



**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS

COVID-19 HASTALARINDA PRESEPSİN DÜZEYLERİ

Erkan AVCI

Danışman: Doç Dr. NEZAHAT KURT

**TIBBİBİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

ERZİNCAN

Haziran 2024

Her Hakkı Saklıdır.

Erkan AVCI TIBBİBİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

2023

Kapak Sırtı

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS

COVID-19 HASTALARINDA PRESEPSİN DÜZEYLERİ

Erkan AVCI

Danışman: Doç Dr. NEZAHAT KURT

**TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Haziran 2024
Her Hakkı Saklıdır.**

Kabul ve Onay

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya programında öğrenci Erkan AVCI tarafından Doç.Dr.Nezahat KURT danışmanlığında hazırlanan Covid-19 Hastalarında Presepsin Düzeyleri başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 03/06 /2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Taha Abdulkadir ÇOBAN

İmza:

Üye : Doç. Dr. Nezahat KURT

İmza:

Üye : Doç. Dr. Betül ÖZGERİŞ

İmza:

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun / / 20.... tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Filiz YANGILAR
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanununda ki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etięe Uygunluk

“Covid-19 Hastalarında Presepsin Düzeyleri” isimli “Yüksek Lisans” tezimi tarafımda intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 03/06/2024

(İmza)

Erkan AVCI

ÖZET

Yüksek Lisans

COVID-19 HASTALARINDA PRESEPSİN DÜZEYLERİ

Erkan AVCI

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç Dr. Nezahat KURT

Amaç: COVID-19, hastalığın etkeni SARS-CoV-2 olarak adlandırılan, insandan insana bulaşıcılığı yüksek, 2019 yılı sonlarına doğru Coronavirüs'ün yeni varyantı olarak tanımlanmış, solunum yolu etkeni hastalığına sebep olan bir virüsdür. Presepsin, bakteriyel endotoksinlerin neden olduğu inflamasyonda ortaya çıkan bir biyobelirteçtir ve septik şok gibi ciddi enfeksiyonların erken tanısında kullanılmaktadır. Bu araştırmanın amacı COVID-19 hastalar için presepsin biyobelirtecini değerlendirmek, C-Reaktif Protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT) değerleri ile karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya PCR testine göre COVID-19 (+) olan komplikasyonsuz 30, semptomları olup serviste yatan 32, pnömonisi olan yoğun bakımda yatan 32 ve PCR testi (-) 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 124 katılımcı dahil edildi. Bireylerden alınan kan numunelerinden elde edilen serum örneklerinde presepsin düzeyleri ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırınca COVID-19 hasta grubunda anlamlı olarak presepsin düzeyi daha yüksek bulundu. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda presepsin seviyeleri özellikle yoğun bakım hastalarında yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, presepsin seviyelerinin CRP ile pozitif korele olduğu ve yapılan ROC analizinde AUC değerinin 0,784 (p: 0.044) tespit edildi.

Sonuç: Mevcut çalışmada presepsin COVID-19 tanı ve izleminde diğer belirteçler kadar başarılı olmadığı ancak hastalığın şiddetinde ve izleminde CRP ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.

2024, 67 Sayfa

Anahtar Kelimeler: CRP, COVID-19, Presepsin.

ABSTRACT

MSc Thesis

PRECEPSIN LEVELS IN COVID-19 PATIENTS

Erkan AVCI

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nezahat KURT

Aim: COVID-19, the causative agent of the disease, is a virus called SARS-CoV-2, which is highly contagious from person to person, was identified as the new variant of Coronavirus towards the end of 2019, and causes respiratory disease. Presepsin is a biomarker of inflammation caused by bacterial endotoxins and is used in the early diagnosis of serious infections such as septic shock. The aim of this study is to evaluate the presepsin biomarker for COVID-19 patients and compare it with C-Reactive Protein (CRP) and Procalcitonin (PCT) values.

Materials and Methods: A total of 124 participants were included in this study, including 30 uncomplicated patients with COVID-19 (+) according to the PCR test, 32 with symptoms and hospitalized in the ward, 32 with pneumonia and 30 healthy control groups with PCR test (-). Presepsin levels in serum samples obtained from blood samples taken from individuals were measured using an ELISA kit.

Results: Presepsin level was found to be significantly higher in the COVID-19 patient group compared to the control group. Presepsin levels were found to be high in patients with COVID-19 pneumonia, especially in intensive care patients. Additionally, presepsin levels were found to be positively correlated with CRP and the AUC value was found to be 0.784 (p: 0.044) in the ROC analysis.

Conclusion: In the current study, it was concluded that presepsis is not as successful as other markers in the diagnosis and monitoring of COVID-19, but it will be very useful when evaluated together with CRP in the severity and monitoring of the disease.

2024, 67 Pages

Keywords: CRP, COVID-19, Presepsin.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve tezimi hazırlama sürecinde bana her konuda yardımcı olan beceri ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, bilimsel ufkumu genişleten saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Nezahat KURT 'a bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdulkadir ÇOBAN' a ve değerli hocalarım Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen aileme ve tüm sevdiklerime sonsuz sevgilerimle...

Erkan AVCI

Haziran 2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 COVID-19 Tanımı ve Tarihçesi	2
2.1.1. Epidemiyolojisi	4
2.1.3 COVID-19'un Patolojik Etkisi ve Tespiti	6
2.2. Sepsis	14
2.2.1. Sepsis Tanımı	14
2.3. Presepsin	20
2.3.1. Presepsinin Keşfi, Yapısı ve Sentezi	20
2.3.2. Presepsinin Biyolojik Önemi	25
2.3.3. Sepsis ile Prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) ilişkisi	25
3. MATERYAL VE METOD	28
3.1. Numunelerin Toplanması	28
3.2. Biyokimyasal analizler	30
3.3. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler	31
3.4. İstatistiksel Analiz	32
3.5. Araştırmanın Etik İlkeleri	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. SARS-Cov-2'nin Viral Replikasyon ve RNA Oluşum Mekanizmasının Şematik Diyagramı	8
Şekil 2. 2. COVID-19 İmmunopatogenezi	10
Şekil 2.3. Presepsin Üretim Mekanizması.....	21
Şekil 2.4. PSEP Formu	21
Şekil 2.5. Presepsin Üretim Mekanizması ve Hastalıklarla Olan Bağlantısı.....	23
Şekil 4. 1. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Presepsin Düzeyleri	36
Şekil 4. 2. COVID-19 ve Kontrol Grubunun CRP Düzeyleri	37
Şekil 4.3. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Prokalsitonin Düzeyleri	37
Şekil 4.4. Tüm Gruplarda Presepsin Değerlerinin Karşılaştırması	39
Şekil 4.5. Tüm Gruplarda CRP Değerlerinin Karşılaştırması	39
Şekil 4.6. Tüm Gruplarda Prokalsitonin Değerlerinin Karşılaştırması	40
Şekil 4. 3. Presepsine ait COVID-19 ve Kontrol Grubu İçin Presepsin, CRP ve Prokalsitonin ROC Eğrisi	41
Şekil 4. 4. Ağır Şiddetli Grup İle Asemptomatik Grup İçin Presepsin, CRP ve Prokalsitonin ROC Eğrisi	42
Şekil 4. 5. Ağır Şiddetli Grup İle Orta Şiddetli Grup İçin Presepsin, CRP ve Prokalsitonin ROC Eğrisi	43
Şekil 4. 6. COVID-19 Ağır Şiddetli Grupta Hayatta Kalan ve Ölen Hastaların Serum Presepsin Düzeyleri	44
Şekil 4. 7. COVID-19 Ağır Şiddetli Grupta Hayatta Kalan ve Ölen Hastaların Serum CRP Düzeyleri	44
Şekil 4. 9. Presepsin-Yaş Saçılım Grafiği	46
Şekil 4. 10. Presepsin-CRP Saçılım Grafiği.....	46
Şekil 4. 11. Presepsin-WBC Saçılım Grafiği	47
Şekil 4. 12. Presepsin-RBC Saçılım Grafiği.....	47
Şekil 4. 13. Presepsin-Hb Saçılım Grafiği.....	48
Şekil 4. 14. Presepsin-HCT Saçılım Grafiği.....	48
Şekil 4. 15. Presepsin-PLT Saçılım Grafiği	49
Şekil 4. 16. Presepsin-NEU Saçılım Grafiği	49
Şekil 4. 17. Presepsin-MONO Saçılım Grafiği	50
Şekil 4. 18. Presepsin-LYM Saçılım Grafiği.....	50
Şekil 4. 19. Presepsin-GGT Saçılım Grafiği	51

Şekil 4. 20. Presepsin-Amilaz Saçılım Grafiği.....	51
Şekil 4. 21. Presepsin-LDH Saçılım Grafiği	52
Şekil 4. 22. Presepsin-URE Saçılım Grafiği.....	52
Şekil 4. 23. Presepsin-Kreatinin Saçılım Grafiği	53



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Sepsis İçin Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 3. 1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler	31
Tablo 4. 1. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Bilgiler.....	34
Tablo 4. 2. COVID-19 Hasta Alt Grubuna Ait Demografik Veriler.....	34
Tablo 4.3. COVID-19 ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları	35
Tablo 4.4. COVID-19 Hasta Alt Gruplarına Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları....	38
Tablo 4.5. Presepsine Ait COVID-19 ve Kontrol Grubu İçin ROC Analizi.....	40
Tablo 4.6. Ağır Şiddetli Grup İle Asemptomatik Grup Arasında Yapılan ROC Analiz Sonuçları	41
Tablo 4.7. Ağır Şiddetli Grup İle Orta Şiddetli Grup Arasında Yapılan ROC Analiz Sonuçları	42
Tablo 4.8. Ağır şiddetli COVID-19 Alt Grubunda Hayatta Kalan ve Ölen Hastalara Ait Presepsin, CRP ve Prokalsitonin Sonuçları	43
Tablo 4.9. Presepsin ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları	45

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
□	Güvenirlık Katsayısı
<i>r</i>	Korelasyon Katsayısı
<i>S</i>	Standart Sapma
<i>Sd</i>	Serbestlik Derecesi

Kısaltmalar

ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALT	Alenin Aminotransferaz
APC	Antijen Sunum Hücreleri
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CRP	C-reaktif Protein
DH	Dentrik Hücre
DLH	Doğal lenfodik hücre
DVT	Derin ven trombozu
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
GGT	Gama Glutamil Transferaz
Hb	Hemoglobın
IL	İnterlökin
İEH	İntestinal Epitelyal Hücre
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	Diyabet Serebrovasküler Hastalık
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LPS	Lipopolisakkarid
LYM	Lenfosit
MONO	Monosit
NEU	Nötrofil
PCR	Polimer Zincir Reaksiyon

PCT	Prokalsitonin
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PLT	Trombosit, Platelet
PSP	Presepsin
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
Teff	Efektör T Hücreleri
TLR	Tol Benzeri Reseptör
TNF	Tümör Nekroz Faktör
Tregg	Regülatuvar T Hücreleri
WBC	Lökosit



1. GİRİŞ

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde nedeni anlaşılamayan yeni pnömoni vakaları 31 Aralık 2019'da, görülmeye başlamıştır. İn vitro araştırmaları sonucunda pnömoni etkeninin, daha önce insanlarda görülmemiş yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu saptanmıştır. Yeni tanımlanan bu virüs, benzer şekilde Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) ile aynı etkileri göstermesinden dolayı yeni isim olarak Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile ilgili Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve hastalık ise Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (Geneva, 2020).

Semptomlar hastalığa özgü olmamakla birlikte, en çok görülen göstergeler içerisinde ateş, öksürük, halsizliktir; ancak bu virüsün sebep olduğu hastalık hepatolojik, nörolojik, gastrointestinal ve kalp-damar sistemleri olmak üzere birçok sistemde etki gösterip bulgu sunabilmektedir (Chenevier-Gobeaux ve ark., 2015). SARS-CoV-2 virüsü hücreye bağlanmasını hücre yüzeyinde bulunan Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörü sağlamaktadır. Virüs, dış yüzeyinde bulunan zarf proteini (S protein) ile ACE-2 reseptörüne bağlanır ve bu ACE-2 reseptörüne sahip olan hücrelere (akciğer alveol epitel hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerinde, kalpte, gastrointestinal sistem hücrelerinde, böbreklerde, beyinde, adrenal bezlerde, testiste, adipoz doku ve tiroide) kolaylıkla nüfus etmesine sebep olur. Bunun sonucunda SARS-CoV-2'nin akciğerler dışında başka dokuları da enfekte edebileceği invitro çalışmalar sonucunda gösterilmiştir; bu da hastalığın nasıl farklı sistemlere nüfus ederek farklı semptomlara yol açtığını göstermektedir (Rehabil Prev. 2020). Bu farklı semptomların inflamatuvar yanıtı olarak sepsise bağlı yanıt ajanlarının kullanılmaya başlandığı invitro olarak gösterilmiştir. Sepsis yanıt ajanı olan Presepsin (PRSN), genel dolaşımda istikrarlı seyretmesi ve herhangi bir enfeksiyonun ilk aşamasında aday bir biyobelirteç olması nedeniyle son zamanlardaki çalışmalarda tercih edilmeye başlanmıştır. Bu çalışmamızda COVID-19'da tanı koyabilmek için presepsin ve tanıda önemli olan diğer belirteçlerle korelasyonları incelenecektir. Bu bilgiler ışığında COVID-19'a bağlı pnömoni ve

ilerleyip sepsise giden vakaların tanısında ve seyrinde hızlı sonuç alınabilecek bir belirteç olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19 Tanımı ve Tarihçesi

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı tanımlamaya göre koronavirüsler, hayvanlarda veya insanlarda hastalığa neden olabilecek büyük bir virüs ailesinin üyesidir. İnsanlarda, birkaç koronavirüsünün soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha şiddetli hastalıklara kadar solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Yeni Koronavirüs hastalığına SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu belirtilmektedir. Koronavirüs hastalığı (COVID-19) hastalığı global olarak mortalite ve morbiditeye neden olacak türde bir salgın hastalıktır. Salgın başlangıçta Wuhan bölgesindeki deniz ürünleri ve hayvan pazarında bulunanlarda tespit edilmiştir. Daha sonra insandan insana bulaşım yayılım göstermiştir. İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

30 Ocak 2020 tarihinde COVID-19 salgını, Dünya Sağlık örgütü tarafından "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak duyurulmuştur. Çin'de başlayan bu koronavirüsün hızlı yayılım göstermesi sonrasında önce İran ve Güney Kore, sonrasında ise Avrupa ülkelerinde vakalara rastlanılmış ve nihayetinde Türkiye'de ilk virüs vakası 11 Mart 2020'de kayıtlara geçirilmiştir. 11 Mart 2020'de tüm dünyayla birlikte yeni tedbirler belirlenmiş ve pandeminin Dünya Sağlık Örgütü'nde ilan edilmesiyle birlikte pandemi kelimesi 21. yy.'da halk arasında yaygınlaşan bir kavram olarak kendine yeni bir düzen bulduğu gibi insanları yeni bir yaşayışa adapte olmaya yöneltmiştir.

Hastalık olarak COVID-19, solunum yolu etkeni olan SARS-CoV-2'nin genom dizilimi çıkartılıp dünyaya açıklanmıştır. Koronavirüsler, Nidovirales takımı altındaki Coronaviridae ailesine aittir ve ayrıca dört ana cinse (α , β , γ ve δ) ayrılabilir. Büyük koronavirüs (CoV) ailesinde, β -koronavirüslere ait yedinci aile

üyesi olan yeni koronavirüs 2019-nCoV olarak adlandırılır. Koronavirüs 2019-nCoV erken enfekte olmuş hastalarının çoğunun, deniz ürünleri, yarasalar, tavuk, sülün ve diğer hayvanları



satıldığı Wuhan'ın Huanan Güney Deniz Ürünleri Pazarı'nı sık sık ziyaret ettiği tespit edilmiştir (Hopa, 2021). Koronavirüsler zarflı RNA virüsleri olup, birçok alt tipi bulunmakta ve neden olduğu hastalıklar basit solunumsal semptomardan daha ciddi klinik bulgulara kadar ilerleyebilmektedir. Virüsün vücuda alınması ile hastalık belirtilerinin başlaması arasında geçen sessiz dönem 2 ile 14 gün arasındadır (Şahan, ve ark., 2019). COVID-19'un plastik maddeler üzerinde 48 saat, çelik üzerinde 72 saat, karton zeminde 24 saat, bakır madde üzerinde 4 saat, havada da saatlerce kalabildiği ifade edilmektedir (Doremalen ve Phil, 2020). CDC kılavuzlarına göre, COVID-19 vakalarının büyük bir kısmı hastaneye yatış gerektirmeden hafif ila orta şiddette klinik seyir gösterir. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık %19'unda nefes darlığı, %50'ye varan akciğer tutulumuyla birlikte hipoksi ile kendini gösteren ciddi hastalık görülmektedir. Ne yazık ki, bu ciddi vakaların %5'i solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ bozukluğu ile komplike olan kritik bir aşamaya ilerleyebilir (Mirza ve ark., 2021).

2.1.1. Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik veriler; konuşma, öksürme, hapşırma veya yüz yüze maruz kalma sırasında damlacıkların dışarı atıldığını göstermektedir. Hastalığın ortalama inkübasyon süresi 5.2 gündür. Enfekte bir kişiye 15 dakikadan uzun süre 2 metre mesafe ve altında temas ile birlikte semptomatik olan kişilerle öksürük gibi bulaşmayı hızlandıran etmenlere kısa süreli maruziyet daha yüksek bulaşma riski ile ilişkilendirilirken, asemptomatik vakalarla kısa süreli temasın bulaş riski açısından daha düşük olduğu saptanmıştır (Chu ve ark., 2020).

SARS-CoV-2'nin ilk vakalarının kaynağı SARS-CoV gibi yabani hayvan satışları ve canlı hayvanlarla temasın olduğu bir pazarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Yabani hayvanlarla yapılan birçok araştırma, bat-CoV (RaTG13) ve pangolin-CoV ile %90 üzerinde benzerlik taşıdığını göstermiştir. Kesin bir saptama mevzu bahis olmasa da hastalık yarasalarla ilişkilendirilmiştir (Tarcan, 2022),.

1 Kasım 2021 tarihi itibarıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonu sebebiyle Dünya'da 4.998.784 kişinin hayatını kaybettiği, toplam 246.594.191 onaylanmış vaka bildirilmiştir. Mayıs ve Haziran 2022 arasında günde ortalama yarım milyon kişiye

yeni enfeksiyon bulaşmıştır. DSÖ verilerine göre güncel bilgilendirmede küresel olarak, yeni haftalık vaka sayısı 21-27 Kasım 2022 haftasında bir önceki haftaya kıyasla sabit kaldığı (+%2) gözlemlenmiş ve 2,7 milyonun biraz altında yeni vaka bildirilmiştir. Haftalık yeni ölümlerin sayısı bir önceki haftaya göre %5 azalmış olup ve yaklaşık 8400 ölüm bildirilmiştir. 27 Kasım 2022 itibariyle, dünya çapında 637 milyon doğrulanmış vaka ve 6,6 milyon ölüm bildirilmiştir (WHO, 2022).

72.314 pozitif vakanın yer aldığı Çin Hastalık Kontrol Merkezi raporunda 44.672 vakanın 20 yaş altı dağılımı %2, 20-30 yaş arası %8 ve 30 yaş üzeri %90 olarak tespit edilmiştir. Hastalık seyrinin, %81 hafif, %14 şiddetli ve %5 kritik düzeyde olduğu ve ölüm oranının ise %2.3 olduğu raporlanmıştır. Artan yaş ile ölüm oranı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak 2020’de Tayland Halk Sağlığı Bakanlığı tarafından tespit edilmiştir. Bu kişinin Wuhan’dan geldiğini belirleyerek kayıtlara alınmıştır. İlk vaka tespitinden yaklaşık bir ay sonrasında, 10.000 e yakın vaka ve 200’den fazla kişinin ölmüştür (Wu ve McGoogan, 2020).

Dünya çapında yayılan COVID-19 Nisan 2020’nin başından itibaren, bildirilen vaka sayısı olarak en yüksek ülke ABD olmuştur. Avrupa’da ise sırasıyla İspanya, İtalya, Almanya, Fransa en yüksek vaka sayılarının kayda geçtiği ülkeler olarak sıralanmıştır. Buralarda da ölüm oranının yaşlılardaki fazlalığı saptanmıştır. İtalya’da, hastalığa yakalananların ölüm oranının %7.2 olduğu raporlara yansırken bu oran Çin’deki oranın üç katı kadar saptanmıştır (WHO, 2022).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise erkek cinsiyetin daha kötü prognoza neden olduğu belirtilmiştir. Bulaşı riski aynı olmasına rağmen çocukların ise yaşlılara nazaran ölüm oranının az olmasının sebebi olarak çocuklarda ek hastalıkların bulunmaması, yaşlılığın yaştan ilerlemesiyle meydana gelen fiziksel ve zihinsel kapasitede kademeli bir düşüşle, artan bir hastalık riskini doğurması olarak tahmin edilmiştir (WHO, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak tarihinde uluslararası boyutta acil bir halk sağlığı durumu olduğuna karar verdi. Resmi olarak 12 Şubat tarihinde sırasıyla şiddetli akut solunum sendromukoronavirüs 2 (SARS-CoV2) ve korona

virüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı (WHO, 2022).

11 Mart tarihinde Türkiye’de ilk vaka kayıtlara geçmiştir. Türkiye’nin ilk vakasını bildirdiği gün, tüm dünyada 114 ülkede 118.000’den fazla vaka ve 4.291 ölüm bildirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü uluslararası pandemi ilan etmiştir. İlk vaka bildirildikten altı gün sonra 17 Mart’ta Türkiye’de COVID-19 kaynaklı ilk ölüm, 89 yaşında, Çin temaslı bir çalışanından enfekte olan bir erkek hasta olarak bildirilmiştir (TC Sağlık Bakanlığı, 2020).

2.1.3 COVID-19’un Patolojik Etkisi ve Tespiti

COVID-19 öncelikle hafif öksürük ve nefes darlığından şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar değişen solunum semptomları ile kendini gösterir (Wu ve ark., 2020). Virüs, solunum epitel hücrelerinde bol miktarda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri yoluyla giriş kazanır (Zou ve ark., 2020). ACE2’ye olan bu yakınlık, SARS-CoV-2’nin solunum tropizmine katkıda bulunur. SARS-CoV-2, bu reseptörler yoluyla konakçı hücreye girdikten sonra enzimler, hücrenin organellerini ve metabolik yollarını kullanarak çoğalırlar. Virüsle enfekte olmuş hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin uyarılması, makrofajların ve Th1 hücrelerinin aktivasyonu sonucu hücreler nekroz veya apoptoza uğrar (Koçyiğit ve ark., 2021).

Koronavirüs segmentsiz pozitif polariteli, tek iplikçikli RNA’dan oluşan bir virüstür (Su ve ark., 2016). Dört virüs HCoV- 229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 suşu yaygındır ve bağışıklık sistemi normal bireylerde tipik soğuk algınlığı semptomlarına neden olmaktadır.

Solunum sisteminin ötesinde, COVID-19 çok çeşitli solunum dışı belirtiler sergiler. Bunlar arasında gastrointestinal semptomlar (ishal, mide bulantısı), nörolojik semptomlar (tat ve koku kaybı, ensefalopati), kardiyovasküler komplikasyonlar (miyokard hasarı, tromboembolizm) ve dermatolojik belirtiler (döküntü, livedo reticularis) (Guo ve ark., 2020; Mao ve ark., 2020).

Covid ile ilgili yapılan bir çalışmada hastaların klinik tablosu hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (Dong ve ark., 2020).

Hafif hastalık:

- Üst solunum yolu semptomları (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, tat ve koku kaybı)
- SARS-CoV-2 için pozitif RT-PCR testi
- Anormal radyografik bulgu veya septik görünüm olmaması

Orta hastalık:

- Hafif pnömoni
- Ateş, öksürük, yorgunluk, baş ağrısı, miyalji gibi belirtiler
- Şiddetli hastalıkla ilgili komplikasyon bulgularının olmaması (Deniz seviyesinde oda havasında oksijen saturasyonu (SpO2) $\geq$ %94 olan kişiler).

Ağır hastalık:

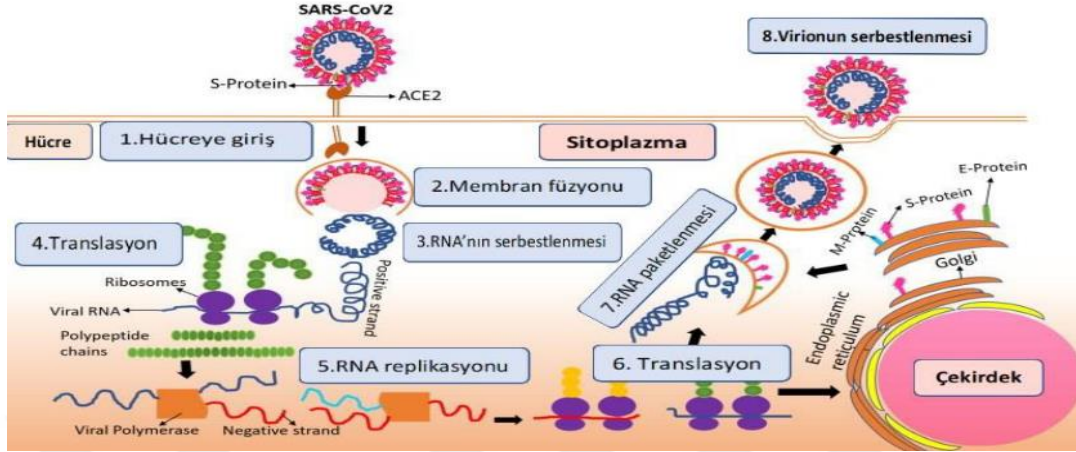
- Takipne
- Hipoksi
- Dehidratasyon, beslenme güçlüğü
- Bilinç değişikliği, koma, konvulzyon
- Miyokardiyal ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi
- Koagülopati ve rabdomiyoliz bulguları

Kritik hastalık:

- Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan solunum yetmezliği (örn; Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), dirençli hipoksi)
- Septik şok
- Yoğun bakımda izlenmesi gereken çoklu organ yetmezliği

SARS-CoV-2, hücresel giriş için ACE2 reseptörlerini kullanarak öncelikle solunum epitel hücrelerini hedefler. İçeri girdikten sonra viral RNA salınır ve konakçı hücrenin sitoplazmasında viral replikasyon meydana gelir. Koronavirüsler replikasyon sırasında yeniden okuma yetisine sahiptirler ve bu yüzden mutasyon oranları diğer RNA virüslerinden daha düşüktür. Bu süreç, daha sonra salınan ve enfeksiyonu yayan yeni viryonların üretimine yol açar. ACE-2; inflamatuvar yanıt, hücre proliferasyonu ve hipertrofi, kan basıncı gibi fizyolojik olaylarda rolü vardır. (Hoffmann ve ark., 2020). ACE-2 protein düzeyinin akciğer, ince bağırsak,

endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (Hamming ve ark., 2004).



Şekil 1'e göre virüsün hücreye girmesi ve ACE-2 reseptörleri ile etkileşime girmesiyle birlikte RNA'sını epitel hücrelerinde serbest bıraktığı, replike olarak komşu hücrelere salındığı tespit edilmiştir. Virüsün hücreye girmesinden sonra antijen sunum hücreleri (APC), antijenleri sunmaya başlar. Viral enfeksiyonun konakçıda meydana getirdiği aşırı bağışıklık reaksiyonu ile doku hasarı ve kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt sonucu "sitokin fırtınası" meydana gelir. Bu süreçte yüksek miktarlarda proinflamatuvar sitokinler (IFN-a, IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF), kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, vb.) salınmaktadır (Kanık, 2021). Bu sitokinler, sırayla lenfositleri ve lökositleri enfeksiyon bölgesine götürmektedir. Böylece immün sistem yanıtı başlamaktadır. SARS- CoV ve MERS- CoV enfeksiyonlarında viral ve konakçı faktörler anahtar rol oynamaktadır. Konakçı faktörlerin virüse karşı yüksek immün yanıtı pulmoner doku hasarı, fonksiyonel bozulma ve azalmış akciğer kapasitesi ile sonuçlanmaktadır (Tarcan, 2022).

Akciğer Tutulumu ve Patogenez

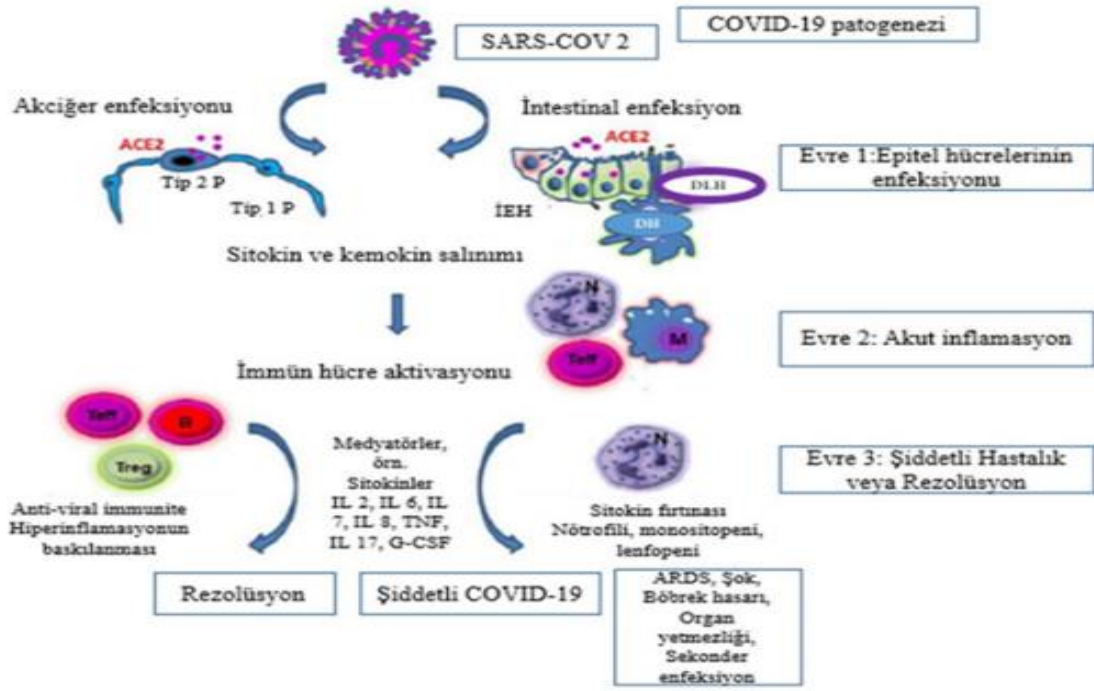
Virüsün tip II pnömositlere ve alveolar makrofajlara afinitesi, ciddi vakalarda gözlenen karakteristik akciğer patolojisine yol açar. 5-7 gün sonra akciğerde ödem oluşması sonucu bu durum ortaya çıkmaktadır. Buna yaygın alveoler hasar, hiyalin

membran oluşumu ve mikrovasküler tromboz dahildir (Ackermann ve ark., 2020). Ortaya çıkan gaz değişimi bozukluğu, hipoksemiye ve solunum sıkıntısına katkıda bulunur. Şiddetli COVID-19'un da benzer mekanizmalarla SARS ve MERS'teki gibi sitokin fırtınasına sebep olarak ağır pnömonilere yol açtığını göstermektedir. Virüs nazal pasajdan geçerek sıklıkla akciğer ve alveol tutulumu yaptığı gösterilse de literatürde gastrointestinal sistemden merkezi sinir sistemine kadar tutulum yapabildiği belirtilmiştir (Sun ve Goan, 2022). Her ne kadar klinik erişkin hastalara göre hafif olsa da yapılan bir çalışmada; Wuhan Çocuk Hastanesine başvuran 1391 çocuk olgudan laboratuvarca doğrulanan 171 (%12) olgunun %15.8'i asemptomatik, %19.3'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu ve %64.9'unda pnömoni bildirilmiştir. Ateş, en yaygın semptom olurken (%41.5) sırasıyla öksürük (%48.5) ve farengeal hiperemi (%46.2) saptanmıştır (Anandh, 2020).

COVID-19'un immünopatogenezi, düzensiz bir bağışıklık tepkisi ile karakterizedir. Virüs, proinflatuar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) salınmasıyla işaretlenen ve bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine toplayan ilk doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisini tetikler (Huang ve ark., 2020). Ağır vakalarda bu, doku hasarını ve çoklu organ işlev bozukluğunu şiddetlendirebilen, genellikle "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan hiperinflatuar bir duruma yol açar (Mehta ve ark., 2020).

Sitokinler farklı uyaranlara cevap olarak hematopoetik ve non-hematopoetik hücrelerden sekrete edilen protein, peptit veya glikoproteinlerdir. Hücre yüzey reseptörleri üzerinden etki gösterirken, immün-modüle edici ajanlar olarak otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır. Şu ana kadar yaklaşık 200 civarında sitokin araştırılıp bunlar yapısal özelliklerine göre; interlekin-1 ailesi, hematopoietin ailesi (sınıf-1 sitokin), interferon ailesi (sınıf-2 sitokin), tümör nekroze edici faktör ailesi ve kemokin ailesi olarak 5 gruba ayrılmışlardır (Arslan ve Dinçel, 2021).

Kemokinler immün sistem içerisinde hücre sinyal iletiminde rolleri olan G-protein reseptörleri aracılığı ile etkilerini gösteren proteinlerdir. Normal koşullarda lökositlerin organizasyonunda ve migrasyonunda ve ayrıca proenflatuar süreçte rolleri olduğu gösterilmiştir. Yapılarındaki sistein rezidülerine göre C, CC, CXC ve CX3C olmak üzere alt gruplara ayrılmışlardır (Coperchini ve ark., 2020).



Şekil 2. 2. COVID-19 İmmunopatogenezi

İnsanda immünite doğal ve kazanılmış olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal immün sistem patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Patojenlere hızlı cevap verir ve antijen özgüllüğü bulundurmaz bu yüzden uzun süreli bağışıklık sağlamaz. Şekil 2.2'deki evrelere göre Evre 1'de şiddetli SARS-CoV2, akciğer ve(veya) bağırsakta ACE2 eksprese eden epitel hücrelerini enfekte eder. Evre 2'de bağışıklık hücresi aktivasyonuna neden olan medyatörlerin üretimi başlar. Evre 3'de aşırı immün aktivasyon, ARDS, şok ve böbrek veya multiorgan yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Görselde kısaltmaların açılımı şu şekildedir: B lenfosit (B), Dendritik hücre (DH), Doğal lenfoid hücre (DLH), Efektör T hücreleri (Teff), İntestinal epitelyal hücre (İEH), Monosit/Makrofaj (M), Nötrofil (N), Regülatvar T hücreleri (Treg), Tip 1 pnömosit (Tip 1P), Tip 2 pnömosit (Tip 2P) (Atay ve Asilsoy, 2020). Enfekte hücrelerin uyarısıyla medyatörlerin ve kemokinlerin salınımı, enfeksiyon bölgesinde lokal bir nötrofil birikimine yol açar. Nötrofiller önemli antiviral efektör fonksiyonlar uygulayabilirken, aynı zamanda monositler ve T lenfositler gibi daha fazla bağışıklık hücresini çeken sitokinleri ve kemokinleri salgırlar. Böylece, abartılı bağışıklık tepkilerine katkıda bulunabilirler.

COVID-19 nedeniyle kaybedilen kişilerde, hayatta kalanlara göre nötrofil seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (Wang ve ark., 2020).

Sistemik Etkiler

COVID-19'un etkisi solunum sisteminin ötesine uzanmaktadır. Endotel disfonksiyonu, koagülopati ve immün düzensizlik sistemik komplikasyonlara katkıda bulunur. Bunlara trombotik olaylar, akut kalp hasarı ve çoklu organ yetmezliği dahildir (Levi ve ark., 2020; Tang ve ark., 2020). COVID-19'da belirtiler 5-6 günlük kuluçka süresi içerisinde kendisini göstermeye başlamaktadır. Hafif enfeksiyonu olan hastalarda, başlangıçtaki konakçı bağışıklık yanıtı enfeksiyonu kontrol etme yeteneğidir. Şiddetli hastalıkta, aşırı bağışıklık yanıtı organ hasarına, yoğun bakımda yatmaya veya ölüme yol açar. Viral yük enfeksiyonun ilk haftasında zirveye ulaşır, daha sonra kademeli olarak azalırken antikor (IgG) yanıtı kademeli olarak artar ve çoğu kez 14. günde tespit edilebilir (Çevik, 2020).

COVID-19'un ana patolojik değişiklikleri akciğer ve bağışıklık sistemi hasarındır. Alveolar boşlukta seröz, fibrin eksuda ve berrak membran formu ve akciğerde konjesyon ve ödem görülür (Xu ve ark., 2020). Akciğer değişikliklerinin karakteristik görüntülemesini tanımlamak için bilgisayarlı tomografi (BT) dinamik izleme kullanılabilir. Pulmoner enfeksiyonu taramanın hızlı ve basit bir yöntemi olan BT taraması incelemesi, yalnızca pulmoner enfeksiyonun varlığını belirleyemez, aynı zamanda benzersiz tanısal avantajlarla patojen tipini belirlemek için bir referans sağlayabilir. Zhong Nanshan'ın son araştırmasına göre, tek başına BT taraması ile COVID-19 teşhisinin duyarlılığı % 76.4 olarak tespit etmişlerdir ve COVID-19'da BT taraması uygulanması yararlı olarak değerlendirilmiştir (Wu ve Shen, 2020).

Akciğer röntgeni bulgularında 24 ila 48 saat içinde %50'lik bir artış, yaklaşmakta olan kritik hastalığa dönüşün erken uyarı göstergesi olarak kabul edilmektedir. BT taraması bazen hastaların prognozunu tahmin edebilir (Lee, 2020). BT taramasının eksiklikleri, tıbbi personelin COVID-19 hastalarının muayenesi sırasında ihtiyaç duyduğu ek özel koruma, koruyucu ekipmanın maliyeti ve kritik hastaların taşınması ve muayenesi ile ilgili risklerdir. Akciğer lezyonlarının BT dinamik takibi sınırlıdır. Pulmoner patolojik değişikliklerle iyi korelasyon gösteren basit bir indeks gereklidir.

Viral RNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tespiti, tam bir enfeksiyöz virüsün saptanmasına eşdeğer değildir. COVID-19 vakalarında giderek daha fazla asemptomatik enfeksiyon bulunduğundan, kan güvenliği göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda, mevcut çalışmalar insanların genellikle COVID-19'a duyarlı olduklarını ve COVID-19'un şiddetinin yaş ve altta yatan hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, vb.) ile pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir.), SARS ve Ortadoğu solunum sendromu (MERS) enfeksiyonu ile duruma benzer. COVID-19 için, bağışıklığı olan veya olmayan her yaştan insan, akut solunum sıkıntısı sendromunun kritik aşamasına ilerleyebilir. Kuşkusuz, ARDS mekanizması belirsizdir. COVID-19 için spesifik bir ilaç olmadığından, tedavi semptomatik destek üzerine yoğunlaşmıştır. Buna ek olarak, ağır hastaların daha agresif tedaviye ve titiz bakıma ihtiyacı olduğunu vurgulamak önemlidir (Huang ve ark., 2020).

COVID-19 ciddi bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. İnfluenzada (grip) görüldüğü gibi virüsün birçok organı doğrudan etkilediğini göstermektedir. COVID-19'dan yaşamını kaybeden hastaların otopsilerinde akciğer, kalp, böbrek ve karaciğerin patoloji incelenmesinde endotel hücrelerinde lenfosit birikimine bağlı inflamasyon, karaciğer hücrelerinde nekroz ve miyokard enfarktüsü (kalp krizi) gözlemlenmiştir (Çevik, 2020). COVID-19'un klinik özellikleri, asemptomatik durumdan aşırı bağışıklık tepkisi nedeniyle ciddi/ölümcül akciğer hasarı ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişmektedir. COVID-19 şiddeti için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır: a) "yaşam tarzı faktörleri" (örn. obezite ve sigara alışkanlığı); b) demografik faktörler (örn. yaş, erkek cinsiyet, menopoz sonrası durum); ve c) komorbiditeler (örn. hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), diyabet, serebrovasküler hastalık (KVH), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (Wolff, 2021).

Yaşlı erişkinler ve diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, obezite gibi önceden mevcut tıbbi rahatsızlıkları olan kişilerde komplikasyon yaşama ve ciddi hastalık riski daha yüksektir. COVID-19 hastalığı 2019'un tanı ve tedavisine yönelik kılavuzlar, solunum hızı, hemoglobin oksijen saturasyonu (SaO_2) ve oksijenasyon göstergesi ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) dahil olmak üzere net kriterler sunar (Geneva,

2020). COVID-19 salgını şiddetlendikçe, bu hastalığın şiddetli ve ölümcül formlarına doğru ilerleme için klinik ve laboratuvar öngörücülerinin tanımlanmasına acil ihtiyaç vardır. Sepsis, patolojik enfeksiyonlara karşı gelişen, organizmanın düzensiz bağışıklık tepkisi ile etkisi artan ve birçok organın yetersiz çalışması ile sonuçlanan sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur (SİYS). İlgili durumla ilgili yapılan bir çalışmada nazofarengeal ve endotrakeal aspirat örneklerinde SARS CoV-2 titreleri semptomların olduğu hafta en yüksek düzeyde iken ilk hafta sonrası kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2020).

COVID-19, konağın bağışıklık tepkisinde önemli değişikliklere neden olur ve neredeyse tüm COVID-19 ile ilişkili ölümlerde sepsis gözlemlenmiştir. Hastalıkların ilerlemesiyle, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile karşılaşılabilir (Geneva, 2020). Dünya çapında her yıl milyonlarca kişinin ölümüne sebebiyet veren, yüksek hastalık riskine sahip ve ölüm oranının yüksek olması ile önemli bir sağlık sorunu arasında yer almaktadır. Klinik serviste yatan hastaların %1-2'sinde ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının %25'inin sepsis gelişebilmektedir. Tanı ve tedavinin geciktirilmesi, sepsis ile ilişkili morbiditenin yükselmesini ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple sepsis teşhisi için maliyet bakımından uygun, hızlı sonuç alınabilen, basit, güvenilir, spesifik olan biyobelirteçler seçilerek metod oluşturmak önemlidir (Spanuth ve ark., 2011).

İnflamasyon sırasında ısı artışı, ağrı, ödem ve fonksiyon kaybı gibi belirtilerin tespitinde önemli yeri olan biyobelirteçler, kanda, diğer vücut sıvıları da ve tanı ve tedaviye yanıtta yararlanılan moleküllerdir. Enfeksiyonların tespiti için genel olarak mikrobiyolojik kültür yöntemleri, biyokimyasal, immünolojik ve moleküler yöntemler tercih edilmektedir. Fakat bu yöntemlerin, ekipman ve yetkin eleman gerektirmesinden dolayı analiz maliyeti yüksektir (Xu ve ark., 2020).

Sepsis teşhislerinde genellikle kan kültürü yöntemi altın standart olarak görülmektedir. Ancak kan kültür yönteminin sonuç verme skalası uzun olduğundan hastada kritik sepsisler oluşabilir ve tedavi tanı konulamadığından gecikebilir ve hastanın ölümüne sebep olabilir (Wu ve ark., 2020). Sepsis teşhisi için yaklaşık olarak 258 biyobelirteç belirtilmiştir (Lee, 2020). Seçilmesi en uygun olan biyobelirteçler, yüksek hassasiyet göstermeli ve özgüllüğü korumalı, düşük maliyetli

ve hızlı bir şekilde ulaşılabilir olmalıdır (Spanuth ve ark., 2011). Sepsis esnasında birçok biyobelirteç kullanılabilir ancak uygun olmayan hassasiyet de ve duyarlılık da olmamasından dolayı klinik tedavide işe yaramaz ve yine tanı ve tedavinin gecikmesine yol açarak ciddi sonuçlara sebep olabilir.

COVID-19'un çeşitli klinik özellikleri ve karmaşık patofizyolojisi, hastalığın sistemik yükünü yansıtabilecek kapsamlı biyobelirteçlere duyulan ihtiyacın altını çiziyor. Sepsis ile ilişkisi ile bilinen Presepsin, COVID-19 hastalarında altta yatan inflamatuvar ve immünolojik süreçlerin değerli bir göstergesi olabilir.

Pandeminin başlangıcından bu yana kayda değer bulgular elde edilmesine rağmen, koronavirüsle ilişkili bu yeni hastalığın erken teşhisi ve yönetimi hala sınırlıdır. COVID-19'dan etkilenen hastalar hızla kötüleşebildiğinden ve SARSCoV-2 enfeksiyonu için henüz etkili bir antiviral tedavi bulunmadığından, hastaların ciddiyetinin erken belirlenmesi (etkili ve değerli bir biyokimyasal belirteç aracılığıyla), bakım yoğunluğunu yönlendirmek ve kardiyorespiratuvar işlevi garanti altına almak için çok önemlidir.

2.2. Sepsis

2.2.1. Sepsis Tanımı

Genellikle “sessiz katil” olarak adlandırılan sepsis, vücudun bir enfeksiyona aşırı tepkisinden kaynaklanan yaşamı tehdit eden bir durumdur. Her yıl milyonlarca insanı etkileyen kritik bir küresel sağlık sorunudur ve şaşırtıcı sayıda vaka ölümlere yol açmaktadır (Singer ve ark., 2016).

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi düzensiz hale geldiğinde ortaya çıkan karmaşık ve potansiyel olarak ölümcül bir durumdur. Sepsis, patolojik enfeksiyona karşı gelişen, organizmanın düzensiz inflamatuvar durum ile etkisi artan ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. SIYS olarak da adlandırılmaktadır (Malkoç ve Kural, 2021). Normalde bağışıklık sistemi bakteri, virüs ve mantar gibi patojenlerle savaşmak için özenle çalışır. Bununla birlikte, sepsiste vücudun tepkisi bozulur, bu da yaygın iltihaplanmaya ve sonuçta organ işlevlerinin bozukluğuna ve başarısızlığına yol açabilecek bir dizi olaya yol açar. Bağışıklık sistemi bir enfeksiyona yanıt verdiğinde ortaya çıkar ve

vücudun doku ve organlarına orantısız ve zararlı bir inflamatuvar yanıtla sonuçlanır. Gerçek insidans bilinmemesine rağmen dünya çapında mortalitenin başta gelen nedenlerinden olduğu tahmin edilmektedir. %20-%50 arasında değişen yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (Malkoç ve Kural, 2021).

Sepsis patogenezi karmaşıktır ve konak immün yanıtı, patojenin virülansı ve komorbiditelerin varlığı gibi çok çeşitli faktörleri içerir. Sepsis tipik olarak doğada bakteriyel, viral veya fungal olabilen bir enfeksiyonla başlar. Bu enfeksiyon solunum, idrar, karın veya cilt enfeksiyonları gibi çeşitli yollardan kaynaklanabilir. Bazı durumlarda, lokalize bir enfeksiyon bile derhal tedavi edilmezse sepsise ilerleyebilir. İmmün yanıtın sistemik hale gelmesinin organ bozukluğuna kadar ilerleyen yaygın hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Hücresel hasarın mekanizması tam olarak açıklanamasa da doku iskemisi, sitopatik hasar, apoptozis hızında değişme suçlanan faktörlerdendir (Şen, 2018).

Sepsis enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanırken; Ciddi sepsis, sepsis ile birlikte organ disfonksiyonunun bulunması durumudur. Septik şok ise diğer sebeplerle açıklanamayan, sepsisle indüklenen, yeterli sıvı tedavisine yanıt vermeyen persistan arteriyel hipotansiyonla karakterize akut dolaşım yetmezliği tablosudur (Şen, 2018).

Sepsis, diğer yaygın hastalıkları taklit etme yeteneği ile ünlüdür ve bu da erken evrelerinde teşhis edilmesini zorlaştırabilir. Semptomlar büyük ölçüde değişebilir, ancak genellikle ateş, hızlı kalp atış hızı, hızlı nefes alma, kafa karışıklığı ve aşırı hastalık hissini içerir. Ağır vakalarda sepsis, kan basıncında dramatik bir düşüş ve önemli bir organ yetmezliği riski ile karakterize septik şoka ilerleyebilir. Sepsisin erken tanınması çok önemlidir. Tedaviye başlamak söz konusu olduğunda her saat önemlidir., enfeksiyonun ciddiyetini ve sepsise potansiyel ilerlemesini değerlendirmek için klinik değerlendirme ve laboratuvar testlerinin bir kombinasyonunu kullanır. Bunlar kan kültürlerini, tam kan sayımlarını ve organ fonksiyon ölçümlerini içerebilir (Fukada ve ark., 2021).

Sepsis yönetiminde acil müdahale çok önemlidir. Bu genellikle hastaneye yatmayı ve altta yatan enfeksiyonu hedeflemek için geniş spektrumlu antibiyotiklerin

uygulanmasını içerir. Ağır vakalarda, hastaların mekanik ventilasyon veya diyaliz desteği de dahil olmak üzere özel bakım için yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmeleri gerekebilir (Singer ve ark., 2016).

Vücut bir enfeksiyonun varlığını tespit ettiğinde, bir dizi bağışıklık tepkisi başlatır. Bu, istilacı patojenlerle savaşmaya yardımcı olmak için iltihaplı kimyasalların kan dolaşımına salınmasını içerir. Ancak sepsiste bu yanıt kontrolden çıkar. Enflamasyon, enfeksiyon bölgesine lokalize olmak yerine tüm vücudu etkileyen sistemik hale gelir. Bir enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi, makrofajlar, nötrofiller ve T-hücreleri dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini içerir. ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a). Bu sitokinler, sırayla, ek bağışıklık hücrelerini aktive eder ve iltihaplanma ve doku hasarını destekler (Liu ve ark., 2016).

Klinik bulgular olarak sepsis, ciddiyeti hafif ila yaşamı tehdit edici arasında değişebilen çok çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Sepsisin yaygın klinik özellikleri arasında ateş veya hipotermi, taşikardi, taşipne, hipotansiyon, değişen mental durum ve organ disfonksiyonu yer alır. Sepsisin şiddeti, solunum, kardiyovasküler, renal, hepatik, pıhtılaşma ve merkezi sinir sistemlerini içeren altı organ sisteminin işlevini değerlendiren Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru kullanılarak sınıflandırılabilir. APACHE 2 de kullanılabilmektedir. Bu skorlama sistemlerinin kullanımı oldukça kompleks ve zaman alıcıdır. Skorlama için gerekli parametrelerin toplanması her zaman kolay değildir. Bu yüzden sepsis şiddetini daha kolay değerlendirebilmek için kolaylıkla ölçümü yapılabilecek bir biyobelirtece ihtiyaç vardır (Spanuth ve ark., 2017).

Sepsis tanısı, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireyler, yaşlı bireyler ve kronik tıbbi durumu olanlar gibi risk faktörleri olan hastalarda yüksek şüphe indeksi gerektirir. Sepsis tanısı için şüpheli veya belgelenmiş enfeksiyon yanında klinik belirti ve bulgular ile laboratuvar bulgularının birkaçı bir arada olmalıdır. PCT, CRP, PRESEPSİN, Kan kültürleri, tam kan sayımı ve serum laktat düzeylerini içeren laboratuvar incelemeleri tanıyı doğrulamaya ve tedaviye rehberlik etmeye yardımcı olabilir. Göğüs röntgeni ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları gibi görüntüleme çalışmaları, enfeksiyon kaynağının belirlenmesinde ve pnömoni veya apse oluşumu

gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde yararlı olabilir (Fukada ve ark., 2021).

Sepsis için tanı kriterleri Tablo 2. 2.1’de verilmiştir (Şen, 2018: 8-9).

Tablo 2.1. Sepsis İçin Tanı Kriterleri

Şüpheli veya belgelenmiş enfeksiyon ve aşağıdakilerden birkaçı;

Genel değişkenler;

- Ateş $>38,3$ °C veya hipotermi <36 °C
- Kalp hızının >90 atım/dakika veya yaşa göre normal değerin 2 standart sapma (SS) üzerinde olması
- Takipne (Solunum hızının >20 soluk/dakika)
- Mental durumda değişme
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 mL/kg/24 saat)
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi olması (plazma glukoz düzeyi >140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

İnflamatuvar değişkenler;

- Lökositoz (Beyaz küre sayısı >12000 μL^{-1}) veya lökopeni (Beyaz küre sayısı <4000 μL^{-1}), beyaz küre sayısı normal iken immatür formların $> \%10$ olması
- CRP düzeyinin normal değerin 2 standart sapma üzerinde olması
- PCT düzeyinin normal değerin 2 standart sapma üzerinde olması
- Hemodinamik

Hemodinamik değişkenler;

- Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, ortalama arteriyel basınç <70 mmHg veya yetişkinlerde sistolik kan basıncında >40 mmHg azalma veya yaşa göre normal kan basıncının 2 standart sapma altındaki kan basıncı)

Organ fonksiyon bozukluğunu gösteren değişkenler;

- Arteriyel hipoksemi ((Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijen fraksiyonu (PaO₂/FiO₂ <300))
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışının <0,5 mL/kg/saat olması) ve anüri
- Kreatinin artışı (>0,5 mg/dL veya 44,2 µmol/L)
- Koagülasyon anormallikleri (INR >1,5 veya aPTT >60 s)
- İleus ve bağırsak seslerinde azalma
- Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 µL⁻¹)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 µmol/L)

Doku perfüzyon değişkenleri;

- Hiperlaktatemi (>1 mmol/L) Laktat düzeyi yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir. (30)
 - Kapiller geri dolumda azalma
-

Sepsis yönetimi, hızlı ve agresif resüsitasyon, antibiyotik uygulaması ve destekleyici bakımı içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Erken resüsitasyon, sıvı resüsitasyonu, vazopresör desteği ve mekanik ventilasyon dahil olmak üzere müdahalelerle doku perfüzyonunu ve oksijen sunumunu düzeltmeyi amaçlar. Antibiyotikler, şüphelenilen enfeksiyon kaynağı ve yerel antibiyotik direnç modelleri rehberliğinde derhal uygulanmalıdır. Glisemik kontrol, stres ülseri profilaksisi ve derin ven trombozu (DVT) profilaksisi dahil olmak üzere destekleyici bakım da komplikasyonları önlemek ve sonuçları iyileştirmek için gereklidir (Shirakawa ve ark., 2011).

Sepsis, olumsuz sonuçları önlemek için erken teşhis ve tedavi gerektiren ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bu hususta sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda erken teşhis, bulaşıcı hastalıkların tedavisi ve kontrolü için oldukça önem arz etmektedir. Ancak, Sepsis patogenezi karmaşıktır ve konak immün yanıtı, patojenin virülansı ve komorbiditelerin varlığı gibi çok çeşitli faktörleri içerir. Sepsisin klinik belirtilerinin şiddeti değişebilir ve tanı, özellikle

yüksek riskli popülasyonlarda yüksek bir şüphe indeksi gerektirir. Sepsis yönetimi, hızlı ve agresif resüsitasyon, antibiyotik uygulaması ve destekleyici bakımı içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (Singer ve ark., 2016).

Sepsisten kurtulanlar genellikle iyileşmek için zorlu bir yolla karşı karşıya kalırlar. Sepsisin ciddiyetine ve süresine bağlı olarak, bireyler fiziksel, zihinsel ve duygusal refah üzerinde kalıcı etkiler yaşayabilir. Fizik tedavi, rehabilitasyon ve psikolojik destek, hayatta kalanların yaşam kalitelerini yeniden kazanmalarına yardımcı olmada hayati bir rol oynar. Enfeksiyonla indüklenen fizyolojik, patolojik, biyokimyasal anormalliklerin eşlik ettiği bir sendrom olan sepsis 2011 yılı için ABD hastane giderlerinin %5.2'sini (20 milyar dolardan fazla) oluşturan ciddi bir halk sağlığı sorunudur (Singer ve ark., 2016).

Sepsis, her yaşta herkesi vurabilen zorlu bir düşmandır. Gizli başlangıcı ve potansiyel olarak yıkıcı sonuçları, artan farkındalık, erken tanı ve hızlı müdahaleye duyulan acil ihtiyacın altını çiziyor. Sepsis tanısı için şüpheli veya belgelenmiş enfeksiyon yanında klinik belirti ve bulgular ile laboratuvar bulgularının birkaçı bir arada olmalıdır. Sıvı ve antibiyotik tedavisi verildikten sonra tedaviye yanıt klinik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri değerlendirilerek sık aralıklarla takip edilmelidir (Smith ve Doe, 2022).

Sepsis nedeniyle yatan hastaların taburcu olduktan sonra tekrar hastaneye yatma ve mortalite oranları yüksektir. Ciddi sepsis nedeniyle takip edilip taburcu olan hastaların 1 yıllık mortalite oranları %7 ile %43 arasında değişmektedir. Ölümünün çoğu 6 ay içerisinde olsa da risk yüksekliği 2 yıl boyunca devam etmektedir. Taburculuk sonrası yeniden hastaneye yatışların başta gelen nedeninin MI, KOAH, KY, pnömoni ile kıyaslandığında sepsis olduğu görülmüştür (Mayr ve ark., 2017). Sepsisin karmaşıklıklarını anlayarak, potansiyel olarak hayat kurtararak ve gereksiz ıstırapı önleyerek harekete geçme konusunda kendimizi güçlendiririz. Birlikte sepsise ışık tutabilir ve bu sessiz tehdidin uyanıklık ve uzmanlıkla karşılandığı bir dünyaya doğru çalışabiliriz.

2.3. Presepsin

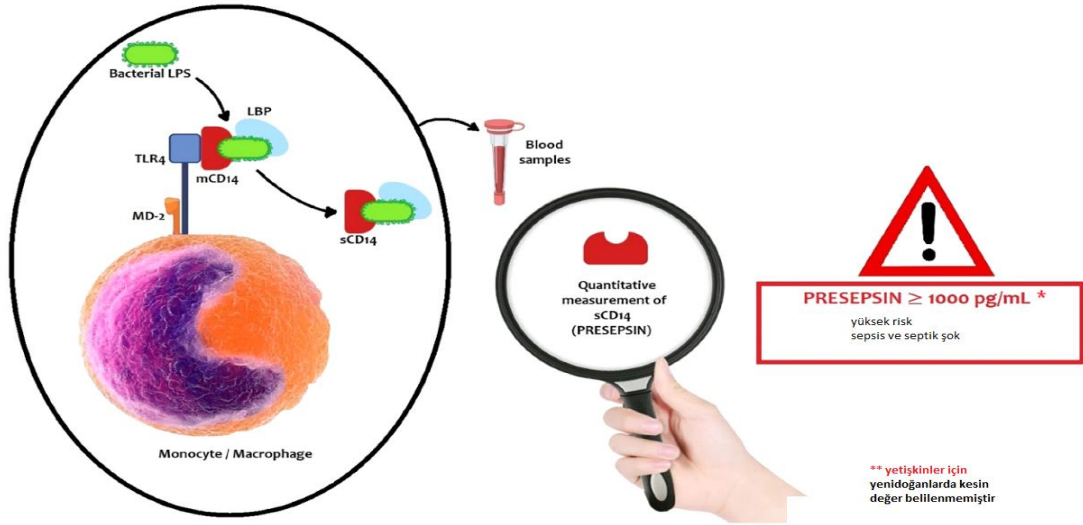
2.3.1. Presepsinin Keşfi, Yapısı ve Sentezi

Presepsin, bakteriyel endotoksinlerin neden olduğu inflamasyonda ortaya çıkan bir biyobelirteçtir ve septik şok gibi ciddi enfeksiyonların erken tanısında kullanılmaktadır. Bu belirtecin keşfi, 1990'lı yıllarda yapılan araştırmalar sonucu gerçekleşmiştir (Protein Data Bank, 2023).

1994 yılında, Kumada ve arkadaşları, CD14 olarak adlandırılan bir yüzey proteininin bakteriyel endotoksinlerle etkileşim sonucu parçalanmasıyla ortaya çıkan bir fragman keşfettiler. Bu fragmanın yüksek konsantrasyonlarda serumda bulunduğunu ve septik şoklu hastalarda arttığını gözlemlediler. Bu çalışma, presepsinin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren ilk çalışmalardan biridir (Fukada ve ark., 2020).

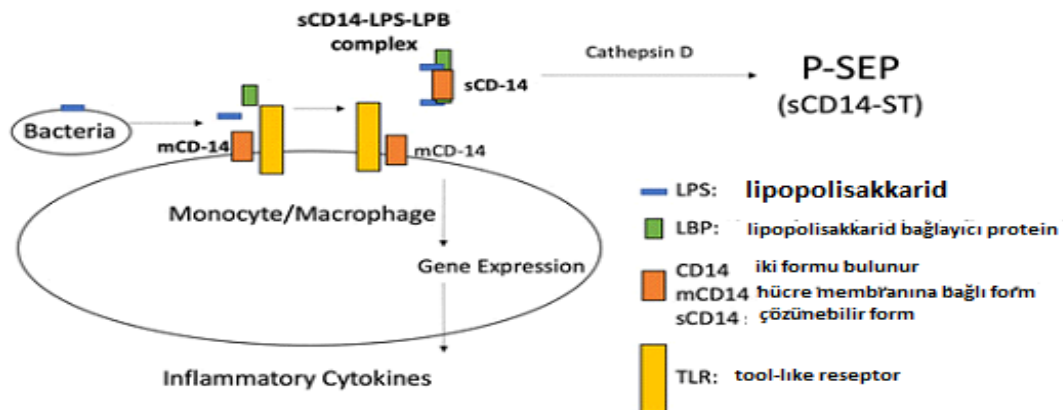
1995 yılında, Shozushima ve arkadaşları da presepsinin keşfini teyit ettiler ve bu belirtecin sepsis hastalarında bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında kullanılabileceğini öne sürdüler. Daha sonra, presepsinin diğer enfeksiyonlarda da kullanılabilirliği araştırılmış ve fungal ve viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere diğer enfeksiyon türlerinde de yüksek seviyelerde görüldüğü bulunmuştur (Lippi ve ark., 2020).

Presepsinin keşfi, ciddi enfeksiyonların erken teşhisinde ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu belirtecin potansiyel kullanım alanları arasında klinik uygulamalar, araştırmalar, ilaç geliştirme ve epidemiyolojik çalışmalar yer almaktadır. Sonuç olarak, presepsin, ciddi enfeksiyonların erken teşhisi için kullanılan etkili bir biyobelirteçtir ve keşfi, birçok araştırmacının bu belirteç üzerine çalışmasını teşvik etmiştir (Spanuth ve ark., 2017).



Şekil 2.3. Presepsin Üretim Mekanizması

Presepsin, 13 kDa'lık bir protein olup, 105 amino asit uzunluğuna sahiptir. CD14, miyeloid kökenli hücrelerde bulunan makrofaj, nötrofil gibi çözünür farklılaşma kümesi olarak isimlendirilen ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda aktif rol oynayan doğal immün sistemin bir parçasıdır (Malkoç ve Kural, 2021). CD14, Gram pozitif ve negatif bakterilerin, peptidoglikan, lipidler gibi ligand gruplarının ve hasarla ilişkili moleküler kalıpların (PAMP) tanınmasında kilit bir rol oynayan çok yönlü bir glikoproteindir (Şekil 2.3) (Zaninotto ve ark., 2008). Presepsin, CD14'ün 13 kDa N-terminal kesik fragmanıdır. Genelde, doğuştan sahip olduğumuz bağışıklık hücrelerinin yüzey alanında, monositler ve makrofajlar tarafından eksprese edilir ve lipopolisakkarite (LPS) yüksek affiniteye sahiptir (Fukada ve ark., 2020).

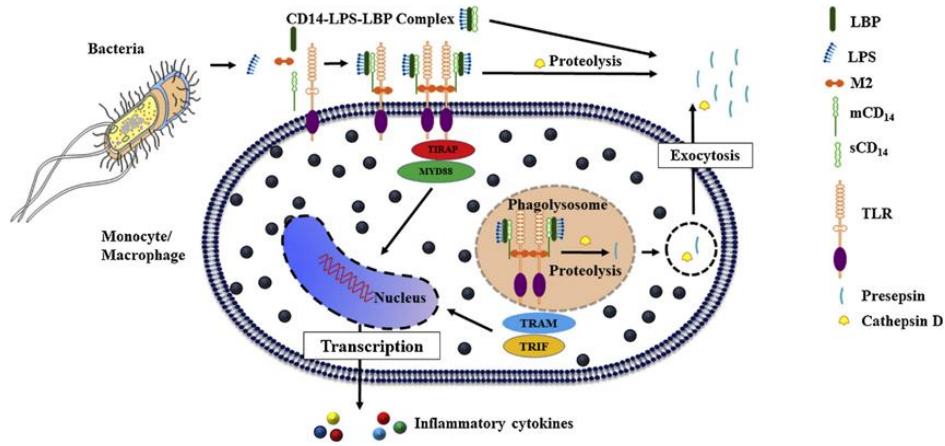


Şekil 2.4. PSEP Formu

Şimdiye kadar CD14'ün iki farklı formu, yani membrana bağlı (mCD14) ve çözünür CD14 (sCD14) karakterize edilmiştir. sCD14, endotelial ve epitelyal hücreler gibi CD14-negatif hücrelerin LPS'ye karşı immün yanıtlarına aracılık etmede önemli bir rol oynar. İnflamatuar stres sırasında sCD14, plazmatik proteazlar tarafından parçalanarak sCD14 alt tipi (sCD14-ST) veya PSP olarak adlandırılan 13 kDa'lık 64 aminoasidik kalıntıdan oluşan kesilmiş bir form oluşturur (Şekil 2.4) (Lippi ve ark., 2019).

Monositler ve makrofajlar üzerinde eksprese edilen bir glikoprotein olan CD14, sistemik enflamatuar yanıtı yol açan bir dizi sinyal iletim yolunu aktive edebilen lipopolisakkaride (LPS)-LPS bağlayıcı protein kompleksleri için bir reseptördür. Membran bağlı olan CD14, toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) bir koreseptörü olarak görev alır. CD14, LPS'nin TLR'ye sunumunda önemli bir rol oynar ve hücre içi sinyallere aktif olarak katkıda bulunur ve efektör hücreler tarafından sitokin üretimi gibi immün yanıtın sorumlu genlerin ekspresyonunu teşvik eder. Hastalıklara sebep olan ajanların veya sebep olmayan uyarıların varlığında CD14, TLR-4'ü aktif hale getirir. Bunun sonucunda proinflamatuar hücre içi sinyal iletim kaskadını ve nükleer faktörü kappa B (NF- κ B)'nin aktif hale gelmesi sağlanır. Sonuç olarak, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonu oluşur (Petrosillo ve ark., 2020).

Hücre içi hastalık ajanlarına karşı yanıt olarak kaskadın aktivasyonuna sebep olur. Bunun sonucunda da pıhtılaşmayı sağlamak amacıyla ve fibrinolitik sistemleri aktive ederek SİYS, sepsis şoku, damar içi pıhtılaşması ile tıkanmasına ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna sebep olabilir. Bu olaylar zincirinin devamında, zara bağlı ve hücrelerden fagosite edilen CD14'ün dolaşıma katılması gerçekleşir. sCD14, CD14-negatif endotelial ve epitelyal hücrelerde LPS'ye karşı immün yanıtlara aracılık etmede önemli bir rol oynar. İnflamatuar stres sırasında sCD14 plazmada parçalanarak sCD14 alt tipi olarak tanımlanan 13 kDa-N-terminalli bir parça oluşturur (sCD14-ST; presepsin) olarak da bilinir (Şekil 2.5) (Lippi ve ark., 2019).



Şekil 2.5. Presepsin Üretim Mekanizması ve Hastalıklarla Olan Bağlantısı

Çözünür CD14 alt tipi (sCD14- ST) veya presepsin, sCD14 üzerinden plazma proteazlarının etkisi ile üretilir. Moleküler kompleks mCD14-LPS-LBP, fagozitozla hücre içine alınır. Fagozitler sepsis sırasında kan damarlarını enfekte eden bakterileri fagosite ettiğinde, fagozitlerin yüzeyinde eksprese edilen CD14 bakterilerle birlikte alınır ve proteolitik bir enzim olan nötrofil elastaz tarafından presepsin üretmek üzere parçalanır. Katepsin D etkisi ile proteolitik olarak presepsin oluşur ve bu da dolaşıma ekzoitoz ile salınır. Bu nedenle, presepsin bir sepsis biyobelirteci olarak yüksek bir özgüllüğe sahiptir. Ayrıca, presepsin kısa yarılanma ömrü (4 saat) sayesinde sepsisin erken teşhisi için faydalı bir biyobelirteçtir (Petrosillo ve ark., 2020).

Presepsinin sepsis, neonetal enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, pulmoner enfeksiyonlar, renal enfeksiyonlar, pediatrik bakteriyel enfeksiyonlar, ortopedik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler enfeksiyonlar ve COVID-19 ile yoğun bakımdan mantar enfeksiyonuna kadar değişen farklı ilişkisi tespit edilmiştir (Singer ve ark., 2016).

Presepsinin sepsis veya septik şokta belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. Çalışmalar, PSP'nin sepsis tanısı için yaygın olarak kullanılan biyobelirteç olan prokalsitonine kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (Green ve Brown, 2023).

Kardiyak operasyonlardan sonra majör enfeksiyon gelişen hastalarda presepsin beş kat artış göstermektedir. Tüm hastalarda, ameliyat sonrası 0. gün, ameliyat sonrası 1. gün ve ameliyat sonrası 2. gün presepsin düzeylerinin, sırasıyla 220 (166-445), 328

(210-581) ve 310 (202-368) ng/L düzeyleri ile başlangıç düzeyinden (176 [123-275] ng/L) önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ameliyattan bir hafta sonra 300 ng/L presepsin seviyesinin şüpheli SGI'ler için yeni bir gösterge olarak kullanılması önerilmiştir (Saito ve ark., 2017).

Sepsis, febril nötropeni gibi hastalıklarda yükselen presepsin düzeyinin Fukada ve ark. (2020) tarafından 6 erişkin hastayla yapılan çalışmada COVID-19 hastalığında da yükseldiği, presepsinin COVID-19 pnömonisinin neden olduğu akciğer hasarı ile ilişkili olabileceğini ve şiddetli COVID-19 için prognostik bir biyobelirteç olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir. Dewi ve ark'ları tarafından COVID-19 tanılı 50 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada ise, ölümcül seyreden 20 vakada prokalsitonin, D-dimer, LDH ve presepsin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Kanık, 2021).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), immünolojik ve biyokimyasal yöntemler gibi tanımlama için uygulanan diğer tekniklerin kendi kısıtlamaları olduğu iyi bilinmektedir. Doğrudan Boyun Omurilik Sıvısı (BOS) değerlendirmesinde presepsin, menenjitlerin tespitinde ve çocuklarda menenjit ve ventrikülit durumunda 625 pg/ml'lik bir kesme ile sırasıyla %84.2 ve %82.1'lik bir duyarlılık ve özgüllük gösteren uygulanabilir bir tanısal biyobelirteç olarak bildirilmiştir (BOS'ta lökositler için %77.4 duyarlılık ve %77.3 özgüllük ile karşılaştırıldığında) (Petrosillo ve ark., 2020).

Pediyatrik bakteriyel enfeksiyonların hızlı bir şekilde tanımlanması ve tedavi edilmesi, tedavi seçenekleri ve sonuçları açısından önemlidir ve oldukça deneyimli çocuk doktorları için bile bir zorluk teşkil etmektedir. Presepsin uygulaması, preterm yenidoğanlarda geç başlangıçlı sepsis (LOS), erken başlangıçlı sepsis (EOS), preterm yenidoğanlarda menenjit ve pnömoni, pediyatrik onkoloji hastaları, kritik çocuklar ve hematolojik maligniteleri olan febril nötropenik pediyatrik hastalar gibi çocukların çeşitli ciddi enfeksiyonlarının teşhisi için araştırılmıştır (Bhimraj ve ark., 2020).

Yakın zamanda yapılan bir araştırma, presepsis ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun birçok immünopatolojik ve patofizyolojik benzerliği paylaştığını vurgulamıştır. Presepsis ve SARS-CoV-2 şiddeti arasındaki ilişki, iyi detaylandırılmamış ve

kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiş olsa da yapılan araştırmalar sonucunda bilinmektedir. Öte yandan, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve hemofagositik sendromlu hastalarda, enfeksiyon kanıtı olmayan ve nedenleri bilinmeyen otoimmün hastalıklarda yüksek presepsin seviyeleri bildirilmiştir (Kanık, 2021).

2.3.2. Presepsinin Biyolojik Önemi

Presepsinin biyolojik aktivitesi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak, çeşitli invitro çalışmalar ile bir düzenleyici faktör olarak tanımlanması yapılmıştır. Kandaki plazma presepsin seviyeleri, hücre içine girip konakçı olan patojenlere yanıt olarak aktif hale gelen doğal immün sistem hücrelerin bir göstergesi olarak kabul edilebilir (Fukada ve ark. 2020). Humoral ve hücrel bağışıklık sistemini, doğrudan T ve B hücreleri ile etkileşime girerek düzenler. Ayrıca bakteri parçalanması ile ortaya salınan endotoksinlerin oluşturduğu şokun sebep olduğu mortaliteyi düşürebilir ve enfeksiyonların oluşturduğu şiddetin seviyesini düşürebilir. Dolaşım sistemindeki presepsin seviyeleri, inflamatuvar yanıt olarak monosit-makrofajın bir göstergesi olarak görülür (Huang ve ark., 2020). Bu sebeple sCD14, kısmen B hücreleri tarafından immünoglobulin ekspresyonunu ve bağışığı artırarak antiinflamatuvar olarak aktif bir rol gösterebilir. CD14, kritik hastalıklarda TLR4'ten ayrı olarak metabolik düzenleyici olarak da kendini gösterebilir (Zou ve ark., 2014). Kandaki plazma presepsin seviyeleri patojen bakterilerin enfeksiyonlara yanıt olarak seviyesi yükselmekte ve antibiyotik tedavisinden sonra seviyesi düşmektedir. Bu durum, istilacı herhangi bir patojen etkisine karşı immün sistem yanıtının olduğunu göstermektedir (Bomberg ve ark., 2017). Sağlıklı bireylerde de ölçüm yapılabilirliği, monosit fagositozuyla presepsin sekresyonunun ilişkili olduğunun ortaya çıkması sonucunda ölçülebilir hale gelmiştir (Petrosillo, 2017).

2.3.3. Sepsis ile Prokalsitonin (PCT) ve C-Reaktif Protein (CRP) İlişkisi

Sepsis, vücudun enfeksiyonlara karşı verdiği aşırı ve tehlikeli bir yanıt olarak tanımlanır. Sepsis tanısı, hastanın klinik belirtileri, kan kültürü sonuçları ve bazı biyobelirteçlerin ölçümüne dayanır. Prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) sepsis tanısı için sıklıkla kullanılan biyobelirteçlerdir (Jensen ve ark., 2011).

Prokalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinden sentezlenerek kalsitonine dönüşüm sonrası kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan protein yapılı bir hormondur. 13 kD molekül ağırlığı olan, 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Öncül peptidi 141 aminoasitlik preprokalsitoninin sentezi ile başlar ve hücre içi proteoliz ile önce 116 amino asitlik PCT, sonrasında ise 32 amino asitlik kalsitonin sentezlenir (Assicot ve ark., 1993; Bohuon, 2000). Sepsis ve septik şok durumlarının PCT değerlerini arttırmış olduğu tespit edilmiştir ve ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proenflamatuar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır (Meisner, 2000; Whicher ve ark., 2001). Endotoksinler ve sitokinlerin etkisiyle prokalsitoninin kalsitonine dönüşeceği proteolitik basamak inhibe olur ve PCT dolaşıma verilir. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bundan dolayı sağlıklı erişkinlerde plazma PCT konsantrasyonu 0,05 ng/mL'nin altındadır. Kalsitoninin 10 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahipken, PCT'nin plazmada 20-24 saat kadar bir yarılanma ömrü vardır (Günel ve Hüseyin, 2009).

Yoğun bakım ünitelerinde yaygın görülen komplikasyonlardan olan şiddetli sepsis ve septik şokta hızlı tanı ve uygun antibiyotik kullanımı sepsisle ilişkili organ yetmezliğinin gelişimini azaltmada önemlidir. 24 saat gibi uzun bir sürede için kültür sonuçlarının beklenmesi tanıya yönelik ya da antibiyotik kullanımına yönelik öngörücü biyobelirteçler olan CRP, TNF-alfa, IL-1 ve lökosit gibi laboratuvar testleri kullanılır. Ancak PCT sepsis ön tanısında üzerinde en çok durulan belirteç özelliği taşımaktadır. Sepsisli hastalarda PCT seviyeleri genellikle yüksektir ve bu seviyeler enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir. Bu nedenle, PCT seviyelerinin ölçümü, sepsis tanısı, tedavisi ve hastalığın seyrinin izlenmesi için yararlı bir araçtır. 10 ng/mL üzerindeki plazma konsantrasyonları genellikle sepsis ve septik şoku düşündürür. (Meisner, 2000). PCT değeri sadece enfeksiyon durumunda değil aynı zamanda organ yetmezlikleri, travmalar, sistemik enflamasyon gibi sebeplerden de etkilendiği gösterilmiş olup, böylece PCT yükselmesini multifaktöryel özellikte olduğu kanısına varılmıştır (Meisner, 2002; Meisner, 2005).

C-reaktif protein (CRP), inflamasyon ve enfeksiyon tanısında erken bir biyobelirteci

olarak kullanılan ve karaciğer tarafından sentzlenen bir akut faz proteinidir. CRP'nin moleküler yapısı, beş özdeş alt birimden oluştuğu anlamına gelen bir pentamerik proteindir. Her alt birim 206 amino asitten oluşur ve yaklaşık 25.000 Dalton moleküler ağırlığa sahiptir. Protein disk benzeri bir şekle sahiptir ve bakteri ve mantar hücre duvarları, DNA ve hasarlı hücreler dahil olmak üzere çeşitli hedeflere bağlanabilir (Pepys ve Hirschfield, 2003).

İnflamasyon varlığında TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi sitokinlerin indüklemesiyle sentezlenir. Normal plazma düzeyi 0.3-1.7 mg/L iken, inflamatuvar uyarıyla plazma konsantrasyonu yükselir (Simon ve ark., 2004). Plazmada 1 mg/dL'den az bulunan CRP, infeksiyon veya inflamatuvar hastalıklarda ilk 6-8 saat 'te hızla yükselir ve 48 saat sonrası 35-40 mg/dL seviyelerinde pik yapar. CRP, hasarlı hücre yüzeyinden salınan fosfokolin ve bakteri, parazit ve mantarlardaki polisakkaritlere bağlanır. Daha sonra kompleman sistemin klasik yolağı ve fagositik hücre aktivasyonunu yapar. İnflamasyon gerilediğinde ve doku hasarı iyileşmeye başladığında CRP düzeyleri azaldığından CRP, hastalık seyrinin izlenmesinde yararlı bir biyobelirteçtir (WHO, 2014). CRP, benzer klinik bulguları gösteren viral ve bakteriyel infeksiyonların ayırımında, ağır bakteriyel infeksiyonların antibiyotik tedavisine cevabının değerlendirilmesinde ve komplikasyonların tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Sadece tek bir ölçüm değeri değil klinik bulgularla birlikte seri ölçümleri hastalığın seyri hakkında daha çok bilgi vericidir (Jaye ve Waites, 1997; Husain ve Kim, 2022).

Sepsiste CRP, durumun ciddiyetinin ve tedaviye yanıtın bir belirteci olarak kullanılabilir. Sepsis, vücudun bir enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi aşırı hızlandığında ortaya çıkan, yaygın iltihaplanma ve organ hasarına neden olan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. CRP seviyeleri tedaviye yanıtı izlemek ve enfeksiyonun ne zaman kontrol altına alındığını belirlemek için kullanılabilir. Ancak, CRP seviyeleri nonspesifik bir belirteçtir ve enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkili değildir. CRP seviyeleri, sepsis tanısında diğer belirteçlerle birlikte kullanılabilir ve hastalığın seyrinin izlenmesinde yararlıdır (Povoa, 2022).

3. MATERYAL VE METOT

Mart 2021 ve Eylül 2021 tarihleri arasında Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran toplam 90 (32 %35.3 erkek, 58 %64.7 kadın) COVID-19 hastası ve 30 sağlıklı katılımcı dahil edilmiştir.

1. grup PCR sonucuna göre COVID-19 (-) olup, sağlıklı bireyler arasından seçilmiş hiç bir hastalık belirtisi göstermeyen ayaktan 30 kişi. Kontrol grubu takip edilerek 15 gün içinde pcr testlerinin pozitif çıkmadığı gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda 15 gün içinde pcr + olan lar çalışmadan çıkarıldı.

2. grup PCR sonucuna göre COVID-19 (+) tanısı almış hafif semptomlara sahip ve 15 gün içerisinde hastaneye yatış gerçekleştirmemiş ayaktan 30 kişi.

3. grup COVID-19 (+) tanısı almış ve pnömoni gelişmiş normal serviste yatan 30 kişi. Serviste yatan hastaların yoğun bakım ünitesine gitmedikleri gözlemlendi, yoğun bakıma giden hastalar çalışmadan çıkarıldı.

4. grup COVID-19 (+) tanısı almış ve pnömoni gelişmiş yoğun bakımda yatan 30 kişi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olan hastalar,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar,
- 18 yaşından küçük olan hastalar,
- Gebe hastalar,
- Mental retarde veya kooperasyon sağlanamayan hastalar

3.1. Numunelerin Toplanması

Çalışma dahil edilen tüm katılımcılardan alınan kan örnekleri hemogram için etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) bulunan mor kapaklı tüplere 5mL ve PRSN, CRP,

PCT ve diğ er biyokimya testleri için jelli biyokimya serum tüplerine 5 mL aktarıldı.



Biyokimya tüpleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 1500xg'de 10 dakika santrifüj edilerek üst fazdan elde edilen serum örneklerinden bir miktar PRSN çalışılmak üzere 1.5 mL'lik ependorf tüplere aktarılıp alikotlanarak -80 °C derin dondurucuda çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

3.2. Biyokimyasal analizler

Kan alındığı gün laboratuvarından çalışılan WBC, RBC, Hb, HCT, PLT, NEU, MONO, LYM, ALT, AST, URE, KRE, LDH, AMYL, GGT, PCT ve CRP değerleri cihazdan kaydedildi.

Presepsin Ölçümü:

Serum PSP konsantrasyonları ticari olarak sağlanan insana spesifik Human Presepsin ELISA kit (Cat No:201-12-5358, SunRed) kullanılarak ölçüldü. Sandviç enzime bağlı immünosorbent çalışma prensibi ile kit föyündeki prosedürlere uygun olarak ve kit içeriğindeki solüsyonlar ve yakalama antikoru ile kaplı 96 kutucuktan oluşan plate kullanılmıştır. Kitin Intra-Assay: CV<8% ve Inter-Assay: CV<10%'du.

Standart eğri oluşturmak için kit içeriğindeki stok standart ve standart dilüsyon solüsyonu kullanılarak seri dilüsyonla 800, 400, 200, 100, 50 pg/mL'lik konsantrasyonlarda 5 adet standart hazırlandı. Kit ölçüm prosedürüne göre aşağıdaki adımlar takip edildi:

-Öncelikle standart olarak belirlenen kuyucuklara her bir standarttan 50 µL standart ve bilinmeyen numune olarak belirlenen kuyucuklara ise serum numunelerden 40 µL ve (PSPN) –antibody'den 10 µL pipetle aktarıldı. -Her bir kuyucuğa 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.

-Kör kuyucuğuna ise herhangi birşey konulmadı.

-Plate kapatıcıyla kapatılıp 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.

-İnkübasyon sonunda plate dekante edilip 4 kez yıkama solüsyonu yıkandı (300 µL kullanılır her kuyucuk için).

-Her kuyucuğa 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B solüsyonu eklenip ve 10 dakika 37 °C 'de ışıktan korunarak inkübe edildi.

-Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyon eklendi. Maviden sarıya renk değişimi gözlemlendi.

-15 dakika içinde 450 nm 'de mikropate okuyucu spektrofotometrede okutuldu. Absorbans değerine karşılık çizilen standart konsantrasyonuna ait grafiğe göre tüm numunelerin konsantrasyonları hesaplandı.

Prokalsitonin Ölçümü:

Plazma PCT ölçümleri kemilüminesans yöntemi ile AQT90 Flex (Radiometer) immünolojik cihazında biyokimya serum tüplerinde elde edilen serumlarda uygun kit (Pct test kit lot no 22940) kullanılarak ölçülmüştür.

C-Reaktif Protein Ölçümü:

Serum CRP ölçüm analizleri BN II System (Siemens) analizöründe biyokimya serum tüplerinde elde edilen serumlarda üreticinin önerilerine göre ilgili kit no 22940 kullanılarak yapılmıştır.

Hemogram ölçümü:

EDTA'lı tam kan örnekleri kullanılarak XN-200 (Sysmex Europe Germany) cihazında üretici önerilerine doğrultusunda yapılmıştır.

3.3. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler

Araştırmada biyokimyasal analiz aşamasında kullanılan araç gereçler Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler

HAİER DW-86L628 (-40) - (-86) Ultra Derin Dondurucu	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Örnek saklama ve kitlerin muhafazasında kullanıldı
ABL 800 (Radiometer)	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Laktat ölçümü için kullanıldı
XN-2000 (Sysmex Europe Germany)	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Kan sayımı ölçümü için kullanıldı
BN II System (Siemens)	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	C-Reaktif Protein ölçümü için kullanıldı

Masa tipi santrifüj	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Kan örneklerinden serum ve plazma elde etmek için kullanıldı
Thermo Scientific / Multiskan: Microplate okuyucu spektrofotometre Vorteks	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	ELISA kitlerin ölçümünde kullanıldı. Serum ve kit içeriklerinin homojen karıştırılması işleminde kullanıldı.
Saf Su Cihazı	Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı	Kit solüsyonlarının hazırlanması ve çalışmalarda kullanılacak cam malzeme temizliğinde kullanıldı.
Otomatik pipetler	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Numune transferleri ve kit ölçümlerinde kullanıldı.
Mikroplate Yıkayıcı Stat Fax 2600 Microplate Washer, USA	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Elisa çalışmasında kullanıldı
Manyetik Karıştırıcı Heidolph Titramax 1000	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Elisa çalışmasında kullanıldı
Vorteks IKA-MS 3 basic, USA	EBYU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	Elisa çalışmasında kullanıldı

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesine IBM SPSS.20 paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin frekans analizi sayı, yüzde olarak, numerik verilerin frekans analizi, ortalama $\pm$ standart sapma ($\text{ort} \pm \text{SD}$), median, min ve max olarak sunuldu. Toplanan verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov ile analiz edildi. İki grup karşılaştırılmasında normal dağılımı durumunda numerik veriler için Student t test ile, anormal dağılmadığı durumlarda nonparametrik testlerden Man Whitney U testi uygulandı. İki'den fazla grup karşılaştırması için ise yine normal dağılımı durumunda ANOVA, normal dağılım göstermesi durumunda ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson, normal dağılım sağlamayan veriler için ise Spearman analizi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını ve cut-of değerini

belirlemek belirlemek için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi testi uygulandı $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

3.5. Araştırmanın Etik İlkeleri

Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 22.03.2021 tarih ve 05/16 sayılı izni ile yapılmıştır. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışmaya kabul edilen hastalardan sözlü ve yazılı tıbbi onam alınmıştır. Hastalara istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları ve ayrıldıkları takdirde alacakları sağlık hizmetinde bir aksama olmayacağı anlatılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 64.7 (N:59) kadın, %35.3(N:64) erkekti. Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Tüm gruplara ait demografik verileri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Bilgiler

	COVID-19(+) Grubu n: 94 Ort $\pm$ SD	KONTROL Grubu n: 30 Ort $\pm$ SD
Yaş (yıl)	60.12 $\pm$ 16.68	54.83 $\pm$ 13.20
CİNSİYET Erkek/Kadın	47/47	12/18

COVID-19 hasta alt grupları yaş ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık ($p<0.05$) gözlenirken artan yaşla beraber hastalığın şiddetinde artış olduğu görüldü. Hasta alt gruplarına bakıldığında ağır şiddetli grupta mortalitenin % 45.45 oranında olduğu görülürken, diğer gruplarda ölüme rastlanmamıştır. 70 yaş üzerinde gözlemlenen akciğer tutulumu arasında 22 kişide ölüme rastlanmış, 10 kişi ise kurtulmuştur.

COVID-19 alt gruplarına ait demografik ve klinik veriler Tablo 5.2’de sunuldu.

Tablo 4. 2. COVID-19 Hasta Alt Grubuna Ait Demografik Veriler

	Aseptomatik Grup n: 30 Ort $\pm$ SD	Orta Şiddetli Grup n: 32 Ort $\pm$ SD	Ağır Şiddetli Grup n: 32 Ort $\pm$ SD
YAŞ (Yıl)	46.97 $\pm$ 17.198	62.38 $\pm$ 13.776	70.19 $\pm$ 9.539
CİNSİYET Erkek/Kadın	16/14	17/15	16/16
AC. TUTULUM (B.T.) SAĞ KALIM	-	2	32
Hayatta/Ölü	30/-	32/-	10/22

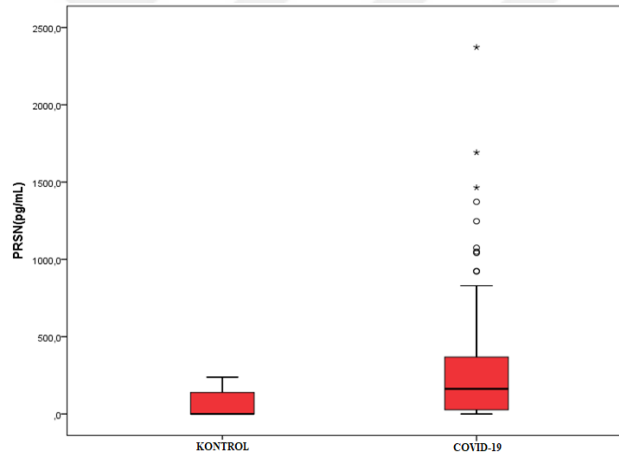
COVID-19 grubunda presepsin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CRP, ALT, AST, GGT, amilaz, LDH, URE, kreatinin düzeyleri anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p<0.05$). Diğer bir taraftan ise hasta grubunda RBC, HCT, Hb, Neu ve Lym düzeylerinde sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azaldığı belirlenmiştir ($p<0.05$). COVID-19 grubunda PCT ve WBC değerlerinin ortalaması sağlıklı kontrollere göre biraz yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine PLT ve monosit değerlerinde hasta grubunda bir düşüş olduğu tespit edildi ancak bu düşüş anlamsız olarak değerlendirildi. Tablo 4.3 hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal analiz sonuçlarını verir. Şekil 4.1-3'te presepsin, CRP ve prokalsitonin serum düzeylerinin hasta ve kontrol grup karşılaştırmaları gösterilmiştir.

Tablo 4.3. COVID-19 ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları

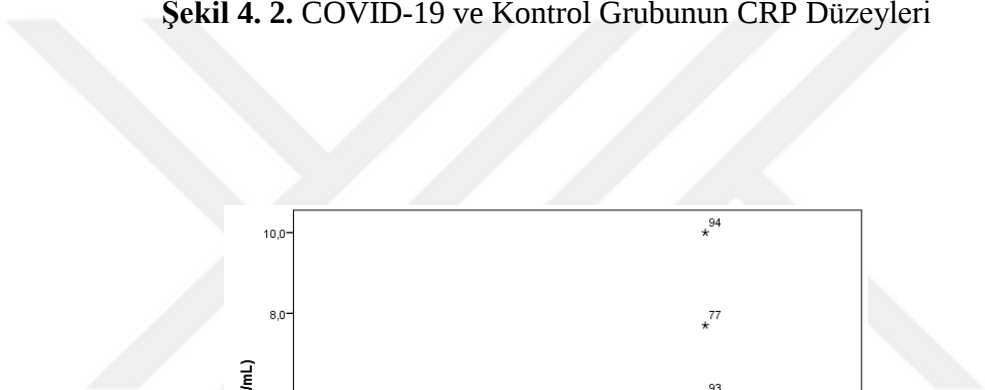
	Kontrol Grubu n: 30 Ort $\pm$ SD	Kontrol Grubu n: 30 med(min- max)	COVID-19 Grubu n: 94 Ort $\pm$ SD	COVID-19 Grubu n: 94 med(min- max)	P değeri
PRSN(pg/mL)	53.94 $\pm$ 84.75	0.00 (0.00-238.5)	313.35 $\pm$ 16.68	162.75 (0.00-2372.40)	0.000*
CRP(mg/L)	4.03 $\pm$ 5.45	3.13 (1.10-30.40)	313.35 $\pm$ 422.62	20.15 (1.40-381.0)	0.000*
Procalcitonin(ng/mL)	0.28 $\pm$ 0.11	0.26 (0.2-0.7)	0.80 $\pm$ 2.36	0.22 (0.1-20.0)	0.207
ALT(U/L)	24.20 $\pm$ 14.94	21.15 (5-76)	65.57 $\pm$ 195.47	29.5 (4-1881)	0.002*
AST(U/L)	25.93 $\pm$ 11.58	23 (15-70)	129.5 $\pm$ 329	28 (9-832)	0.028*
GGT(U/L)	25.17 $\pm$ 22.73	25 (8-131)	77 $\pm$ 90	70 (5-522)	0.000*
Amilaz(U/L)	75.90 $\pm$ 33.42	75.9 (38-169)	70.79 $\pm$ 97.05	74.27 (31-363)	0.030*
LDH(U/L)	216.47 $\pm$ 63.89	216 (75-356)	299.9 $\pm$ 124.6	299 (119-666)	0.001*
URE(mg/dL)	31.46 $\pm$ 11.58	30.0 (13-71)	72.90 $\pm$ 60.67	45 (17-299)	0.045*
Kreatinin(mg/dL)	0.86 $\pm$ 0.189	0.86 (0.58-1.53)	1.27 $\pm$ 0.9	1.03 (0.45-5.84)	0.001*
WBC ($\times 10^3$ /mL)	8.00 $\pm$ 2.61	7 (4-15)	8.9 $\pm$ 4.6	8 (2-16)	0.244
RBC ($\times 10^6$ /mL)	4.81 $\pm$ 0.67	4.81 (3.32-6.25)	4.3 $\pm$ 0.7	4.41 (2.61-6.04)	0.012*

Hb (g/L)	13.53±2.29	13.2 (9.10-18.5)	12.2 ± 0.78	12.55 (4.19-17.50)	0.026*
HCT (%)	40.69± 6.01	39.45 (31.0 -53.0)	39.83 ± 30.45	36.45 (24.5-32.6)	0.012*
PLT	266.66 ± 91.52	235 (162 -513)	232.50 ± 95.97	212 (37-502)	0.085
NEU%	86.94 ± 137.89	59.45 (33.2-81.4)	74.02 ± 15.46	76.15 (26.4-95.70)	0.000*
MONO%	6.916 ±2.39	6.7 (3.0-12.5)	6.60 ± 3.459	6.15 (0.40-15.3)	0.650
LYM%	28.56 ± 11.59	30.15 (6.40-60.7)	17.9 ± 13.2	14.050 (1.60-66.3)	0.000*

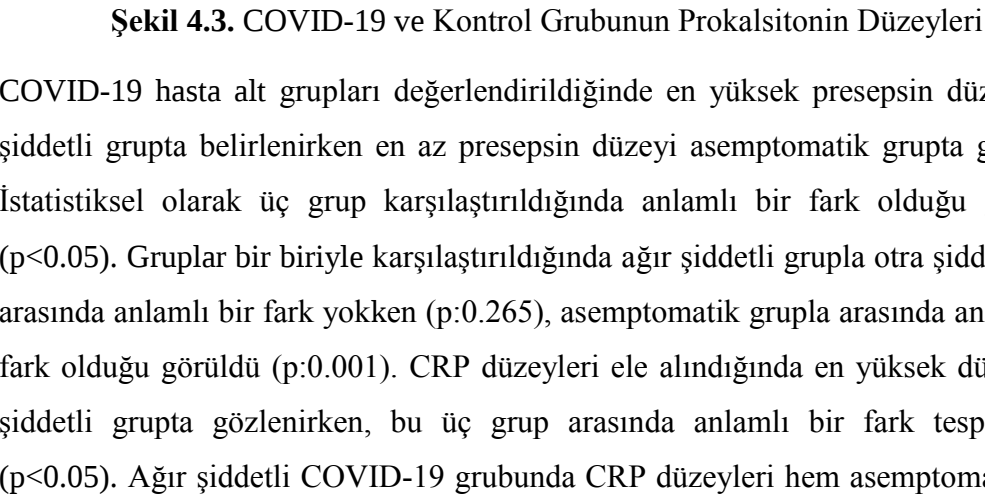
*: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4. 1. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Presepsin Düzeyleri



Şekil 4. 2. COVID-19 ve Kontrol Grubunun CRP Düzeyleri



Şekil 4.3. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Prokalsitonin Düzeyleri

COVID-19 hasta alt grupları değerlendirildiğinde en yüksek presepsin düzeyi ağır şiddetli grupta belirlenirken en az presepsin düzeyi asemptomatik grupta görüldü. İstatistiksel olarak üç grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu (p<0.05). Gruplar bir biriyle karşılaştırıldığında ağır şiddetli grupla orta şiddetli arasında anlamlı bir fark yokken (p:0.265), asemptomatik grupla arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (p:0.001). CRP düzeyleri ele alındığında en yüksek düzey ağır şiddetli grupta gözlenirken, bu üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0.05). Ağır şiddetli COVID-19 grubunda CRP düzeyleri hem asemptomatik

Şekil 4.3. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Prokalsitonin Düzeyleri

COVID-19 hasta alt grupları değerlendirildiğinde en yüksek presepsin düzeyi ağır şiddetli grupta belirlenirken en az presepsin düzeyi asemptomatik grupta görüldü. İstatistiksel olarak üç grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu (p<0.05). Gruplar bir biriyle karşılaştırıldığında ağır şiddetli grupla orta şiddetli arasında anlamlı bir fark yokken (p:0.265), asemptomatik grupla arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (p:0.001). CRP düzeyleri ele alındığında en yüksek düzey ağır şiddetli grupta gözlenirken, bu üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0.05). Ağır şiddetli COVID-19 grubunda CRP düzeyleri hem asemptomatik

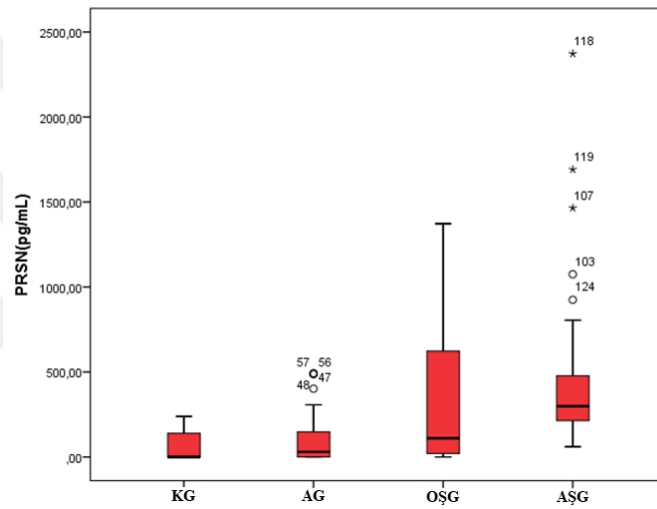
de orta şiddetli gruba göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p: 0.001, p:0.000). Diğer bir taraftan prokalsitonin düzeyleri de gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Yine ağır şiddetli grupta prokalsitonin konsantrasyonu en yüksek olup sadece asemptomatik gruba göre bu yükseklik anlamlı olarak değerlendirildi (p:0.033). Ağır şiddetli grupta LDH, URE, WBC, RBC, Hb, NEU ve MONO değerleri hem asemptomatik hem de orta şiddetli grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0.05) bu parametrelerden LDH, URE, WBC ve NEU düzeylerinin arttığı, RBC, Hb ve MONO değerlerindeki azaldığı görüldü. Ağır şiddetli gruba kratinin değerleri sadece asemptomatik gruba göre anlamlı olarak yüksekken, LYM değerleri ise daha düşüktü (p<0.05). COVID-19 alt gruplara ait biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir ve görsel olarak tüm gruplara ait presepsin, CRP ve prokalsitonin karşılaştırması Şekil 4.4-6'da verilmiştir.

Tablo 4.4. COVID-19 Hasta Alt Gruplarına Ait Biyokimyasal Analiz Sonuçları

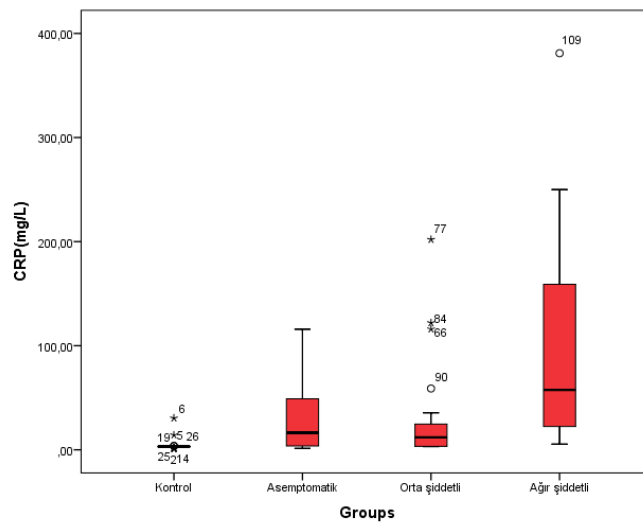
	Asemptomatik grup		Orta şiddetli grup		Ağır şiddetli grup		P değeri
	Ort ± SD	Med (min-max)	Ort ± SD	Med (min-max)	Ort ± SD	Med (min-max)	
PRSN(pg/mL)	117.22±164.65	30.10 (0.00-492.4)	327.04±423.83	110.50 (0.00-1372.4)	483.53±513.33 ^a	298.15 (60.1-2372.4)	0.032*
CRP(mg/L)	32.02±38.33	16.40 (1.40-15.80)	26.32±43.01	11.90 (3.02-202)	93.25±88.80 ^{a, b}	57.50 (5.4-381)	0.000*
Procalcitonin (ng/mL)	0.20±0.05	0.210 (0.1-0.4)	0.54±1.42	0.19 (0.1-7.7)	1.69±3.66 ^a	0.4 (0.1-20.0)	0.031*
ALT(U/L)	37.63±29.16	25.50 (9-355)	49.06±66.02	27.50 (9-355)	108.28±326.43	39 (4-1881)	0.597
AST(U/L)	36.03±26.99	26 (15-124)	35.03±30.24	23 (10-165)	311.0±1463.4	35.50 (9-832)	0.463
GGT(U/L)	49.13±77.65	49.13 (5-412)	63.59±100.25	63 (12-522)	104.56±108.54	104 (31-416)	0.096
Amilaz(U/L)	76.00±25.64	76 (42-154)	63.71±19.721	63.71 (37-112)	91.60±98.70	91.6 (31-363)	0.270
LDH(U/L)	258.50±47.37	258.5 (225-292)	243.92±64.01	243.92 (119-376)	423.42±143.0 ^{a, b}	423 (185-666)	0.000*
URE(mg/dL)	28.83±8.36	27.0 (17.0-57.0)	62.87±39.06	50 (20-186)	121.84±69.2569 ^{a, b}	105.00 (25.0-299.0)	0.000*
Kreatinin(mg/dL)	0.93±.15	0.90 (0.69-5.84)	1.31±0.93	1.02 (0.69-5.84)	1.56±1.19 ^a	1.16 (0.45-5.005)	0.030*
WBC (x10 ³ /mL)	5.87±1.87	5.0 (3-11)	7.75±3.51	8.0 (2.0-16.0)	11.97±5.53 ^{a, b}	10.50 (5-26)	0.000*
RBC (x10 ⁶ /mL)	4.8547±.45878	4.8450 (4.07-6.04)	4.40±.64	4.35 (2.84-5.57)	3.69±0.72 ^{a, b}	3.74 (2.61-5.18)	0.000*
Hb (g/L)	14.19±1.46	14.30 (11.20-17.5)	11.96±2.32	12.16 (4.19-16.0)	10.70±1.98 ^{a, b}	10.65 (7.80-16.50)	0.000*

HCT (%)	42.26±3.89	42.15 (35.8-49.9)	44.80±51.56	35.30 (26.7-36.2)	32.58±4.83	32.30 (24.5-42.2)	0.242
PLT	203.26±62.67	204.50 (108-397)	255.06±70.09	254.0 (121.0-411)	237.34±132.91	201.5 (37-502)	0.098
NEU%	63.26±12.578	66.40 (26.40-90.2)	75.27±14.88	79.70 (35.40-94.8)	82.88±12.36 ^{a, b}	87.40 (33.10-95.7)	0.000*
MONO%	8.65±3.11	9.0 (1.9-13.70)	6.60±2.97	6.15 (1.90-13.7)	4.68±3.17 ^{a, b}	4,2 (0.40-14.5)	0.000*
LYM%	26.30±11.32	24.70 (7.60-64.70)	17.20±12.84	12.80 (1.60-52.0)	10.79±12.11 ^a	7.2 (1.70-66.30)	0.000*

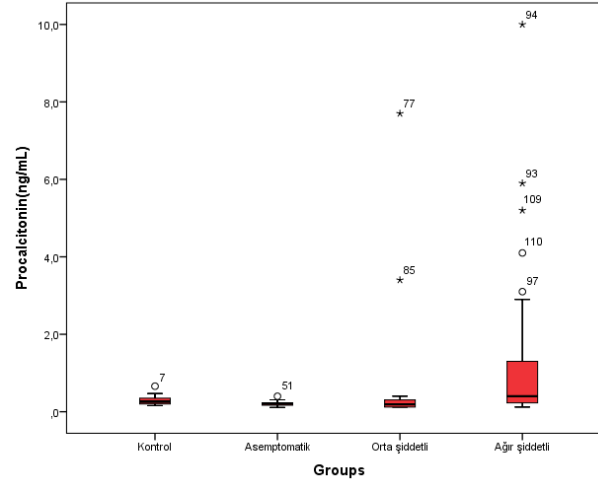
*: istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.4. Tüm Gruplarda Presepsin Değerlerinin Karşılaştırması



Şekil 4.5. Tüm Gruplarda CRP Değerlerinin Karşılaştırması



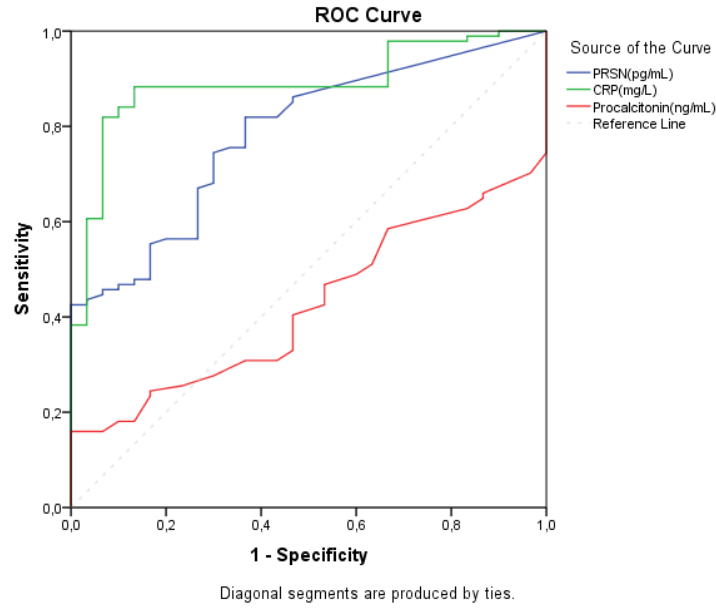
Şekil 4.6. Tüm Gruplarda Prokalsitonin Değerlerinin Karşılaştırması

COVID-19 grubunda yüksek presepsin düzeylerinin bir bu hastalara bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0.784 olarak tespit edildi (p:0.000). Aynı ROC analizi CRP için yapıldığında AUC: 0.888 (p:0.000), prokalsitonin için ise AUC: 0.423 (p:0.208) olduğu gözlemlendi. Tablo 4.5 ve Şekil 4.7 ROC eğri analiz sonuçlarını sunar.

Tablo 4. 5. Presepsine Ait COVID-19 ve Kontrol Grubu İçin ROC Analizi

	Area	Std. Error ^a	P value	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
PRSN(pg/mL)	0.784	0.044	0.000*	0.697	0.870
CRP(mg/L)	0.888	0.032	0.000*	0.826	0.951
Procalcitonin(ng/mL)	0.423	0.051	0.208	0.323	0.524

*: istatistiksel olarak anlamlı



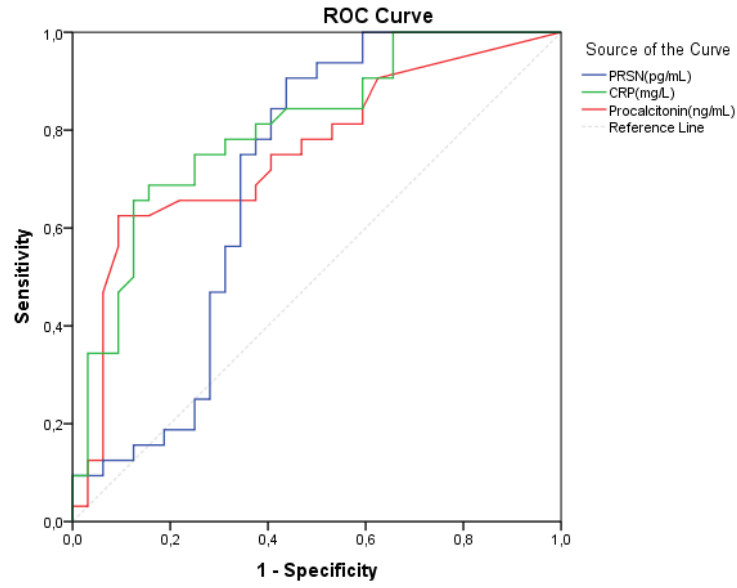
Şekil 4. 3. Presepsine ait COVID-19 ve Kontrol Grubu İçin Presepsin, CRP ve Prokalsitonin ROC Eğrisi

Presepsin düzeylerinin gruplar arasında ayırdediciliğinin olup olmadığını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Buna göre ağır şiddetli grupla asemptomatik grup arasında yapılan analizde presepsin için AUC: 0,700, CRP için AUC: 0,804 ve prokalsitonin içinse AUC: 0,756 bulundu. Tablo 4.6 'da ağır şiddetli grup ile asemptomatik grup arasında yapılan ROC analiz sonuçları ve Şekil 4.8'de ise ROC eğrisi verilmiştir.

Tablo 4. 3. Ağır Şiddetli Grup İle Asemptomatik Grup Arasında Yapılan ROC Analiz Sonuçları

	Area	Std. Error ^a	P value	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
PRSN(pg/mL)	0.700	0.070	0.006*	0.564	0.837
CRP(mg/L)	0.804	0.055	0.000*	0.696	0.911
Procalcitonin(ng/mL)	0.756	0.062	0.000*	0.634	0.877

*: istatistiksel olarak anlamlı



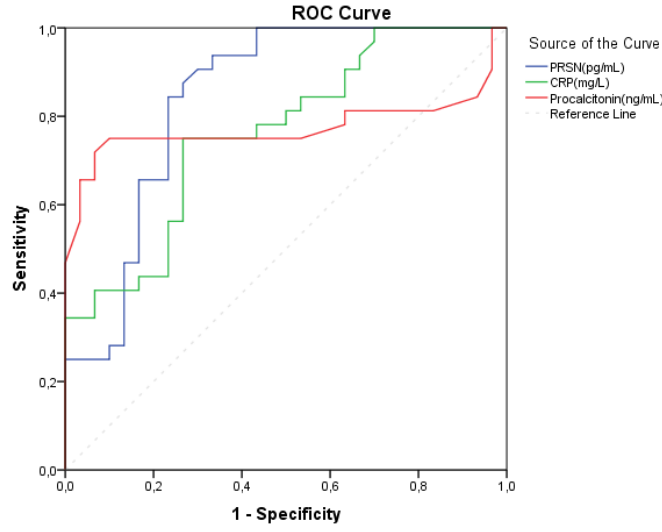
Şekil 4. 4. Ağır Şiddetli Grup İle Asemptomatik Grup İçin Presepsin, CRP ve Prokalsitonin ROC Eğrisi

Ağır şiddetli grupla orta şiddetli grup arasında yapılan ROC analizinde presepsin için AUC: 0.842, CRP için AUC: 0.762 ve prokalsitonin içinse AUC: 0.773 bulundu. Tablo 4.7’de ağır şiddetli grup ile orta şiddetli grup arasında yapılan ROC analiz sonuçları ve Şekil 4.9’de ise ROC eğrisi verilmiştir.

Tablo 4. 4. Ağır Şiddetli Grup İle Orta Şiddetli Grup Arasında Yapılan ROC Analiz Sonuçları

	Area	Std. Error ^a	P value	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
PRSN(pg/mL)	0.842	0.052	0.000*	0.739	0.945
CRP(mg/L)	0.762	0.060	0.000*	0.645	0.879
Procalcitonin(ng/mL)	0.773	0.068	0.000*	0.640	0.906

*: istatistiksel olarak anlamlı

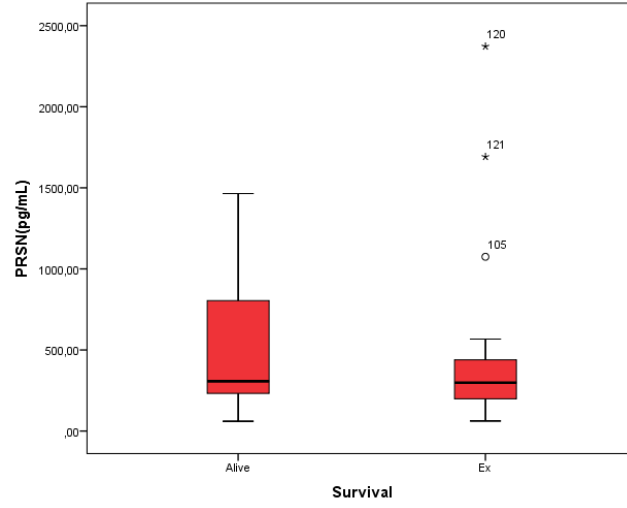


Şekil 4. 5. Ağır Şiddetli Grup İle Orta Şiddetli Grup İçin Presepsin, CRP ve Prokalsitonin ROC Eğrisi

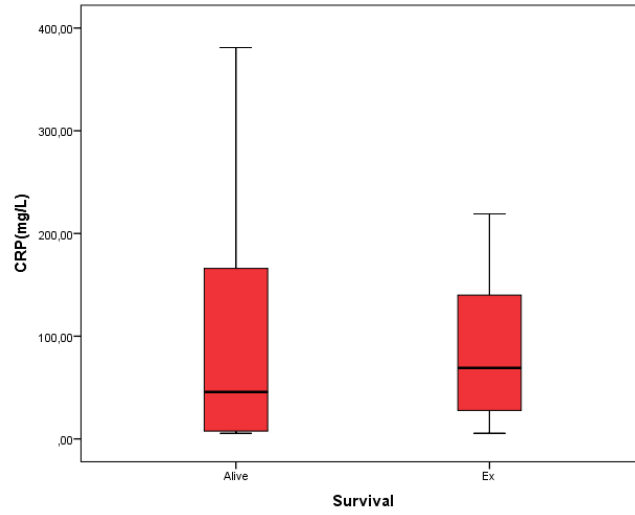
Ağır şiddetli gruptaki hayatta kalan (N:10) ve ölen (22) hastalar karşılaştırıldığında presepsin, CRP ve prokalsitonin arasında bir fark bulunamamıştır. Tablo 4.8’de ağır şiddetli COVID-19 alt grubunda hayatta kalan ve ölen hastalara ait presepsin, CRP ve prokalsitonin sonuçları verilmiştir. Şekil 4.10-12 COVID-19 Ağır şiddetli grupta hayatta kalan ve ölen hastaların sırasıyla serum presepsin, CRP ve prokalsitonin düzeyleri karşılaştırmasını gösterir.

Tablo 4. 5 Ağır şiddetli COVID-19 Alt Grubunda Hayatta Kalan ve Ölen Hastalara Ait Presepsin, CRP ve Prokalsitonin Sonuçları

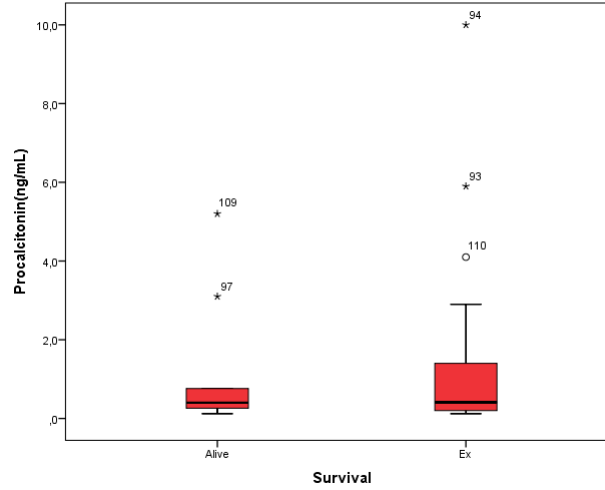
	Hayatta		Ex		P değeri
	Ort ± SD	Med (min-max)	Ort ± SD	Med (min-max)	
Presepsin	486.85±439.71	306 (60.1-1464)	482.03±553.28	298 (62.4-2372)	0.981
CRP	107.4±128.0	45.7 (5.43-381)	86.8±66.8	69.1 (5.5-219)	0.551
Prokalsitonin	1.11±1.68	0.4 (0.1-5.2)	1.50±2.4	0.41 (0.1-10)	0.647



Şekil 4. 6. COVID-19 Ağır Şiddetli Grupta Hayatta Kalan ve Ölen Hastaların Serum Presepsin Düzeyleri



Şekil 4. 7. COVID-19 Ağır Şiddetli Grupta Hayatta Kalan ve Ölen Hastaların Serum CRP Düzeyleri



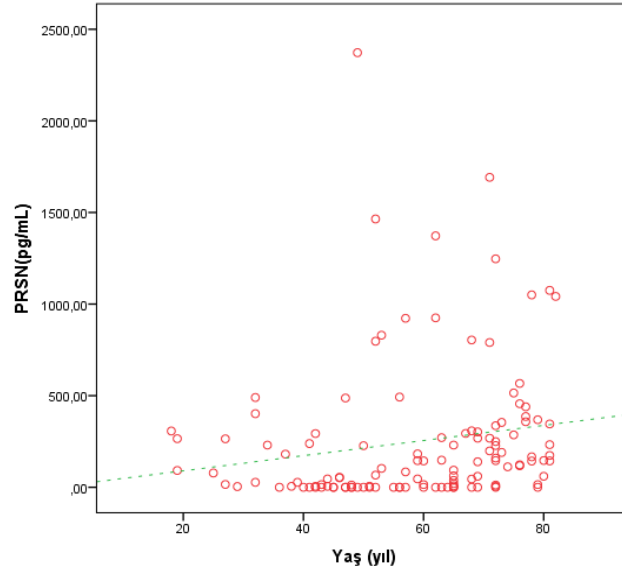
Şekil 4. 8. COVID-19 Ağır Şiddetli Grupta Hayatta Kalan ve Ölen Hastaların Serum Prokalsitonin Düzeyleri

Presepsinin diğer parametrelerle ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. Bu korelasyon analizi sonucuna göre presepsinin yaş, CRP, WBC, NEU, GGT, LDH, URE ve kreatininle zayıf pozitif bir korelasyonu gözlenirken, RBC, Hb, HCT, MONO ve LYM ile zayıf negatif bir korelasyonu olduğu tespit edildi. Şekil 4.13-23 presepsinin her bir parametre ile olan korelasyonu gösterirken, Tablo 4.9 presepsinin korelasyon analiz sonuçlarını vermektedir.

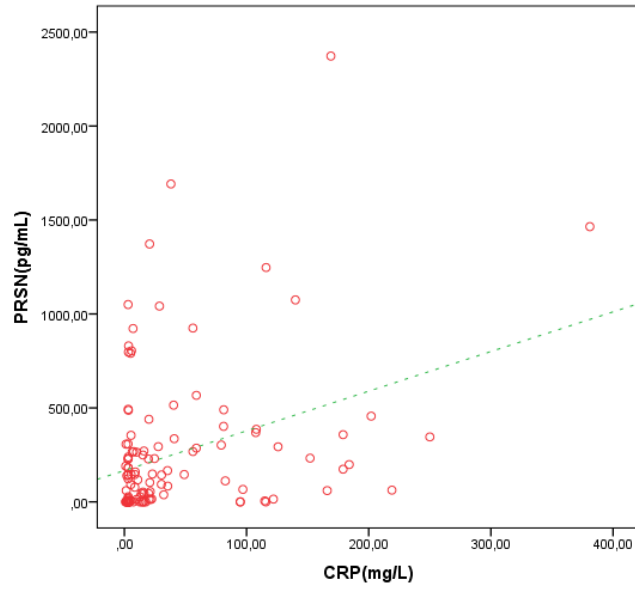
Tablo 4. 6. Presepsin ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Parametreler	Presepsin	
	r	p
Yaş	0.318**	0.000
CRP	0.369**	0.000
Prokalsitonin	0.50	0.585
ALT	0.155	0.086
AST	0.101	0.262
GGT	0.236*	0.012
Amilaz	-0.067	0.535
LDH	0.304*	0.011
URE	0.453**	0.000
Kreatinin	0.200*	0.026
WBC	0.302**	0.001
RBC	-0.349**	0.000
Hb	-0.312**	0.000
HCT	-0.312**	0.000
PLT	-0.061	0.504
NEU%	0.417**	0.000
MONO%	-0.278**	0.002
LYM%	-0.443**	0.000

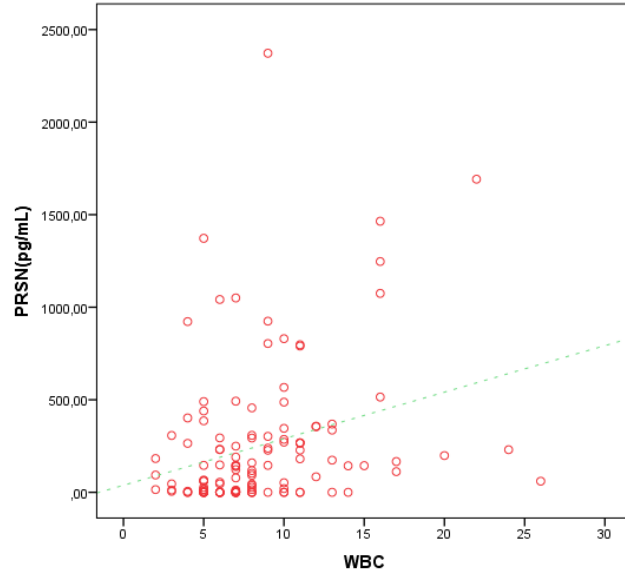
*: istatistiksel olarak anlamlı



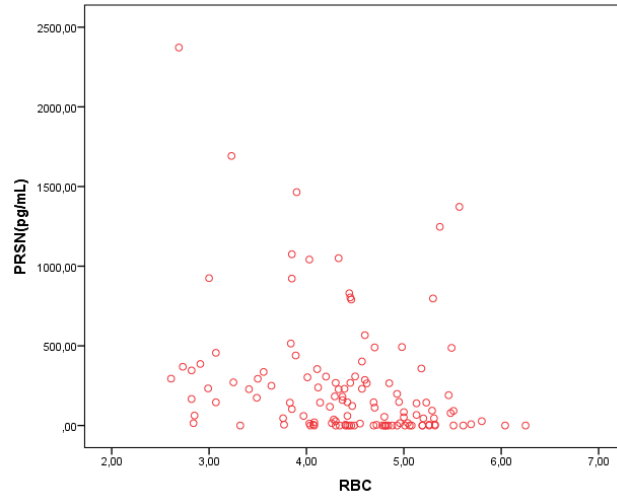
Şekil 4. 9. Presepsin-Yaş Saçılım Grafiği



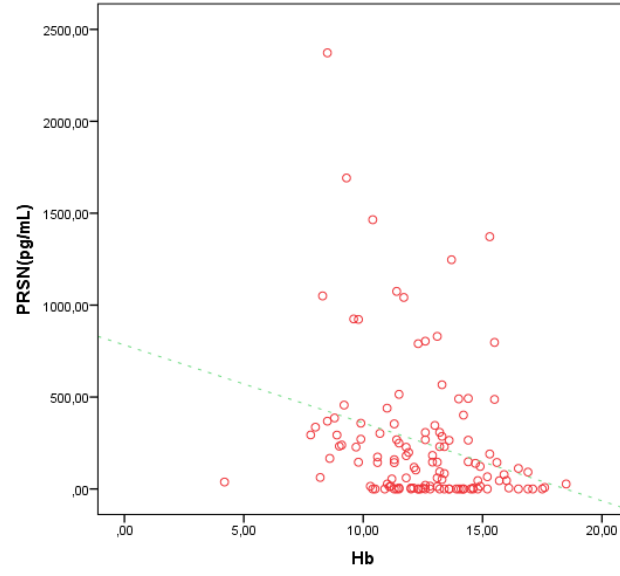
Şekil 4. 10. Presepsin-CRP Saçılım Grafiği



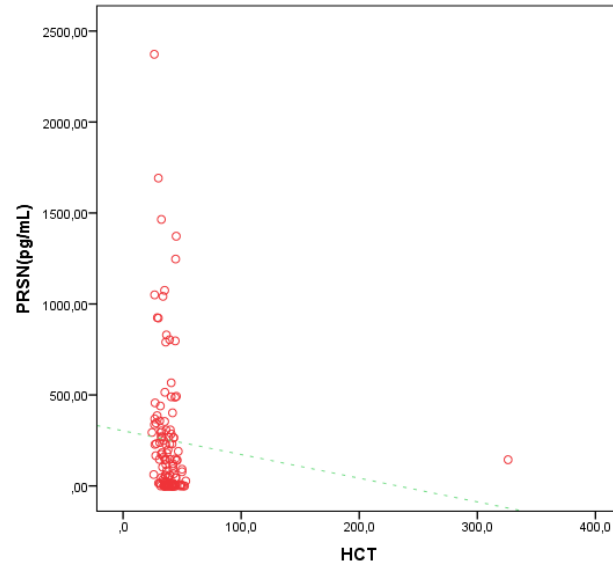
Şekil 4. 11. Presepsin-WBC Saçılım Grafiği



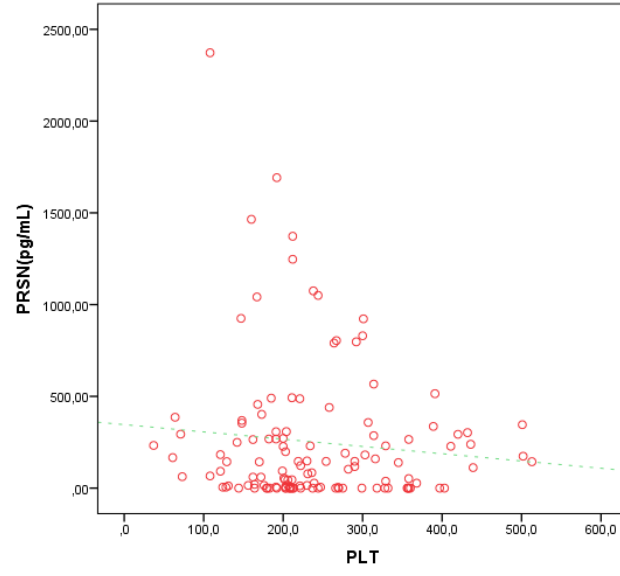
Şekil 4. 12. Presepsin-RBC Saçılım Grafiği



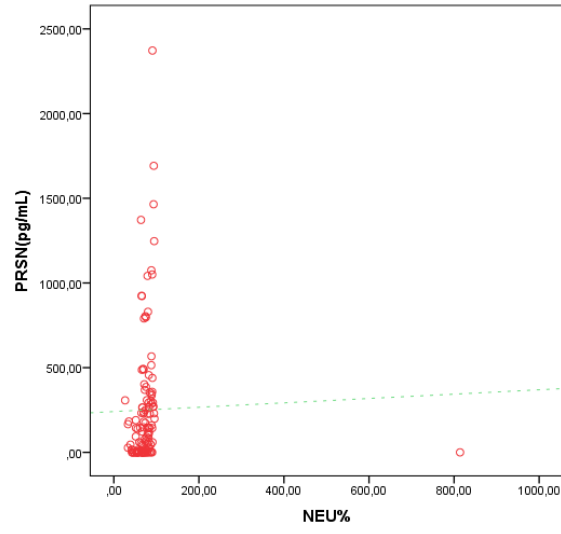
Şekil 4. 13. Presepsin-Hb Saçılım Grafiği



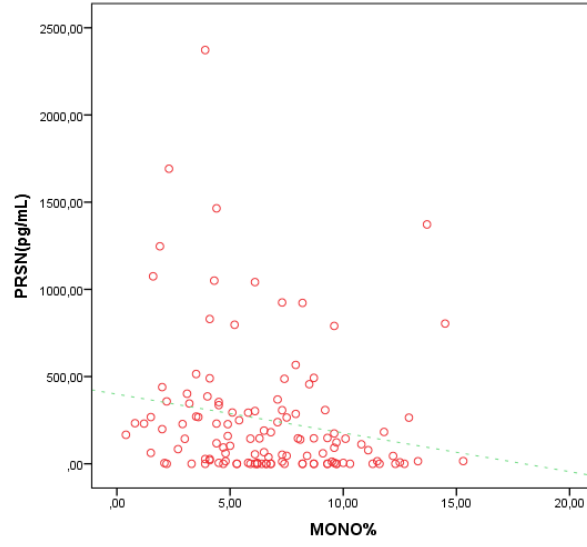
Şekil 4. 14. Presepsin-HCT Saçılım Grafiği



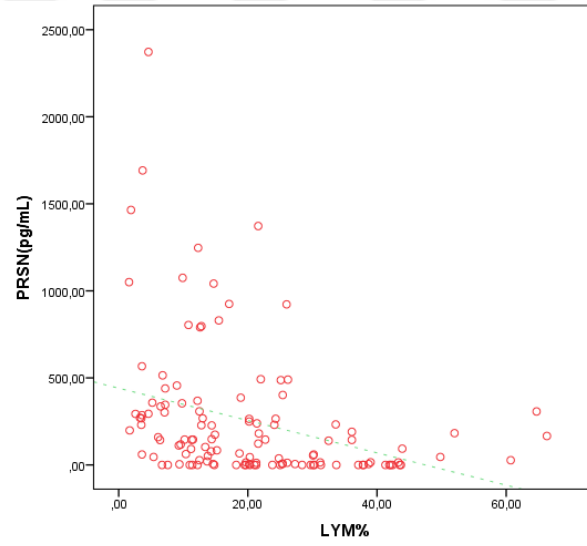
Şekil 4. 15. Presepsin-PLT Saçılım Grafiği



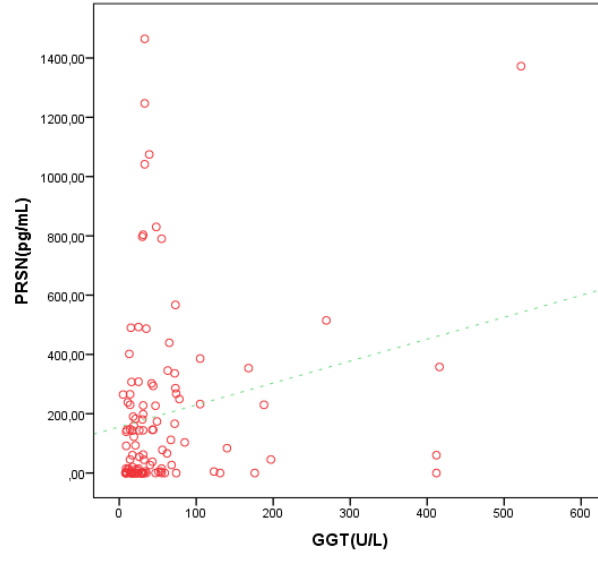
Şekil 4. 16. Presepsin-NEU Saçılım Grafiği



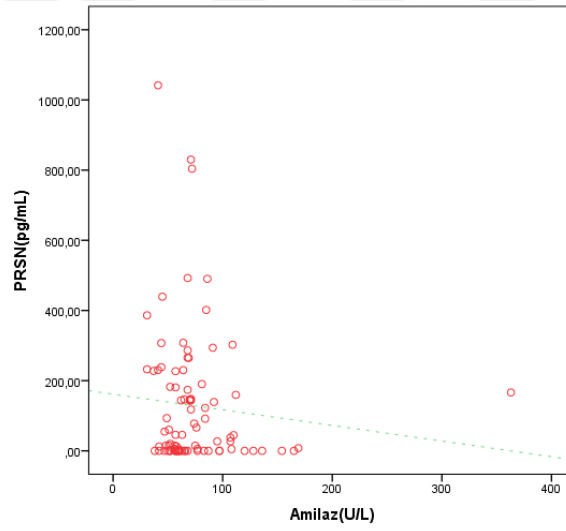
Şekil 4. 17. Presepsin-MONO Saçılım Grafiği



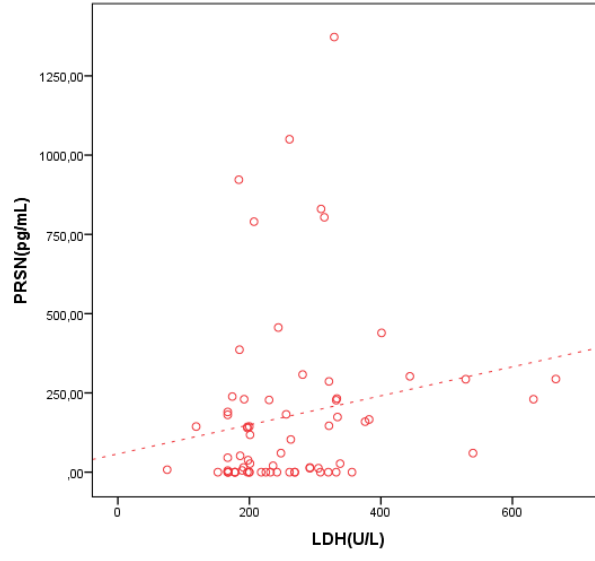
Şekil 4. 18. Presepsin-LYM Saçılım Grafiği



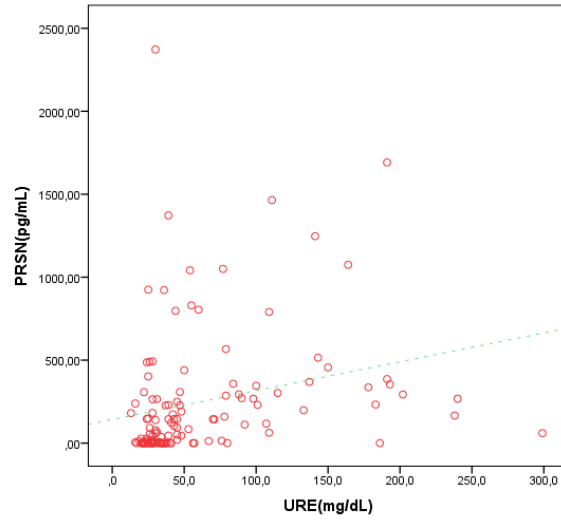
Şekil 4. 19. Presepsin-GGT Saçılım Grafiği



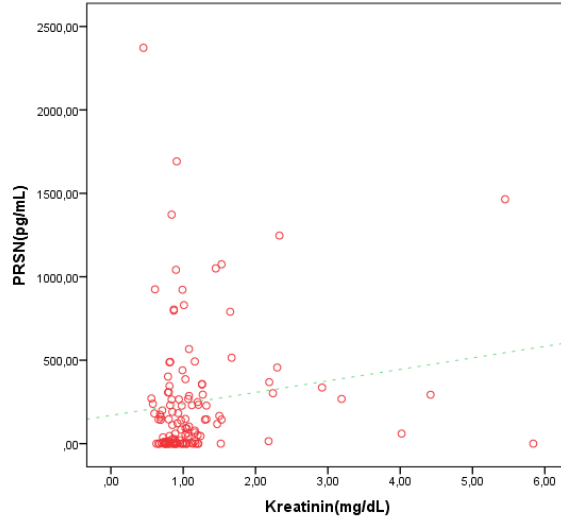
Şekil 4. 20. Presepsin-Amilaz Saçılım Grafiği



Şekil 4. 21. Presepsin-LDH Saçılım Grafiği



Şekil 4. 22. Presepsin-URE Saçılım Grafiği



Şekil 4. 23. Presepsin-Kreatinin Saçılım Grafiği

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalarında presepsin seviyelerinin araştırılması, küresel pandemiye karşı savaşta çok önemli bir araştırma yolunu temsil ediyor. Çözünür bir CD14 alt tipi olan Presepsin, şiddetli COVID-19 ile belirli inflamatuvar özellikleri paylaşan bir durum olan sepsis ile ilişkili umut verici bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Mevcut araştırmada, COVID-19 hastalarında presepsin düzeylerinin değerlendirilmesi ve diğer biyobelirteçler olan CRP ve sepsis için ise prokalsitonin ile karşılaştırması yapıldı. Bunun için öncelikle sağlıklı 30 kişi kontrol ve COVID-19 tanısı alan 94 hastadan oluşan toplam 124 katılımcıdan serum örnekleri alındı ve presepsin ile diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü gerçekleştirildi. Presepsin düzeylerinin hasta grubunda yükselmiş olduğu belirlendi. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'ne göre beş gruba ayrılan COVID-19 hastalığının şiddeti; asemptomatik veya presemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak belirlenmiştir (CDC, 2019). Diğer bir taraftan COVID-19 hasta grubu da klinik seyrine göre üç gruba (30 hasta asemptomatik, 32 hasta orta ve 32 hasta ağır şiddetli) ayrılarak bu bu gruplar arasında da değerlendirme yapıldı. Ağır şiddetli grupta presepsin konsantrasyonunun en yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca presepsinin hem hasta-sağlıklı hem de hastalık şiddetinde bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek üzere ROC analizi yapıldı. Buna göre 0-1 arasında bir skalaya sahip olan AUC değeri presepsin için 0,784 olarak bulunmuş ve aynı değer CRP için 0,888 olduğu ve CRP'nin daha başarılı bir biyobelirteç olduğu kaydedilmiştir. Hastalığın şiddetinde bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı sınıandığında ise ağır şiddetli ile asemptomatik grup değerlendirildiğinde presepsinin AUC değerinin 0.842 ve CRP'nin 0.762 ve prokalsitonin ise 0.773 olduğu ve presepsinin hastalığın şiddetinde belirgin olarak diğer parametrelere göre daha iyi bir biyobelirteç olduğu görülmüştür. Bu ölçümlerin yanı sıra biyokimyasal ve hemotolojik ölçümlerde yapılmıştır. COVID-19 hasta grubunda CRP, ALT, AST, GGT, amilaz, LDH, URE, kreatinin düzeyleri anlamlı olarak yükseldiği ve RBC, HCT, Hb, Neu ve Lym düzeylerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu parametreler hastalık şiddetine göre

değerlendirildiğinde ise ağır şiddetli grupta LDH, URE, WBC, RBC, Hb, NEU ve MONO değerleri hem asemptomatik hem de orta şiddetli grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunurken bu parametrelerden LDH, URE, WBC ve NEU düzeylerinin arttığı, RBC, Hb ve MONO değerlerinde azaldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda presepsin ile yaş, CRP, WBC, NEU, GGT, LDH, URE ve kreatinle anlamlı ancak zayıf pozitif; RBC, Hb, HCT, MONO ve LYM ile zayıf negatif bir korelasyona sahip olduğu tespit edildi.

Hem sepsis hem de şiddetli COVID-19'da presepsin seviyelerinin yükselmesi, altta yatan inflamatuvar yanıtta bir ortaklığı düşündürmektedir. Monositlerden ve makrofajlardan kaynaklanan presepsin, bu bağışıklık hücrelerinde aktivasyonun erken bir belirteci olarak işlev görür. Bu, viral istila, bağışıklık tepkisi ve ardından COVID-19'da gözlenen sistemik iltihaplanma arasındaki etkileşim hakkında ilgi çekici sorular ortaya çıkarır. Çok sayıda çalışma, yüksek presepsin seviyeleri ile sepsisin şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Rey ve ark., 1999; Shirakawa ve ark., 2011; Liu ve ark., 2014; Ali ve ark., 2016).

Benzer şekilde, COVID-19 hastalarındaki ilk bulgular, daha yüksek presepsin seviyelerinin, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ disfonksiyonunun gelişimi de dahil olmak üzere daha ciddi hastalık seyirleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu, presepsinin COVID-19'da prognostik bir gösterge olarak değerlendirilmesini gerektirir.

Presepsin, son yıllarda sepsisin erken tanı ve prognozu için potansiyel bir araç olarak ilgi gören yeni bir biyobelirteçtir. Bakteriyel lipopolisakkaritlerin tanınmasında rol oynayan bir hücre yüzeyi reseptörü olan CD14'ün çözünür bir parçasıdır. Presepsinin bağışıklık sistemi aktivasyonunun erken bir belirteci olarak hizmet etme yeteneği, COVID-19 vakalarına zamanında müdahale potansiyeli taşır. Şiddetli hastalık ilerlemesi riski taşıyan hastaların erken teşhisi, hedefe yönelik terapötiklerin uygulanması ve yoğun bakım ortamında daha yakından izlenmesi dahil olmak üzere daha agresif tedavi stratejilerini kolaylaştırabilir. COVID-19'un teşhis ortamında presepsin ilgi çekici bir katkı sunar. C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi yerleşik belirteçler iltihaplanma ve bakteriyel enfeksiyonlar hakkında değerli bilgiler sunarken, COVID-19 gibi ciddi viral enfeksiyonları bakteriyel koenfeksiyonlardan

ayırt etmede yetersiz kalabilirler. Presepsin'in monosit aktivasyonuna özgülüğü, bu bağlamda potansiyel bir tamamlayıcı rol sunar (Giavarina ve Carta, 2015; Onyenekwu ve ark., 2017).

Günümüzde sepsis ve hastane kaynaklı infeksiyonlardan dolayı bir çok insan ölmektedir. Bu sebeple son yıllarda, infeksiyonları öngörmede biyobelirteçlerle ilgili araştırmalar ivme kazanmıştır. Monosit, makrofaj ve nötrofil hücre yüzeyinde bulunan, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP ve prokalsitoninden çok daha hızlı artış gösteren presepsini merkeze alan araştırmalar umut vadetmektedir. Aliu-Bejta ve ark'larının yaptığı araştırmada 66 sepsisli hasta ile 34 septik şoklu hastanın karşılaştırılmasında, septik hastalarda başvuru sırasında yüksek presepsin konsantrasyonlarına sahip ve presepsin düşüşünün yavaş olduğu hastaların klinik tablosunun da o kadar şiddetli olduğunu ve septik şok geçirme olasılığının o kadar yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Aliu-Bejta ve ark., 2020).

Fukada ve arkadaşlarının (Fukada ve ark., 2021) 2020 yılında Saitama Medical Üniversitesi'nde 6 hasta üzerinde yaptığı çalışmada Presepsin, CRP, PCT testlerini kemiluminesan enzim immünojenik testine dayanan STACIA klinik tahlil sistemi (LSI Medicine corporation, Tokyo, Japan) kullanarak ölçmüşler ve çalışmalarının sonucunda presepsinin sepsis de öncü bir biyobelirteç olduğunu tespit etmişlerdir. Retrospektif vaka serisi niteliğindeki bu araştırma, hafif ve şiddetli COVID-19 hastaları arasında hastalığın klinik özelliklerini ve COVID-19'un şiddetini değerlendirmek amaçlı; presepsin ve hemogram değerleri ile serum biyokimyasal CRP, PCT ve Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ölçülmüştür. Hafif ve şiddetli COVID-19 grupları karşılaştırıldığında WBC, lenfosit ve trombosit değerlerinin hiçbir fark gözlenmediği, presepsin ve CRP'nin şiddetli grupta hafif gruptakilere göre daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Fakat çalışma 6 hastayla sınırlı olduğundan geniş kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim araştırmamızda ise toplamda 94 COVID-19 hasta ile çalışma yapılmış ve benzer bulgular tespit edilerek dolayısı ile daha sağlıklı veriler elde edilmiştir. Mevcut araştırmamızda ise hem bir sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuş hem de alt gruplar karşılaştırılmıştır. Aseptomatik, orta ve ağır şiddetli gruplarda WBC, RBC, NEU, MONO ve LYM sayılarının farklı olduğu görülmüştür.

COVID-19 tanısı almış 50 çocuk ile yapılan bir çalışmada birinci ve üçüncü gün kanlarında ölçülen değerlere göre mortalite vakalarında prokalsitonin, D-dimer, LDH ve presepsin seviyelerinin artmış olduğu bildirilmiştir (Dewi ve ark., 2021).

Lippi ve ark. (2022) yaptığı bir diğer çalışmada Pubmed üzerinden COVID-19 hastalarında presepsin düzeylerini ölçen çalışmaları araştırıp bunlardan 6 tanesini değerlendirmişler ve toplamda 173 hasta çalışmalara dahil edilmiş presepsin ölçümünde kullanılan yöntemlerde geniş bir skalada olduğunu görmüşlerdir. Sonuç olarak ciddi/kritik hastalığı olan (sepsis) COVID-19 hastalarında presepsin değerlerinin normale göre 3 kat artmış olduğunu tespit etmişlerdir, bu da bizim yapmış olduğumuz çalışma ile de paralellik göstermektedir. Ağır şiddetli COVID-19 hastalarında mortalite biyobelirteçleri olan anormal laboratuvar bulguları; WBC, NEU, LDH, ALT, AST, toplam bilirubin, kreatinin, kardiyak troponin, D-dimer, protrombin zamanı (PT), prokalsitonin ve CRP değerlerinde artış ile lenfopeni, hipoalbuminemi olarak tespit edilmiş. Presepsinin biyobelirtecinin klinik seyri ve mortaliteyi ön görebileceğine vurgu yapılmıştır.

Gulec ve ark. (2022) COVID-19 yoğun bakım hastası olan 68 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada presepsin prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeylerine etkisini araştırmışlar. Çalışmaya yoğun bakım ünitesinde sepsis ve septik şok nedeniyle toplam 68 kritik hasta ve 20 ayakta tedavi gören (kontrol grubu) COVID-19 hastası dahil edilmiş ve presepsin, prokalsitonin, CRP sonuçları gruplar arasında karşılaştırılmış. COVID-19 hastalarında presepsin düzeyleri ile sepsis, septik şok, mortalite veya yoğun bakımda kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış. Presepsin, COVID-19 hastalarında sepsisin öngörülmesinde yararlı bir biyobelirteç olarak bulmazken, prokalsitonin ve CRP'nin kritik COVID-19 hastalarında süperenfeksiyon için erken tanısal bir belirtecin göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Mevcut çalışmamızda benzer olarak presepsin düzeyi ile mortalite arasında bir ilişki saptanamazken hastalık şiddetine bağlı olarak presepsin düzeyinde artış olduğu görülmüştür.

Zaninotto ve ark. (2020) Ocak-Mart 2020 tarih aralığında COVID-19 hastalarında

presepsin davranışlarını değerlendirmek üzere 21'i yoğun bakım, 54'ü servis hastası olmak üzere 75 COVID-19 hastası üzerinde presepsin ölçümleri yapılmış. Ölen 6 hastada anlamlı olarak yüksek presepsin değerler tespit etmişler. CRP ve PCT ile zayıf korelasyonlar gözlemlemişlerdir. Yaptıkları ROC analizine göre, mortaliteyi öngörmekte presepsin için AUC:0.720 olarak kaydetmişlerdir. Konsantrasyonlar ve yoğun bakımda kalış süreleri arasında önemli bir ilişki tespit etmişlerdir. 250 ng/L'den daha yüksek presepsin değeri olan hastaların, daha düşük değerleri olanlara göre daha fazla yoğun bakım ünitesinde kaldığı belirtilmiştir. Elde ettikleri verilerde COVID-19 hastalarında prognostik bilgi sağlamadaki rolü olduğunu saptamışlardır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da benzer sonuçlar elde etsek de örneklem ve grup sayısı bakımından daha kapsamlı bir çalışma olmuştur. Diğer taraftan mevcut çalışmamızda ROC eğri analizi yapılarak ağır şiddetli grupta presepsinin CRP ve prokalsitonine göre daha büyük bir AUC değerine sahip olduğu görülmüştür.

Presepsin düzeyleri ve COVID-19 şiddeti üzerine yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizde presepsin değerlendirmesinden geçen 1373 COVID-19 hastası içeren, uygunluk gösteren on beş makale ele alınmış. Seçilen 15 çalışmanın 7si rastgele seçilerek değerlendirme yapılmış ve yalnızca düşük ve yüksek şiddetteki vakalarda ($n = 707$) ortalama presepsin düzeylerini bildirenler dikkate alınmış. PSP düzeylerinin ortalama farkının, yüksek ve düşük şiddetli COVID-19 hastaları arasındaki oran 441.70 pg/ml (%95 GA: 150,40–732.99 pg/ml) olduğu belirtilmiş ve presepsinin, COVID-19 şiddetini ifade edebilen umut verici bir biyobelirteç olduğunu göstermediğini vurgulamıştır (Guarino ve ark., 2023).

COVID-19 mortalitesini tahmin etmek için presepsin ve trombomodulin seviyelerindeki değişimi inceleyen bir araştırmada COVID-19 hastalarından ($n = 183$) serum presepsin ve trombomodulin seviyeleri ölçülmüş. Hastalar hastalığın ciddiyeti, hemoglobin oksijen saturasyonuna ve yoğun bakım ünitesine transfer edilme öyküsüne veya başvuru sırasında ventilasyon kullanımına bağlı olarak hafif, orta I, orta II veya şiddetli olarak sınıflandırılmış. Ağır gruptaki hastalar ayrıca hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar olarak ikiye ayrıldı. presepsin ve trombomodulin düzeyleri, kreatinin değerlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra bile şiddetli grupta hafif gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu kaydedilmiş. $4.1 \pm$

2.2 gün arayla iki zaman noktasında presepsin seviyelerindeki değişiklikler, hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasında anlamlı derecede farklı gözlenmiştir. Sürekli P-SEP ölçümleri, COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin etmede faydalı olabileceği kanaatine varılmış (Yamazaki ve ark., 2023).

