



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**KOVID-19 ENFEKSİYONU NRF2 GEN
EKSPRESYONUNU TAKİP EDEN
BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLER**

ZAHRAA WEAIM QASSIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR / 2022



T.C.
KIRŞHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLERİ TEKNOLOJİLER ANA BİLİMDALI

**KOVID-19 ENFEKSİYONU NRF2 GEN
EKSPRESYONUNU TAKİP EDEN
BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLER**

ZAHRAA WEAIM QASSIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr MURAT ÇANLI

II. Danışman

Dr. SABAH HASSAİN ENAYAH

KIRŞEHİR / 2022

TEŞEKKÜR

Başta Allah'a Őükür. Danışmanım Doç. Dr. Murat anlı'ya tavsiyeleri ve bilimsel çalışmaları için teşekkür ederim. Babamın Ruhuna, umarım hayalimizi gerçekleŐtirmekten gurur duyarsınız. Anneme baŐarım senin için, sen olmasaydın ben gelmezdim. Ruh eŐim için, kız kardeŐim Duaa. Hayattaki desteğime Ali ve Hüseyin kardeŐlerim. Desteğiniz, sevginiz, güveniniz ve dualarınız için teşekkür ederiz.



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

ZAHRAA WEAIM QASIM



ÖNSÖZ

Yüksek lisans sürecinde kendisini tanıdığım günden bu yana gösterdiği sakin ve sabırlı hali ile her zaman bana örnek olmasının yanı sıra bir bilim adamının nasıl çalışması gerektiğini kendisinden öğrendiğim değerli danışmanım Doç. Dr. Murat Çanlı' e büyük bir içtenlikle teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında gerek sorularıyla gerekse alt ayda bir yapılan tez izleme komitesi sunumlarında tezin şekillenmesinde ve nihai hale gelmesinde katkıları olan değerli jüri üyelerim Prof. Dr. Kâmil Şirin ve Doç. Dr. Hakan Sepet'e teşekkürlerimi içtenlikle sunarım.

Tezi yazma sürecimde sorularıma verdikleri cevap ile bana destek olan Doç. Dr. Murat Çanlı, Prof. Dr. Kâmil Şirin ve Doç. Dr. Hakan Sepet'e teşekkür ederim.

Kasım 2022

ZAHRAA WEAIM QASSIM

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

TEZ BİLDİRİMİ	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLOLLER LİSTESİ	vii
SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Önemi	2
1.2. Çalışmanın Amacı	2
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ	5
2.1. Koronavirüs (KOVİD-19)	5
2.2. Klinik Özellikler ve Tanı	8
2.2.1. Ferritin	8
2.2.2. D-dimer	9
2.2.3. Laktat Dehidrojenaz (LDH)	10
2.2.4. Rastgele Kan Şekeri (RBS)	10
2.2.5. C-reaktif protein (CRP)	11
2.2.6. Beyaz Kan Hücreleri (WBC)	11
2.2.7. Kırmızı Kan Hücreleri (RBC)	12
2.2.8. Hemoglobin (HGB)	13
2.2.9. Trombosit (Trombositler)	14

2.3. NRF2 Geni	15
2.3.1. NRF2 Gen Fonksiyonu	16
2.3.2. NRF2 aracılı transkripsiyonel düzenleme	17
2.3.3. NRF2 geni ile inflamasyon arasındaki ilişki	19
2.4. Sitokinler	20
3. MALZEMELER VE YÖNTEMLER	25
3.1. Örneklem (Hasta ve Kontrol grubu)	25
3.1.1. Kan Örneklerinin Alınması (damar delinmesi)	25
3.2. Malzemeler	27
3.3. Primerler	29
3.4. Yöntemler	30
3.4.1. Hematolojik tahlil	30
3.4.2. Biyokimyasal Testler	30
3.4.2.1. Ferritin	30
3.4.2.2. D-dimer	31
3.4.2.3. Laktat dehidrojenaz (LDH)	32
3.4.2.4. Rastgele Kan Şekeri (RBS)	33
3.4.2.5. C-reaktif protein (CRP)	34
3.4.3. Moleküler Çalışma	35
3.4.3.1. Kantitatif Ters Transkripsiyon Real-Time PCR	35
3.4.3.2. Toplam RNA ekstraksiyonu	35
3.4.3.3. RNA verimi ve kalitesinin değerlendirilmesi	35
3.4.3.4. Dnaz inaktivasyonu (DNase I) Tedavisi	36
3.4.3.5. DNA sentezi	37
3.4.3.6. Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (qPCR)	39

3.4.3.7. Ana Karışım hazırlama	39
3.4.3.8. qPCR Thermocycler Koşulları	40
3.4.3.9. qRT-PCRnin veri analizi	40
3.5. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	46
4.1. Çalışma örneklerinin dağılımı	46
4.2. Ferritin, D-dimer, LDH ve RBS sonuçları	48
4.3. CRP ve WBC sonuçları	48
4.4. RBC, HGB ve PLT sonuçları	50
4.5. RT-PCR sonuçlarına Göre Gen Yüğü	51
4.6. Cinsiyete Göre Tüm parametreler sonuçları	53
4.7. Cinsiyete Göre Gen Yüğü sonuçları	54
4.8. Yaş Gruplarına Göre Ferritin, D-dimer, LDH ve RBS sonuçları	54
4.9. Yaş Gruplarına Göre CRP ve WBC sonuçları	57
4.10. Yaş Gruplarına Göre RBC, HGB ve PLT sonuçları	58
4.11. Yaş Gruplarına Göre Gen Yüğü sonuçları	60
4.12. Çalışmadaki Tüm parametreler Arasındaki pearson Korelasyonu	61
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	63
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No.
Şekil 2.1 Kovid-19 Yapısı	5
Şekil 2.2 Dünya Çapındaki ölüm Vakalarının sayısını gösteren grafik	5
Şekil 2.3 Vaka ölüm oranını (CFR) gösteren grafik	6
Şekil 2.4 Keap 1 ve Nrf2 yapısı	14
Şekil 2.5 Nrf2 nin üç farklı yolla (A, B ve C) aktivasyonu	16
Şekil 3.1 Çalışma tasarımını gösterileri	26
Şekil 4.1 Örneklerin çalışma Gruplarına Dağılımı	46
Şekil 4.2 RT-PCR ile gen yükünü gösteren ekspresyon analizi için eğriler	50
Şekil 4.3 Grup Çalışmasına Göre Gen Yüğü	51
Şekil 4.4 Hasta Örneklerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	53

TABLOLLER LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo 3.1 Çalışmada Kullanılan ekipmanlar aşağıda Listelenmiştir	27
Tablo 3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar	28
Tablo 3.3 Çalışmada Kullanılan Kitler listelenmiştir	28
Tablo 3.4 Amplifikasyon gen ekspresyonu için Kullanılan primer dizileri	29
Tablo 3.3.1 Ferritin kiti bileşenleri	30
Tablo 3.5.1 Ferritin pipet	31
Tablo 3.3.2 D-dimer kiti bileşenleri	31
Tablo 3.3.3 LDH kiti bileşenleri	32
Tablo 3.3.4 RBS kiti bileşenleri	33
Tablo 3.5.2 RBS pipet	34
Tablo 3.5 (DNaseI) Tedavisi için PreMix Reaksiyonu	36
Tablo 3.6 Sıcaklık ve Zaman	39
Tablo 3.7 RNA yı cDNA ya dönüştürmek için Ters Transkri psiyon PreMix	39
Tablo 3.8 qPCR thermocycler koşulları	40
Tablo 4.1 Çalışma Gruplarında Ferritin, D-dimer, LDH ve RBS sonucu	47
Tablo 4.2 Çalışma Gruplarında CRP ve WBC sonucu	48
Tablo 4.3 Çalışma Gruplarında RBC, HGB ve PLT sonucu	49
Tablo 4.4 Çalışma Gruplarında Gen Yüğü sonucu	51
Tablo 4.5 Cinsiyetleki parametrelerin sonucu	52
Tablo 4.6 Cinsiyetleki Gen Yüğü sonucu	53
Tablo 4.7 Yaş grubunda Ferritin, D-dimer, LDH ve RBS sonucu	54
Tablo 4.8 Yaş grubunda CPR ve WBC sonucu	56
Tablo 4.9 Yaş grubunda RBC, HGB ve PLT sonucu	57
Tablo 4.10 Yaş grubunda Gen Yüğü sonucu	58
Tablo 4.11 Çalışmadaki Tüm parametreler Arasındaki pearson Korelasyonu	60

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
KDa	Kilodalton
µL	Mikrolitre
C°	Derece Santigrat

Kısaltmalar	Açıklama
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
CXR	Göğüs röntgeni
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ACE2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
FTH	Ferritin ağır zincir
FLC	Ferritin hafif zincir
DİK	Yaygın damar içi pıhtılaşma
RDW	Kırmızı hücre dağıtım genişliği
-TrCP	Transdusin tekrar içeren protein
HO-1	Hem oksijenaz-1
NF-B	Nükleer faktör kappa B
TNF-	Tümör nekroz faktörü
DNA	Deoksiribonükleik asit
CDNA	Tamamlayıcı Deoksi Ribonükleik Asit
RNA	Ribonükleik asit
MRNA	Haberci Ribonükleik Asit
RT-PCR	Ters Transkripsiyon Polimeraz zincir reaksiyonu
PT-qPCR	Ters Transkripsiyon Gerçek Zamanlı Polimeraz zincirleme
ddH₂O	Çift damıtılmış su
DEPC su	Serbest su-diethylpirokarbonat

ÖZET

KOVID-19 ENFEKSİYONU NRF2 GEN EKSPRESYONUNU TAKİP EDEN BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

ZAHRAA WEAIM QASSIM

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

İleri Teknolojiler Anabilim Dalı

Danışman Doç. Dr MURAT ÇANLI

II. Danışman Dr. SABAH HASSAİN ENAYAH

Bu çalışma, kan ve serum örneklerinde Coronavirüs'ün etkisini ve bunun biyokimyasal ve immünolojik parametrelerle ve yaş, cinsiyet, klinik semptomlar ve kronik hastalıklar gibi bazı faktörlerle ilişkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Güney Irak'ta 3 ay boyunca (1 Mart - 1 Haziran) 100 kovid-19 hastası (erkek ve kadın) toplandı. Bu çalışmanın sonuçları 84 ciddi durum ve 16 kritik durum ve 60 numune kontrolü gösterdi. Şiddetli kovid-19 hastalarında daha yüksek ferritin seviyeleri bulunurken, kritik kovid-19 hastaları vakalarında D-dimer seviyeleri daha yüksekti. Kovid-19 hastaları için kritik vakalarda CRP ve WBC daha yüksek seviyelerdeydi. Kritik vakalarda kovid-19 hastalarının trombosit seviyeleri daha düşüktü. RT-PCR incelemesi, 5'-A/GTGACCNNGC gen ekspresyon seviyelerini belirlemek için Nrf2 gen ekspresyonunu gösterdi, kovid-19 ve biyokimyasal ve immünolojik parametreler ile ilgiliydi. Şiddetli vakalarda daha yüksek gen ekspresyonu seviyeleri belirlendi ve cinsiyet veya yaşın Nrf2 gen ekspresyon seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi yoktu. Parametre seviyeleri, kovid-19 ile enfekte olduğunda hastanın cinsiyetinden etkilenmedi. Bazı fizyolojik faktörlere bağlı olarak trombosit seviyeleri kadınlarda daha yüksekti. Kovid-19 hastalarının yaş gruplarında (40-59 yaş) LDH ve RBC seviyeleri 70 yaş üstü ve WBC seviyeleri daha yüksekti. Kovid-19 hastalarının HGB seviyeleri 70 yaş üstü grupta daha düşüktü. Gen ekspresyon seviyeleri ile ferritin, D-dimer, RBS, CRP ve WBC seviyeleri arasında daha yüksek pozitif ilişki vardı. Gen ekspresyon seviyeleri ile trombositler (PLT) arasında zayıf bir ters ilişki vardı. 160 örnek ve Nrf2 geninin gen ekspresyonu toplandı ve tüm kovid-19 hastaları ve kontrol grubu örneklerinin parametreleri p.değerine göre analiz edildi.

Kasım 2022, 92 Sayfa

Anahtar Kelimeler: KOVID-19, Ferritin, D-dimer, Nrf2, Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).

ABSTRACT

MSc.THESIS

BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHANGES FOLLOWING COVID-19 INFECTION AND NRF2 GENE EXPRESSION

ZAHRAA WEAIM QASSIM

**Kırsehir Ahi Evran University
Graduate School of Sciences and Engineering**

Supervisor: Assoc. Dr. MURAT ÇANLI

II. Supervisor: Dr. SABAH HASSAAİN ENAYAH

This study was to determine the effect of the Coronavirus in blood and serum samples and its association with biochemical and immunological parameters and some factors including age, gender, clinical symptoms, and chronic diseases. 100 samples of COVID-19 patients (male and female) were collected in southern Iraq for 3 months (March 1 - 1 June). The results of this study showed 84 severe state and 16 critical state and 60 samples control. Higher levels of ferritin in the severe case of COVID-19 patients were found, while D-dimer levels were higher in the critical cases of COVID-19 patients. CRP and WBC were higher levels in critical cases for COVID-19 patients. While the platelet levels of COVID-19 patients were lower in critical cases. RT-PCR examination showed Nrf2 gene expression to determine gene expression levels 5'-A/GTGACNNNGC, it was related with COVID-19 and biochemical and immunological parameters. Higher levels of gene expression were determined in severe cases and there was no effect of gender or age on gene expression levels Nrf2. Parameter levels were not affected by the gender of the patient when infected with COVID-19. While platelet levels were higher in females, due to some physiological factors. LDH and RBC levels were higher in age groups of >70 years, and WBC were higher levels in age groups (40-59 years) of COVID-19 patients. While the HGB levels of COVID-19 patients were lower in the age groups >70 years. There was a higher positive relationship between gene expression levels and ferritin, D-dimer, RBS, CRP, and WBC levels. There was a weak inverse relationship between gene expression levels and platelets (PLT). 160 samples and gene expression of the Nrf2 gene were collected and parameters of all samples of COVID-19 patients and control group were analyzed according to p.value.

November 2022, 92 Pages

Keywords: COVID-19, Ferritin, D-dimer, Nrf2, Polymerase chain reaction (PCR)

1. GİRİŞ

Bir dizi akut atipik solunum bozukluğuna neden olan SARS-CoV-2 virüsü (kovid-19), Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da yayıldı¹. Kovid-19 solunum semptomlarının, küçük semptomlardan ARDS ile şiddetli hipoksiye kadar oldukça çeşitli olduğu artık iyi bilinmektedir². Hastalardan alınan örneklerin dizi bazlı analizinden sonra virüs yeni bir koronavirüs olarak tanımlandı. Ayrıca, viral enfeksiyonun saptanmasına yardımcı olmak için genetik dizi kullanıma sunuldu³. Başlangıçta, Çin'de Wuhan koronavirüsü ile enfekte olan kişilerin, canlı hayvanların satıldığı bir deniz ürünleri pazarını ziyaret etmiş olabileceği veya enfekte hayvanları veya kuşları yemiş olabilecekleri düşünülüyordu. Bununla birlikte, ek inceleme, bir balık pazarını ziyaret etme geçmişleri olmasa bile bazı kişilerin enfekte olduğunu gösterdi, kısa süre sonra etkili insandan insana bulaşmanın da meydana geldiği anlaşıldı⁴. Kovid-19 enfeksiyonunun klinik spektrumu geniş görünüyor, asemptomatik enfeksiyon, hafif üst solunum yolu hastalığı ve solunum yetmezliği ve hatta ölümlü sonuçlanan ciddi viral pnömoniye içeriyor ve birçok hasta Wuhan'da pnömoni ile hastaneye kaldırılıyor². Enflamasyon, genellikle patojenler, doku hasarı veya doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın aktivasyonunu içeren kirleticiler gibi çeşitli uyaranlara bağlı olarak doku homeostazındaki bozukluklara karşı yaygın bir yanıtıdır⁵. Hastaların Ferritin, CBC ve D-dimer durumu gibi biyokimyasal belirteçlerindeki değişiklikler laboratuvar onaylı koronavirüs enfeksiyonlarında belgelendi⁶. Kovid-19'lu bireylerin daha fazla sayıda kovid-19 hastasında C-reaktif protein (CRP) ve yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) gibi inflamatuvar belirteçlerde değişiklikler olduğunu buldu⁷. Bilim adamları, kovid-19'ye neden olan virüsle savaşıyan bir grup insan geni keşfettiler. Viral enfeksiyon yönetiminde hangi genlerin yardımcı olduğunu bilmek, araştırmacıların hastalık şiddetini etkileyen faktörleri daha iyi anlamalarına ve potansiyel tedavi alternatiflerini belirlemelerine yardımcı olabilir⁸. Nrf2, hücreleri oksidatif hasardan koruyan çok işlevli bir transkripsiyon faktörüdür. Bağışıklık ve iltihaplanmanın yanı sıra antiviral aktiviteye dahil olan çok sayıda geni kodlar. Nrf2 sinyal yolu, anti-inflamatuvar gen ekspresyonunu kontrol eder ve inflamasyonun ilerlemesini önler⁹. Fizyolojik ve patolojik ortamın Nrf2 seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi vardır. Sonuç olarak, etkili tedavi, Nrf2 yolunun kesin olarak zamanlanmış ve hedeflenen modülasyonunu gerektirir¹⁰. Nrf2 sistemi, vücudun hipergliseminin neden olduğu zarara karşı doğal savunmasının önemli bir parçasıdır.

Çalışma Irak'ta yapıldı, Kovid-19 hastalarına ait örneklerin toplanması ve incelenmesi, ölçüm parametreleri ve genetik testler yapıldı.

1.1. Tezin Önemi:

Kovid-19 dünya çapında yeni bir virüstür. Virüsün çalışılması, dünyadaki geniş yayılımı ve küresel bir pandemiye dönüşmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ölü sayısı artmaya devam ediyor ve çok sayıda ülke sosyal mesafe ve tecrit uygulamalarına zorlandı. Hastaların durumunun tahmini ve bunun biyokimyasal ve immünolojik parametreler üzerindeki etkisi. Corona virüsü tüm dünyada bir pandemiye neden oldu ve bu durum ülkemiz ve dünya ülkelerinin ekonomik seviyesini etkiliyor. Dünyada kovid-19 virüsü ile ilgili birçok çalışma var.

1.2. Çalışmanın Amacı:

Bu çalışmada aşağıda belirtilen konuların cevaplarına ulaşmak için gerekli veriler toplanmış ve detaylı incelemeleri yapılmıştır:

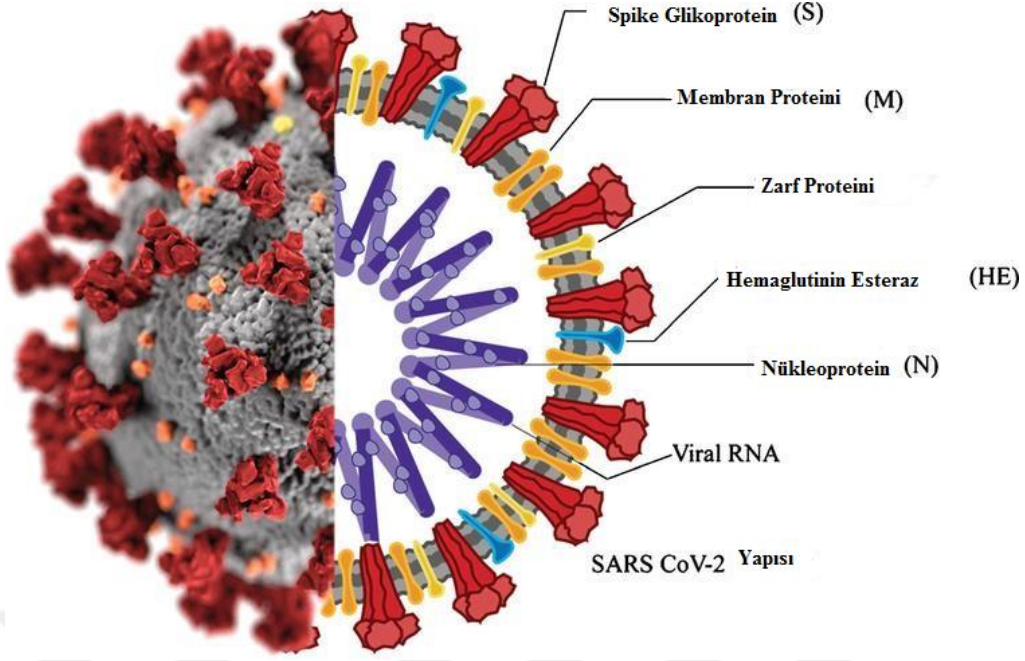
1. Nrf2 geninin gen ekspresyonunun incelenmesi.
2. Kovid-19 hastalarında Nrf2 geninin koruyucu rolünün bilinmesi.
3. İmmünolojik parametrelerin incelenmesi:
 - CRP ölçümü.
 - WBC'nin diferansiyel sayımı çalışması.
4. Biyokimyasal parametrelerin incelenmesi:
 - Ferritin, D-dimer, LDH, RBS ölçümü.
5. Hematolojik parametrelerin incelenmesi:
 - CBC ölçümü (RBC, HGB ve PLT)

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1. Koronavirüs (KOVİD-19)

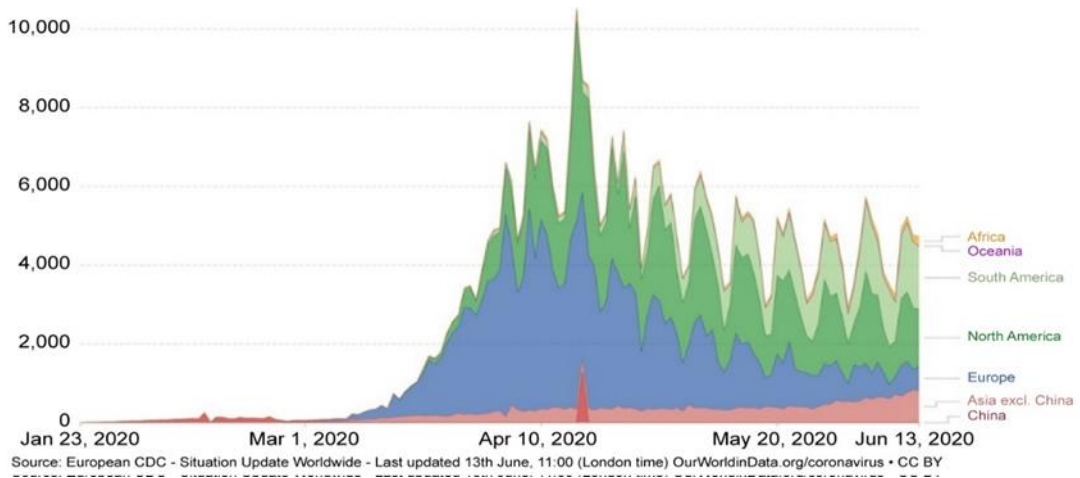
11 Mart 2020 Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tüm dünyaya yayılan kovid-19 hastalığına neden olan yeni koronavirüsü küresel salgın ilan etti. Kovid-19, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da bir dizi akut atipik solunum bozukluğuna neden oldu. Kovid-19, bu virüsün neden olduğu hastalığa verilen isimdir. Virüs insandan bulaşabilir ve tüm dünyada pandemiler üretmiştir. Ölü sayısı artmaya devam ediyor ve birçok hükümet sosyal ayrılık ve karantina önlemlerini uygulamak zorunda kaldı¹. Çin'de Wuhan koronavirüsü bulaşmış kişilerin, canlı hayvanların satıldığı bir deniz ürünleri pazarını ziyaret etmiş olabileceği veya enfekte hayvan veya kuşları yemiş olabilecekleri düşünülüyordu. Bununla birlikte, ek inceleme, bir balık pazarını ziyaret etme geçmişi olmasa bile bazı kişilerin enfekte olduğunu gösterdi¹¹. Virüs, öksürme, hapsirme, solunum damlacıkları veya aerosollere maruz kalmış enfekte bir kişiyle yakın temas yoluyla kişiden kişiye yayılır. Bu aerosoller burun veya ağız yoluyla solunabilir ve insan vücuduna (akciğerler) nüfuz edebilir¹². Ateş, öksürük, baş ağrısı, koku ve tat kaybı ve GI sisteminin genel olarak kötüleşmesi, kovid-19'un tüm semptomlarıdır³. Hastalar kabul edildiklerinde ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve boğaz ağrısı şikayetleri vardı. Hastaların çoğu hafif ila orta şiddette semptomlardan muzdaripti. Altta yatan bir veya iki kronik rahatsızlığı olan hastaların şiddetli semptomlar yaşama olasılığı daha yüksekti. Bu kohortun akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis veya çoklu organ yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden sonuçları yoktu¹³. Yüksek ölüm oranına rağmen, birçok kovid-19 hastası hayatı tehdit eden bu durumdan kurtulabilecek. Kovid-19'dan iyileşen hastaların değişen derecelerde radyolojik, fonksiyonel ve psikososyal sorunlar sergiledikleri görülmüştür. Kovid-19'tan iyileşen bireylerin salgından sonra herhangi bir klinik sonucu olacak mı? kovid-19 hastalarının büyük çoğunluğunda göğüs BT taramalarındaki anormalliklerin taburcu olduktan 3 ay sonra devam ettiğini keşfettik¹⁴. Klinik olarak, anormal YRBT taramaları olan kişiler, normal göğüs YÇBT skorlarına sahip olanlardan genellikle daha yaşlıydı, bu da daha yaşlı hastaların göğüs radyolojik skorlarının daha yüksek olduğunu gösterir. Anormal BT hastaları, normal BT hastalarına göre daha uzun bir kuluçka süresine ve daha yüksek bir CXR tepe puanına sahipti¹⁵. Kovid-19 virüsü, diğer organ sistemlerini de etkilemesine rağmen öncelikle solunum sistemini etkiler. Kovid-19 solunum semptomlarının, küçük semptomlardan ARDS ile şiddetli hipoksiye kadar oldukça çeşitli olduğu artık iyi bilinmektedir.

Semptomların başlaması ile ARDS'nin başlangıcı arasındaki süre 9 gün kadar kısaydı, bu da solunum semptomlarının hızla ilerleyebileceğini ima ediyordu¹⁶. Bu hastalık ölümcül olma potansiyeline sahiptir. Epidemiyolojik araştırmalara göre, ölüm oranları yaşlı nüfusta daha yüksek ve çocuklarda önemli ölçüde daha düşüktür¹⁷. Coronavirüsler (CoV'ler) tek sarmallı, pozitif anlamda RNA virüsleridir. Coronavirüsler, en büyük genoma sahip RNA virüsleridir. Genomdaki birkaç önemli gen, viral replikasyon, transkripsiyon ve enfeksiyöz virüs montajı için gerekli viral proteinleri kodlar². Virüs, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak insan solunum epitel hücrelerini enfekte eder⁴. Çocukların burun epitellerinde yaşlılara göre daha düşük anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) seviyeleri vardı, bu da Kovid-19'ye karşı bir miktar koruma sağlayabilir ve çocuklar arasındaki düşük enfeksiyon ve vaka ölüm oranlarını açıklayabilir. Yaşlılarda ve eşlik eden hastalıkları olan kişilerde pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüm gibi ciddi hastalıklar ortaya çıkabilir¹⁸. Kovid-19 ayrıca bulaşıcı virüs düzeneğinde gerekli olan dört yapısal protein için genler içerir: (S) başak, (E) zarf, (M) zar ve (N) nükleokapsid proteinlerin yanı sıra on altı yapısal olmayan protein (nsp16). RNA genomu N proteini tarafından yerinde tutulurken viral zarf birlikte çalışan S, E ve M proteinleri tarafından oluşturulur¹⁹. Spike protein, virüsün bir konak hücrenin zarına bağlanma ve onunla kaynaşma yeteneğinden sorumludur. Diğer bazı genler "gruba özgü veya yardımcı genler" olarak adlandırılır ve bunların gen ürünleri, in vitro olarak virüs büyümesi için vazgeçilmez olan ancak virüs enfeksiyonuna karşı konak yanıtını modüle etmede önemli bir rol oynayabilen ve böylece patogeneze katkıda bulunabilen "aksesuar proteinler" olarak adlandırılır. Koronavirüs genomunda bu genler arasında serpiştirilmiştir. Spike (S), reseptör bağlanması ve membran füzyonu için gerekli olan ve konak hücrelere girmesine izin veren büyük trimerik kompleksler üretir. Konak nötralize edici antikorlar, spike proteinleri hedefler²⁰. Zarf (E) yalnızca eser miktarlarda bulunur ve büyük olasılıkla inşaat kanalları için kullanılır. Viral replikasyon için gerekli olmasa da viral enfeksiyon ve patojenite için E proteinleri gereklidir. Virüsün en bol bulunan yapısal proteini Matriks/Membrandır (M). M proteinleri, özellikle onların E proteinleri ile etkileşimleri, viral zarfın zarının eğriliği için önemlidir. Nükleokapsid (N), viral RNA genomuna bağlanır ve RNA'yı bir 'ip üzerinde boncuk' konformasyonunda tutar²¹ (Şekil 2.1).



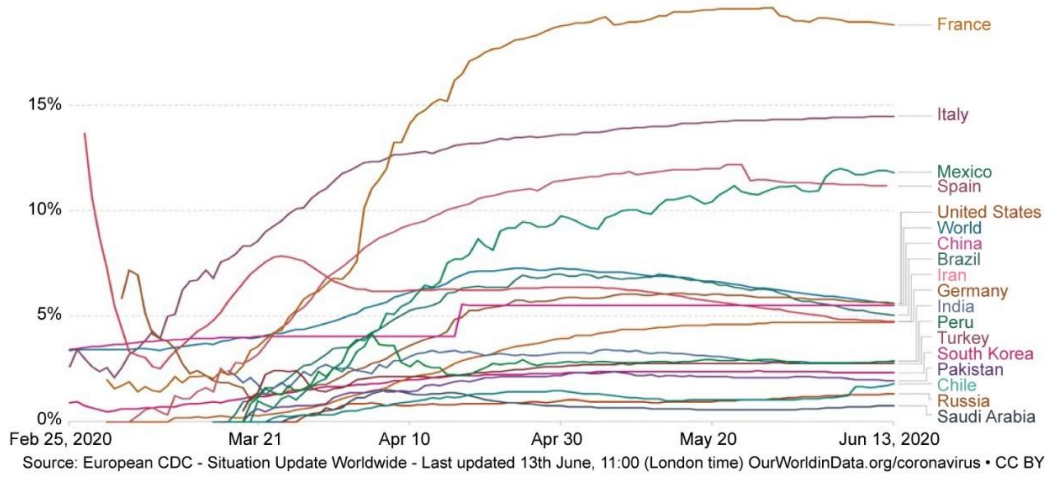
Şekil 2.1. Kovid-19 Yapısı.

Hastalık çoğunlukla polimeraz zincir reaksiyonu ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu viral RNA'nın nazofaringeal sürüntülerde veya Bronko-alveolar lavajda (BAL) (RT-PCR) tespiti ile teşhis edilir. Mart 2020'nin başından bu yana, Çin dışındaki (dünya çapında) vakaların ve kovid-19 ile ilgili ölümlerin sayısı önemli ölçüde arttı. Amerika Birleşik Devletleri, Brezilya, Avrupa ülkeleri, Hindistan, Rusya, İran ve diğer ülkeler en çok etkilenen ülkeler oldu. 8 Haziran 2020 itibarıyla en fazla ölümün ABD olduğu ülke olurken, onu Birleşik Krallık, Brezilya, İtalya, İspanya, Fransa ve diğerleri izledi (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Dünya çapındaki Ölüm Vakalarının Sayısını Gösteren grafik.

Bu ülkelerdeki yüksek ölüm oranlarının kesin nedenleri henüz bilinmiyor. Bununla birlikte, yüksek vaka ölüm oranını açıklamak için birtakım teoriler önerilmiştir. Özellikle İtalya ve İspanya'da demografi, kültürel davranış ve Ocak 2020'nin başlarında kovid-19 vakalarının keşfedilmesinden sonra ülke çapında karantina prosedürlerine yanıt verme ve uygulamadaki gecikmenin, enfeksiyonun hızla yayılmasına katkıda bulunan ana faktörler olduğu düşünülmektedir²². (Şekil 2.3).



*The Case Fatality Rate (CFR) is the ratio between confirmed deaths and confirmed cases. During an outbreak of pandemic the CFR is a poor measure of the mortality risk of the disease.

Şekil 2.3. Vaka ölüm oranını (CFR) gösteren grafik.

2.2. Klinik Özellikler ve Tanı

2.2.1. Ferritin

Ferritin, demir içeren bir iç kan proteindir. Ferritin ağır zinciri (FTH) ve ferritin hafif zinciri (FLC), insan ferritini (FTL) oluşturan iki bileşendir. Hem FTH hem de FTL'nin ekspresyon oranı, inflamatuvar süreç tarafından değiştirilir²³. Tek bir ferritin molekülünde 5000'e kadar demir atomu depolanabilir²⁴. Ferritin, özellikle doğrudan immüno-supresif ve proinflamatuvar aktiviteler nedeniyle bir sitokin fırtınasına neden olduğu aşırı hiperferritinemiye immünolojik düzensizliğin anahtar modülatörüdür²⁵. Hücre içi ferritinin seruma ulaşma mekanizması bir endişe kaynağıdır. Hasarlı hücre içi rezervlerden sızıntı hiperferritinemiye neden oldu²⁶. Ferritin, doku deposundan serbest kaldıktan sonra çekirdek demir içeriğini kaybeder, bu da fazla miktarda serbest demir ile sonuçlanır²⁷. Aşırı demir veya demir yenilenmesi, çeşitli virüslerin büyümesini teşvik eder²⁸. Kovid-19 ile ilişkili ölümlere sitokin fırtına sendromunun

(hipersitokinemi, insanlarda ve diğerk hayvanlarda doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kontrolsüz ve aşırı proinflamatuvar sinyal molekülleri salınımına neden olduğu, sitokinler olarak bilinen fizyolojik bir reaksiyon) eşlik ettiği keşfedilmiştir. sitokin fırtına sendromunun hastalık şiddetini etkilediğini ima etmek²⁹. şiddetli Kovid-19 hastalarında serum ferritin seviyeleri daha yüksekti ve Kovid-19'dan ölen hastalarda hastaneye başvuru sırasında ve hastanede kalış sırasında ferritin seviyeleri yüksekti³⁰. Bu hastalardaki medyan serum ferritin seviyeleri hastaneye yatışının 16. gününde üst tespit sınırını aştı, bu da ferritin seviyelerinin süresiz olarak yükselmeye devam ettiğini gösteriyor².

2.2.2. D-dimer

Pıhtılaşma süreci, trombosit aktivasyonu, adezyon ve agregasyonun yanı sıra fibrin birikimi ve olgunlaşmasını içerir³¹. Pıhtılaşma bozuklukları kanama, morarma ve tromboza yol açabilen bir dizi hastalıktır³². Pıhtılaşma, hem hücrenel (trombosit) hem de proteinli (proteinler) bileşenleri (pıhtılaşma faktörleri) içerir³³. D-dimer seviyeleri, yaygın damar içi pıhtılaşma, bir kan durumu ve Kovid-19 enfeksiyonunun neden olduğu pıhtılaşma bozuklukları için bir biyobelirteç olarak kullanılır. Kovid-19 ile hastaneye yatırılan kişilerde proteinde dört kat artış, kötü bir prognoza işaret ediyor. D-dimer, bir kan pıhtısı fibrinoliz tarafından parçalandıktan sonra kanda tespit edilen küçük bir protein parçası olan bir fibrinoliz ürünüdür³⁴. Kandaki D-dimer sentezine, plazminin stabilize fibrin polimerini (faktör XIII ile çapraz bağlı fibrin) parçalaması neden olur³⁵. Başka bir deyişle, trombüs vücutta pıhtılaşma aktivitesi sonucu ortaya çıkar ve fibrinolitik aktivasyon sonucu ortadan kaldırılır. Fibrinoliz ikincil olduğundan (trombin oluşumundan dolayı), yaygın damar içi pıhtılaşmanın (DİK) bir belirtisidir³⁶. Yüksek D-dimer seviyeleri ciddiyle ilişkilendirilmiştir. Vücutta çok sayıda trombüs birikir ancak ortadan kaldırılmazsa, d-dimerdeki artış orta düzeyde olabilir (vücut için en şiddetli durumu gösterir)³⁷. Tanısal görüntüleme negatif olsa bile tromboz (mikrotromboz) varlığı beklenmekle birlikte, özellikle d-dimer yüksekliği olan olgularda, sağkalım sırasında mikrotrombozun patolojik olarak gösterilmesi zor olabilir. d-dimerdeki bir artışın in vivo hem pıhtılaşma hem de fibrinolizin aktivasyonunu gösterdiği varsayılır³⁴. Kovid-19 hastalarında, akciğer hasarının bir sonucu olarak alveollerde ve akciğer parankiminde fibrin yıkım ürünlerinin birikmesinden dolayı d-dimerde bir artış meydana gelir. D-dimer'in akciğerlerde lokal

olarak oluşan fibrinden oluştuğu için akciğer hasarının şiddeti ve prognozu ile ilişkili olması şaşırtıcı değildir. Kovid19 pnömonisinde görülen akut akciğer hasarı, D-dimerlerin gelişmesine neden olur. Örneğin, intraalveolar fibrin birikimi, akut akciğer hasarının ayırt edici bir özelliğidir³⁸.

2.2.3. Laktat Dehidrojenaz (LDH)

LDH kan testleri, karaciğer hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda doku hasarını değerlendirmek için rutin olarak kullanılır³⁹. LDH'deki artış doku/hücre ölümünü gösterir ve Kovid-19'nin neden olduğu pnömonide gösterildiği gibi viral enfeksiyon veya akciğer hasarını düşündüren doku/hücre hasarının ortak bir göstergesi olarak kabul edilir⁴⁰. Esas olarak karaciğer, çizgili kaslar, kalp, böbrekler, akciğerler, beyin ve kırmızı kan hücrelerinde (eritrositler) aktiftir. Laktat dehidrojenaz, yaralı hücrelerden salınır ve kandaki miktarında ve aktivitesinde bir artışa neden olur. Yüksek serum LDH aktivitesi, bu hastalarda olumsuz bir prognostik faktördür. Laktat dehidrojenaz, immün aracılı akciğer hasarında vasküler geçirgenliğin bir belirteci olabilir⁴¹. Kandaki LDH, en büyük risk altındaki kişileri tanımlayabilen bir biyobelirteç olabilir. Kovid-19 hastalarında bu görünüşte güvenilir ve yararlı ölüm riski göstergesini belirlemeyi amaçlayan klinik araştırmalara acilen ihtiyaç vardır²¹.

2.2.4. Rastgele Kan Şekeri (RBS)

Kovid-19, diyabet ve hipertansiyon gibi komorbiditeleri olan yaşlı kişilerde daha yaygındır ve ayrıca ölüm şansı daha yüksektir⁴². Önceki bir çalışma, pankreasta kovid-19 tespit edildiğinden pankreasın koronavirüs enfeksiyonu için bir hedef olabileceğini öne sürdü⁴³. Başka bir çalışma, kovid-19'nin pankreasın endokrin sistemine zarar verdiğini bulmuştur, bu da kovid-19'nin akut insüline bağımlı diyabet Mellitus'a neden olabileceğini düşündürmektedir⁴⁴. Enfeksiyonun glikoz, lipid ve protein metabolizması dahil olmak üzere tüm vücut metabolizmasını değiştirdiğini hatırlamak çok önemlidir⁴⁵. Diyabetik hastaların şiddeti ve mortalitesi üzerine iki çalışma vardır ve kötü kontrol edilen hiperglisemisi (kan şekeri > 180 mg/dl) olan hastaların, iyi kontrol edilen kovid-19 hastalarına göre önemli ölçüde daha yüksek kötü prognostik belirteç seviyelerine sahip olduğunu bulmuştur^{46,47}. Ayrıca, daha önceki SARS ve influenza pandemik çalışmalarında, enfekte hastalarda kontrolsüz kan şekerinin hastalık şiddeti ve ölümle

önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu⁴⁸. Hipergliseminin, özellikle ciddi hastalık türleri olan hastalarda, hastalık sonucunun bir göstergesi olduğu bulundu⁴⁹.

2.2.5. C-reaktif Protein (CRP)

CRP, inflamasyona tepki olarak seviyeleri yükselen, kan plazmasında bulunan halka şeklinde bir pentamerik proteindir⁵⁰. CRP, enfeksiyon savunmasına yardımcı olabilir, proinflamatuvar bir aracı olarak hareket edebilir ve otolog bileşenlerin fizyolojik ve patolojik işlenmesinde rol oynayabilir⁵¹. CRP seviyeleri inflamasyonun şiddeti ile bağlantılıdır ve konsantrasyonları yaş, cinsiyet veya fiziksel durumdan etkilenmez⁵². CRP seviyeleri tamamlayıcıyı aktive edebilir ve fagositozu artırarak vücudu zararlı mikroplardan arındırabilir. CRP seviyeleri, pnömoniyi erken teşhis etmek için kullanılabilir⁵³. Şiddetli pnömonisi olan hastalarda CRP seviyeleri yükselmiştir. Ciddi akciğer enfeksiyon hastalıklarını teşhis etmek ve değerlendirmek için çok önemli bir ölçümdür⁵⁴. Bu çalışmaya göre, hastalık ilerledikçe CRP seviyeleri ve en büyük akciğer lezyonunun çapı yükseldi. CRP düzeylerinin akciğer lezyonları ve hastalığın şiddeti ile bağlantılı olduğu bulundu. Bu, CRP düzeylerinin Kovid-19'un erken evrelerinde akciğer lezyonlarını ve hastalık şiddetini temsil edebileceğini göstermektedir⁵⁵.

2.2.6. Beyaz Kan Hücreleri (WBC)

Enfeksiyonlar ve hasarlı hücreler gibi zararlı uyarılara karşı bağışıklık sisteminin tepkisi iltihaptır⁵⁶. Zararlı uyarıları ortadan kaldırarak ve iyileşme sürecini başlatarak vücudu eski haline getirmek için çalışır⁵⁷. Sonuç olarak inflamasyon insan sağlığı için önemli bir koruyucu mekanizmadır⁵⁸. Tipik olarak, hücresel ve moleküler aktiviteler ve etkileşimler, akut inflamatuvar yanıtlar sırasında olası zararı veya enfeksiyonu verimli bir şekilde sınırlar. Bu prosedür, doku homeostazının restorasyonuna ve akut inflamasyonun tedavisine yardımcı olur. Kontrolsüz akut inflamasyon ise kronik gelişebilir ve bir dizi kronik inflamatuvar bozukluğa yol açabilir⁵⁹. Vücut, doku yaralanmasına tepki olarak, yaralı dokuları onarmayı hedefleyen tepkileri indükleyen kimyasal bir sinyal kaskadı başlatır⁶⁰. Bu sinyaller, lökositlerin genel dolaşımdan hasarlı bölgelere göç etmesine neden olur. Lökositler veya lökositler olarak da bilinen beyaz kan hücreleri, vücudu bulaşıcı hastalıklara ve yabancı davetsiz misafirlere karşı korumaya yardımcı olan bağışıklık sistemi hücreleridir. Tüm beyaz kan hücreleri, kemik iliğinde multipotent hücreler olan hematopoietik kök hücrelerden

oluşturulur ve elde edilir⁶¹. Bu aktive lökositler tarafından üretilen sitokinler, inflamatuvar reaksiyonlara neden olur⁶². Monositler, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık hücreleri, sitokinlerin ana üreticileridir. Enflamasyon, hücreler tarafından lökositleri bir enfeksiyon veya yaralanma bölgesine çekmek için oluşturulan pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler tarafından kolaylaştırılır ve inhibe edilir⁶³. Sitokinler inflamasyonu düzenler ve karmaşık bir etkileşim ağı aracılığıyla enfeksiyona veya inflamasyona karşı bağışıklık yanıtını modüle eder. Aşırı inflamatuvar sitokin üretimi ise doku hasarına, hemodinamik anormalliklere, organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilir^{64,65}. Lökositoz olarak da bilinen yüksek WBC sayısı, vücudun bir enfeksiyonla savaştığını ve kovid-19'un bir istisna olmadığını gösterir. Araştırmaya göre, kovid-19 için pozitif test eden ancak hiçbir semptomu olmayan kişilerde genellikle yüksek WBC sayısı, özellikle lenfositler bulunur. Asemptomatik kovid-19 hastalarında bulunan artan lenfosit sayısı anlamlıdır. Bağışıklık sistemlerinin antikor üreterek ve hasarlı hücreleri öldürerek koronavirüsle etkili bir şekilde savaştığını gösterir⁶⁶. WBC sayısı yüksek olan kovid-19'lu kişilerin ciddi hastalık ve ölüm riski daha yüksektir⁶⁷. Düşük WBC seviyeleri, çeşitli diğer çalışmalarla ilişkilendirilmiştir⁶⁸ veya özellikle kovid-19'da daha düşük lenfosit sayılarıyla artan WBC sayıları, daha ciddi hastalık ve ölümlerle bağlantılıydı. Bunun nedeni, nötrofiller gibi bazı WBC formlarının, vücut enfeksiyonla savaşırken sayılarının artması ve lenfositlerin düşük kalması olabilir⁶⁹.

2.2.7. Kırmızı Kan Hücreleri (RBC)

RBC oksijeni vücuda dağıtır ve enfeksiyon durumunda, özellikle sepsis varlığında parçalandığı bilinmektedir⁷⁰. Virüs, S1 spike proteini aracılığıyla RBC CD147 ile etkileşime girerek RBC'leri enfekte edebilir⁷¹ band-3 proteininin yanı sıra⁷². Kovid-19 hastalarının RBC hücre yüzeyinde, viral spike protein ve kompleman aktivasyon ürünleri keşfedilmiştir ve bunların RBC reolojisini etkileyerek intravasküler tromboz ve eşlik eden akciğer hasarı ile sonuçlanması beklenmektedir⁷³. Kovid-19 enfeksiyonu ile ilişkili hiper pıhtılaşma ve inflamatuvar durum, RBC'leri değiştirerek zarlarının daha kırılabilir ve daha az elastik olmasına neden olabilir⁷⁴. Kovid-19 hastalarından kaynaklanan hasarlı RBC, çıkarılmadan ve değiştirilmeden önce üç aya kadar dolaşımında kalabilir ve ortalama yaşam süresi 100-120 gündür⁷⁵.

2.2.8. Hemoglobin (HGB)

Kovid-19 patofizyolojisinde immün-inflamatuar süreçlerin rol oynadığı bilinmesine rağmen, hemoglobin değişiklikleri, hipoksi ve demir dismetabolizması önemli değişkenlerdir⁷⁶. Spike proteinler ve hücre reseptörleri arasındaki bir bağlantı yoluyla, hemoglobinopati viral endositozdan kaynaklanacaktır. Kovid-19 hemolize neden olur ve/veya salınan heme ile bir bileşik oluşturur, bu da oksijen ve CO₂ taşınımının azalmasıyla birlikte bir kusurlu hemoglobin havuzuna neden olur. Klinik-enstrümental sonuçlar, özellikle Kovid-19'un sonraki aşamalarında önemli bir fonksiyonel hemoglobin kaybı olduğunu ortaya koymaktadır²¹. Bilirubin ve ferritin gibi hemoglobinle ilgili diğer göstergeler, hastalığın ilerlemesiyle birlikte adım adım yükselir^{77,78}. SARS-action CoV-2's on hemoglobin has been suggested as a possible basic pathogenic mechanism⁷⁹ kovid-19'un edinilmiş bir akut porfiri olduğu teorisine ek olarak⁸⁰. Kovid-19'nin eritrosit ve kemik iliği seviyelerinde CD147 ve/veya CD26 yoluyla hemoglobine müdahale ettiği gösterilmiştir; bu nedenle, öncüllerin daha büyük boyutu ve sitoplazmik/nükleer materyali virüs replikasyonunu ve hemoglobin ile etkileşimi kolaylaştıracağından, kovid-19 tarafından kemik iliği eritroblastlarına saldırılar makuldür. Arızalı eritrositlerin acilen değiştirilmesi ihtiyacının bir sonucu olarak, azalan hemoglobin seviyesi miyelodisplastik özelliklere sahip sideroblastik benzeri bir anemi paternine yol açabilir. Olgunlaşmamış hücreler oluşturulduğunda daha büyük olan kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), miyelodisplazilerin iyi bir belirteçidir. Kovid-19 ile ilgili literatür düzenli olarak, ölen veya kritik hastalığı olan kişilerde çok daha büyük olan (>yüzde 14,5) yüksek bir RDW'den bahseder^{81,82}. Başka bir kovid-19 giriş kolaylaştırıcısı, GRP78 reseptörü olarak tanımlandı⁸³. Endoplazmik retikulumdan gelen bu ısı şoku proteini, kemik iliği kök hücrelerinde de bulunabilir. Bu ekstra reseptör, hematopoietik kök hücreler üzerinde potansiyel olarak anti-hemoglobin viral etkisine yardımcı olabilir⁸⁴. Serbest dolaşımdaki heme ve ayrıca birikinti üzerindeki ferritin, endotel hücrelerine zarar verir, bu da vasküler duvarın yeniden şekillenmesine yol açarak dağınık endotelinlere neden olabilir⁸⁵. Bu iki patomekanizma belki de bunu haklı çıkarabilir. Anemik hipoksi, genel vazodilatasyona, ayrıca pulmoner vazokonstriksiyona ve ayrıca akciğerlerin mikrovaskülatüründe fibrin üretiminde artışa neden olur⁸⁶. Ek olarak, düzensiz bir hepsidin/ferroportin etkileşimi, düz kas hücresi proliferasyonunu teşvik ederek pulmoner arter hipertansiyonuna neden olabilir⁸⁷. Virüsler, yayılmalarına yardımcı olmak için konakçı hücrelerde demir birikintileri oluşturur⁸⁸. Enfeksiyon durumunda, bağışıklık sistemimiz demir

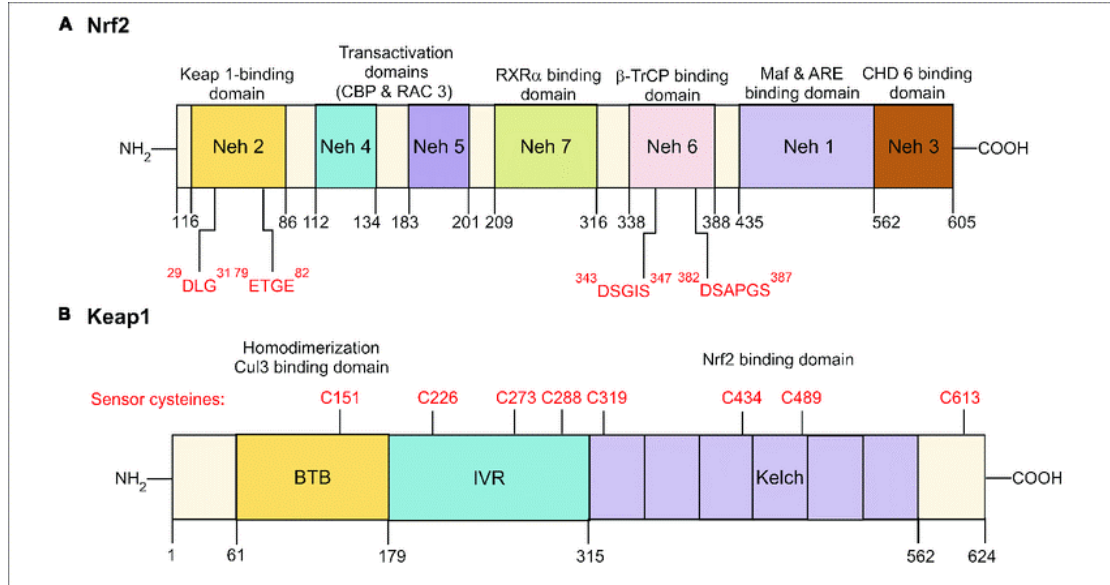
metabolizmasını düzenlemek için transferrin kullanır. Birçok virüs, konak hücrelere erişmek için bu her yerde bulunan (primisteki akciğerler) reseptörleri kullanır, bu da bunu demir metabolizmasında hayati bir faktör haline getirir⁸⁹. Gelecekteki çalışma, transferrin reseptörünü, demir dismetabolizmasını daha fazla açıklayacak olan Kovid-19'nin başka bir hedefi olarak ortaya çıkarabilir. Genel olarak, hiperferritinemi, düşük hemoglobin, düşük serum demiri, trombositopeni ve anizositoz gibi kovid-19 laboratuvar sonuçları, yüksek RDW, yüksek laktat ve LDH ile beklenen eritrosit/kemik iliği dismetabolizması ve demir düzensizliği ile makul ölçüde uyumludur⁹⁰.

2.2.9. Trombosit (Trombositler)

Anormal olan PLT sayısı dalgalanmalarının klinik ilerleme üzerinde etkisi olabilir ve hastanın ciddi bir duruma ilerlemesiyle bağlantılı olabilir⁹¹. Bir virüsle enfeksiyon, B hücrelerinin, PLT'lerin glikoproteinlerine bağlanan pro-inflamatuar sitokinler ve otoantikolar oluşturmaya neden olabilir. Monositler/makrofajlar ve nötrofiller, proinflamatuar sitokinler salındığında patojenlerle karşılaşmak için enfeksiyon bölgesine çekilir. Pıhtılaşma sistemi, proinflamatuar sitokinler tarafından uyarılabilir ve monositlerin/makrofajların veya nötrofillerin yüzeyinde doku faktörünün açığa çıkması daha sonra trombini aktive edebilir. Sonuç olarak, pıhtılaşma kaskadı yayılmaya devam eder ve sonunda çok sayıda PLT tüketir⁹¹. Trombositopeni, ister erken ister geç ortaya çıksın, hastanın hastanede kalış süresini uzatabilir, ventilasyon gereksinimini artırabilir ve ölüm riskini artırabilir⁸⁰. PLT sayısındaki bir değişiklik, hastalığın nasıl ilerlediği üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir: ALT seviyesi ne kadar düşükse, prognoz o kadar kötü ve ölüm şansı o kadar yüksek⁸⁰, ve trombositopeniye ek olarak artan D-dimer seviyeleri⁹³. Trombositler kısa bir yaşam döngüsüne sahiptir ve BM'de depolanmaları oldukça zayıftır, bu nedenle PLT sayısı, hastalığın erken bir aşamasında virüs enfeksiyonuna karşı dinamik bir duyarlı parametre olarak tanımlandı⁹⁴. Tek suçlu PLT'ler değil; lökositler, pıhtılaşma sürecini başlatan pıhtılaştırıcı bir madde olan doku faktörünü (TF) salgılayarak PLT agregasyonunu teşvik edebilir⁹⁵. Sonunda fibrin ve D-dimer üretimine yol açan pıhtılaşma sürecinin yayılması⁹⁶.

2.3. Nrf2 Geni

Nrf2 transkripsiyon faktörü (nükleer faktör eritroidden türetilen 2-benzeri 2) insanlarda NFE2L2 geni tarafından kodlanır⁹⁷. Nrf1 ile birlikte Nrf2, temel bölge lösün fermuar (bZIP) transkripsiyon faktörlerinin cap "n" yaka (CNC) alt ailesinin bir üyesidir, NF-E2 p45 alt birimi Nrf3⁹⁸. Nrf2, her biri farklı bir amaca hizmet eden yedi Nrf2-ECH homoloji alanı (Neh1–7) içeren kromozom 2'de bulunan 605 amino asitli bir proteindir⁹⁹. Neh1 bölgesinin CNC-bZIP bölgesi, DNA bağlanması ve Nrf2'nin dimerizasyon ortaklarından biri olan küçük muskuloaponevrotik fibrosarkom (SMaF) proteini ile bağlantı için gereklidir¹⁰⁰. Bu alanın amino asit dizisinin temel kısmı, Nrf2 işlevi için transkripsiyonel aktivitenin ne kadar önemli olduğunu vurgulayarak, çok çeşitli türler arasında büyük ölçüde korunur¹⁰¹. Nrf2 negatif regülatör Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1) ile etkileşimi kolaylaştıran DLG ve ETGE motifleri, Neh2 alanında ve Nrf2'nin her yerde bulunma ve müteakip proteasomal bozunması için hedeflenen yedi lizin tortusunda bulunur¹⁰². C-terminal Neh3 alanının işlem aktivitesi, Nrf2 hedef genlerinin transkripsiyonunu tetiklemek için Neh4 ve Neh5 alanları ile birlikte çalışır¹⁰³. Neh6 alanı, Nrf2 stabilitesini Keap1'den bağımsız bir şekilde düzenleyen serin açısından zengin bir alandır. İki korunmuş peptid motifi vardır, DSGIS ve DSAPGS, transdüksiyon tekrarı içeren proteini (-TrCP) tanıır¹⁰⁴. DSGIS motifinin glikojen sentaz kinaz-3 (Gsk-3) aracılı fosforilasyonundan sonra, -TrCP Neh6 alanına daha verimli bir şekilde bağlanır ve Skp1-Cul1-F-box proteini (SCF) ubikuitin ligaz kompleksinin alımını teşvik eder ve ardından Nrf2'nin proteazomal yıkımı¹⁰⁵. İki protein arasındaki fiziksel etkileşim yoluyla, Neh7 alanı, Nrf2 transkripsiyonel aktivitesinin retinoid X reseptörü düzenlemesinde yer alır¹⁰⁶. (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Keap1 ve Nrf2 yapısı.

A) Fonksiyonel Nrf2-ECH homolojisinin alanları (Neh), (B) Fonksiyonel olan Keap1 alanları.

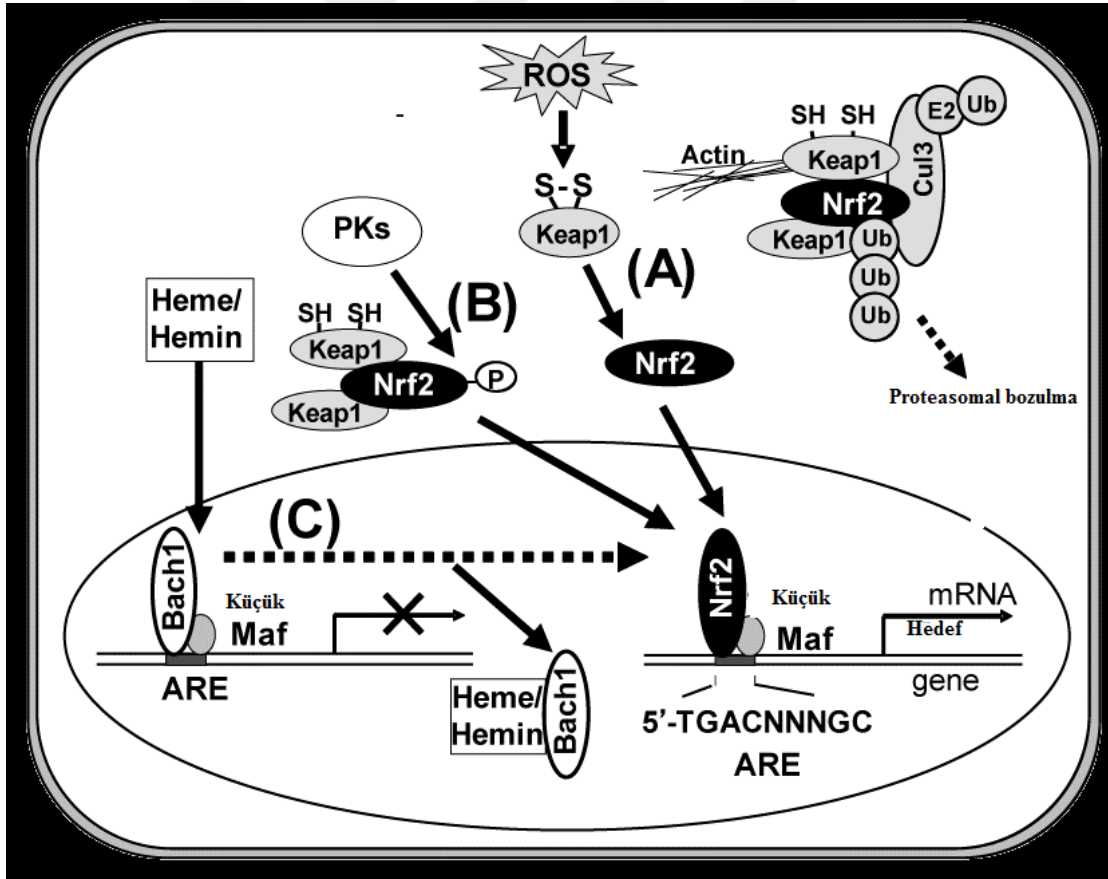
2.3.1. Nrf2 Gen Fonksiyonu

Enflamatuar yanıtın kritik bir düzenleyicisi olan Nrf2 artık tanımlanmıştır⁹⁷. Kontrolü altındaki genler stres kaynaklı hücre ölümüne karşı savunma yaptığından, Nrf2 enfeksiyon sırasında doku hasarının ana düzenleyicisidir¹⁰⁷. Enflamasyon, istenmeyen uyaranlar hastalıklar, yaralanmalar veya tahriş edici maddeler gibi dokuları enfekte ettiğinde veya incittiğinde ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Bağışıklık hücreleri, kan damarları ve kimyasal araçların tümü bu koruyucu tepkide rol oynar¹⁰⁸. Hücreleri çeşitli zararlardan koruyan detoksifikasyon enzimlerinin ve antioksidan genlerin antienflamatuar etkileri, transkripsiyonel düzenleyici Nrf2 tarafından kontrol edilir¹⁰. Bir sitokin fırtınası, ciddi kovid-19 enfeksiyonu vakalarında ciddi semptomlara neden olur; bazı sitokinler proinflamatuardır, diğerleri ise inflamasyonu baskılar. Oksidatif hasar, oksidatif strese yanıt olarak sitokinlerin aşırı üretilmesinden kaynaklanır. Bu döngünün kırılması için Nrf2/ARE sisteminin aktif hale getirilmesi gerekmektedir. Kemokinler, inflammatuar hücrelerin göç etmesine yardımcı olan bir sitokin türüdür. Kemoatraktanlar olarak hareket ederek ağırlıklı olarak lökositleri, monositleri, nötrofilleri ve diğer efektör hücreleri çekerler¹⁰⁹.

2.3.2. Nrf2 aracılı transkripsiyonel düzenleme

Oksidatif ve/veya elektrofilik strese yanıt olarak, Nrf2, metabolize edici enzimler (örn)¹¹⁰. Nrf2 proteini, konsensüs dizisi 5'-A/GTGACNNNGC ile antioksidan yanıt elemanını (ARE) hedefleyen bZip tipi bir transkripsiyon faktörüdür¹¹¹. Nrf2 sisteminin çeşitli hayvanlarda evrimsel olarak korunduğu bulunmuştur¹¹². Nrf2 aktivasyonu ve nükleer translokasyon süreçleri karmaşık görünmektedir. Şekil 2'de gösterildiği gibi, HO-1 indüksiyonuna yol açan Nrf2 proteininin aktivasyonunda en az üç farklı yol yer alabilir: Keap1 proteininin kritik sisteinil kalıntılarının oksidasyonu ve birlikte Keap1 ubiquitination aktivitesinin inhibisyonu (Yol A); Nrf2 proteininin p38MAPK, PI3K, PKC ve PERK gibi protein kinazlar yoluyla fosforilasyonu (Yol (Yol C) Homeostatik ayarlar altında, Keap1-Cul3 kompleksi, bir ubiquitin-proteazomda hızla yok edildiği sitoplazmada Nrf2'yi sekestre eder. Oksidatif stresi takiben, Keap1'deki iki reaktif sistein tortusunun oksidasyonu, Keap1-Cul3 kompleksinin aracılık ettiği Nrf2'nin yaygınlaşmasını inhibe ederek, Nrf2'nin sitoplazmik birikimi ve nükleer translokasyonu ile sonuçlanır. P38MAPK, PI3K, PERK ve PKC, Nrf2'yi aktive eden B yolunda yer alır. Normal koşullar altında, birçok hedef genin kromatin yapısı bir ön aktivasyon durumundadır, oysa Bach1 transkripsiyonu baskılar. Bach1, DNA bağlama aktivitesinde inhibe edilir ve nükleer ihracat gerçekleşir hem veya hemin ona bağlandığında indüklenir Aktive edilmiş Nrf2, promodaki ARE konsensüs dizisine etkili bir şekilde bağlanmak için çekirdekte küçük Maf nükleer proteini (MafK) ile dimerleşir HO-1 ve g-glutamil sistein ligaz dahil Nrf2-hedef genlerinin ter bölgesi¹¹³. Nrf2 transkripsiyon faktörünün nükleer birikimi, transkripsiyona ve de novo protein sentezine bağlı olan HO-1'in uyarılmasından önce gelir. Nrf2, Keap1 ve Cul3'ün Nrf2 yıkımına yol açan benzersiz bir ubiquitin E3 ligaz oluşturduğu A yolundaki sessiz koşullar altında inhibe edilir. Bu ligaz kompleksinin enzimatik aktivitesi, oksidanlar/elektrofiller tarafından engellenir ve kompleks, Nrf2'yi parçalamada başarısız olur, bu da Nrf2 hedef genlerinin transkripsiyonel aktivasyonu ile sonuçlanır¹¹⁴. Keap1'in Cys151'inin oksidanlara/elektrofillere yanıt olarak Nrf2 aktivasyonunu kolaylaştırmada önemli bir işlev oynadığı düşünülmektedir¹¹⁵. B yolu söz konusu, antioksidan fitokimyasal karnosole yanıt olarak, HO-1 ekspresyonu PI3K/Akt yolu ve Nrf2 transkripsiyon faktörü tarafından kontrol edilir¹¹⁷. Daha yakın zamanlarda, hiperisin bazlı fotodinamik tedavi ile tedavi edilen kanser hücrelerinde HO-1'in yukarı regülasyonunun altında yatan sinyal yolları ve süreçleri incelenmiştir. p38MAPK ve PI3K sinyal yollarının HO-1 indüksiyonunda yer aldığını keşfettiler.

PERK ve PKC gibi diğer protein kinazlar, hücre tipine bağlı olarak p38MAPK ve PI3K'ya ek olarak Nrf2'yi aktive eder¹¹⁶. Maf transkripsiyon faktörü ağında, heme veya hemin, Bach1 ve Nrf2'nin dinamik değişimini yönetir. Bu doğrudan temas modeli, Igarashi ve meslektaşları tarafından önerildi¹¹⁷. Bir transkripsiyon baskılayıcısı olan Bach1, bir heme/hemin sensörü ve HO-1 ve globin genlerinin ekspresyonunu düzenleyen efektördür¹¹⁸. HO-1'in kromatin yapısı normal koşullar altında önceden etkinleştirilir, ancak Bach1 transkripsiyonu engeller. Bach1, heme/hemin ona bağlandığında DNA'ya bağlanmasını inhibe eder ülkenin nükleer ihracatını teşvik etmenin yanı sıra¹¹⁹. Ayrıca, hem/hemin transkripsiyon faktörü Bach1'in her yerde bulunmasına ve bozulmasına neden olur¹²⁰. Sonuç olarak, heme/hemin, Nrf2/küçük Maf heterodimerlerinin dönmesine neden olarak HO-1 ifadesi ile sonuçlanır¹²¹. (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Nrf2'nin üç farklı yolla (A, B ve C) aktivasyonu.

2.3.3. Nrf2 geni ile inflamasyon arasındaki ilişki

Enflamasyon, enfeksiyonlar, doku hasarı veya kirleticiler gibi bir dizi uyarının neden olduğu doku homeostazındaki bozulmalara yanıt olarak hem doğal hem de adaptif bağışıklığın aktivasyonu için genel bir terimdir⁶. Enflamasyonun ana amacı, bozulmanın kaynağını ortadan kaldırmak ve doku homeostazını yeniden sağlamaktır¹²². Adaptif bağışıklık, antijene bağımlıdır ve aynı antijene daha sonra maruz kalındığında daha etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturmaya izin veren bir immünolojik hafıza ile karakterize edilir. Doğuştan gelen bağışıklık, fagositoz şeklinde hızlı bir yanıt iken, adaptif bağışıklık antijene bağımlıdır ve aynı antijene daha sonra maruz kalındığında daha etkili bir bağışıklık tepkisinin kurulmasına izin veren bir immünolojik hafıza ile karakterize edilir. Sitokinler olarak bilinen çözünür sinyal moleküllerinin sentezi, bu inflamatuvar yanıtın bir özelliğidir. Enflamasyon, bir dizi karmaşık olayın sonucudur. Enfeksiyöz bir sinyalin tespiti ilk adımdır ve/veya hasarlı dokular¹²³. Bu, patojen tarafından eksprese edilen molekülleri spesifik olarak saptayan patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) aracılık eder. Hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler) olarak bilinen endojen kimyasallar, ölen hücreleri tanır ve patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) ile etkileşime girerek bağışıklık sistemini aktive eder. İnflamasyonlar veya transmembran Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), bu sinyallerin başarılı bir şekilde saptanmasına yanıt olarak belirli immünolojik sinyal yollarını aktive ederek, aktive edilmiş B'nin (NF-B) nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısının aktivasyonu ile sonuçlanır. Sonuç olarak, NF-B, IB'den ayrılır ve transkripsiyon işleminin hızlandırıldığı çekirdeğe yer değiştirir. Kaskadın aşağıdaki aşaması, interlökin-1-beta (IL-1), IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-) ve diğerleri gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını içerir¹²⁴. Bunlar daha sonra monositler ve nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerini hasar bölgesine çekerek proteinler ve DNA gibi makromoleküllere zarar veren reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS, RNS) üretimine yol açar. Normal şartlar altında restorasyon, yara iyileşmesi için ek nötrofil alımını önler ve doku homeostazını geri yükler. Doku hasarına neden olan sürekli bir inflamatuvar yanıtla, kronik "iltihap"ta hücresel hasar tehlikesi çoğalır. Mast hücreleri, makrofajlar, monositler ve lenfositler, sitokinler, kemokinler ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörleri serbest bırakır ve bu, daha fazla inflamatuvar hücreyi yaralanma bölgesine çekerek solunum patlamasına ve artan oksidatif strese neden olur. Bunlar, tümü inflamatuvar yanıtta yer alan NF-B, Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz (MAPK) ve Janus kinaz (JAK) işaret dönüştürücü ve transkripsiyon proteini

(JAK-STAT) sinyal yollarının aktivatörünü aktive eder¹²⁵. Enflamasyon sinyalleme kaskadları ve oksidatif stres tepkileri, NF-B ve Nrf2/141 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ihtiyaç duyar. Heme oksijenaz-1 (HO-1, HMOX1, EC 1.14.99.3), oksidatif hem bozunmasının hız sınırlayıcı fazını katalize eden 32-kDa ile indüklenebilir bir proteindir. Heme bu süreçte üç biyoaktif moleküle dönüşür: serbest demir, karbon monoksit (CO) ve hızla bilirubine dönüşen ve inflamasyon, apoptoz ve oksidatif strese önemli bir rol oynayan biliverdin⁹. Nrf2, HO-1 enzimini kodlayan HMOX1 geninin ekspresyonunu diğer antioksidan proteinlerin yaptığı gibi düzenler. Çeşitli in vitro ve in vivo testler, anti-inflamatuar etki için Nrf2 aracılı HO-1 ekspresyonunun önemini doğruladı. In vitro M-CSF-polarize makrofajlar, gen ekspresyon profiline göre hem CD163 hem de HO-1'in tercihli ekspresyonu ile tanımlandı. Daha fazla araştırma, kobalt protoporfirin tedavisiyle deneysel olarak indüklenen HO-1 aktivitesinin, M2 makrofajlarında IL-10 salınımının artmasıyla sonuçlandığını, bu da CD136/HO-1/IL-10 ekseninin M2-makrofaj anti-enflamatuar ve düzenleyici işlevleri düzenleyebileceğini ima etti¹²⁶. M2 makrofajlarındaki CD206+ ve HO-1'in anti-inflamatuar aktivitesinin diyabetle ilişkili mide patolojisi ile ilişkili olduğu ortaya çıktı¹²⁷. Akut pankreatitte, makrofajlarda HO-1'in hemin aracılı aktivasyonu, anti-inflamatuar etkiye katkıda bulunmuştur¹²⁸. COX-2, iNOS, IL-6 ve TNF-'nin ifadesi, Parkinson hastalığında Nrf2'yi devre dışı bıraktıktan sonra büyük ölçüde arttı¹²⁹. Vasküler düz kas hücrelerinde, Nrf2 aktivasyonu, COX-2 ve iNOS ekspresyonunda bir azalma ile sonuçlandı¹³⁰. İnflamatuar proteinlerin (COX-2 ve iNOS) ve inflammatuar sitokinlerin (TNF- ve IL-6) artan üretiminin ardından HO-1 ve NQO1 seviyelerinde bir artış olduğu gösterildi, Nrf2/HO-1 ekseninin inflamasyonda rol oynayabileceği. Çeşitli oksidatif/elektrofilik stres türleri, bağışıklık hücrelerinde ROS ve NO oluşumunu engelleyen HO-1'i hızla üretebilir¹³¹. Ayrıca, CO ve bilirubin gibi hem yıkım ürünleri, oksidatif stres ve inflamasyonun çözülmesini hızlandırır¹³².

2.4. sitokinler

Sitokinler, hücrel gelişim ve farklılaşma, iltihaplanma ve onarım dahil olmak üzere doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık tepkilerinin tüm yönlerinde yer alan düşük moleküler ağırlıklı protein habercileridir (6 ila 70 KDa arasında)¹³³. Hücreler arası iletişim ağının kritik bileşenleridir. Hücre tipinden bağımsız olarak, hedef hücre

zarlarının yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar¹³⁴. Cytokines are tiny proteins secreted by cells that have a specific influence on cell contacts and communication. Cytokine the general name, there are other names include lymphokine (made by lymphocytes), monokine (made by monocytes), chemokine (cytokines with chemotactic activities), and interleukin (made by one leukocyte and acting on other leukocytes). Cytokines may act on the cells that secrete them (autocrine action), on nearby cells (paracrine action), or in some instances on distant cells (endocrine action)¹³



3. MALZEMELER VE YÖNTEMLER

3.1 Örneklem (Hasta ve kontrol grubu)

100 hastanın tamamı Dhi-Qar'daki Al-Hussain hastanesine yatırıldı ve 1 Mart_1 Haziran 2021 tarihleri arasında Kovid-19 pnömonisi teşhisi kondu. Hastalarda Kovid-19 enfeksiyonunun teşhisi, solunum salgılarının viral RNA'sı için pozitif bir testle yapıldı. Bronko-alveolar lavaj, balgam, nazofaringeal sürüntü veya orofaringeal sürüntü ile elde edilir. Her hastanın demografik bilgileri, klinik özellikleri (tıbbi öykü, şiddet ve komorbiditeler dahil) ve göğüs BT tarama sonuçları hastanenin tıbbi kayıt sisteminden elde edildi.

Bu çalışmaya, kovid-19 veya başka bir kronik hastalık öyküsü veya klinik kanıt olmayan ve belirgin anormallikleri olmayan (60 kişiye kovid-19 bulaşmadı) görünüşte sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu, sağlıklı bireylerden oluşan grup olup, sayıları 30'dur ve yaşlarına göre üç gruba ayrılmıştır. Şekil (3.1)

3.1.1. Kan Örneklerinin Alınması (damar delinmesi):

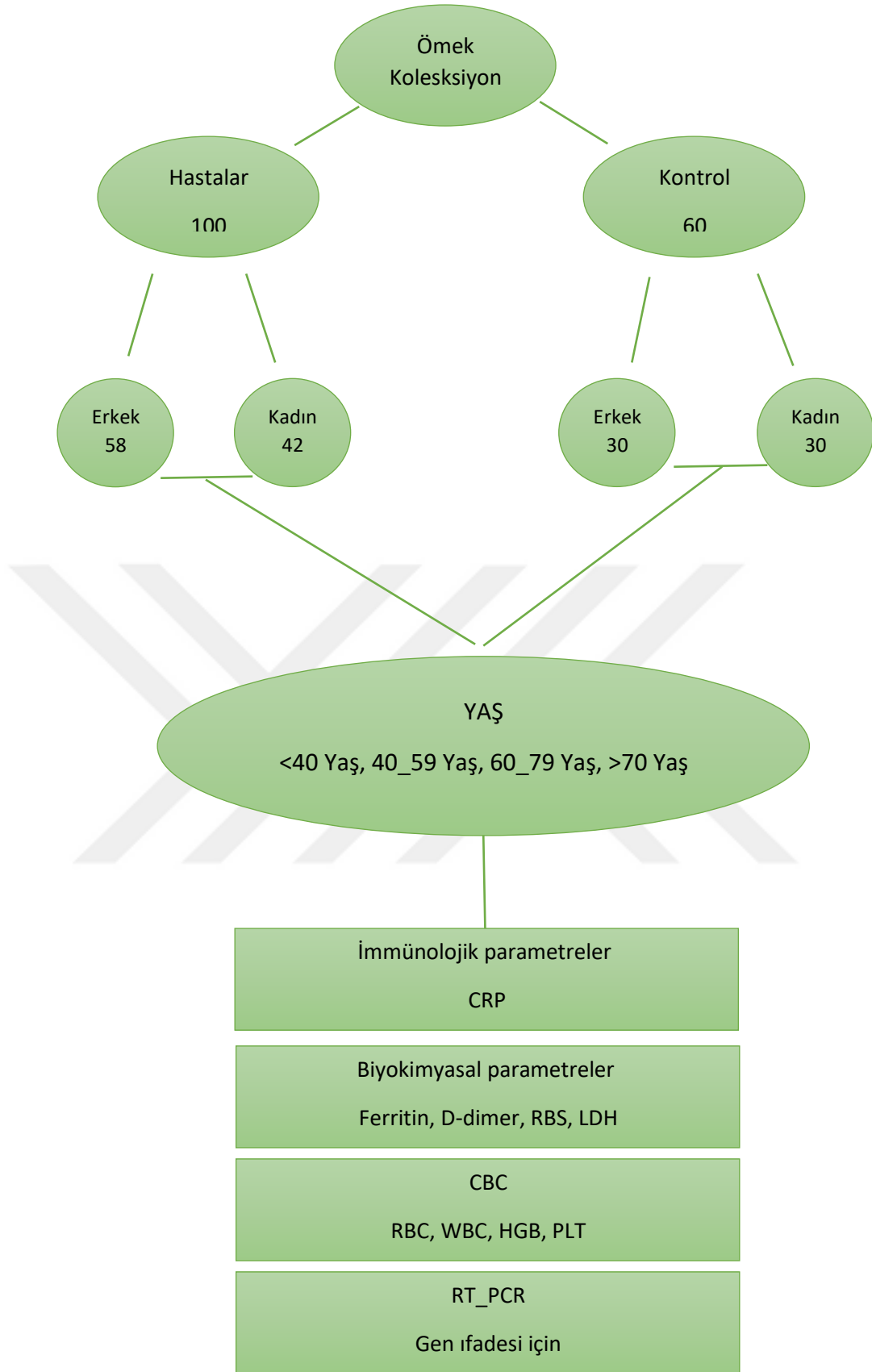
100 hastadan damar delinmesi ile kan örnekleri alındı ve aseptik teknik altında tek kullanımlık şırınga ile 60 kontrolden (beş mililitre venöz kan) alındı. Her kan örneği iki kısma ayrıldı:

a- DNA ekstraksiyonu ve CBC testi için EDTA içeren steril bir tüpe doğrudan üç mililitre konuldu.

b- İki mililitre steril düzlem tüpe konularak pıhtılaşması sağlandı, ardından 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Serum -20°C'de dondurularak saklandı. Bu serumlar (100 T1DM hastası ve 60 kontrol) aşağıdakileri tahmin etmek için kullanıldı:

1-CRP, ve D-dimer konsantrasyonu.

2-Ferritin, LDH ve RBS konsantrasyonu.



Şekil 3.1. Çalışma tasarımı gösterileri.

3.2. Malzemeler

Çalışmada kullanılan ekipmanlar aşağıda listelenmiştir (Tablo 3.1), Çalışmada Kullanılan kimyasallar (Tablo 3.2) ve Çalışmada Kullanılan kitler listelenmiştir (Tablo 3.3) Aşağıda listelenmiştir.

(Tablo 3.1) Çalışmada kullanılan ekipmanlar aşağıda listelenmiştir

Enstrüman / Ekipman	Şirket	Menşei
SSGT Tüpü (serum ayırıcı jel tüp), EDTA Tüpü (Etilendiamintetraasetik asit)	BD Vacutainer® (BD Life Science preanalitik sistemleri)	USA
Eppendorf Safe-Lock santrifüj Tüpü 1.5 ml	Brinkmann	USA
El kutusu ambalajı	Cuckoon	Çin
Buzdolabı	Concord	Japonya
Santrifüj	Hettich	Almanya
Mikropipet	Boeco	Almanya
kuluçka makinesi	Memmert	Almanya
Sıcak plaka karıştırıcı	Labtech	Kore
Kan otoanalizörü	NSysmex-Kx21	Fransa
kimya Analiz Cihazı	Giesse	USA
Termocycler aparatı (PCR)	Bioneer	Kore
Mini Opticon Gerçek Zamanlı PCR	Bio-Rad	USA

(Tablo 3.2) Çalışmada kullanılan kimyasallar

Kimyasallar	Şirket	Menşei
TRIzol®	Bioneer	Kore
Normal tuzlu su	BDH	İngiltere
Kloroform	BDH	İngiltere
Etanol 95%	Merck	Almanya
ddH ₂ O	Bioneer	Kore
DEPC su	Bioneer	Kore
RNaz Serbest su	Bioneer	Kore

(Tablo 3.3) Çalışmada Kullanılan Kitler listelenmiştir

Sayı	Kitler	Şirket	Ülke
1	Toplam RNA Ekstraksiyon Kiti AccuZol™ Trizol reaktifi 100ml	Bioneer	Kore
2	DNaz I enzim kiti DNaz I enzimi 10x tampon Serbest nükleaz suyu Reaksiyonu durdur	Promega	USA
3	M-MLV Ters Transkriptaz kiti M-MLV Ters Transkriptaz (10.000U) 5X M-MLV RTase reaksiyon tamponu Dntp 100mM DTT RNaz İnhibitörü	Bioneer	Kore

4	GoTaq® qPCR Ana Karışım	Promega	USA
	qPCR Ana Karışımı, 2X SYBER yeşil boya, Taq DNA polimeraz dNTP'ler (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) ve 10X arabellek		
5	Giese Kitler	Giese	İtalya

3.3 Primerler

Bu çalışmada kullanılan primerler, Housekeeping geni olarak GAPDH gen primeri, hedef gen ekspresyonu olarak Nrf2 Gen primerleriydi. Bu primerler, NCBI-Gene Bank veri tabanı ve Primer 3 plus design online kullanılarak tasarlanmıştır. Primerler, (Bioneer firması, Kore) tarafından desteklenen SYBER Green DNA bağlayıcı boya bazlı qRT-PCR tekniği kullanılarak gen ekspresyon seviyelerinin nicelenmesinde kullanıldı.

(Tablo 3.4) Amplifikasyon gen ekspresyonu için kullanılan primer dizileri

Astar	Sekans		Amplikon
NRF2 Gene	F	AAACGCCTGTGTTTGCCATC	123bp
	R	AGACAGCTTTCCCCATAATCCC	
GAPDH	F	ATGCCCCCATGTTTGTGATG	83bp
	R	TCCACGATGCCAAAGTTGTC	

NCBI- Referans Dizisi: Nrf2 Geni (NM_ 153312.2) ve GAPDH (NM_ 017008.4).

3.4 Yöntemler

3.4.1 Hematolojik tahlil

(RBC, WBC, HGB ve PLT) içeren hematolojik testler (CBC), sonuçların otomatik olarak okunduğu ve yazdırıldığı Auto Hematology Analyzer (Sysmex – kx21) kullanılarak yapılmıştır.

3.4.2 Biyokimyasal Testler

3.4.2.1 Ferritin

1- Spesifik anti-insan ferritin ile kaplanmış lateks partikülleri, ferritin içeren numunelerle reaksiyona girdiklerinde aglütine olur. Lateks partiküllerinin aglütinasyonu, numunedeki ferritin konsantrasyonu ile orantılıdır ve türbidimetri ile ölçülebilir.

2- Taze serum, fibrin bulunan örnekler test edilmeden önce santrifüj edilmelidir.

3- Kiti bileşenleri:

(Tablo 3.3.1) Ferritin kiti bileşenleri.

Reaktif(A) Seyreltici Hacmi=40ml

**Glisin tamponu 20mmol/l, PH 8.5
Sodyum azid 0.95 g/l.**

Reaktif(B) Lateks Hacmi=10ml

**Poliklonal anti-insan ferritin
antikorları ile kaplanmış lateks
partikülleri, PH 8.2. Sodyum azid 0.95
g/l.**

Kalibratör Hacmi=3ml

insan ferritini

**Konsantrasyon şişe üzerinde
belirtilmiştir.**

4- Dalga boyu: 650nm

Işık yolu: 1cm

Sıcaklık: 37°C

5- Cihazı distile su ile sıfıra ayarlayınız:

(Tablo 3.5.1) Ferritin pipet:

Pipet	Örnekleme	Kalibratör
Reaktif (A)	800 µl	800 µl
Reaktif (B)	200 µl	200 µl
Örnekleme	100 µl	
Kalibratör		100 µl

Karıştırmın ve hemen (A1) ve lateks ilavesinden 8 dakika sonra (A2) absorbansı okundu.

Sağlıklı bir birey için beklenen ferritin seviyeleri erkeklerde 30- 220 µg/l ve kadınlarda 20- 110 µg/l.

3.4.2.2 D-dimer

1- Numunedeki D-dimer proteinleri, lateks partikülleri üzerine kaplanan spesifik anti-D-dimer antikoruna bağlanarak aglütinasyona neden olur. Aglütinasyonun neden olduğu bulanıklığın derecesi optik olarak ölçülebilir ve numunedeki D-dimer miktarı ile orantılıdır.

2- 0.109 molar (~%3.2) Na Sitrathlı serum numuneleri.

3- Kiti bileşenleri:

(Tablo 3.3.2) D-dimer Kiti bileşenleri.

Reaktif (A) Hacmi=20 ml	Tris Tampon 100 mM, PH 8.2
Reaktif (B) Hacmi=8 ml	Anti-insan D-Dimer fare monoklonal antikor kaplı lateks partiküllerinin süspansiyonu (%0,2)
İsteğe bağlı	D-Dimer Kalibratör- REF. 6746 D-Dimer Kontrol- REF. 6747

Reaktifler kullanıma hazırdır. Kullanmadan önce hafifçe karıştırın.

4- Reaktif (A) koyun: 180 µl, numune: 37°C'de 5,3 µl ve Reaktif (B): 10 dakika boyunca 60 µl.

Sağlıklı bir birey için beklenen D-dimer seviyeleri 500 ng/ml'den az (< 0,50 µg/ml).

3.4.2.3 Laktat dehidrojenaz (LDH)

1- NADH varlığında LDH, laktat ve NAD⁺ içindeki piruvatı dönüştürür. 340 nm'de ölçülen birim zamanda NADH oksidasyonu, numunedeki LDH konsantrasyonu ile orantılıdır.

2- Serum, serumu hızla pıhtıdan ayırın.

3- Kiti bileşenleri:

(Tablo 3.3.3) LDH Kiti bileşenleri.

Reaktif (A) LDH	Tampon	80 mmol/l
Hacim=10/40/80 ml	Sodyum klorit	200 mmol/l
	sodyum piruvat	1.6 mmol/l
Reaktif (B) LDH	NADH	2.4 mmol/l
Hacim=10/20 ml		

4- Dalga boyu: 340 nm

Işık yolu: 1 cm

Sıcaklık: 37°C

Örnek/Reaktif: 1/50

5- Pipet:

Çalışma solüsyonu (A+B) 1000 µl

Örnek 20 µl

Karıştırın, 37°C'de 1 dakika inkübe edin.

Sağlıklı bir birey için beklenen LDH seviyeleri 225-450 U/L.

3.4.3.4 Rastgele kan şekeri (RBS)

1- Glikoz oksidaz (GOD), glikozu glukonik aside oksitler ve peroksidaz (POD) varlığında 4-AAP ve fenol ile reaksiyona giren ve renk yoğunluğu glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olan renkli bir kompleks oluşturan hidrojen peroksit oluşturur.

2- Serum, hemolizli örneklerden kaçınıldı.

3- Kiti bileşenleri:

(Tablo 3.3.4) RBS kiti bileşenleri.

Reaktif (A) GLU	Tampon	100 mmol/l
Hacim=100/250/1000 ml	glikoz oksidaz	10000 U/l
	POD	2000 U/l
	4-AAP	1 mmol/l
	Fenol	10 mmol/l
Standart GLU	Glikoz	100 mg/dl
Hacim=10 ml		(5.56 mmol/l)

4- Dalga boyu: 510 nm

Işık yolu: 1 cm

Sıcaklık: 37°C

Örnek/Reaktif: 1/100

5- Pipet:

(Tablo 3.5.2) RBS pipet.

Pipet	Boşluk	Örneklem	Standart
Reaktif (A)	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Su	10 µl		
Örneklem		10 µl	
Standart			10 µl

Karıştırın, 37°C'de 10 dakika inkübe edin ve boş reaktife karşı numunenin (Ax) ve standardın (As) absorbansını okundu.

Glikoz mg/dl= $Ax/As \times 100$ (standart Değer).

Sağlıklı bir birey için beklenen RBS seviyeleri 70- 105 mg/dl.

3.4.3.5 C-reaktif protein (CRP)

1- Anti-insan C-reaktif protein antikoruna tarafından duyarlı hale getirilen lateks partikülünü benimseyin. Lateks partikülleri, sıvı fazda numunenin C-reaktif proteini ile reaksiyona girer ve hemen çözünmeyen bir antijen-antikor kompleksi ve belirli bir bulanıklık oluşturur. Bulanıklık seviyesi, numunenin C-reaktif protein seviyesini yansıtır, aynı tedavi kalibratörü ile karşılaştırıldığında, numunedeki C-reaktif protein içeriğini hesaplandı.

2- Taze Serum örneği, test öncesi serumdaki fibrinojen santrifüj ile elimine edildi.

3- Reaktif Bileşimi

Reaktif 1

Tris Tamponu 20 mmol/l

Reaktif 2

Lateks parçacıkları, bir anti-insan C-reaktif protein antikoruna ile kaplanmıştır.

Farklı lot numaralarına sahip kitlerin bileşenleri birbirinin yerine kullanılamaz.

4- Reaktif hazırlama: Reaktif 1 ve reaktif 2 kullanıma hazır sıvı reaktiflerdir. Kabarcık oluşmasını önlemek için reaktif 2'yi hafifçe sallandı.

5- Örnek hacmi 2µl

Reaktif 1 hacim 320 µl

Reaktif 2 hacim 80 µl

Sıcaklık 37°C

Sağlıklı bir birey için beklenen CRP seviyeleri 10 mg/l'den.

3.4.3 Moleküler Çalışma

3.4.3.1 Kantitatif Ters Transkripsiyon Real-Time PCR

Kantitatif Ters Transkripsiyon Real-Time PCR tekniği, bağıl kantifikasyonun (gen ekspresyonu analizi) tahmini için yapıldı.

3.4.3.2 Toplam RNA ekstraksiyonu

RNA, TRIzol® reaktif üreticisi (Bioneer, Kore) tarafından açıklanan protokole göre BLOOD'dan izole edildi:

1. 250 mg doku, 1 ml TRIzol® reaktifi içinde bir mikro tokmak kullanılarak homojenleştirildi.
2. Her tüpe 200µl kloroform eklendi ve 15 saniye kuvvetlice çalkalandı.
3. Karışım buz üzerinde 5 dakika inkübe edildi.
4. Daha sonra 12000 rpm'de, 4C°'de 15 dakika santrifüjlendi.
5. Süpernatant yeni bir Eppendorf tüpüne aktarıldı ve 500 µl izopropanol eklendi.
6. Daha sonra tüp 4-5 kez alt üst edilerek karıştırılır ve 4C°'de 10 dakika inkübe edilir.
7. Daha sonra 12.000 rpm'de, 4C°'de 10 dakika santrifüjlendi.
8. Süpernatant atıldı ve 1 ml %80 Etanol eklendi ve tekrar vorteksle karıştırıldı.
9. Ardından, 12000 rpm'de, 4C°'de 5 dakika santrifüjlendi.
10. Süpernatant atıldı ve RNA peleti kuruması için havada bırakıldı.
11. RNA peletini çözmek için her numuneye 50µl DEPC su ilave edildi, daha sonra ekstrakte edilen RNA numunesi -20°C'de tutuldu.

3.4.3.3 RNA verimi ve kalitesinin değerlendirilmesi

Ekstrakte edilen toplam RNA, Nanodrop spektrofotometre (THERMO. USA) ile değerlendirildi ve ölçüm yapıldı. Ekstrakte edilen RNA üzerinde iki kalite kontrolü yapıldı. Birincisi RNA miktarını (ng/µL) belirlemek, ikincisi ise aynı Nanodrop makinesinde 260 nm ve 280 nm'de spektrofotometrede absorbanısı okuyarak RNA'nın saflığını aşağıdaki gibi belirlemektir:

1. Nanodrop yazılımını açtıktan sonra uygun uygulamayı (Nükleik asit, RNA) seçin.

2. Kuru bir Chem-wipe alındı ve ölçüm kaideleri birkaç kez temizlendi. Ardından 1µl ddH₂O'yu alt ölçüm kaidesinin yüzeyine dikkatlice pipetleyin.
3. Numune alma kolu indirildi ve Nanodrop'u başlatmak için Tamam'a tıklandı, ardından kaideler temizlendi ve RNA numunelerinin aynı elüsyon tamponu olan siyah solüsyon olarak 1 µl uygun körleme solüsyonu eklendi.
4. Bundan sonra, kaideler temizlenir ve ölçüm için 1µl RNA numunesi pipetlenir.
5. RNA'nın saflığı, Nanodrop spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm'de absorbans okunarak da belirlenir, bu nedenle RNA'nın absorpsiyon maksimumu 260 nm'dedir ve 260 nm ve 280 nm'de absorbans oranı saflığı değerlendirmek için kullanılır DNA ve RNA'dan oluşur. DNA için ~1.8'lik bir oran genellikle "saf" olarak kabul edilir; ~2.0 oranı genellikle RNA için "saf" olarak kabul edilir. Her iki durumda da oran önemli ölçüde düşükse, 280 nm'de veya yakınında güçlü bir şekilde emen protein, fenol veya diğer kirleticilerin varlığını gösterebilir.

3.4.3.4 DNaz inaktivasyonu (DNase I) Tedavisi

Ekstrakte edilen RNA, numuneler (DNase I enzim kiti) kullanılarak elute edilmiş toplam RNA'dan eser miktarda genomik DNA'yı çıkarmak için DNase I enzimi ile işlendi ve promega şirketi, ABD talimatlarında aşağıdaki gibi tarif edilen yonteme göre yapıldı:

(Tablo 3.5) (DNase I) Tedavisi için PreMix etkileşim

Karışım	Hacim
Toplam RNA 100ng/ µL	10 µL
DNaz I enzimi	1 µL
10X arabellek	4 µL
DEPC su	5 µL
Toplam	20 µL

Daha sonra karışım 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra 1µl 25mM EDTA eklenmiş ve DNaz enzim etkisinin inaktivasyonu için 65C°de 10 dakika inkübe edilmiştir.

1. RNA (1µl) ve Mgcl2 (1µl) ve DNase I ile 10 x reaksiyon tamponu, RNase içermeyen (1µl) ve DEPC ile işlenmiş su (7µl) Eppendorf tüplerine eklendi.
2. Karışım 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
3. 1µl EDTA ilave edildi ve 65°C'de 10 dakika inkübe edildi.
4. Her RNA örneğine, RNA örneğinin %20'sine eşit bir hacimde DNaz İnaktivasyon reaktifi eklendi. Tüpler, DNase İnaktivasyon Reaktifini RNA örneği ile karıştırmak için vortekslendi.
5. Tüm RNA örnekleri, DNase inaktivasyon reaktifini yeniden süspansiyon haline getirmek için bu süre boyunca tüplere bir veya iki kez hafifçe vurarak 2 dakika oda sıcaklığında bırakılır.
6. Tüpler, DNaz inaktivasyon reaktifinin RNA numunesi çözeltisinden ayrılmasını sağlamak için 1 dakika süreyle (12.000 rpm) santrifüjlendi, ardından RNA çözeltileri yeni Eppendorf tüpüne aktarıldı.

3.4.3.5 cDNA sentezi

DNase-I ile muamele edilmiş RNA örnekleri de M-MLV Ters Transkriptaz kiti kullanılarak Paten ve GAPDH geni için cDNA sentez adımı kullanıldı ve aşağıdaki tablolardaki gibi şirket talimatlarına göre yapıldı:

Tablo 3.4.3.5.1. Sentez Talimatları

RT ana karışımı	Hacim
Toplam RNA 100ng/ul	8µl
Rastgele Heksamer astarı	1µl
DEPC su	1µl
Toplam	10µl

Daha sonra RNA ve primer, 65 °C'de 10 dakika denatüre edildi, ardından hemen buz üzerinde soğutuldu.

Tablo 3.4.3.5.2. Sentez Talimatları

RT ana karışımı	Hacim
Adım 1 RT ana karışımı	10µl
M-MLV RTaz (200µ)	1µl
5X M-MLV RTase reaksiyon tamponu	4µl
100mM DTT	2µl
Dntp	2µl
RNaz inhibitörü	1µl
Toplam	20µl

Daha sonra tüpler bir girdaba yerleştirildi ve kısaca aşağı doğru döndü. RNA, aşağıdaki termocycler koşulları altında termocycler içinde cDNA'ya dönüştürülür:

(Tablo 3.6) Sıcaklık ve zaman

Adım	Sıcaklık	Zaman
cDNA sentezi (RT adımı)	42°C	1 saat
Isı inaktivasyonu	95°C	5 dakika

(Tablo 3.7) RNA'yı cDNA'ya dönüştürmek için Ters Transkripsiyon PreMix etkileşim

RT Ön Karışım	Hacim
Toplam RNA (100ng/µL)	10 µL
Rastgele Heksamer astarı	1 µL
DEPC SU	9 µL
Toplam	20 µL

Son olarak örnekler qRT-PCR gerçekleştirilene kadar -20C°de saklandı.

3.4.3.6 Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (qPCR)

3.4.3.7 Ana karışım hazırlama

qPCR ana karışımı, Real-Time PCR sisteminde hedefin SYBER yeşil boya tespiti ve GAPDH gen amplifikasyonuna dayalı GoTaq® qPCR Master Mix kiti kullanılarak hazırlanmıştır ve aşağıdakileri içerir:

Tablo 1 (A) Hedef genler için -qRT-PCR Master Mix

qPCR Ön Karışımı		Hacim
cDNA şablon		5 µL
Primerler	Hedef gen –F	1 µL
	Hedef gen –R	1 µL
qPCR Ana Karışım		12.5 µL
DEPC SU		5.5 µL
Toplam		25 µL

Tablo 2 (B) - GAPDH temizlik geni için qRT-PCR Ana Karışımı

qPCR Ön Karışımı		Hacim
cDNA şablon		10 µL
Primerler	GAPDH-F	2 µL
	GAPDH-R	2 µL
DEPC SU		6 µL
Toplam		20 µL

Bundan sonra, yukarıda bahsedilen qPCR ana karışım bileşenleri, qPCR plaka şerit tüplerine yerleştirilir ve 3 dakika boyunca Exispin vorteks santrifüjü ile karıştırılır, ardından Mini Opticon Real-Time PCR sistemine yerleştirilir.

3.4.4.8 qPCR Thermocycler koşulları

Bundan sonra, qPCR plakası ve aşağıdaki termocycler protokolü yüklendi (Tablo 3.9):

(Tablo 3.8) qPCR thermocycler koşulları.

Adım	Sıcaklık	Zaman	Döngü
Ön Denatürasyon	95 °C	5 dk	1
Denatürasyon	95 °C	20 sa	45
Tavlama/Uzatma	55 °C	30 sa	
Algılama(Tarama)			
Erime	60-95°C	0.5 sa	1

Reaksiyon tamamlandıktan sonra veri analizi yapıldı.

3.4.4.9 qRT-PCR'nin veri analizi

Hedef ve temizlik geni için q RT-PCR'nin veri sonuçları, (Livak ve Schmittgen, 2001) tarafından açıklanan nispi niceleme gen ekspresyon seviyeleri (kat değişimi) (Bir referans gen kullanan Δ CT Yöntemi) ile aşağıdaki denklem kullanılarak analiz edildi:

$$\text{Oran (referans/hedef)} = 2^{CT(\text{referans}) - CT(\text{hedef})}$$

* CT (döngü eşiği), flüoresan sinyalinin geçişi geçmesi için gereken döngü sayısı olarak tanımlanır. Eşik (yani arka plan seviyesini aşar). CT seviyeleri hedef miktarı ile ters orantılıdır numunedeki nükleik asit.

CTs < 29, numunede bol miktarda hedef nükleik asidin göstergesi olan güçlü pozitif reaksiyonlardır.

CTs 30-37, orta miktarda hedef nükleik asidin göstergesi olan pozitif reaksiyonlardır.

CTs 38-40, minimum miktarda hedef nükleik asidin göstergesi olan zayıf reaksiyonlardır bir enfeksiyon durumunu veya çevresel kontaminasyonu temsil eder.

3.5 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, bir Pentium-4 bilgisayarı kullanılarak (SPSS programı) Statistical Package for Social Sciences (versiyon-21) üzerinden yapıldı. Verilerin analizleri ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Çalışılan her grup arasındaki

karşılaştırmalar, En Az Önemli Farklar (LSD) analizi ile yapılmıştır. $P < 0.05$ kullanılarak olasılık düzeyi kabul edildi.

- ANOVA Testi: İki örneklem ortalamasının önemli ölçüde farklı olup olmadığını karşılaştırmak için kullanılacak bir tekniktir. İki gruplu durum bir t-testi ile kapsanabileceğinden, en az üç grup arasındaki farkları test etmek için tek yönlü ANOVA kullanılır.
- Kruskal-Wallis Testi: Örneklerin aynı dağılımdan kaynaklanıp kaynaklanmadığını test etmek için parametrik olmayan bir yöntemdir. Eşit veya farklı örneklem büyüklüklerine sahip iki veya daha fazla bağımsız numuneyi karşılaştırmak için kullanılır.
- Mann-Whitney Testi: İki popülasyondan rastgele seçilen X ve Y değerleri için sıfır hipotezinin parametrik olmayan bir testidir, X'in Y'den büyük olma olasılığı, Y'nin X'ten büyük olma olasılığına eşittir.

Standart Sapma, bir dizi değerlerin varyasyon veya dağılımının bir ölçüsüdür. Düşük bir standart sapma, değerlerin kümenin ortalamasına (beklenen değer olarak da adlandırılır) yakın olma eğiliminde olduğunu gösterirken, yüksek bir standart sapma, değerlerin daha geniş bir aralığa yayıldığını gösterir. Bir istatistiğin (örnek ortalaması gibi) standart hatası ve bir popülasyonun veya örneğin standart sapması temelde ayrı fakat birbiriyle ilişkili kavramlardır. Popülasyondan sınırsız sayıda yinelenen örnek alınarak ve her örnek için bir ortalama hesaplanarak keşfedilecek araçlar kümesinin standart sapması, örnek ortalaması standart hatasıdır. Numune boyutuna bölünen numune standart sapması, ortalamasının standart hatasını tahmin etmek için kullanılır; bu, popülasyon standart sapmasının numune boyutunun kareköküne bölünmesine eşit olur. Örneğin, aynı anketin birden fazla yapılması durumunda tahmin edilen ortalamasının tahmin edilen standart sapması, anketin hata payı olarak sunulan standart hatasıdır. Sonuç olarak, standart hata bir tahminin standart sapmasını hesaplar ve bu da tahminin onu oluşturmak için kullanılan popülasyonun belirli örneğine ne kadar bağlı olduğunu nicel olarak belirler.

P-değeri, Boş hipotezin doğru olduğu önermesi altında, p-değeri, test bulgularının en azından fiilen gözlemlenen sonuç kadar aşırı olma olasılığıdır. Çok düşük bir p-değeri,

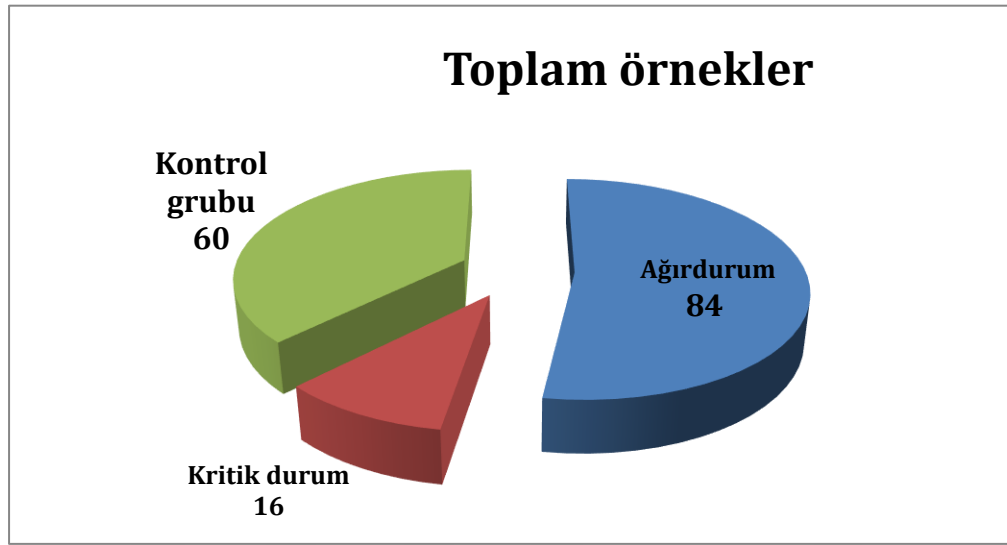
sıfır hipotezinin aşırı gözlenen olayı tahmin etmeyeceğini gösterir. İstatistiksel testlerin p-değerlerini bildirmek, birçok nicel alandaki akademik makalelerde standart bir uygulamadır. p-değerinin yanlış kullanımı yaygındır ve kesin anlamını anlamak zor olduğu için metabilimde sıcak bir sorun olmuştur.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma örneklerinin dağılımı

Kovid-19 hastalarından 16'sı kritik, 84'ü ağır vaka olmak üzere 100'er örnek toplanmış ve kontrol grubu olarak sağlıklı insanlardan 60 örnek toplanarak incelenmiştir. Şekil (4.1).



Şekil 4.1. Örneklerin Çalışma Gruplarına Dağılımı.

4.2. Ferritin, D-dimer, LDH ve RBS Sonuçları

Mevcut çalışmanın sonuçları, kontrol grubuna kıyasla kovid-19 hastalarında ferritin ortalamasında artış olduğunu gösterdi, ağır vakalarda (1172.38) ve kritik vakalarda (1169.37) olduğu gibi, kontrol grubunda ise ferritin oranı (269.78) idi. Ayrıca 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardır.

Mevcut çalışma sonuçlarında, sonuçların kritik vakalarda (2861.25) ve ciddi vakalarda D-dimer oranını gösterdiği kontrol grubuna kıyasla hem ciddi hem de kritik vakalarda kovid-19 hastalarında D-dimer seviyesi yüksekti (2717.38), kontrol grubunda ise seviyeler normal ve bir oranda (309.78), anlamlı 0.05'te yüksek istatistiksel farklar vardı.

LDH incelemesinin sonuçları, ciddi vakalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kritik vakalarda yüksek bir ortalama gösterdi ve ciddi vakalar ile kontrol grubu arasında da açık farklar var. LDH oranı kritik vakalarda (693.00) ve ağır vakalarda (611.52) iken, kontrol grubunda LDH oranı (180.61) idi. İstatistiksel olarak daha yüksek olan farklar 0.05 anlamlılık düzeyindeydi.

Rastgele kan şekeri muayenesinin mevcut sonuçları, kritik ve ağır vakalar ile üç çalışma grubu arasında, RBS seviyesinin sırasıyla (233.62), (189.30) ve (117.61) olduğu kontrol grubu arasında önemli farklılıklar gösterdi. (Tablo 4.1).

Ferritin, D-dimer, LDH ve RBC'de yüksek bir standart sapma, değerlerin geniş bir aralığa dağıldığını gösterir. Farklı yaş ve süreler için numuneler toplandı, kritik ve ağır Covid-19 hastalarının vakaları alıyordu. Parametrelerin seviyeleri daha yüksek olduğundan standart sapma daha yüksekti.

(Tablo 4.1) Çalışma Gruplarında Ferritin, D-dimer, LDH ve RBS Sonucu

Grup Çalışmasına Göre Ferritin ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	1172.38	288.58
Kritik durum	1169.37	302.95
Kontrol	269.78	86.27
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS^{1,2}, <0.001^{1,3,2,3},	Şiddetli durum:¹ Kritik durum:² Kontrol:³
Grup Çalışmasına Göre D-Dimer ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	2717.38	571.61
Kritik durum	2861.25	627.27
Kontrol	309.78	100.51
ANOVA Sig.	< 0.001**	

LSD Sig. Between Two Tailed	NS^{1,2}, <0.001^{1,3,2,3},	Şiddetli durum:¹ Kritik durum:² Kontrol:³
Grup Çalışmasına Göre LDH ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	611.52	113.41
Kritik durum	693.00	117.96
Kontrol	180.61	45.73
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	<0.001^{1,2,1,3,2,3}	Şiddetli durum:¹ Kritik durum:² Kontrol:³
Grup Çalışmasına Göre RBS'nin ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	189.30	57.60
Kritik durum	233.62	53.65
Kontrol	117.61	22.56
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	<0.001^{1,2,1,3,2,3}	Şiddetli durum:¹ Kritik durum:² Kontrol:³

NO. Örnek Sayısı: Ağır durum(84), Kritik durum(16), Kontrol(60).

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

4.3. CRP ve WBC Sonuçları

Bu çalışmanın sonuçları, kontrol grubuna kıyasla kritik ve ağır vakalarda C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde bir artış olduğunu gösterdi, ciddi vakalarda oran (141,45) ve kritik vakalarda (155.40) kontrol grubu (5.88) derecelendirilirken bir artış gösterdi.), İstatistiksel olarak daha yüksek olan farklar 0.05 anlamlılık düzeyindeydi.

Beyaz kan hücrelerinin mevcut sonuçları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem kritik hem de ciddi vakalarda yüksek olduğunu gösterdi. Sonuçlar, kritik vakalarda

(14.75) ve ciddi vakalarda (13.06), kontrol grubunda (6.02) normal içinde beyaz kan hücrelerini gösterdiğinde, İstatistiksel olarak daha yüksek olan farklar 0.05 anlamlılık düzeyindeydi. (Tablo 4.2).

CRP ve WBC'de yüksek bir standart sapma, değerlerin geniş bir aralığa dağıldığını gösterir. Farklı yaş ve süreler için numuneler toplandı, kritik ve ağır Kovid-19 hastalarının vakaları alıyordu. Parametrelerin seviyeleri daha yüksek olduğundan standart sapma daha yüksekti.

(Tablo 4.2) Çalışma Gruplarında CRP ve WBC sonucu

Grup Çalışmasına Göre CRP'nin ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	141.45	26.83
Kritik durum	155.40	21.00
Kontrol	5.88	1.44
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	0.014^{1,2}, <0.001^{1,3}, ^{2,3}	Şiddetlidurum:¹ Kritik durum:² Kontrol:³
ANOVA Test of WBC According to Groups Study		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	13.06	3.83
Kritik durum	14.75	3.67
Kontrol	6.02	1.79
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS^{1,2}, <0.001^{1,3}, ^{2,3}	Şiddetlidurum:¹ Kritik durum:² Kontrol:³

NO. Örnek Sayısı: Ağır durum (84), Kritik durum(16), Kontrol(60)

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

4.4. RBC, HGB ve PLT Sonuçları

Bu çalışmaların sonuçları, kontrol grubu (4.37) ile karşılaştırıldığında, ciddi vakalarda kırmızı kan hücrelerinin düzeylerinin yüksek olduğunu (4.70), İstatistiksel olarak daha yüksek olan farklar 0.05 anlamlılık düzeyindeydi.

Bu çalışmada HGBnin sonuçları, ciddi vakalarda (12.82), kontrol grubuna (14.01) kıyasla daha düşük, İstatistiksel olarak daha yüksek olan farklar 0.05 anlamlılık düzeyindeydi.

Bu çalışmanın sonuçlarında, kritik vakalarda trombosit oranı, ağır vaka ve kontrol grubuna göre daha düşük gösterdi. Sonuçlar, kritik vakalarda (145.75) ve ağır vakalarda (162.11) trombosit oranını gösterirken, kontrol grubunda seviye normaldi (232.25), yüksek istatistiksel farklar anlamlı (0.05). (Tablo 4.3).

RBC, HGB, ve PLT'de yüksek bir standart sapma, değerlerin geniş bir aralığa dağıldığını gösterir. Farklı yaş ve süreler için numuneler toplandı, kritik ve ağır Kovid-19 hastalarının vakaları alıyordu. Parametrelerin seviyeleri daha yüksek olduğundan standart sapma daha yüksekti.

(Tablo 4.3) Çalışma Gruplarında RBC, HGB ve PLT sonucu

Grup Çalışmasına Göre RBC'nin ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	4.70	0.68
Kritik durum	4.69	0.89
Kontrol	4.37	0.70
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2} , ^{2,3} , 0.017 ^{1,3}	Siddetlidurum: ¹ Kritikdurum: ² Kontrol: ³
Grup Çalışmasına Göre HGB ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	12.82	1.84
Kritik durum	13.19	1.90

Kontrol	14.01	1.00
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,3} , <0,001 ^{1,3}	Siddetlidurum:¹ Kritikdurum:² Kontrol:³
Grup Çalışmasına Göre PLT ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	162.11	28.99
Kritik durum	145.75	25.77
Kontrol	232.25	43.74
ANOVA Sig.	< 0.001**	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2} , <0.001 ^{1,3,2,3}	Siddetlidurum:¹ Kritikdurum:² Kontrol:³

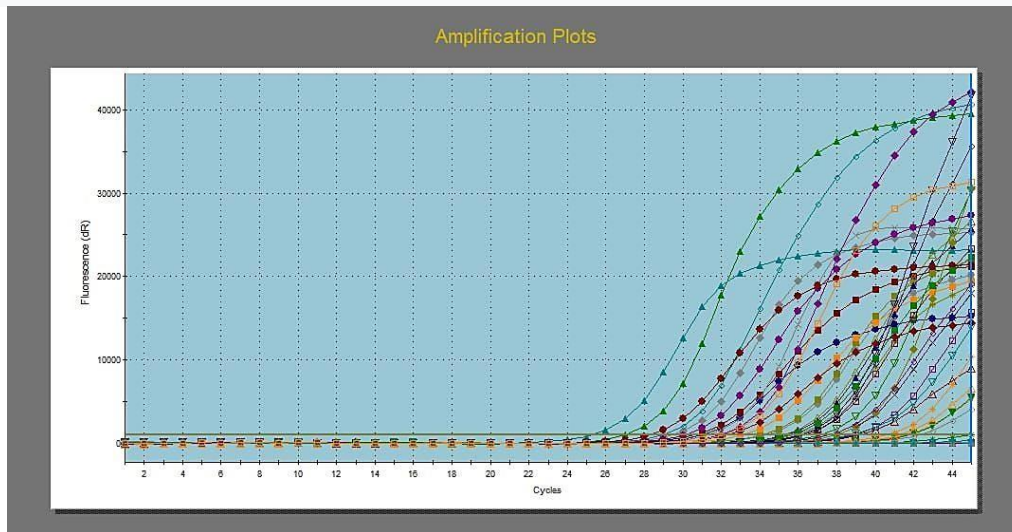
NO. Örnek Sayısı: Ağır durum(84), Kritik durum(16), Kontrol(60)

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

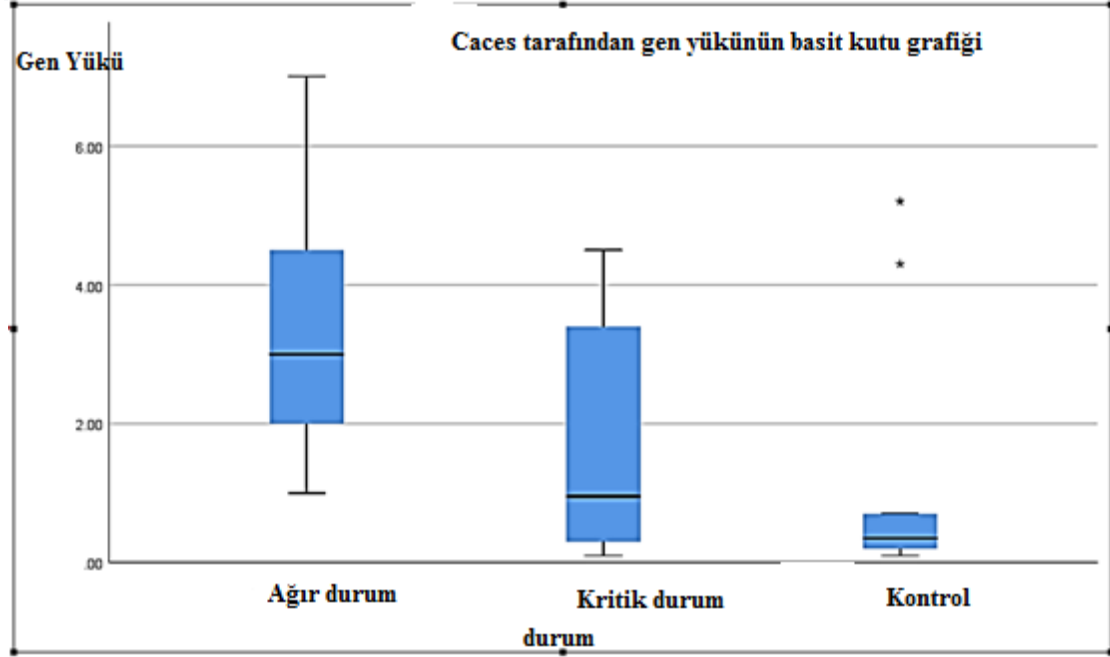
4.5. RT-PCR Sonuçlarına Göre Gen Yükü

Gen amplifikasyonu, aynı genin transkripsiyon oranındaki bir artıştan ziyade kopya sayısındaki bir artışı ifade eder. Sonuçlarımız, Nrf2 geni amplifikasyon sürecinin 28. döngüde başladığını ve 44. döngüde sona erdiğini gösterdi. Şekil (4.2).



Şekil 4.2. RT-PCR ile gen yükünü gösteren ekspresyon analizi için eğriler.

Örnekler gen ekspresyonunu incelemek için üç gruba ayrıldı. Şekil (4.3).



Şekil 4.3. Grup Çalışmasına Göre Gen Yüğü.

Mevcut çalışma sonuçlarında, kritik vakalar ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, ağır vakalarda covid-19 hastalarında Nrf2 gen ekspresyon seviyeleri yüksekti. Sonuçlar, Nrf2 gen ekspresyon oranını ciddi vakalarda (3.28) ve kritik vakalarda (1.70) gösterirken, kontrol grubunda (1.21) yüksek istatistiksel farklılıklar ile anlamlı (0.05) olarak bulundu. (Tablo 4.4).

(Tablo 4.4) Çalışma Gruplarında Gen Yüğü sonucu

Gen Yükünün Kruskal-Wallis Testi		
Grup Çalışmasına Göre		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
Ağır durum	3.28	1.93
Kritik durum	1.70	1.81
Kontrol	1.21	1.88
Kruskal-Wallis	0.002**	

Mann-Whitney Sig. Between Two Tailed	NS^{1,2,3} , 0.001^{1,3}	Siddetlidurum:¹ Kritik durum:² Kontrol:³
---	---	--

NO. Örnek Sayısı: Ağır durum(84), Kritik durum(16), Kontrol(60).

4.6. Cinsiyete Göre Tüm Parametreler Sonuçları

Çalışmanın sonuçlarına göre, Erkek (58) ve Kadın (42) arasında cinsiyete yönelik Nrf2 gen ifadesi için Mann-Whitney testinde yüksek düzeyde anlamlı fark bulunmamıştır, dolayısıyla p. değeri düzeyleri (0.05) den fazla bulunmuştur. parametreler. LDH'de (0.064) anlamlı fark (>0.05) vardır, ancak PLT'de (0.025) yüksek anlamlı farklar (0.05) vardır. (Tablo 4.5).

De yüksek bir standart sapma, değerlerin geniş bir aralığa dağıldığını gösterir.

(Tablo 4.5) Cinsiyetleki parametrelerin sonucu

Cinsiyete Göre Tüm Hastalarda Parametrelerin T. Testi				
Parametreler	Cinsiyet	Sayı	Ortalama & Std. Sapma	P. value
Ferritin	Erkek	58	1170.51 ± 297.35	0.956
	Kadın	42	1173.80 ± 281.51	
D-Dimer	Erkek	58	2693.62 ± 604.50	0.346
	Kadın	42	2805.00 ± 544.78	
LDH	Erkek	58	643.03 ± 114.45	0.064
	Kadın	42	599.04 ± 118.09	
RBS	Erkek	58	201.41 ± 59.00	0.321
	Kadın	42	189.47 ± 59.07	
CRP	Erkek	58	142.64 ± 25.59	0.644
	Kadın	42	145.12 ± 27.72	
WBC	Erkek	58	13.46 ± 3.78	0.709
	Kadın	42	13.16 ± 3.95	
RBC	Erkek	58	4.65 ± 0.67	0.442

	Kadın	42	4.76 ± 0.77	
HGB	Erkek	58	13.05 ± 1.70	0.286
	Kadın	42	12.65 ± 2.02	
PLT	Erkek	58	154.00 ± 27.87	0.025*
	Kadın	42	167.09 ± 29.16	

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

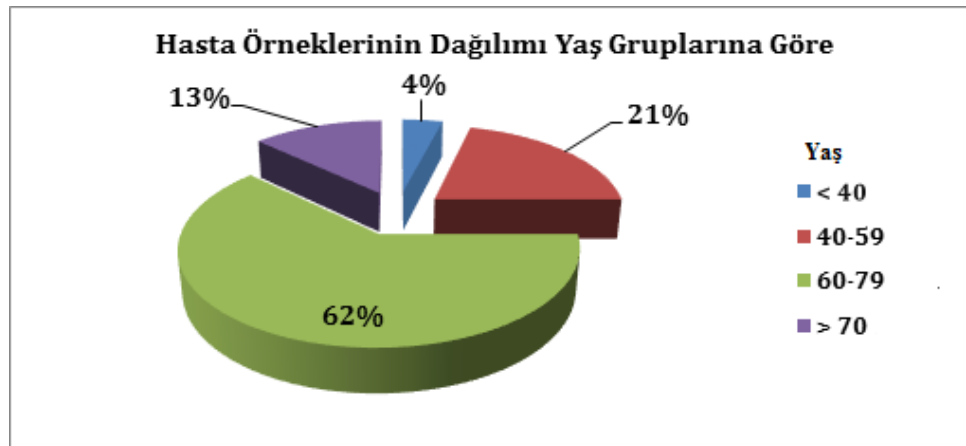
4.7. Cinsiyete Göre Gen Yükü Sonuçları

Çalışmanın sonuçlarına göre, tüm hastalarda (Erkek 58 ve Kadın 42) Nrf2 gen ekspresyonu için Mann-Whitney testinde yüksek anlamlı farklar (0.05) yoktur. (Tablo 4.6).

(Tablo 4.6) Cinsiyetleki Gen Yükü sonucu

Cinsiyete Göre Tüm Hastalarda Gen Yükünün Mann-Whitney Testi				
Parametreler	Cinsiyet	Sayı	Ortalama & Std. Sapma	P. value
Gen Yükü	Erkek	58	3.12 ± 1.95	0.754
	Kadın	42	2.87 ± 2.08	

4.8. Yaş Gruplarına Göre Ferritin, D-dimer, LDH ve RBC Sonuçları



Şekil 4.4. Hasta Örneklerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

Mevcut çalışmanın sonuçları, kovid-19 hastalarında ve yaş grubundaki ferritin seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi.

Mevcut çalışmanın sonuçları, kovid-19 hastalarında ve yaş gruplarında D-dimer seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi.

LDH incelemesinin mevcut sonuçları, 70 yaş üstü (710.30) yaş grubunda, diğer yaş gruplarıyla (<40, 40-59 ve 60-79) karşılaştırıldığında, yüksek düzeyde LDH gösterdi. İstatistiksel olarak anlamlı farklar yoktur (0.05).

Rastgele kan şekeri muayenesinin mevcut sonuçları, yaş grubunda (>70 yaş) başka bir yaş grubuna (<40, 40-59, 60-79 yaş) kıyasla yüksek düzeyde RBS gösterdi. İstatistiksel olarak önemli farklılıklar yoktur (Tablo 4.7).

Ferritin, D-dimer, LDH, ve RBS'de yüksek bir standart sapma, değerlerin geniş bir aralığa dağıldığını gösterir. Farklı yaş ve süreler için numuneler toplandı, kritik ve ağır Kovid-19 hastalarının vakaları alıyordu. Parametrelerin seviyeleri daha yüksek olduğundan standart sapma daha yüksekti.

(Tablo 4.7) Yaş grubunda Ferritin, D-dimer, LDH ve RBS sonucu

Yaş Gruplarına Göre Ferritin ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	1262.50	242.53
40-59 Yaş	1136.19	284.20
60-69 Yaş	1178.87	295.62
> 70 Yaş	1168.46	303.22
ANOVA Sig.	0.865	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,1,4,2,3,2,4,3,4}	<40: ¹ , 40-59: ² , 60-79: ³ , >70: ⁴

Yaş Gruplarına Göre D-Dimer ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	2875.00	327.82
40-59 Yaş	2701.66	610.58
60-69 Yaş	2725.32	563.52
> 70 Yaş	2833.46	702.35
ANOVA Sig.	0.880	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,1,4,2,3,2,4,3,4}	<40: ¹ , 40-59: ² 60-79: ³ , >70: ⁴
Yaş Gruplarına Göre LDH ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	600.00	78.41
40-59 Yaş	589.61	134.21
60-69 Yaş	620.00	114.70
> 70 Yaş	710.30	70.32
ANOVA Sig.	0.026*	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,2,3} , 0.002 ^{1,4} , 0.003 ^{2,4} ,0.011 ^{3,4}	<40: ¹ , 40-59: ² 60-79: ³ , >70: ⁴
Yaş Gruplarına Göre RBS ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	179.50	51.10
40-59 Yaş	175.23	60.24
60-69 Yaş	199.58	60.70
> 70 Yaş	220.61	41.82
ANOVA Sig.	0.144	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,2,3,3,4} , 0.004 ^{1,4} , 0.03 ^{2,4}	<40: ¹ , 40-59: ²

		60-79:³ , >70:⁴
--	--	---

No. Örnek Sayısı: <40(4), 40-59(21), 60-79(62), >79(13)

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

4.9. Yaş Gruplarına Göre CRP ve WBC Sonuçları

Mevcut çalışmanın sonuçları, kovid-19 hastalarında C-reaktif protein seviyelerinde yaş grubuyla (<40, 40-59, 60-79, >70 yıl) karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi.

Bu çalışmanın sonuçları, yaş grubunda (40-59 yaş), yaş grupları (60-79 yaş) ve (>70 yaş) ile karşılaştırıldığında önemli farklılıklar (0.05) göstermiştir. (Tablo 4.8).

CRP ve WBC'de yüksek bir standart sapma, değerlerin geniş bir aralığa dağıldığını gösterir. Farklı yaş ve süreler için numuneler toplandı, kritik ve ağır Kovid-19 hastalarının vakaları alıyordu. Parametrelerin seviyeleri daha yüksek olduğundan standart sapma daha yüksekti.

(Tablo 4.8) Yaş grubunda CPR ve WBC sonucu

Yaş Gruplarına Göre CRP ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	145.22	22.36
40-59 Yaş	140.32	29.53
60-69 Yaş	143.62	26.08
> 70 Yaş	148.94	25.73
ANOVA Sig.	0.837	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,1,4,2,3,2,4,3,4}	<40: ¹ , 40-59: ² 60-79: ³ , >70: ⁴

Yaş Gruplarına Göre WBC ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	13.53	5.02
40-59 Yaş	11.57	3.98
60-69 Yaş	13.51	3.79
> 70 Yaş	15.31	2.46
ANOVA Sig.	0.044*	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS^{1,2,1,3,1,4,3,4} 0.043^{2,3}, 0.006^{2,4}	<40:¹, 40-59:² 60-79:³, >70:⁴

NO. Örnek Sayısı: <40(4), 40-59(21), 60-79(62), >79(13)

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

4.10. Yaş Gruplarına Göre RBC, HGB ve PLT Sonuçları

Bu çalışmada, sonuçlar, yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında, Kırmızı kan hücrelerinin seviyelerinde anlamlı bir farklılık (0.05) olmadığını göstermiştir.

Bu çalışma sonuçları, yaş grubu (<40 yaş) ve yaş grubu (40-59 yaş) arasındaki kovid-19 hastalarının HGB düzeylerinde, yaş grupları (>70 yaş) ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar (0.05) göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, kovid-19 hastalarında yaş grubu ile karşılaştırıldığında trombosit düzeylerinin anlamlı bir farklılık göstermediğini göstermiştir (0.05). (Tablo 4.9).

RBC, HGB, ve PLT'de yüksek bir standart sapma, değerlerin geniş bir aralığa dağıldığını gösterir. Farklı yaş ve süreler için numuneler toplandı, kritik ve ağır Kovid-19 hastalarının vakaları alıyordu. Parametrelerin seviyeleri daha yüksek olduğundan standart sapma daha yüksekti.

(Tablo 4.9) Yaş grubunda RBC, HGB ve PLT sonucu

Yaş Gruplarına Göre RBC ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	4.50	0.51
40-59 Yaş	4.73	0.64
60-69 Yaş	4.68	0.70
> 70 Yaş	4.75	0.95
ANOVA Sig.	0.934	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,1,4,2,3,2,4,3,4}	<40: ¹ , 40-59: ² , 60-79: ³ , >70: ⁴
Yaş Gruplarına Göre HGB ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	13.77	0.88
40-59 Yaş	13.63	1.86
60-69 Yaş	12.50	1.89
> 70 Yaş	11.98	0.96
ANOVA Sig.	0.016*	
LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,2,3,2,4} 0.013^{1,4} , 0.021^{2,4}	<40: ¹ , 40-59: ² , 60-79: ³ , >70: ⁴
Yaş Gruplarına Göre PLT ANOVA Testi		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	158.75	38.07
40-59 Yaş	159.66	31.64
60-69 Yaş	161.33	29.14
> 70 Yaş	150.69	22.15
ANOVA Sig.	0.700	

LSD Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,1,4,2,3,2,4,3,4}	<40: ¹ , 40-59: ² 60-79: ³ , >70: ⁴
-----------------------------	---------------------------------------	---

NO. Örnek Sayısı: <40(4), 40-59(21), 60-79(62), >79(13)

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

4.11. Yaş Gruplarına Göre Gen Yükü Sonuçları

Mevcut çalışmanın sonuçları, Nrf2 gen ekspresyon oranı ile kovid-19 hastalarının yaş grupları arasında anlamlı bir fark (0.05) olmadığını göstermiştir. (Tablo 4.10).

(Tablo 4.10) Yaş grubunda Gen Yükü sonucu

Gen Yükünün Kruskal-Wallis Testi		
Yaş Gruplarına Göre		
Gruplar	Ortalama	Std. Sapma
< 40 Yaş	2.10	2.32
40-59 Yaş	2.77	2.27
60-69 Yaş	3.56	2.10
> 70 Yaş	2.27	1.21
Kruskal-Wallis	0.857	
Mann-Whitney Sig. Between Two Tailed	NS ^{1,2,1,3,1,4,2,3,2,4,3,4}	<40: ¹ , 40-59: ² 60-79: ³ , >70: ⁴

NO. Örnek Sayısı: <40(2), 40-59(8), 60-79(19), >79(9)

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

4.12. Çalışmadaki Tüm Parametreler Arasındaki Pearson Korelasyonu

Tablo (4.11), mevcut çalışmadaki parametre oranları arasındaki korelasyon seviyesini göstermektedir.

Mevcut çalışmanın sonuçları, bazı kriterler arasında, ferritin oranı ile Nrf2 gen ekspresyon oranı arasında orta derecede pozitif bir korelasyonun (0.619) olduğu, D-dimer ve trombositler arasındaki ilişkinin zayıf olduğu, istatistiksel olarak oldukça anlamlı birçok ilişki olduğunu göstermiştir. Ters ilişki (0.304), ancak bir yanda ferritin ve D-dimer ile diğer yanda HGB arasındaki ilişki, çok zayıf bir ters ilişkidir. Sonuçlar ayrıca RBS, D-dimer, LDH ve CRP seviyeleri arasında pozitif ilişkiler olduğunu, HGB ile RBC sayısı arasında ise ters ilişkiler olduğunu göstermiştir. Tablo (4.11), farklı istatistiksel anlamlılık düzeyleriyle bu ilişkilerin daha fazlasını göstermektedir. PLT ve (WBC ve gen yükü) arasındaki ilişki zayıfken, PLT ve LDH arasındaki ilişki ters orta idi. WBC ile gen yükü arasındaki ilişki pozitif olarak güçlüydü, RBS ile gen yükü arasındaki ilişki orta derecede pozitifken, CPR ile D-dimer arasındaki ilişki pozitif olarak güçlüydü.

(Tablo 4.11) Çalışmadaki Tüm Parametreler Arası Pearson Korelasyonu

Çalışmadaki Tüm Parametreler Arasındaki Pearson Korelasyonu											
Parametre		Ferritin	Dimer	LDH	CRP	RBS	WBC	RBC	HGB	PLT	Gen yükü
Ferritin	Pearson Correlation	1	0.763**	0.176	0.389**	0.157	0.349**	0.446**	-0.251-*	-0.073-	0.619**
	Sig. (2-tailed)		0.000	0.080	0.000	0.120	0.000	0.000	0.012	0.469	0.000
Dimer	Pearson Correlation		1	0.334**	0.738**	0.263**	0.399**	0.638**	-0.256-*	-0.304-**	0.648**
	Sig. (2-tailed)			0.001	0.000	0.008	0.000	0.000	0.010	0.002	0.000
LDH	Pearson Correlation			1	0.382**	0.491**	0.264**	0.211*	-0.038-	-0.619-**	0.251
	Sig. (2-tailed)				0.000	0.000	0.008	0.035	0.708	0.000	0.129
CRP	Pearson Correlation				1	0.446**	0.430**	0.671**	-0.118-	-0.454-**	0.669**
	Sig. (2-tailed)					0.000	0.000	0.000	0.243	0.000	0.000
RBS	Pearson Correlation					1	0.266**	0.309**	-0.142-	-0.357-**	0.573**
	Sig. (2-tailed)						0.007	0.002	0.159	0.000	0.000
WBC	Pearson Correlation						1	0.358**	0.130	-0.216-*	0.701**
	Sig. (2-tailed)							0.000	0.196	0.031	0.000
RBC	Pearson Correlation							1	0.131	-0.233-*	0.476**
	Sig. (2-tailed)								0.195	0.019	0.003
HGB	Pearson Correlation								1	-0.006-	-0.320-
	Sig. (2-tailed)									0.954	0.050
PLT	Pearson Correlation									1	-0.387-*
	Sig. (2-tailed)										0.016

Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.**

Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-kuyruklu) Önemlidir.*

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız, kovid-19 hastaları için ferritin düzeylerinin yükseldiğini ve kovid-19 şiddeti $p<0,001$ ile arttığını gösterdi (Tablo 4.1). Ferritin düzeylerinin hastanın cinsiyetinden (Tablo 4.5) ve yaşından (Tablo 4.7) etkilenmediğini saptadık. Viral enfeksiyonlar sırasında, kandaki ferritin seviyesi yükselir ve viral replikasyonun bir işareti olarak hizmet edebilir¹³³. Şiddetli kovid-19 hastalarında, sitokin fırtınası ve sHLH'nin neden olduğu yüksek ferritin seviyeleri de kaydedilmiştir¹³⁴. Birçok inflamatuvar sitokin, hepatositleri, Kupffer hücrelerini ve makrofajları ferritin üretmeye yönlendiren kovid-19'daki sitokin fırtınası sırasında hızla oluşturulur¹³⁵. Şaşırtıcı bir şekilde, ferritin sadece aşırı inflamasyondan kaynaklanmaz, aynı zamanda T-hücresi immünoglobulin ve müsin alanı 2'ye (TIM-2) bağlanarak ve çeşitli pro-inflamatuvar mediatörlerin gelişimini teşvik ederek buna katkıda bulunur²³. Ek olarak, bazı araştırmalar, ferritin H zincirinin, makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığını ortaya koydu. Ayrıca birçok çalışmanın sonuçları çalışmamızı desteklediği bulunmuştur^{136,137}, daha ağır koşullara sahip bireylerin ferritin düzeyleri, daha az ciddi koşullara sahip olanlardan çok daha yüksektir (%95, $p<0,001$). Meta-regresyonda yaş ve cinsiyetin fark edilebilir bir etkisi olmamıştır ($p=0,007$)¹³⁶. Şiddetli olmayan hastalardaki seviye ile karşılaştırıldığında, şiddetli hastalardaki ferritin seviyesi oldukça yüksekti (%95, $p<0,001$)¹³⁷. D-dimer testi sonuçlarında kritik ve şiddetli kovid-19 hastalarında $p<0,001$ (Tablo 4.1) D-dimer seviyesinin yükseldiğini, cinsiyetin (Tablo 4.5) ve yaşın (Tablo 4.7) etkisinin olmadığını saptadık. Akut şiddetli solunum sendromu, hemostatik sistem, koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun bir sonucu olarak işlevsiz hale gelebilir ve bu da sepsiste sıklıkla görülen hiper pıhtılaşma durumuna neden olabilir¹³⁸. Daha yüksek bir ölüm oranı ve şiddetli kovid-19, yüksek bir D-dimer ile bağlantılıdır (%77, $p<0,001$)^{84,139,140}. Yaş ve cinsiyetin yüksek D-dimer seviyeleri üzerinde fark edilebilir bir etkisi yoktu ($p>0,05$)^{84,139}. Yüksek D-dimer değerlerine sahip olan kovid-19'lu bireylerin ciddi hastalık geliştirme ve ölme olasılığının daha yüksek olduğu (%95, $p<0,001$), cinsiyetin etkisinin olmadığı keşfedildi¹⁴⁰. Kritik ve ağır vakalarda kovid-19 hastalarının LDH seviyeleri $p<0,001$ arttı (Tablo 4.1), erkeklerde kadınlara göre artış (Tablo 4.5) ve >70 yaş grubunda artış daha fazlaydı (Tablo 4.7). Vücut akut hipoksiye veya inflamasyona maruz kaldığında serum LDH seviyesi önemli ölçüde artacaktır. SARS-Cov-2 enfeksiyonunun neden olduğu kovid-19 virüsü, çoğunlukla akciğerleri olduğu kadar diğer doku ve organları

da etkileyerek¹⁴¹ organ hasarı, trombojenez, iltihaplanma ve hipoksiye neden olur. Ayrıca, Li ve arkadaşlarını çalışması¹⁴² serum LDH P değerinin hala 0,05'ten düşük olduğu sonucumuzu desteklediği bulunmuştur, bu da artan serum LDH'sinin (%95, p=0,012) kovid-19 şiddeti ve LDH'nin sağkalım etkisi için ayrı bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. (%95, p=0,0019) LDH, hastaların hayatta geçirdikleri süre üzerinde önemli bir etkiye sahipti¹⁴². Kritik ve ağır vakalarda (Tablo 4.1) ve 70 yaş üstü gruplarda (Tablo 4.7) kovid-19 hastalarının RBS seviyeleri artarken cinsiyetin etkisi bulunamadı (Tablo 4.5). Artan kovid-19 insidansı ve şiddeti diyabet ile ilişkilidir. Deneysel veriler, diyabetin hücrelere viral girişi ve enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtı etkilediği hipotezini desteklemektedir. Kovid-19 ile enfekte hastalarda kan şekeri düzeylerinin yakından izlenmesi gerekir¹⁴³. Bazı çalışmalarda^{144,145,146} olduğu gibi, ciddi ve kritik durumlarda, RBS seviyeleri yükseldi. 70 yaş üzeri kovid-19 hastalarında yüksek iken, cinsiyetin herhangi bir etkisine rastlamadık. Kritik ve ağır vakalarda kovid-19 hastalarında artan CRP seviyeleri p<0,001 (Tablo 4.2) olup cinsiyetin (Tablo 4.5) ve yaşın (Tablo 4.8) anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur. Enflamasyonla aktive olan hepatositler hızla CRP üretir. Çok sayıda prokaryotik ve ökaryotik patojene bağlanarak klasik yol¹⁴⁷ ile kompleman aktivasyonunu sağlar. İmmünolojik aktivasyon, lenfosit istilası, bağışıklık molekülü tüketimi ve bir iltihap salgınını gösterir. Ayrıca, mevcut araştırmanın bulgularına göre, çalışmaların^{148,149}, koronavirüs enfeksiyonu olan kişilerin kanlarında önemli düzeyde CRP olduğu yönündeki sonucumuzu desteklediği bulunmuştur. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,0018). CRP seviyeleri her iki cinsiyette de benzerdi (kadın 23.06 mg/L ve erkek 21.69 mg/L), kadınlarda hafif bir artış vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.371). Yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur¹⁴⁸. Başka bir çalışmada, şiddetli kovid-19'lu hastaların daha yüksek CRP düzeylerine sahip olduğu ve akut solunum sıkıntısı sendromu yaşadığı (%85, p<0,001), yaş ve cinsiyetin birbirleri üzerinde fark edilebilir bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir¹⁴⁹. Kovid-19 hastalarının kritik ve ağır vakalarında (Tablo 4.2), özellikle 40-59 yaş grubunda WBC seviyeleri yükselmiştir (Tablo 4.8), cinsiyet etkisine rastlamadık (Tablo 4.5). Bir solunum virüsü veya müteakip bakteriyel enfeksiyon tarafından oluşturulan solunum sisteminin akut inflamasyonu, şiddetli hipoksemi (artmış WBC sayıları)¹⁵⁰ ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, ciddi akciğer hasarı ve sonuç olarak devam eden hipoksemi için mekanik olarak dayandırılabilir. Hastalığın erken evresinde bu inflamatuvar yanıtın azaltılmasının oksijenasyonu artırıp artırmadığı ve belki de sağkalımı artırıp artırmadığı

bilinmemektedir.^{148,151,152} Bu çalışmaya göre, koronavirüs enfeksiyonu olanların kanlarında (44.7 109/L) sağlıklı gruba (49.4 109/L) göre daha yüksek miktarda WBC vardı. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,0018$), WBC'nin ise kadınlarda (47,9 109/L) erkeklere (35,3 109/L) göre anlamlı olarak arttığı ($p=0,048$), yaş etkisine dair hiçbir kanıt olmadığı görülmüştür^{148,151}. Araştırmamıza göre, ağır hastaların beyaz kan hücresi sayıları, daha az ciddi hastalardan daha yüksek olma eğilimindeydi (%95, $P 0,001$)¹⁵². Çalışmamızın sonuçlarında, şiddetli olgularda RBC düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık $p<0,001$ (Tablo 4.3) ve cinsiyet (Tablo 4.5) ve yaş (Tablo 4.9) etkisi bulamadık. Kovid-19 hastalarına transfüze edilen kan bileşenlerinin çoğunluğunu kırmızı kan hücreleri oluşturuyordu. Salgın yayıldıkça, kovid-19'lu bireylere daha fazla kan transfüzyonu yapıldı, bu da ne kadar hasta olduklarının bir yansıması olabilir. Şiddetli hastalığın bir dizi semptomu, transfüzyonla önemli ölçüde ilişkiliydi¹⁵³. Çalışmamızın sonuçları, $<0,001$ kontrol grubuna kıyasla ağır vakalarda daha düşük bir hemoglobin düzeyi gösterdi (Tablo 4.3). Yaş (Tablo 4.9) yaş gruplarında (<40 yaş, 40-59 yaş) >70 ile karşılaştırıldığında hemoglobin düzeyleri üzerinde bir etkiye sahipti. Cinsiyet için herhangi bir etki bulamadık (Tablo 4.5). Hiperferritinemi olarak bilinen akut faz reaksiyonu, doktorlar tarafından terapötik yanıt için bir belirteç olarak kullanılan kritik bir reaksiyondur. Hiperferritineminin inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte, son araştırmalar, dolaşımdaki yüksek ferritin düzeylerinin yalnızca akut faz yanıtının bir işareti olmadığını, aynı zamanda bir inflamatuvar sitokin fırtınasının oluşumu için çok önemli olabileceğini göstermektedir²³. Kovid-19'un ciddi örnekleri, sıklıkla yüksek ferritin seviyelerine veya muhtemelen bir sitokin fırtınasına bağlı olan makrofaj aktivasyon sendromuna benzeyen bir klinik profile sahiptir. Ferritinin H-zinciri, kovid-19 hastalarında görüldüğü gibi, makrofajları daha fazla inflamatuvar sitokin salmaya teşvik etmek için çok önemli olabilir¹⁵³. Demir metabolizmasının doğuştan gelen bağışıklık sisteminin istilacı mikroplarla savaşmasına yardımcı olma işlevi, yüksek ferritin seviyeleri için başka bir açıklama olabilir. Viral enfeksiyonlara yanıt olarak, doğuştan gelen bağışıklık sistemi, demir metabolizması üzerindeki kontrolü düzenler. Viral çoğalma^{28,86} için konakçı hücrelerin içindeki optimum demir seviyeleri ve gelişmiş hücresel metabolizma gereklidir. Enfeksiyonun akut fazı sırasında virüsün çok fazla çoğalmasını önlemek için, doğuştan gelen bağışıklık sistemi, demirin biyoyararlanımını azaltarak yanıt verecektir. Demir homeostazının ana düzenleyicisi ve karaciğer kaynaklı bir demir hormonu olan hepsidin, bu koşullar altında artabilir ve demiri

hücrelerden dışarı taşıyan taşıyıcı ferroportinin aktivitesini bloke edebilir. Bu, diyetten emilen demir miktarını azaltacak ve hücrel demir sekestrasyonu ile sonuçlanacaktır (yani, esas olarak hepatositlerde, enterositlerde ve makrofajlarda)²⁸. Demir aracılı serbest radikal hasarını önlemek için demiri depolayan ve sekestre eden sitozolik ferritin, hücre içi demir sekestrasyonundaki artışa yanıt olarak yukarı regüle edilecektir²⁸. Akut faz yanıtında görülen serum demir konsantrasyonlarındaki belirgin düşüş ve serum ferritin konsantrasyonlarındaki artış, demirin makrofajlarda ferritin içinde daha fazla tutulması ve depolanmasından kaynaklanır¹⁵⁴. Nihai sonuç, eritropoez için demir mevcudiyetini azaltacak ve bu da aneminin kötüleşmesine neden olacaktır. Bu çalışma vardığımız sonucu destekler nitelikteydi^{156,155}, Hemoglobin seviyeleri ciddi vakalarda daha düşüktü [heterojenite için yüzde 95 P-değeri 0,001]. Anemik kovid-19 hastalarının hiçbiri belirgin biyolojik hemoliz göstermedi¹⁵⁶. Çalışmamızın sonuçları kovid-19 hastalarının kritik vakalarında trombosit düzeyinde düşüş $p < 0,001$ (Tablo 4.3), trombosit düzeylerinin özellikle kadınlarda daha yüksek olduğunu (Tablo 4.5) gösterdi ve yaş gruplarında herhangi bir etki bulamadık. (Tablo 4.9). SARS-CoV-2'nin trombosit sentezi, trombositlerin otoimmün yıkımı veya artan trombosit tüketimi üzerindeki doğrudan etkisi, trombositopeninin birkaç olası nedenidir. Sekonder hemofagositik lenfositosisin neden olduğu makrofajların artan proliferasyonu ve aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerde bir artışa neden olur. Bu sitokin fırtınasının hematopoietik progenitörlere zarar verdiği ve trombosit oluşumunu azalttığı düşünülmektedir¹⁵⁷. Kovid-19 hastalarında trombosit sayısı hafif ve ciddi enfeksiyonlar arasında değişmektedir. Hafif semptomları olan hastalarda trombosit sayısı biraz daha yüksekken, şiddetli kovid-19 enfeksiyonları trombositopeni ile karakterizedir¹⁵⁸. Menstrüasyon dahil fizyolojik değişkenler nedeniyle her iki cinsiyette de kadınlarda trombosit sayısı erkeklere göre daha yüksek bulundu. Bu çalışma^{159,160} desteği, kovid-19 enfeksiyonu olan hastaların trombositopeni olduğunda kötü sonuçlara sahip olduklarına dair bulgularımız¹⁵⁹dır. Yaş ve cinsiyet iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Başka bir çalışmada¹⁶⁰, trombotik bozukluğu olan bireylerde vaka ölüm oranı daha fazladır ($p < 0,05$). Durumun ciddiyetinin de PLT ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçları ciddi durumdaki kovid-19 hastalarında Nrf2 gen ekspresyon düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterdi (Tablo 4.4) ve Nrf2 gen ekspresyon hızı ile cinsiyet (Tablo 4.6) veya yaş grupları (Tablo 4.10) arasında herhangi bir etki bulunmadı. doku iyileşmesini, transkripsiyon faktörünün (Nrf2) aktivasyonunu desteklemeye ek olarak, inflamasyonu azaltmaya ve hücrel redoks ve protein

homeostazını geri kazanmaya yardımcı oldu.Nrf2'nin ana negatif düzenleyicisi olan Kelch benzeri ECH-ilişkili protein 1'i (KEAP1) hedefleyen farmakolojik indükleyiciler, Nrf2'nin aktif hale gelmesine neden olabilir¹⁶¹.Ayrıca birçok çalışmanın^{162,163}, sonuç çalışmamızın gösterdiğini desteklediği bulundu, bu nedenle, Nrf2 aktivatörlerinin kovid-19¹⁶²'yi iyileştirmek ve hafifletmek için yararlı terapötikler olabileceğini önerdik.Nrf2 adlı temel bir protein, baskılamadan sorumludur. Anti-inflamatuar rol oynayan genlerden biri Sirtuinler Nrf2'yi deasetile ettiğinden, doğrudan bir bağlantıya sahiptirler.SIRT eksikliği, Nrf2 ekspresyonunun inhibe edildiğini ve bu nedenle hücre oksidatif strese ve iltihaplanmaya karşı korunmaz. Bu nedenle, kovid-19 semptomlarını azaltmada etkili olup olmadıklarını görmek için Nrf2 aktivatörlerinin ve/veya SIRT aktivatörlerinin test edilmesini önerdik. Bu bulgular, solunum yolu viral enfeksiyonlarına karşı artan duyarlılık ile Nrf2 ekspresyonunun azalması arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir¹⁶³. Çalışmamızın bulguları, ferritin seviyeleri ile Nrf2 gen ekspresyon seviyeleri arasında orta derecede pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koydu (Tablo 4.11). Ferritin adı verilen bir akut faz proteini, birçok inflammatuar yanıt türünden sonra sıklıkla artar¹⁶⁴. İnflamatuar süreç, doku hasarından kısa bir süre sonra meydana gelen bir dizi fizyolojik ve metabolik değişiklik ile karakterize edilir¹⁶⁵. Nükleer faktör-E2 ile ilişkili faktör 2'nin (Nrf2) bağlandığı ve transkripsiyonu başlattığı antioksidan yanıt elemanı (ARE), oksidatif stres sırasında ferritin gibi antioksidan genlerin transkripsiyonel aktivasyonunda yer alır¹⁶⁶. Bunlar, çalışmamızın sonuçlarını destekleyen çalışmalardır¹⁶⁷, aşırı miktarda kararsız demir, biyomoleküllere zarar verebilecek oksijen türevli serbest radikallerin üretimini teşvik eder. Nrf2 transkripsiyon faktörü, demir metabolizmasıyla ilgili bir dizi geni kontrol eder ve oksidatif ve elektrofilik strese tepki verebilir. Öte yandan ferritin ile HGB arasında çok zayıf bir ters ilişki vardı (-0.251). Bunlar, çalışmamızın sonuçlarını destekleyen çalışmalardır^{168,169}, çünkü ferritin seviyeleri yüksek olduğunda demir salınır ve düşük hemoglobin konsantrasyonları ortaya çıkar. D-dimer ve trombosit düzeyleri arasındaki ilişkinin sonuçları ise tersine zayıftı. Artan fibrinolizin ikincil olduğu (trombin üretimi nedeniyle), aslında yayılmış intravasküler pıhtılaşmanın bir işareti olduğu ve plazma D-dimerlerinin yükselmesinin bir koagülopatinin (DİK) varlığına işaret ettiği varsayılmıştır¹⁷⁰. Bir kan pıhtısı oluştuğunda, artan veya azalan üretimin bir sonucu olarak trombosit seviyeleri düşer. Bu çalışmalar çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir^{89,171}, kovid-19'da trombotik problemler ve koagülopati yaygındır. Yükselmiş D-dimer seviyeleri, ancak ilk başta sadece hafif anormal protrombin zamanı

ve trombosit sayıları gösteriliyor. Bununla birlikte, D-dimer ve hemoglobin arasındaki bağlantı nispeten zayıftır (-0.256) ve D-dimer seviyeleri yüksek olduğunda ve bir kan pıhtısı oluştuğunda, hemoglobin seviyeleri düşüktür. Bu araştırma, SARS-CoV-2'nin inflamatuvar belirteçlerde artışa neden olduğu ve bunun da kırmızı kan hücrelerinin yok edilmesi ve eritrojenezin azalması nedeniyle anemiye yol açtığı yönündeki bulgularımızı doğrulamaktadır¹⁷². Sonuçlarımız, lökosit seviyeleri (WBC) ve Nrf2 gen ekspresyonunun değeri arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğunu gösterdi, ayrıca birçok çalışmanın sonuç çalışmamızı desteklediği bulundu, strateji, redoks ve protein homeostazını geri yükleyerek sağlam sitoproteksiyon sağlıyor, inflamasyonun çözülmesini teşvik ediyor ve onarımı kolaylaştırma^{161,173}.

Önceki sonuçlara dayanarak, bu çalışma aşağıdaki sonuca varmaktadır:

1. Kovid-19 hastalarının şiddet seviyeleri, örneğin kronik hastalık gibi hastanın yaşı ve tıbbi geçmişinden etkilendi.
2. Kronik hastalığı olan yaşlılarda hastalığın şiddeti artmaktadır.
3. Bazıları cinsiyet ve yaştan etkilenen Covid-19 hastalarının biyokimyasal parametrelerinde bir değişiklik tespit ettik.
4. Kritik durumlarda, ferritin ve d-dimer seviyeleri önemli ölçüde daha yüksekti.
5. Kovid-19 hastalarının CRP ve WBC bağışıklık parametrelerinde, bazıları ağır vakalarda daha yüksek, bazıları ise cinsiyet ve yaştan etkilenen bir değişiklik tespit ettik.
6. Ağır vakalarda kovid-19 hastalarında Nrf2 gen ekspresyonu seviyeleri yüksekti.
7. Ağır kovid-19 hastalarında Nrf2 seviyeleri, hasarlı hücrelerin onarımı üzerinde çalışmak için artırıldı.
8. Cinsiyetin veya yaşın Nrf2 seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi bulunamadı.

KAYNAKLAR

1. Yuki, K., Fujiogi, M. ve Koutsogiannaki, S. (2020). Kovid-19 patofizyolojisi: Bir gözden geçirme. *Klinik immünoloji*, 215, 108427.
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Cao, B. (2020). Çin'in Wuhan kentinde 2019 yeni koronavirüsü bulaşmış hastaların klinik özellikleri. *Lanset*, 395(10223), 497-506.
3. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., & Feng, Z. (2020). Çin'in Wuhan kentinde yeni koronavirüs bulaşmış pnömoninin erken bulaşma dinamikleri. *New England tıp dergisi*.
4. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., & Cao, B. (2020). Çin'in Vuhan kentinde yatan yetişkin Kovid-19 hastalarının mortalitesi için klinik seyir ve risk faktörleri: retrospektif bir kohort çalışması. *Lanset*, 395(10229), 1054-1062.
5. Saha, S., Buttari, B., Panieri, E., Profumo, E., & Saso, L. (2020). Nrf2 sinyal yoluna ve inflamasyondaki rolüne genel bir bakış. *Moleküller*, 25(22), 5474.
6. Wang, D., Li, R., Wang, J., Jiang, Q., Gao, C., Yang, J., & Hu, Q. (2020). Çin'in Wuhan kentindeki 143 Kovid-19 vakasının hastalık şiddeti ile klinik ve biyokimyasal özellikleri arasındaki korelasyon analizi: tanımlayıcı bir çalışma. *BMC bulaşıcı hastalıklar*, 20(1), 1-9
7. Danese, E. ve Montagnana, M. (2016). Akut koroner sendromun tanısız biyobelirteçlerine tarihsel bir yaklaşım. *Translasyonel tıp Annals*, 4(10).
8. Zhongming, Z., Linong, L., Xiaona, Y., Wangqiang, Z., & Wei, L. (2021). Kovid-19: Bilim adamları enfeksiyonla savaşan insan genlerini tanımlıyor. *Günlük Bilim*.
9. Wunder, C. ve Potter, R.F. (2003). Heme oksijenaz sistemi: karaciğer iltihabındaki rolü. *Güncel İlaç Hedefleri-Kardiyovasküler ve Hematolojik Bozukluklar*, 3(3), 199-208.
10. Braun, S., Hanselmann, C., Gassmann, M.G., auf dem Keller, U., Born-Berclaz, C., Chan, K., & Werner, S. (2002). Nrf2 transkripsiyon faktörü, iyileşen cilt yarasında gen ekspresyonunu ve iltihabı düzenleyen keratinosit büyüme faktörü etkisinin yeni bir hedefi. *Moleküler ve hücre biyoloji*, 22(15), 5492-5505.

11. Riou, J. ve Althaus, C. L. (2020). Wuhan 2019 yeni koronavirüsünün (2019-nCoV) erken insandan insana bulaşma modeli, Aralık 2019 - Ocak 2020. *Eurosurveillance*, 25(4).
12. Parry, J. (2020). Çin koronavirüsü: British Medical Journal Publishing Group, resmi insandan insana bulaşmayı kabul ettikçe vakalar artıyor.
13. Phan, L.T., Nguyen, T.V., Luong, Q.C., Nguyen, T.V., Nguyen, H.T., Le, H.Q., ... & Pham, Q.D. (2020). Vietnam'da yeni bir koronavirüsün ithalatı ve insandan insana bulaşması. *New England Tıp Dergisi*, 382(9), 872-874.
14. Wang, Q., Jiang, H., Xie, Y., Zhang, T., Liu, S., Wu, S., & Yu, H. (2020). Çin'de hastaneye yatırıldıktan sonra kuş gribi A (H7N9) virüsleri ile insan enfeksiyonlarının uzun vadeli klinik prognozu. *EClintikTıp*, 20.
15. Balachandar, V., Mahalaxmi, I., Subramaniam, M., Kaavya, J., Kumar, N.S., Laldinmawii, G., & Cho, S.G. (2020). Kovid-19 iyileşen hastalarda takip çalışmaları-zorunlu mu? *Toplam Çevre Bilimi*, 729.
16. Chan, J.F.W., Yuan, S., Kok, K.H., To, K.K.W., Chu, H., Yang, J., ... & Yuen, K.Y. (2020). İnsandan insana bulaşmayı gösteren 2019 yeni koronavirüsü ile ilişkili ailesel bir pnömoni kümesi: bir aile kümesi çalışması. *Lanset*, 395(10223), 514-523.
17. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., ... & McLellan, J.S. (2020). Prefüzyon konformasyonunda 2019-nCoV artışının Cryo-EM yapısı. *Bilim*, 367(6483), 1260-1263.
18. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y.Y., Qu, J., & Wong, G.W. (2020). Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu. *New England Tıp Dergisi*, 382(17), 1663-1665.
19. Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q., & Chen, D. (2020). Çin, Zhejiang'da 2019 koronavirüs hastalığı (Kovid-19) olan 36 çocuğun klinik ve epidemiyolojik özellikleri: gözlemsel bir kohort çalışması. *Lancet bulaşıcı hastalıklar*, 20(6), 689-696.
20. Kumar, R., Singh, V., Mohanty, A., Bahurupi, Y., & Gupta, P.K. (2021). Hindistan'daki Corona sağlık savaşçıları: Kovid-19 salgını sırasında bilgi, tutum ve uygulamalar. *Eğitim ve Sağlığı Geliştirme Dergisi*, 10.

21. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Peng, Z. (2020). Çin'in Wuhan kentinde 2019 yeni koronavirüs bulaşmış pnömonisi ile hastaneye kaldırılan 138 hastanın klinik özellikleri. *JAMA*, 323(11), 1061-1069
22. Thompson, S., Bohn, M.K., Mancini, N., Loh, T.P., Wang, C.B., Grimmler, M., & Horvath, A.R. (2020). Kovid-19 hastalarının biyokimyasal/hematolojik izlenmesine ilişkin IFCC geçici kılavuzları. *Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı (CCLM)*, 58(12), 2009-2016.
23. Kernan, K.F. ve Carcillo, J.A. (2017). Hiperferritinemi ve inflamasyon. *Uluslararası immünoloji*, 29(9), 401-409.
24. Plays, M., Müller, S., & Rodriguez, R. (2021). Ferritin kimyası ve biyolojisi. *Metallomics*, 13(5), mfab021.
25. Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Demir ve insan sağlığı için önemi üzerine bir inceleme. *Tıp bilimlerinde araştırma dergisi: İsfahan Tıp Bilimleri Üniversitesi'nin resmi dergisi*, 19(2), 164.
26. Edeas, M., Saleh, J. ve Peyssonnaud, C. (2020). Demir: Kovid-19 patogeneğinde masum seyirci mi yoksa kısır suçlu mu? *Uluslararası Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*, 97, 303-305.
27. Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F., & Priori, R. (2020). Kovid-19 kötüye gitti: Hiperferritinemik sendrom spektrumunda yeni bir karakter mi? *Otoimmünite incelemeleri*, 19(7).
28. Drakesmith, H. ve Prentice, A. (2008). Viral enfeksiyon ve demir metabolizması. *Doğa İncelemeleri Mikrobiyoloji*, 6(7), 541-552.
29. Vargas-Vargas, M. ve Cortés-Rojo, C. (2020). Ferritin seviyeleri ve Kovid-19. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 44, e72.
30. Zhou, B., She, J., Wang, Y., & Ma, X. (2020). 2019 yeni koronavirüs hastalığı olan ağır hastalarda ferritin, prokalsitonin ve C-reaktif proteinin faydası.
31. Furie, B. ve Furie, B.C. (2005). Canlılarda trombüs oluşumu. *Klinik araştırma dergisi*, 115(12), 3355-3362.

32. Key, N.S., Makris, M., & Lillicrap, D. (Ed.). (2017). *Pratik hemostaz ve tromboz*. John Wiley ve Oğulları.
33. Michelson, AD (2008). P2Y12 antagonizmi: vaatler ve zorluklar. *Arterioskleroz, tromboz ve vasküler biyoloji*, 28(3), s33-s38.
34. Asakura, H. ve Ogawa, H. (2021). Kovid-19 ile ilişkili koagülopati ve yaygın damar içi pıhtılaşma. *Uluslararası hematoloji dergisi*, 113(1), 45-57.
35. Khan, F., Tritschler, T., Kahn, S.R. ve Rodger, M.A. (2021). Venöz tromboembolizm. *Lanset*, 398(10294), 64-77.
36. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Anormal pıhtılaşma parametreleri, yeni koronavirüs pnömonisi olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. *Tromboz ve hemostaz dergisi*, 18(4), 844-847.
37. Asakura, H. (2014). Yaygın damar içi pıhtılaşma türlerinin sınıflandırılması: klinik ve hayvan modelleri. *Yoğun bakım dergisi*, 2(1), 1-7.
38. Hunt, B.J. ve Levi, M. (2020). Kovid-19 enfeksiyonunda yüksek plazma D-dimer seviyelerinin kaynağı. *İngiliz Hematoloji Dergisi*.
39. Komolafe, O., Pereira, S.P., Davidson, B.R. ve Gurusamy, K.S. (2017). Pankreatik nekroz tanısı için serum C-reaktif protein, prokalsitonin ve laktat dehidrojenaz. *Cochrane Sistemik İncelemeler Veritabanı*, (4).
40. Kishaba, T., Tamaki, H., Shimaoka, Y., Fukuyama, H., & Yamashiro, S. (2014). İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda akut alevlenmenin evrenmesi. *Akciğer*, 192(1), 141-149.
41. Yan, L., Zhang, H.T., Goncalves, J., Xiao, Y., Wang, M., Guo, Y., & Yuan, Y. (2020). Kovid-19 hastaları için yorumlanabilir bir mortalite tahmin modeli. *Doğa makine zekası*, 2(5), 283-288.
42. Ding, Y., He, L.I., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., & Jiang, S. (2004). SARS hastalarında şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ile ilişkili koronavirüsün (SARS-CoV) organ dağılımı: patogenezi ve virüs bulaşma yolları için çıkarımlar. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of the Great Britain and Ireland*, 203(2), 622-630.

43. Yang, J.K., Lin, S.S., Ji, X.J. ve Guo, L.M. (2010). SARS koronavirüsünün reseptörüne bağlanması adacıklara zarar verir ve akut diyabete neden olur. *Açta diyabetolojik*, 47(3), 193-199.
44. Fadini, G.P., Morieri, M.L., Longato, E. ve Avogaro, D.A. (2020). SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde diyabetin yaygınlığı ve etkisi. *Endokrinolojik araştırma dergisi*, 43(6), 867-869.
45. Zhu, L., She, Z.G., Cheng, X., Qin, J.J., Zhang, X.J., Cai, J., ... & Li, H. (2020). Kovid-19 ve önceden var olan tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri kontrolü ve sonuçları arasındaki ilişki. *Hücre metabolizması*, 31(6), 1068-1077.
46. Bode, B., Garrett, V., Messler, J., McFarland, R., Crowe, J., Booth, R., & Klonoff, D.C. (2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılan Kovid-19 hastalarının glisemik özellikleri ve klinik sonuçları. *Diyabet bilimi ve teknolojisi dergisi*, 14(4), 813-821.
47. Schoen, K., Horvat, N., Guerreiro, N.F., de Castro, I., & de Giassi, K.S. (2019). H1N1 tanılı hastalarda klinik ve radyografik bulguların spektrumu ve klinik şiddet ile korelasyonu. *BMC bulaşıcı hastalıklar*, 19(1), 1-8.
48. Evans, T. W. (2001). Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1417-1418.
49. Sayers, E. W., Agarwala, R., Bolton, E. E., Brister, J. R., Canese, K., Clark, K., ... & Ostell, J. (2019). Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic acids research*, 47(Database issue), D23.
50. Thompson, D., Pepys, M.B., & Wood, S.P. (1999). İnsan C-reaktif proteininin fizyolojik yapısı ve fosfokolin ile kompleksi. *Yapı*, 7(2), 169-177.
51. Bilgir, O., Bilgir, F., Çalan, M., Çalan, O.G., & Yüksel, A. (2015). Subklinik hipotiroidizmde levotiroksin öncesi ve sonrası yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ve fetuin-a düzeylerinin karşılaştırılması. *Klinikler*, 70, 97-101.
52. Warusevitane, A., Karunatilake, D., Sim, J., Smith, C., & Roffe, C. (2016). Şiddetli inmede pnömoninin erken teşhisi: klinik özellikler ve C-reaktif proteinin tanısal rolü. *PloS bir*, 11(3).

53. Chalmers, S., Khawaja, A., Wieruszewski, P.M., Gajic, O., & Odeyemi, Y. (2019). Kritik hastalarda akut pulmoner inflamasyonun tanı ve tedavisi: inflamatuvar biyobelirteçlerin rolü. *Dünya kritik bakım tıbbı dergisi*, 8(5), 59.
54. Wang, L. (2020). Kovid-19'un erken evresinde C-reaktif protein seviyeleri. *Medecine et maldies infectieuses*, 50(4), 332-334.
55. Medzhitov, R. (2010). Enflamasyon 2010: eski bir alevin yeni maceraları. *Hücre*, 140(6), 771-776.
56. Ferrero-Miliani, L., Nielsen, O.H., Andersen, P.S., & Girardin, S. (2007). Kronik inflamasyon: interlökin-1 β oluşumunda NOD2 ve NALP3'ün önemi. *Klinik ve Deneysel İmmünoloji*, 147(2), 227-235.
57. Nathan, C. ve Ding, A. (2010). Çözülmeyen iltihap. *Hücre*, 140(6), 871-882.
58. Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2016). Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6), 901-910.
59. Takeuchi, O. ve Akira, S. (2010). Örüntü tanıma reseptörleri ve iltihaplanma. *Hücre*, 140(6), 805-820.
60. Maton, A. (1997). İnsan biyolojisi ve sağlığı. Prentice Salonu.
61. Jabbour, H.N., Sales, K.J., Catalano, R.D., & Norman, J.E. (2009). Kadın üreme sağlığı ve hastalığında inflamatuvar yollar. *Yeniden üretim*, 138(6), 903.
62. Turner, M.D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D.J. (2014). Sitokinler ve kemokinler: Hücre sinyalizasyonu ve inflamatuvar hastalığın kavşağında. *Biochimica et Biophysica Açta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563-2582.
63. Czaja, A.J. (2014). Kronik karaciğer hastalığında karaciğer iltihabı ve ilerleyici karaciğer fibrozu. *Dünya gastroenteroloji dergisi: WJG*, 20(10), 2515.
64. Liu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ning, Q., Zhang, Y., Gong, C., & Wang, Q. (2016). Deksmetomidin, kolinerjik anti-inflamatuvar yolu aktive ederek septik farelerin akciğer dokularındaki inflamatuvar reaksiyonu hafifletir. *Uluslararası İmmünofarmakoloji*, 35, 210-216.

65. Han, H., Xu, Z., Cheng, X., Zhong, Y., Yuan, L., Wang, F., & Xia, Y. (2020). Asemptomatik Kovid-19 hastalarının klinik özelliklerinin tanımlayıcı, geriye dönük çalışması. *MSphere*, 5(5) -20.
66. Zhu, B., Feng, X., Jiang, C., Mi, S., Yang, L., Zhao, Z., & Zhang, L. (2021). Kovid-19 hastalarında başvuru sırasındaki beyaz kan hücresi sayısı ile mortalite arasındaki korelasyon: geriye dönük bir çalışma. *BMC Bulaşıcı Hastalıklar*, 21(1), 1-5.
67. Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y., Lu, G., Liu, F., Yi, Z., & Lu, H. (2020). Kovid-19'un klinik sonucuyla ilgili viral ve konakçı faktörler. *Doğa*, 583(7816), 437-440.
68. Yang, L., Jin, J., Luo, W., Gan, Y., Chen, B., & Li, W. (2020). Kovid-19 hastalarının mortalitesini tahmin etmek için risk faktörleri: Sistemik bir inceleme ve meta-analiz. *PLoS Bir*, 15(11).
69. Bateman, R.M., Sharpe, M.D., Singer, M. ve Ellis, C.G. (2017). Sepsisin eritrosit üzerindeki etkisi. *Uluslararası moleküler bilimler dergisi*, 18(9), 1932.
70. Wang, K., Chen, W., Zhou, Y.S., Lian, J.Q., Zhang, Z., Du, P., ... & Chen, Z.N. (2020). SARS-CoV-2, yeni bir yolla konakçı hücreleri istila ediyor: CD147-spike protein. *biorxiv*.
71. Cosic, I., Cosic, D. ve Loncarevic, I. (2020). SARS-CoV-2 virüsü için alternatif reseptör olarak eritrosit Band3 proteininin RRM tahmini. *Uygulamalı Bilimler*, 10(11), 4053.
72. Lam, L.M., Reilly, J.P., Rux, A.H., Murphy, S.J., Kuri-Cervantes, L., Weisman, A.R., & Mangalmurti, N.S. (2021). Eritrositler, kovid-19 hastalarında kompleman aktivasyonunu tanımlar. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 321(2), L485-L489.
73. Grobler, C., Maphumulo, S.C., Grobbelaar, L.M., Bredenkamp, J.C., Laubscher, G.J., Lourens, P.J., ... & Pretorius, E. (2020). Covid-19: Fibrin (ojen), d-dimer, von willebrand faktörü, p-selektin hız treni ve endotel hücreleri, trombositler ve eritrositlerle etkileşimleri. *Uluslararası moleküler bilimler dergisi*, 21(14), 5168.
74. Alwan, N.A. (2020). Sadece pozitif testler ve ölümleri değil, kovid-19 hastalığını da takip edin. *Doğa*, 584(7820), 170-171.

75. Cavezzi, A., Troiani, E. ve Corrao, S. (2020). Kovid-19: inflamasyonun ötesinde hemoglobin, demir ve hipoksi. Bir anlatı incelemesi. *Klinikler ve Uygulama*, 10(2), 1271.
76. Lippi, G. ve Mattiuzzi, C. (2020). Ağır koronavirüs hastalığı olan hastalarda hemoglobin değeri düşebilir 2019. *Hematoloji, transfüzyon ve hücre tedavisi*, 42, 116-117.
77. Majeed, A. ve Shajar, M.A. (2020). Hemoglobin, kovid-19 patogenezinde eksik halka mı? *Anestezi, Ağrı ve Yoğun Bakım*, 24(1), 9-12.
78. Abrahams, L. (2020). Kovid-19: edinilmiş akut porfiri hipotezi.
79. Levy, T.J., Richardson, S., Coppa, K., Barnaby, D.P., McGinn, T., Becker, L.B., & Maimonides kovid-19 Araştırma Konsorsiyumu. (2020). Hastaneye yatırılan kovid-19 hastalarının kabul bilgilerinden sağkalımının tahmin edilmesi.
80. Foy, B.H., Carlson, J.C., Reinertsen, E., Valls, R.P., Lopez, R.P., Palanques-Tost, E., ... & Higgins, J.M. (2020). Yüksek RDW, kovid-19'da artan mortalite riski ile ilişkilidir. medRxiv.
81. Ibrahim, I.M., Abdelmalek, D.H., Elshahat, M.E., & Elfiky, A.A. (2020). Kovid-19 başak-konakçı hücre reseptörü GRP78 bağlanma yeri tahmini. *Enfeksiyon Dergisi*, 80(5), 554-562.
82. Lithanatudom, P., Leecharoenkiat, A., Wannatung, T., Svasti, S., Fucharoen, S., & Smith, D.R. (2010). β -talasemi/Hb E hastalığında etkisiz eritropoez mekanizması. *hematoloji*, 95(5), 716.
83. Bartsch, P.E.T.E.R., Waber, U., Haeberli, A.N.D.R.E., Maggiorini, M.A.R.C.O., Kriemler, S.U.S.I., Oelz, O.S.W.A.L.D., & Straub, W.P. (1987). Yüksek irtifa pulmoner ödemde gelişmiş fibrin oluşumu. *Uygulamalı fizyoloji dergisi*, 63(2), 752-757.
84. Ramakrishnan, L., Pedersen, S.L., Toe, Q.K., West, L.E., Mumby, S., Casbolt, H., ... & Quinlan, G.J. (2018). Hepsidin/Ferroportin ekseni, pulmoner arter düz kas hücrelerinin proliferasyonunu modüle eder. *Bilimsel raporlar*, 8(1), 1-11.
85. Schmidt, S.M. (2020). Viral enfeksiyonlarda demirin rolü. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 25(5), 893-911.

