun 16]. p. 191–201. Available from: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10475.x>
60. Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2021 Jun 16];105(11):4527–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671444/>
61. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res* [Internet]. 2020;68:213–224. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>
62. Kjeldsens L, Johnsen AH, Sengelbv H, Borregaardll N. Isolation and Primary Structure of NGAL, a Novel Protein Associated with Human Neutrophil Gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268(14):10425–32.
63. Gómez-Puerta JA, Ortiz-Reyes B, Urrego T, Vanegas-García AL, Muñoz CH, González LA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and monocyte chemoattractant protein 1 as biomarkers for lupus nephritis in Colombian SLE patients. *Lupus* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Mar 22];27(4):637–46. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203317738226>
64. SOMPAYRAC L, JANE S, J.DANNA K. Reduced Levels of alpha1(XI) Procollagen mRNA in SV40-Transformed Cells | Elsevier Enhanced Reader. *Virology* [Internet]. 1996 [cited 2021 Mar 18];218(2):412–6. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0042682296902123?token=6E4DF77137348F43D38BB84E9B30F831BCB1C4DE3A5EE193A0EE9595D0A7951CF7C079822B5B75EA8E853958A17055D8>
65. Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *ep_419..428 SUMMARY AT A GLANCE*. 2010;
66. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. Vol. 1826, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 2012. p. 129–69.
67. André E, Stoeger T, Takenaka S, Bahnweg M, Ritter B, Karg E, et al. Inhalation of ultrafine carbon particles triggers biphasic pro-inflammatory response in the mouse lung. *Eur Respir J* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2021 Jun 16];28(2):275–85. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/28/2/275>
68. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* [Internet]. 2005 Dec 29 [cited 2021 Jun 16];123(7):1293–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16377569/>

69. Schmidt-Ott KM, Mori K, Jau YL, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin [Internet]. Vol. 18, Journal of the American Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol*; 2007 [cited 2021 Jun 16]. p. 407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229907/>
70. Yang J, Goetz D, Li J, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An Iron Delivery Pathway Mediated by a Lipocalin. *Mol Cell* [Internet]. 2002;10:1045–56. Available from: http://ac.els-cdn.com.ep.fjernadgang.kb.dk/S1097276502007104/1-s2.0-S1097276502007104-main.pdf?_tid=e7845516-92e3-11e7-b7cc-00000aacb360&acdnat=1504689499_7a4ad87a37cddbbee176701d6ba30768
71. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Jun 16];26(1):136–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254208/>
72. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* [Internet]. 2005 Apr 2 [cited 2021 Jun 16];365(9466):1231–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811456/>
73. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 Jun 16];21(6):856–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16528543/>
74. Mishra J, Qing MA, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2021 Jun 16];14(10):2534–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14514731/>
75. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* [Internet]. 2004 [cited 2021 Jun 16];24(3):307–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15148457/>
76. Vemula M, Berthiaume F, Jayaraman A, Yarmush ML. Expression profiling analysis of the metabolic and inflammatory changes following burn injury in rats. *Physiol Genomics* [Internet]. 2004 Oct [cited 2021 Jun 16];18:87–98. Available from: <http://physiolgenomics.physiology.org>
77. Missiaglia E, Blaveri E, Terris B, Wang YH, Costello E, Neoptolemos JP, et al. Analysis of gene expression in cancer cell lines identifies candidate markers for pancreatic tumorigenesis and metastasis. *Int J Cancer* [Internet]. 2004 Oct 20 [cited 2021 Jun 16];112(1):100–12. Available from: <http://sci>

78. Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: An Emerging Player in Iron Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(June):103–30.
79. Murat Hayran MH. Sağlık Araştırmaları için Temel İstatistik. 2018.
80. ALPAR R. Spor Sağlık Ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle UYGULAMALI İSTATİSTİK VE GEÇERLİK GÜVENİRLİK SPSS de Çözümleme Adımları İle Birlikte [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 16]. 562 p. Available from: <https://www.detayyayin.com.tr/urun/spor-saglik-ve-egitim-bilimlerinden-orneklerle-uygulamali-istatistik-ve-gecerlik-guvenirlik>
81. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19 [Internet]. Vol. 93, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2021 [cited 2021 Jun 16]. p. 250–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592501/>
82. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. Vol. 184, *Cell*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1671–92.
83. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1284-1294.e9.
84. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2021 Jun 16];369(6508):1255–60. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
85. Oude Munnink BB, Nieuwenhuijse DF, Stein M, O’Toole Á, Haverkate M, Mollers M, et al. Rapid SARS-CoV-2 whole-genome sequencing and analysis for informed public health decision-making in the Netherlands. *Nat Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jun 16];26(9):1405–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0997-y>
86. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Vol. 52, *Immunity*. Cell Press; 2020. p. 910–41.
87. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>
88. COVID-19 Provisional Counts - Weekly Updates by Select Demographic and Geographic Characteristics [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#Comorbidities
89. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study [Internet]. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2020 [cited 2021 Jun 16]. p. 1–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>

90. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 16]. p. 647–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.029>
91. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2020 [cited 2021 Jun 16]. p. 2283–5. Available from: <http://orcid.org/0000-0001-5620-8597>
92. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2021 Jun 16];324(7):663–73. Available from: <https://jamanetwork.com/>
93. The Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2021 Jun 16];383(16):1522–34. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283>
94. Zhang Q, Liu Z, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Bigio B, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2021 Jun 16];370(6515). Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>
95. Mantovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Jun 16];383(11):1078–80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcibr2011679>
96. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients [Internet]. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
97. Guo H, Jin D, Chen X. Lipocalin 2 is a regulator of macrophage polarization and NF- κ B/STAT3 pathway activation. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Jun 16];28(10):1616–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127375/>
98. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* [Internet]. 2004 Dec 16 [cited 2021 Jun 16];432(7019):917–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531878/>
99. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2021 Jun 16];10(5):1033–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12453412/>
100. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-

reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2021 Jun 16];103(6):1834–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446425/>

101. Min JH, Lee H, Chung SJ, Yeo Y, Park TS, Park DW, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for predicting intensive care unit admission and mortality in patients with pneumonia. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 16];250(4):243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307375/>

102. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jun 16];55(2):125–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7667605/>

103. Landrø L, Damås JK, Flo TH, Heggelund L, Ueland T, Tjønnfjord GE, et al. Decreased serum lipocalin-2 levels in human immunodeficiency virus-infected patients: Increase during highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*. 2008 Apr;152(1):57–63.

104. Ellis M, Gupta S, Galant S, Hakim S, Vandeven C, Toy C, et al. Impaired neutrophil function in patients with aids or aids-related complex: A comprehensive evaluation. *J Infect Dis* [Internet]. 1988 [cited 2021 Jun 16];158(6):1268–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3058816/>

105. Roilides E, Mertins S, Eddy J, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M. Impairment of neutrophil chemotactic and bactericidal function in children infected with human immunodeficiency virus type 1 and partial reversal after in vitro exposure to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Pediatr* [Internet]. 1990 [cited 2021 Jun 16];117(4):531–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2170609/>

106. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte [Internet]. Vol. 89, *Blood*. American Society of Hematology; 1997 [cited 2021 Jun 16]. p. 3503–21. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/89/10/3503/1408160/3503.pdf>

107. Paulsson J, Dadfar E, Held C, Jacobson SH, Lundahl J. Activation of peripheral and in vivo transmigrated neutrophils in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2007 Jun 1;192(2):328–34.

108. Boelaert JR, Weinberg GA, Weinberg ED. Altered iron metabolism in HIV infection: Mechanisms, possible consequences, and proposals for management [Internet]. Vol. 5, *Infectious Agents and Disease*. 1996 [cited 2021 Jun 16]. p. 36–46. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8789598>

109. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [Internet]. Vol. 18, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2021 Jun 16]. p. 134–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990587/>

110. Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jun 16];12(1):109–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817992/>
111. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* (80-) [Internet]. 2004 Mar 5 [cited 2021 Jun 16];303(5663):1532–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15001782/>
112. Soehnlein O, Steffens S, Hidalgo A, Weber C. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation [Internet]. Vol. 17, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2021 Jun 16]. p. 248–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri.2017.10>
113. Mozzini C, Girelli D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? [Internet]. Vol. 191, *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 16]. p. 26–7. Available from: </pmc/articles/PMC7184981/>
114. Li H, Feng D, Cai Y, Liu Y, Xu M, Xiang X, et al. Hepatocytes and neutrophils cooperatively suppress bacterial infection by differentially regulating lipocalin-2 and neutrophil extracellular traps. *Hepatology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Jun 16];68(4):1604–20. Available from: </pmc/articles/PMC6173649/>