Lee ve ark. (2023)'nın yaptığı bir çalışmada (COVID-19) hastalarında hastalık şiddetini ve klinik sonuçları tahmin etmek için yeni biyobelirteçler olan presepsin ve interferon- $\lambda 3$ 'ün (IFN- $\lambda 3$) kullanımını toplam 55 hastada (kritik olmayan, n = 16; kritik, n = 39), presepsin ve IFN- $\lambda 3$ araştırılmış. Presepsin hastane içi mortaliteyi öngördüğü (AUC: 0,74). Presepsin ve IFN- $\lambda 3$ kombinasyonu, SOFA skoru veya yaştan daha yüksek bir ölüm riski gösterdiği belirtilmiştir. Presepsin ve IFN- $\lambda 3$ kombinasyonu, SOFA skoru veya yaştan daha yüksek bir ölüm riski gösterdiğini ve SOFA skorlarına veya yaşa presepsin ve IFN- $\lambda 3$ eklendiğinde ölüm oranı daha da arttığını kaydetmişlerdir. Her iki biyobelirteç de, ister tek başına ister klinik değerlendirmeye eklenmiş olsun, COVID-19 hastalarının, özellikle de yaşlıların yönetiminde faydalı olabileceğini savunmuşlardır.

Şiddetli COVID-19'lu hastalarda trombosit sayısı ve presepsin konsantrasyonunun günlük beraber ölçümünü değerlendiren bir araştırmada şiddetli COVID-19 hastası 54 yetişkin hastada sekiz gün boyunca her gün ölçümler yapılmış. Hastalar hayatta kalan (n = 40) ve hayatta kalmayan (n = 14) gruplara ayrılmış. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler, trombosit sayısı ve presepsin konsantrasyonlarının birleşik ölçümünün hastane içi ölümü tahmin etmede en değerli ölçüm olabileceğini gösterilmiş ve ROC eğrisi analizi bu sonucu AUC: 0.832 olduğu belirtilmiştir. Trombosit sayısı ve presepsin konsantrasyonunun günlük kombine ölçümü, hastanedeki ölümün tahmin edilmesinde ve şiddetli COVID-19 hastalarının daha ayrıntılı risk gruplarına sınıflandırılmasında yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (Ishikura ve ark., 2023).

Arakawa ve ark. (2021) (hafif/orta veya şiddetli/kritik COVID-19 pnömonisi olan 31 hastadan hastaneye başvuruken seri olarak toplanan serum örneklerinde akciğer hasarıyla ilişkili beş biyobelirteç olan SP-D, KL-6, presepsin, kallistatin ve stratifin düzeylerini ölçümlerine dayanarak, özellikle stratifin ve presepsin seviyelerindeki değişiklikler SP-D, KL-6 ve hatta SpO₂ /FiO₂ değerlerindeki değişikliklerden

belirgin şekilde daha erken olduğunu tespi etmişler. Ayrıca, bu biyobelirteçlerin serum seviyeleri, şiddetli/kritik aşamalara ilerleyen hastaların, hafif/orta aşamada kalan hastalara göre, şiddetli öncesi aşamada (oksijen desteğinin başlamasından önce) anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiş. Bu nedenle stratifin ve presepsinin, şiddetli COVID-19 ilerlemesi için prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede prokalsitonin ve presepsin, prognostic ve Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) indeks değerini inceleyen bir araştırmada hastaneye yatan toplam 54 COVID-19 hastanın PCT ve presepsin seviyeleri ölçülmüş. prokalsitonin ve presepsin düzeyleri ile VACO indeksini ölçmenin prognostik faydasını göstermiştir. Klinik indekse ek olarak biyobelirteçler, COVID-19 hastalarında klinik sonuçları tahmin etmede tek başına indeksten daha faydalı olduğu gözlemiştir (Park ve ark., 2022).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 hastalarında serum presepsin düzeyinin hastalık şiddeti ve seyrinde bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladığımız mevcut çalışmada:

- COVID-19 hastalarında serum presepsin düzeyi yüksek bulunmuştur.
- En yüksek presepsin değeri ağır şiddetli grupta tespit edilmiştir.
- ROC analiz sonucuna göre presepsin COVID-19 ve sağlıklı kontrolleri ayırtetmede CRP kadar hassas olmadığı görülmüştür.
- Presepsinin COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngördürücü olmadığı saptanmıştır.
- Hastalık şiddeti bazında COVID-19 alt grupları değerlendirildiğinde ağır şiddetli grubu orta şiddetli grubu ayırtetmede presepsin CRP ve prokalsitonine göre daha duyarlı olduğu gözlenmiştir.
- Presepsin CRP ile pozitif yönde zayıf bir korelasyonu olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, presepsin COVID-19 tanı ve izleminde diğer belirteçler kadar başarılı olmadığı ancak hastalığın şiddetinde ve izleminde CRP ile birlikte değerlendirildiğinde faydalı olacağı sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

- Akira, S., Uematsu, S., and Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), 783–801.
- Ali, F. T., Ali, M. A., Elnakeeb, M. M., and Bendary, H. N. (2016). Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 460, 93–101.
- Aliu-Bejta, A., Atelj, A., Kurshumliu, M., Dreshaj, S., and Baršić, B. (2020). Presepsin values as markers of severity of sepsis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 95, 1–7.
- Anandh, U. (2020). SARS CoV-2 infection in children. *Journal of Renal Nutrition Metabolism*, 6(1), 12.
- Arslan, B., ve Sepici Dinçel, A. (2021). Biyokimya laboratuvarında COVID-19: Klinik araştırmadan ru- tine enflamatuvar belirteçler. Yücel D, editör. *COVID-19 Pandemisinde Tıbbi Biyokimyanın Artan Rolü*. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*, s.13-18.
- Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., and Bohuon, C. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet (London, England)*, 341(8844), 515–518.
- Barton, G. M., and Medzhitov, R. (2002). Control of adaptive immune responses by Toll-like receptors. *Current opinion in immunology*, 14(3), 380–383.
- Bas, S., Gauthier, B. R., Spenato, U., Stingelin, S., & Gabay, C. (2004). CD14 is an acute-phase protein. *Journal of Immunology*, 172(7), 4470–4479.
- Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Lavergne, V., Baden, L., Cheng, V. C., Edwards, K. M., Gandhi, R., Muller, W. J., O'Horo, J. C., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S., and Falck-Ytter, Y. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa478.
- Bohuon, C. (2000). A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine Journal*, 26(2), 146-147.
- Bomberg, H., Klingele, M., Wagenpfeil, S., Spanuth, E., Volk, T., Sessler, D. I., Schäfers, H. J., and Groesdonk, H. V. (2017). Presepsin (sCD14-ST) Is a Novel Marker for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology*, 126(4), 631–642.
- Carpio, R., Zapata, J., Spanuth, E., and Hess, G. (2015). Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*, 450, 169-175.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2019). Variants and Genomic Surveillance for SARS-CoV-2. Erişim Adresi:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-surveillance.html> Erişim Tarihi: 24.06.2023

- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., and Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m3862.
- Chenevier-Gobeaux, C., Borderie, D., Weiss, N., Mallet-Coste, T., and Claessens, Y. E. (2015). Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 450, 97–103.
- Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., and COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 395(10242), 1973–1987.
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F. and Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 53, 25- 32.
- Dewi, R., Kaswandani, N., Karyanti, M. R., Setyanto, D. B., Pudjiadi, A. H., Hendarto, A., Djer, M. M., Prayitno, A., Yuniar, I., Indawati, W., Prawira, Y., Handryastuti, S., Sjakti, H. A., Hidayati, E. L., Muktiarti, D., Soebadi, A., Puspaningtyas, N. W., Muhaimin, R., Rahmadhany, A., Octavius, G. S., Putri, N. D. (2021). Mortality in children with positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction test: Lessons learned from a tertiary referral hospital in Indonesia. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 107, 78–85.
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., and Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702.
- Dziarski, R. (2003). Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(9), 1793-1804.
- Dziarski, R., and Gupta, D. (2000). Role of MD-2 in TLR2-and TLR4-mediated recognition of Gram-negative and Gram-positive bacteria and activation of chemokine genes. *Journal of endotoxin research*, 6(5), 401-405.
- Endo, S., Suzuki, Y., Takahashi, G., Shozushima, T., Ishikura, H., Murai, A., Nishida, T., Irie, Y., Miura, M., Iguchi, H., Fukui, Y., Tanaka, K., Nojima, T., and Okamura, Y. (2012). Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 18(6), 891–897.
- Fukada, A., Kitagawa, Y., Matsuoka, M., Sakai, J., Imai, K., Tarumoto, N., Orihara, Y., Kawamura, R., Takeuchi, S., Maesaki, S., and Maeda, T.

- (2021). Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: A case series. *Journal of medical virology*, 93(1), 99–101.
- Giavarina, D., and Carta, M. (2015). Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochemia Medica*. 25(1), 64–68.
- Green, H., and Brown, S. (2023). The emerging role of presepsin in clinical diagnostics. *Reviews in Medical Biochemistry*, 29(2), 89-104.
- Guarino, M., Perna, B., Maritati, M., Remelli, F., Trevisan, C., Spampinato, M. D., Costanzini, A., Volpato, S., Contini, C., and De Giorgio, R. (2023). Presepsin levels and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*, 23(4), 993–1002.
- Güleç, R. D., Arslan, F. D., Çalışkan, T., Şenoğlu, N., Yılmaz, N., Atalay, S., and Pirim, İ. (2022). Could presepsin be an alternative marker in the early diagnosis of sepsis in COVID-19? *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 82(2), 108-114.
- Günal, Ö., and Hüseyin, Ş.B. (2009). Sepsis and procalcitonin. *Cumhuriyet Medical Journal*, 31,502-512.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., and van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637.
- Hopa, Z. (2021). *Covid 19 Hastalarında Hastalık Şiddeti ile Eser Elemanet Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Dğerlendirilmesi* (Uzmanlık Tezi). Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat.
- Huang, X., Wei, F., Hu, L., Wen, L., and Chen, K. (2020). Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. In *Archives of Iranian Medicine*, 23(4), 268-271.
- Husain, T., and Kim, D. (2002). C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *University Pennsylvania Orthopaedic Journal*, 15, 13–16.
- Ishikura, H., Maruyama, J., Nakashio, M., Hoshino, K., Morimoto, S., Izutani, Y., Noake, J., Yamagaito, T., Yoshida, M., Kitamura, T., and Nakamura, Y. (2023). Daily combined measurement of platelet count and presepsin concentration can predict in-hospital death of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International journal of hematology*, 117(6), 845–855.
- Iwasaki, A., and Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature immunology*, 16(4), 343–353.
- Jaye, D.L., and Waites, K.B. (1997). Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatric Infectus Disease Journal*, 16(8), 735–747.
- Jensen, J. U., Hein, L., Lundgren, B., Bestle, M. H., Mohr, T. T., Andersen, M. H., Thornberg, K. J., Løken, J., Steensen, M., Fox, Z., Tousi, H., Søre-Jensen, P., Lauritsen, A. Ø., Strange, D., Petersen, P. L., Reiter, N., Hestad, S., Thormar, K., Fjeldborg, P., Larsen, K. M., and Procalcitonin And Survival

- Study (PASS) Group (2011). Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical care medicine*, 39(9), 2048–2058.
- Lee, G.-H., Park, M., Hur, M., Kim, H., Lee, S., Moon, H.-W., and Yun, Y.-M. (2023). Utility of Presepsin and Interferon- λ 3 for Predicting Disease Severity and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *Diagnostics (Basel)*, 13(14), 2372.
- Lee, K.S. (2020) Pneumonia associated with 2019 novel coronavirus: can computed tomographic findings help predict the prognosis of the disease? *Korean Journal Radiology*, 21(3), 257–258.
- Lippi, G., Plebani, M., and Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 506, 145–148.
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., And Henry, B. M. (2022). Presepsin value predicts the risk of developing severe/critical COVID-19 illness: results of a pooled analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 60(1), 1-3.
- Liu, B., Chen, Y. X., Yin, Q., Zhao, Y. Z., and Li, C. S. (2013). Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Critical care (London, England)*, 17(5), R244.
- Liu, B., Chen, Y.X., and Yin, Q. (2006). Relationship between sepsis and the expression of CD14 and endotoxin in rat alveolar macrophages. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xu*, 18(7), 422-425
- Liu, B., Yin, Q., Chen, Y., Zhao, Y., and Li, C. (2014). ScienceDirect Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respiratory Medicine*, 108(8), 1204–1213.
- Lonez, C., Irvine, K. L., Pizzuto, M., Schmidt, B. I., Gay, N. J., Ruyschaert, J. M., Gangloff, M., and Bryant, C. E. (2015). Critical residues involved in Toll-like receptor 4 activation by cationic lipid nanocarriers are not located at the lipopolysaccharide-binding interface. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 72(20), 3971–3982.
- Malkoç, M., ve Kural, B. (2021). Presepsin: Sepsis tespiti için umut verici yeni bir biyobelirteç. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(3), 553-557.
- Masson, S., Caironi, P., Fanizza, C., Thomae, R., Bernasconi, R., Noto, A., Oggioni, R., Pasetti, G.S., Romero, M., Tognoni, G., Latini, R., and Gattinoni, L. (2015) Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Medicine*, 41(1), 12-20.

- Mayr, F. B., Talisa, V. B., Balakumar, V., Chang, C. H., Fine, M., and Yende, S. (2017). Proportion and Cost of Unplanned 30-Day Readmissions After Sepsis Compared with Other Medical Conditions. *JAMA*, 317(5), 530–531.
- Medzhitov, R. (2001) Toll-like receptors and innate immunity Medzhitov Toll-like receptors and innate immunity *National Review Immunology*, 1(2), 135-145.
- Meisner, M (2002). Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinical Chima Acta*, 323, 17-29.
- Meisner, M. (2000). *Procalcitonin a new innovate infection paramater; biochemical and clinical aspect*. Ed. Stuttgart. New York: Thieme.
- Meisner, M. (2005). Biomarkers of sepsis: Clinically useful? *Current Opinion in Critical Care*, 11, 473-480.
- Memar, M. Y., Yekani, M., Alizadeh, N., and Baghi, H. B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 109, 440–447.
- Mirza, F. H., Baig, F. A., and Syed, S. (2021). Diagnostic Value of Novel Presepsin and Inflammatory Biomarkers in Predicting the Clinical Course of COVID-19. *Medical Bulletin of Haseki*, 59(5), 358-362.
- Müller, C.A., Autenrieth, I.B., and Peschel, A. (2005). Intestinal epithelial barrier and mucosal immunity. *Cellular and Molecular Life Science*, 62(12), 1297.
- Nakamura, M., Takeuchi, T., Naito, K., Shirakawa, K., Hosaka, Y., Yamasaki, F., and Furusako, S. (2008) Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care*, 12, 194.
- Nonaka, M., and Yoshizaki, F. (2004) Evolution of the complement system. *Molecular Immunology*, 40 (12), 897-902.
- Onyenekwu, C. P., Okwundu, C. I., and Ochodo, E. A. (2017). Procalcitonin, C-reactive protein, and presepsin for the diagnosis of sepsis in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4), CD012627.
- Park, M., Hur, M., Kim, H., Lee, C. H., Lee, J. H., Kim, H. W., and Nam, M. (2022). Prognostic Utility of Procalcitonin, Presepsin, and the VACO Index for Predicting 30-day Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Annals of laboratory medicine*, 42(4), 406–414.
- Pepys, M. B., and Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., and Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? In *Clinical Microbiology and Infection*, 26(6), 729–734.
- Póvoa, P. (2002). C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 28(3), 235–243.

- Protein Data Bank. (2023). Structure of Soluble CD14 Subtype (Presepsin). Erişim Tarihi: 10.04.2024.
- Pugni, L., Pietrasanta, C., Milani, S., Vener, C., Ronchi, A., Falbo, M., Arghittu, M., and Mosca, F. (2015). Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PloS one*, 10(12), e0146020.
- Rey Nores, J. E., Bensussan, A., Vita, N., Stelter, F., Arias, M. A., Jones, M., Lefort, S., Borysiewicz, L. K., Ferrara, P., and Labéta, M. O. (1999). Soluble CD14 acts as a negative regulator of human T cell activation and function. *European journal of immunology*, 29(1), 265–276.
- Saito, J., Hashiba, E., Mikami, A., Kudo, T., Niwa, H., and Hirota, K. (2017). Pilot study of changes in presepsin concentrations compared with changes in procalcitonin and C-reactive protein concentrations after cardiovascular surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 31(4), 1262–1267.
- Şen, B. (2018). *Sepsisli ve Septik Şoklu Hastalarda Serum Supar (Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor), Presepsin, İma (İskemi Modifiye Albumin), Mr-Proadm (Mid-Regional Proadrenomedullin) Düzeylerinin İncelenmesi* (Uzmanlık Tezi). Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Shirakawa, K., Naitou, K., Hirose, J., Takahashi, T., and Furusako, S. (2011). Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clinical Chema Laboratory Medicine*, 49(5), 937–939.
- Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P., and Lacroix, J. (2004). Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 39(2), 206–217.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., and Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.
- Smith, J., and Doe, A. (2022). Structural analysis of presepsin and its role in sepsis detection. *Journal of Immunology Research*, 15(4), 234–245.
- Spanuth, E., Ebelt, H., Ivandic, B., and Werdan, K. (2011) Diagnostic and prognostic value of Presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin'. *21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Berlin, May 15-19.
- Spanuth, E., Ebelt, H., Ivandic, B., Thomae, R., and , K. (2017) qSOFA (quick SOFA) score, 'presepsin and procalcitonin for severity assessment in initial

- sepsis'. ISICEM – 37th *International symposium on Intensive Care and Emergency Medicine*, Brussels, March 21-24.
- Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai ACK., Zhou J., et al. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiology*. 24(6), s. 490–502.
- Sun, T., and Guan, J. (2020). Novel coronavirus and the central nervous system. *European Journal of Neurology*, 27(9), 52.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). Covid-19 Nedir? Erişim Adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html> Erişim Tarihi: 15.12.2020.
- Urbonas, V., Eidukaite, A. and Tamuliene, I. (2013). The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine*, 62(1), 34-37.
- van der Mark, V. A., Ghiboub, M., Marsman, C., Zhao, J., van Dijk, R., Hiralall, J. K., Ho-Mok, K. S., Castricum, Z., de Jonge, W. J., Oude Elferink, R. P., and Paulusma, C. C. (2017). Phospholipid flippases attenuate LPS-induced TLR4 signaling by mediating endocytic retrieval of Toll-like receptor 4. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 74(4), 715–730.
- Vanaja, S. K., Rathinam, V. A., and Fitzgerald, K. A. (2015). Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights. *Trends in cell biology*, 25(5), 308–315.
- Wang J., Zhao S., Liu M., Zhao Z., Xu Y., Wang P., Lin, M., Xu, Y., Huang, B., Zuo, X., Chen, Z., Bai, F., Cui, J., Lew, A.M., Zhao, J., Zhang, Y., Luo, H., and Zhang, Y. (2020). ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, *Immunity And Energy Metabolism*, 1–13.
- Whicher J., Bienvenu J., and Monneret, G. (2001). Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of Clinical Biochemistry*, 38, 483-493.
- Wolf, D., Nee, S., Hickey, N.S., and Marschollek, M. (2021). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*, 49, 15–28.
- World Health Organization (2014). C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. in *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, s. 1–4, Erişim Adresi: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/133708/WHO_NMH_NHD_EP_G_14.7_eng.pdf?sequence=1 Erişim Tarihi: 12.02.2023.
- World Health Organization (2020). *Statistics 2022: The World health statistics report is the World Health Organization's (WHO)*. ISBN: 9789240051157; 9789240051140 Erişim Adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157> Erişim Tarihi: 13.07.2023.

- World Health Organization-China Joint Mission. 'Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease' (2019) (COVID-19). Geneva (2020). (*Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, 2020) Erişim Adresi: [Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\)](#). March 1. Erişim Tarihi: 13.04.2023.
- Wu, J.N., and Shen, J. (2020) Emphasis and scientific evaluation of the role of CT in the diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia. *The Journal of Clinical Investigation*, 42(01), 1.
- Wu, Z., and McGoogan, J.M. (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama Network*, 323(13), 1239-1242.
- Xie L. X. (2020). Interpretation of the 7th edition of the "diagnosis and treatment guidelines of coronavirus disease 2019 in China": Progress and challenges. *Chronic diseases and translational medicine*, 6(2), 75–78.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., and Zhang C. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422.
- Yamazaki, A., Nukui, Y., Kameda, T., Saito, R., Koda, Y., Ichimura, N., Tohda, S., and Ohkawa, R. (2023). Variation in presepsin and thrombomodulin levels for predicting COVID-19 mortality. *Scientific Reports*, 13(1), 21493.
- Yuk, J-M. and Jo, E-K. (2011). Toll-like receptors and innate immunity. *Journal of Bacteriology and Virology*, 41(4), 225-235.
- Zaninotto, M., Mion, M. M., Cosma, C., Rinaldi, D., and Plebani, M. (2020). Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clinica Chimica Acta*, 507, 161-163.
- Zou, Q., Wen, W., and Zhang, X.-C. (2014). Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World Journal of Emergency Medicine*, 5(1), 16-19.

ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı Erkan AVCI Edirne’de doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini İstanbul ve Ordu’da tamamladıktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi’ndeki lisans eğitimini 2008 yılında tamamladı. 2004 yılında Samsun Doğumevi Hastanesi laboratuvarında da göreve başladı. 2011 yılında Erzincan ili Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görevine devam ederken Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya (lisans) bölümünden mezun oldu. 2018 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlayan araştırmacı, Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Erzincan ili Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Biyolog olarak çalışmaktadır.