86. Wessling-Resnick, M. (2018). Demir Kapıyı Geçmek: Transferrin reseptörlerinin viral girişe neden ve nasıl aracılık ettiği. *Beslenme*, 38, 431.
87. Szarpak, L., Ruetzler, K., Safiejko, K., Hampel, M., Pruc, M., Kanczuga-Koda, L., & Jaguszewski, M.J. (2021). Kovid-19 şiddet belirteci olarak laktat dehidrojenaz seviyesi. *J Emerg Med*, 45, 638-639.
88. Kim, J.K., Jeon, J.S., Kim, J.W. ve Kim, G.Y. (2016). Cheonan, Kore'den hastalarda anormal trombosit sayısı ile solunum yolu viral enfeksiyonu arasındaki korelasyon. *Klinik laboratuvar analizi dergisi*, 30(3), 185-189.
89. Iba, T., Levy, J.H., Connors, J.M., Warkentin, T.E., Thachil, J., & Levi, M. (2020). Kovid-19 koagülopatisinin benzersiz özellikleri. *Yoğun Bakım*, 24(1), 1-8.
90. Zhu, Y., Zhang, J., Li, Y., Liu, F., Zhou, Q., & Peng, Z. (2021). Yoğun bakım ünitelerinde yatan kovid-19 hastalarının trombositopeni ile 180 günlük prognozu arasındaki ilişki: İki merkezli gözlemsel bir çalışma. *PloS bir*, 16(3).
91. Zhang, A., Leng, Y., Zhang, Y., Wu, K., Ji, Y., Lei, S., & Xia, Z. (2020). Kovid-19'un hastalık şiddeti ve kötü prognozu ile ilişkili pıhtılaşma parametrelerinin meta analizi. *Uluslararası Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*, 100, 441-448.
92. Zhao, X., Wang, K., Zuo, P., Liu, Y., Zhang, M., Xie, S., & Liu, C. (2020). Kan trombosit sayısındaki erken düşüş, kovid-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir; bu, öngörücü, önleyici ve kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşım için endikasyonlardır. *EPMA Dergisi*, 11(2), 139-145.
93. Hottz, E.D., Azevedo-Quintanilha, I.G., Palhinha, L., Teixeira, L., Barreto, E.A., Pão, C.R., ... & Bozza, P.T. (2020). Trombosit aktivasyonu ve trombosit-monosit agrega oluşumu, şiddetli kovid-19 hastalarında doku faktörü ekspresyonunu tetikler. *Kan*, 136(11), 1330-1341.
94. Le Joncour, A., Biard, L., Vautier, M., Bugaut, H., Mekinian, A., Maalouf, G., & Saadoun, D. (2020). Kovid-19 hastalarında nötrofil-trombosit ve monosit-trombosit kümeleri. *Tromboz ve hemostaz*, 120(12), 1733-1735.
95. Moi, P., Chan, K., Asunis, I., Cao, A., & Kan, Y.W. (1994). Beta-globin lokus kontrol bölgesinin tandem NF-E2/AP1 tekrarına bağlanan NF-E2 benzeri bir bazik

l6sin fermuar transkripsiyonel aktivat6ru olan NF-E2 ile ilişkili fakt6r 2'nin (Nrf2) izolasyonu. Ulusal Bilimler Akademisi Bildiriler Kitabı, 91(21), 9926-9930.

96. Andrews, N.C., Erdjument-Bromage, H., Davidson, M.B., Tempst, P., & Orkin, S.H. (1993). Eritroid transkripsiyon fakt6ru NF-E2, hematopoietik spesifik bir bazik-l6sin fermuar proteinidir. *Doğa*, 362(6422), 722-728.

97. Hayes, J.D., & Dinkova-Kostova, A.T. (2014). Nrf2 d6zenleyici aę, redoks ve aracı metabolizma arasında bir aray6z sağlar. *Biyokimyasal bilimlerde eğilimler*, 39(4), 199-218.

98. Motohashi, H., Katsuoka, F., Engel, J.D., & Yamamoto, M. (2004). K6çük Maf proteinleri, Keap1-Nrf2 d6zenleyici yolunda keratinosit farklılaşması için transkripsiyonel kofakt6rler olarak hizmet eder. Ulusal Bilimler Akademisi Bildiriler Kitabı, 101(17), 6379-6384.

99. Fuse, Y. ve Kobayashi, M. (2017). Keap1-Nrf2 sisteminin korunması: stresli uzay ve zamanda evrimsel bir yolculuk. *Molek6ller*, 22(3), 436.

100. Itoh, K., Wakabayashi, N., Katoh, Y., Ishii, T., Igarashi, K., Engel, J.D., & Yamamoto, M. (1999). Keap1, amino-terminal Neh2 alanına bağlanma yoluyla Nrf2 tarafından antioksidan duyarlı elementlerin n6kleer aktivasyonunu bastırır. *Genler ve gelişim*, 13(1), 76-86.

101. Katoh, Y., Itoh, K., Yoshida, E., Miyagishi, M., Fukamizu, A., & Yamamoto, M. (2001). Nrf2'nin iki alanı, bir CREB bağlayıcı protein olan CBP'yi işbirliği içinde bağlar ve sinerjistik olarak transkripsiyonu aktive eder. *Genlerden H6crelere*, 6(10), 857-868.

102. Rada, P., Rojo, A. I., Chowdhry, S., McMahon, M., Hayes, J. D., & Cuadrado, A. (2011). SCF/ β -TrCP promotes glycogen synthase kinase 3-dependent degradation of the Nrf2 transcription factor in a Keap1-independent manner. *Molecular and cellular biology*, 31(6), 1121-1133.

103. Wang, H., Liu, K., Geng, M., Gao, P., Wu, X., Hai, Y., & Tang, X. (2013). RXRa, NRF2'nin Neh7 alanı ile doğrudan etkileşim yoluyla NRF2-ARE sinyal yolunu inhibe eder. *Kanser araştırması*, 73(10), 3097-3108.

104. Soares, M.P. ve Ribeiro, A.M. (2015). Nrf2, renk kontrolünün kontrolünün ve isteklerine karşı hastalık kontrolünün ana çocukları olarak Biyokimyasal Toplum İşlemleri, 43(4), 663-668.
105. Ferrero-Miliani, L., Nielsen, O.H., Andersen, P.S., & Girardin, S. (2007). Kronik inflamasyon: interlökin-1 β oluşumunda NOD2 ve NALP3'ün önemi. Klinik ve Deneysel İmmünoloji, 147(2), 227-235.
106. Ahmed, S.M.U., Luo, L., Namani, A., Wang, X.J., & Tang, X. (2017). Nrf2 sinyal yolu: Enflamasyonda önemli roller. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Hastalığın Moleküler Temeli, 1863(2), 585-597.
107. Kocanova, S., Buytaert, E., Matroule, J.Y., Piette, J., Golab, J., De Witte, P., & Agostinis, P. (2007). Heme-oksijenaz 1'in uyarılması, p38MAPK ve PI3K yollarını gerektirir ve hiperisin aracılı fotodinamik tedaviyi takiben apoptotik hücre ölümünü baskılar. Apoptoz, 12(4), 731-741.
108. Tamura, A., An, R., Hagiya, Y., Hoshijima, K., Yoshida, T., Mikuriya, K., & Ishikawa, T. (2008). İnsan ABC taşıyıcısı ABCG2'nin inhibisyonu ile uyarılan ilaca bağlı fototoksisite: in vitro yüksek hızlı tarama sistemlerinin geliştirilmesi. İlaç Metabolizması ve Toksikolojisi Üzerine Uzman Görüşü, 4(3), 255-272.
109. Hagiya, Y., Adachi, T., Ogura, S.I., An, R., Tamura, A., Nakagawa, H., & Ishikawa, T. (2008). Porfirinlerin fotoaktivasyonu ile HepG2 hücrelerinde insan ABC taşıyıcı ABCG2 ve heme oksijenaz-1'in Nrf2'ye bağlı indüksiyonu: fotodinamik tedaviye kanser hücresi tepkisi için biyokimyasal etkiler. Deneysel terapötikler ve onkoloji dergisi, 7(2).
110. Ishikawa, T., Kajimoto, Y., Sun, W., Nakagawa, H., Inoue, Y., Ikegami, Y., & Kuroiwa, T. (2013). Nrf2'nin kanser fotodinamik tedavisindeki rolü: insan ABC taşıyıcısı ABCG2'nin düzenlenmesi. Eczacılık Bilimleri Dergisi, 102(9), 3058-3069.
111. Motohashi, H. ve Yamamoto, M. (2004). Nrf2-Keap1, fizyolojik olarak önemli bir stres tepki mekanizmasını tanımlar. Moleküler tıpta eğilimler, 10(11), 549-557.
112. Toyoda, Y., Hagiya, Y., Adachi, T., Hoshijima, K., Kuo, M.T., & Ishikawa, T. (2008). İnsan ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcılarının MRP sınıfı: tarihsel arka plan ve yeni araştırma yönleri. Xenobiyotika, 38(7-8), 833-862.

113. Cullinan, S.B. ve Diehl, J.A. (2004). Nrf2'nin PERK'ye bağlı aktivasyonu, endoplazmik retikulum stresini takiben redoks homeostazına ve hücre hayatta kalmasına katkıda bulunur *Biyolojik Kimya Dergisi*, 279(19), 20108-20117.
114. Kang, K.A., Lee, K.H., Park, J.W., Lee, N.H., Na, H.K., Surh, Y.J., ... & Hyun, J.W. (2007). Triphlorethol-A, ERK ve NF-E2 ile ilgili faktör 2 transkripsiyon faktörünün aktivasyonu yoluyla hem oksijenaz-1'i indükler. *FEBS mektupları*, 581(10), 2000-2008.
115. Hintze, K.J., Katoh, Y., Igarashi, K., & Theil, E.C. (2007). Ferritin ve tioredoksin redüktaz1'in Bach1 baskısı, hücrelerde ve in vitro heme duyarlıdır ve ekspresyonu hem oksijenaz1, β -globin ve NADP (H) kinon (oksido) redüktaz1 ile koordine eder. *Biyolojik Kimya Dergisi*, 282(47), 34365-34371.
116. Shan, Y., Lambrecht, R.W., Donohue, S.E., Bonkovsky, H.L., Shan, Y., Lambrecht, R.W., ... & Bonkovsky, H.L. (2006). Kobalt protoporfirin tarafından hem oksijenaz-1 geninin yukarı regülasyonunda Bach1 ve Nrf2'nin rolü. *FASEB Dergisi*, 20(14), 2651-2653.
117. Ogawa, K., Sun, J., Taketani, S., Nakajima, O., Nishitani, C., Sassa, S., & Igarashi, K. (2001). Heme, transkripsiyon baskılayıcı Bach1'e doğrudan bağlanma yoluyla Maf tanıma öğesinin kaldırılmasına aracılık eder. *EMBO dergisi*, 20(11), 2835-2843.
118. Suzuki, H., Tashiro, S., Hira, S., Sun, J., Yamazaki, C., Zenke, Y., & Igarashi, K. (2014). Heme, Bach1'in Crml1'e bağlı nükleer ihracatını tetikleyerek gen ekspresyonunu düzenler. *EMBO Dergisi*, 33(15), 1727-1727.
119. Soehnlein, O. ve Lindbom, L. (2010). Enflamasyonun başlaması ve çözülmesi sırasında fagosit ortaklığı. *Doğa İncelemeleri İmmünoloji*, 10(6), 427-439.
120. Yang, D., Han, Z. ve Oppenheim, J.J. (2017). Alarminler ve bağışıklık. *İmmünolojik incelemeler*, 280(1), 41-56.
121. Ashley, N.T., Weil, Z.M. ve Nelson, R.J. (2012). Enflamasyon: mekanizmalar, maliyetler ve doğa varyasyon. *Ekoloji, Evrim ve Sistemiklerin Yıllık İncelemesi*, 43(385), 2012.

122. Kaulmann, A. ve Bohn, T. (2014). Karotenoidler, iltihaplanma ve oksidatif stres - hücrel sinyal yollarının etkileri ve kronik hastalık önleme ile ilişkisi. Beslenme araştırması, 34(11), 907-929

123. Sierra-Filardi, E., Vega, M.A., Sánchez-Mateos, P., Corbí, A.L., & Puig-Kröger, A. (2010). M-CSF-polarize M2 makrofajlarında Heme Oksijenaz-1 ifadesi, LPS ile indüklenen IL-10 salınımına katkıda bulunur. İmmünobiyoloji, 215(9-10), 788-795.

124. Choi, K.M., Kashyap, P.C., Dutta, N., Stoltz, G.J., Ordog, T., Donohue, T.S., & Farrugia, G. (2010). Hem oksijenaz-1 eksprese eden CD206-pozitif M2 makrofajları, farelerde diyabetik gastropareziye karşı koruma sağlar. Gastroenteroloji, 138(7), 2399-2409.

125. Nakamichi, I., Habtezion, A., Zhong, B., Contag, C.H., Butcher, E.C., & Omary, M.B. (2005). Hemin ile aktive olan makrofajlar pankreasa ev sahipliği yapar ve hem oksijenaz-1 indüksiyonu yoluyla akut pankreatitten korur. Klinik araştırma dergisi, 115(11), 3007-3014.

126. Rojo, A.I., Innamorato, N.G., Martín-Moreno, A.M., De Ceballos, M.L., Yamamoto, M., & Cuadrado, A. (2010). Nrf2, deneysel Parkinson hastalığında mikroglyal dinamikleri ve nöroinflamasyonu düzenler. Glia, 58(5), 588-598.

127. Ho, F.M., Kang, H.C., Lee, S.T., Chao, Y., Chen, Y.C., Huang, L.J. ve Lin, W.W. (2007). Bir karbazol analogu olan LCY-2-CHO'nun vasküler düz kas hücrelerinde anti-inflamatuar etkileri. Biyokimyasal farmakoloji, 74(2), 298-308.

128. Luo, J.F., Shen, X.Y., Lio, C.K., Dai, Y., Cheng, C.S., Liu, J.X., ... & Zhou, H. (2018). Nardokinoid C tarafından Nrf2/HO-1 yolunun aktivasyonu, lipopolisakkarit ile uyarılan makrofajlarda inflamasyonu ve oksidatif stresi inhibe eder. Farmakolojide Sınırlar, 9, 911.

129. Prester, T., Talalay, P., Alam, J., Ahn, Y.I., Lee, P.J., & Choi, A.M. (1995). Elektrofiller ve antioksidanlar tarafından heme oksijenaz-1 ve kemoprotektif faz 2 enzimlerinin paralel indüksiyonu: yukarı akış antioksidan duyarlı elementler (ARE) tarafından düzenleme. Moleküler Tıp, 1(7), 827-837.

130. Stenken, J.A. ve Poschenrieder, A.J. (2015). Sitokinlerin biyoanalitik kimyası-bir inceleme. *Analytica chimica acta*, 853, 95-115.
131. Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H.A., & Liu, G. (2021). Sitokinler: klinik önemden kantifikasyona. *İleri Bilim*, 8(15).
132. Zhang, J.M. ve An, J. (2007). Sitokinler, inflamasyon ve ağrı. *Uluslararası anesteziyoloji klinikleri*, 45(2), 27.
133. Li, Y., Hu, Y., Yu, J. ve Ma, T. (2020). Ciddi veya kritik tip 2019 yeni koronavirüs pnömonisi olan 54 hastada laboratuvar testlerinin retrospektif analizi. *Laboratuvar araştırması*, 100(6), 794-800.
134. Velavan, T.P. ve Meyer, C.G. (2020). Hafif ve şiddetli COVID-19: laboratuvar belirteçleri. *Uluslararası Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*, 95, 304-307.
135. Torti, F.M. ve Torti, S.V. (2002). Ferritin genlerinin ve proteinin düzenlenmesi. *Kan*, 99(10), 3505-3516.
136. Cheng, L., Li, H., Li, L., Liu, C., Yan, S., Chen, H., & Li, Y. (2020). 2019 koronavirüs hastalığında ferritin (kovid-19): sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Klinik laboratuvar analizi dergisi*, 34(10).
137. Para, O., Caruso, L., Pestelli, G., Tangianu, F., Carrara, D., Maddaluni, L., & Dentali, F. (2022). Kovid-19'da prognostik belirteç olarak ferritin: FerVid çalışması. *Mezuniyet Sonrası Tıp*, 134(1), 58-63.
138. Levi, M. ve van der Poll, T. (2017). Pıhtılaşma ve sepsis. *Tromboz araştırması*, 149, 38-44.
139. Huang, I., Pranata, R., Lim, M.A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). Şiddetli koronavirüs hastalığında C-reaktif protein, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin-2019: bir meta-analiz. *Solunum hastalıklarında terapötik gelişmeler*, 14.
140. Poudel, A., Poudel, Y., Adhikari, A., Aryal, B.B., Dangol, D., Bajracharya, T., & Gautam, R. (2021). Kovid-19 prognozunun değerlendirilmesi için bir biyobelirteç olarak D-dimer: Hastaneye yatışta D-dimer seviyeleri ve COVID-19'lu hastanede yatan hastalarda hastalık sonucunu tahmin etmedeki rolü. *Birinci nokta*, 16(8).

141. Chen, T., Wu, D.I., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., & Ning, Q. (2020). 2019 koronavirüs hastalığı olan 113 vefat eden hastanın klinik özellikleri: geriye dönük çalışma. *bmj*, 368.
142. Li, C., Ye, J., Chen, Q., Hu, W., Wang, L., Fan, Y., & Lu, H. (2020). COVID-19'un şiddeti ve mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olarak yüksek Laktat Dehidrojenaz (LDH) seviyesi. *Yaşlanma (Albany NY)*, 12(15).
143. Singh, A.K., Gupta, R., Ghosh, A. ve Misra, A. (2020). COVID-19'da Diyabet: Prevalans, patofizyoloji, prognoz ve pratik düşünceler. *Diyabet ve Metabolik Sendrom: Klinik Araştırmalar ve İncelemeler*, 14(4), 303-310.
144. Bhandari, S., Shaktawat, A., Tak, A., Patel, B., Shukla, J., Singhal, S., & Dube, A. (2020). Kovid-19 hastalarında mortalite riskini rutin hematolojik parametrelerden tahmin etmek için lojistik regresyon analizi. *İbnosina Tıp ve Biyomedikal Bilimler Dergisi*, 12(02), 123-129.
145. Akter, A., Ahmed, T., Tauheed, I., Akhtar, M., Rahman, S.I.A., Khaton, F., & Qadri, F. (2022). Farklı şiddette kovid-19 enfeksiyonu olan hastalarda hastalık özellikleri ve serolojik yanıtlar: Dakka, Bangladeş'te uzunlamasına bir kohort çalışması. *PLoS'un ihmal ettiği tropikal hastalıklar*, 16(1).
146. Moradi, E.V., Teimouri, A., Rezaee, R., Morovatdar, N., Foroughian, M., Layegh, P., & Ghorani, V. (2021). Artan yaş, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve beyaz kan hücresi sayısı, daha yüksek kovid-19 mortalitesi ile ilişkilidir. *Amerikan acil tıp dergisi*, 40, 11-14.
147. Pepys, M.B. ve Hirschfield, G.M. (2003). C-reaktif protein: kritik bir güncelleme. *Klinik araştırma dergisi*, 111(12), 1805-1812.
148. Chen, J., He, Z.X., & Wang, F.K. (2022). Kovid-19 hastalarında ferritin seviyesinin değerlendirilmesi ve inflamatuvar yanıtı. *Uygulamalı Nanobilim*, 1-7.
149. Bozkurt, F.T., Tercan, M., Patmano, G., Tanrıverdi, T.B., Demir, H.A., & Yürekli, U.F. (2021). Ferritin seviyeleri kovid-19 hastalarında hastalığın şiddetini tahmin edebilir mi? *Cureus*, 13(1).
150. Jochems, S.P., Marcon, F., Carniel, B.F., Holloway, M., Mitsi, E., Smith, E., & Ferreira, D.M. (2018). İnfluenza virüsünün neden olduğu iltihaplanma, pnömokokların

insan doğuştan gelen bağışıklık kontrolünü bozar. *Doğa immünolojisi*, 19(12), 1299-1308.

151. Xie, J., Covassin, N., Fan, Z., Singh, P., Gao, W., Li, G., & Somers, V.K. (2020, Haziran). Kovid-19 hastalarında hipoksemi ve mortalite arasındaki ilişki. *Mayo Clinic Proceedings*'de (Cilt 95, No. 6, s. 1138-1147). Elsevier.

152. Feng, X., Li, S., Sun, Q., Zhu, J., Chen, B., Xiong, M., & Cao, G. (2020). Kovid-19 vakalarında immün-inflamatuar parametreler: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Tıpta Sınırlar*, 7, 301.

153. DeSimone, R.A., Costa, V.A., Kane, K., Sepulveda, J.L., Ellsworth, G.B., Gulick, R.M., & Cushing, M.M. (2021). New York City'deki kovid-19 hastalarında kan bileşeni kullanımı: transfüzyonlar eğriyi izlemiyor. *Transfüzyon*, 61(3), 692-698.

154. Parrow, N.L., Fleming, R.E., & Minnick, M.F. (2013). Enfeksiyonda demirin tutulması ve temizlenmesi. *Enfeksiyon ve bağışıklık*, 81(10), 3503-3514.

155. Taneri, P.E., Gómez-Ochoa, S.A., Llanaj, E., Raguindin, P.F., Rojas, L.Z., Roa-Díaz, Z.M., ... & Muka, T. (2020). Kovid-19'da anemi ve demir metabolizması: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Avrupa epidemiyoloji dergisi*, 35(8), 763-773.

156. Gille, T., Sesé, L., Aubourg, E., Fabre, E.E., Cymbalista, F., Ratnam, K.C., & Planès, C. (2021). Hemoglobinin oksijene afinitesi kovid-19 sırasında değişmez. *Fizyolojide Sınırlar*, 459.

157. Xu, P., Zhou, Q. ve Xu, J. (2020). Kovid-19 hastalarında trombositopeni mekanizması. *Annals of hematoloji*, 99(6), 1205-1208.

158. Rohlfing, A.K., Rath, D., Geisler, T., & Gawaz, M. (2021). Trombositler ve kovid-19. *Hämostaseologie*, 41(05), 379-385.

159. Zhu, Y., Du, Z., Zhu, Y., Li, W., Miao, H., & Li, Z. (2020). Şiddetli kovid-19 enfeksiyonu olan hastalarda organ fonksiyonunun değerlendirilmesi. *Medicina Clinica*, 155(5), 191-196.

160. Jin, X., Duan, Y., Bao, T., Gu, J., Chen, Y., Li, Y., & Xie, W. (2020). Kovid-19 hastalarında pıhtılaşma fonksiyonu değerleri. *PLoS Bir*, 15(10).

161. Cuadrado, A., Pajares, M., Benito, C., Jiménez-Villegas, J., Escoll, M., Fernández-Ginés, R., & Dinkova-Kostova, A.T. (2020). NRF2'nin aktivasyonu kovid-19'a karşı bir strateji olabilir mi? *Farmakolojik bilimlerde eğilimler*, 41(9), 598-610.
162. Khan, H., Patel, S. ve Majumdar, A. (2021). Nrf2 ve Sirtuin aktivatörlerinin kovid-19'daki rolü. *Klinik İmmünoloji*, 233.
163. Kesic, M.J., Simmons, S.O., Bauer, R., & Jaspers, I. (2011). Nrf2 ekspresyonu, burun epitel hücrelerinde influenza A girişini ve replikasyonunu değiştirir. *Serbest Radikal Biyoloji ve Tıp*, 51(2), 444-453.
164. Henry, B.M., De Oliveira, M.H.S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). 2019 koronavirüs hastalığında (Kovid-19) ciddi hastalık ve ölümlerle ilişkili hematolojik, biyokimyasal ve immün biyobelirteç anormallikleri: bir meta-analiz. *Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı (CCLM)*, 58(7), 1021-1028.
165. de Lucena, T.M.C., da Silva Santos, A.F., de Lima, B.R., de Albuquerque Borborema, M.E., & de Azevêdo Silva, J. (2020). Kovid-19'da ilişkili komorbiditelerde inflamatuvar yanıt mekanizması. *Diyabet ve Metabolik Sendrom: Klinik Araştırmalar ve İncelemeler*, 14(4), 597-600.
166. Huang, B.W., Ray, P.D., Iwasaki, K., & Tsuji, Y. (2013). Nrf2 ve protein arginin metiltransferazlar PRMT1 ve PRMT4'ün koordineli düzenlenmesi ile insan ferritin geninin transkripsiyonel düzenlenmesi. *FASEB Dergisi*, 27(9), 3763-3774.
167. Kerins, M.J. ve Ooi, A. (2018). Nrf2'nin hücrel demir homeostazını modüle etmedeki rolleri. *Antioksidanlar ve redoks sinyali*, 29(17), 1756-1773.
168. Para, O., Caruso, L., Pestelli, G., Tangianu, F., Carrara, D., Maddaluni, L., & Dentali, F. (2022). Kovid-19'da prognostik belirteç olarak ferritin: FerVid çalışması. *Mezuniyet Sonrası Tıp*, 134(1), 58-63.
169. Dignass, A., Farrag, K. ve Stein, J. (2018). Enflamatuvar koşullarda demir eksikliğinin teşhisinde serum ferritininin sınırlamaları. *Uluslararası kronik hastalıklar dergisi*, 2018.
170. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Anormal pıhtılaşma parametreleri, yeni koronavirüs pnömonisi olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. *Tromboz ve hemostaz dergisi*, 18(4), 844-847.

171. Sjöström, A., Wersäll, J.D., Warnqvist, A., Farm, M., Magnusson, M., Oldner, A., & Bruzelius, M. (2021). Trombosit sayısı, ölümler ve tromboz azaldıkça D-dimer seviyeleri düşerken yükseldi - Kovid-19'da antikoagülasyon kayması üzerine gözlemsel bir çalışma. *Tromboz ve Hemostaz*, 121(12), 1610-1621.

172. Sun, S., Cai, X., Wang, H., He, G., Lin, Y., Lu, B., & Hu, X. (2020). Çin'in Wenzhou kentinde kovid-19'lu hastalarda periferik kan sistemi anormallikleri. *Clinica chimica acta*, 507, 174-180.

173. Suzuki, T., Murakami, S., Biswal, S.S., Sakaguchi, S., Harigae, H., Yamamoto, M., & Motohashi, H. (2017). Nrf2'nin sistemik aktivasyonu, scurfy farelerde ölümcül otoimmün iltihabı hafifletir. *Moleküler ve hücrel biyoloji*, 37(15), e00063-17.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adi Soyadı	ZAHRAA WEAIM QASSIM
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	<input type="checkbox"/> T.C. <input checked="" type="checkbox"/> DİĞER:

EĞİTİM BİLGİLERİ	
LİSANS	
Üniversite	THİ QAR ÜNİVERSİTESİ
Fakülte	BİLİM FAKÜLTESİ
Bölümü	BİYOLOJİ BÖLÜMÜ
Mezuniyet Yılı	2017

YÜKSEK LİSANS	
Üniversite	KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
Enstitü Adı	FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anabilim Dalı	İLERİ TEKNOLOJİLER
Programı	
Mezuniyet Tarihi	2022