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Sema Nur ARASAN

Doğum Tarihi:

Uyruğu: T.C

Medeni Durumu: Evli

Mail Adresi:

Yabancı Dili: İngilizce-Almanca

II. Eğitim Bilgileri

Aziziye İlköğretim Okulu (1997-2005)

Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi (2005-2009)

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

III. Mesleki Deneyimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2015-2017)

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi (2017-2019)

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen)

IV- Bilimsel Etkinlikleri

20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Sözlü Bildiri

9. EKLER

Ek-1. Sağlık Bakanlığı Onayı

Sayın İlgili,

Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru değerlendirilmiştir. Değerlendirme Sonucu aşağıdaki gibidir.

Onay Durumu: Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun görülmüştür. Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçleri (etik kurul, faz çalışması, diğer izinler vb.) tamamlamanız gerekmektedir.

Açıklama:

Form Adı: Sema Nur ARASAN-2020-11-21T14_59_22

Başvuru Formu için [tıklayınız.](#)

Başvuru formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz. İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Not: Bu ileti bilimsel araştırmanızın değerlendirilmesinin tamamlanması nedeniyle sistem tarafından otomatik gönderilmiştir. Lütfen bu iletiyi cevaplamayınız.

YASAL UYARI:

Bu e-postanın içerdiği bilgiler (ekleri de dahil olmak üzere) gizlidir. T.C. Sağlık Bakanlığı onayı olmaksızın içeriği kopyalanamaz, üçüncü kişilere açıklanamaz veya iletilemez. Bu mesajın gönderilmek istendiği kişi değilseniz (ya da bu e-postayı yanlışlıkla aldıysanız), lütfen yollayan kişiyi haberdar ediniz ve mesajı sisteminizden derhal siliniz. T.C. Sağlık Bakanlığı bu mesajın içerdiği bilgilerin doğruluğu veya eksiksiz olduğu konusunda bir garanti vermemektedir. Bu nedenle, bilgilerin ne şekilde olursa olsun içeriğinden, iletilmesinden, alınmasından ve saklanmasından T.C. Sağlık Bakanlığı sorumlu değildir. Bu mesajın içeriği yazarına ait olup, T.C. Sağlık Bakanlığı görüşlerini içermeyebilir.

Bu e-posta bizce bilinen tüm bilgisayar virüslerine karşı taranmıştır.

DISCLAIMER:

This e-mail (including any attachments) may contain confidential and/or privileged information. Copying, disclosure or distribution of the material in this e-mail without the permission of Ministry of Health of Turkey is strictly forbidden. If you are not the intended recipient (or have received this e-mail in error), please notify the sender and delete email from your system immediately. Ministry of Health of Turkey makes no warranty as to the accuracy or completeness of any information contained in this message and hereby excludes any liability of any kind for the information contained therein or for the information transmission, reception, storage or use of such in any way whatsoever. Any opinions expressed in this message are those of the author and may not necessarily reflect the opinions of Ministry of Health of Turkey.

This e-mail has been scanned for all computer viruses known to us.

Ek-2. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-20-34 No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nden "COVID-19 Pnömonisi Olan Hastalarda Pnömoni Derecesi ve Serum Ngal (Neutrophil Galetinase Associated Lipocalin) Düzeyi İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

02/12/2020

Doç.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 Pnömonisi Olan Hastalarda Pnömoni Derecesi ve Serum Ngal (Neutrophil Galactinase Associated Lipocalin) Düzeyi İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr.Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *		İmza
			E	K	H	E	H	E	H	
Doç Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Doç.Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Metin YEŞİLTEPE	Tıbbi Farmakoloji	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sağ. Mens.Olm. Üye. M.Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Av. Nuriye Betül BAYRAK	Hukuk	BF Hukuk Bürosu	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mühendis Selahattin KAHRİMAN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza: