T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VEYA ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR BLOKERLERİ KULLANIMININ COVİD-19 HASTALARINDA PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Nisa Babacanlar

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimini aktaran, araştırmanın merak etmenin önemini bizlere aşılayarak hekimlik nosyonu edinmemi sağlayan, tez sürecinde fikir ve tecrübelerinden faydalandığım her durumda bizlerden desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Ali Özdemir'e,

Tez hazırlama sürecim boyunca bana büyük desteği olan, özverili yaklaşımını ve sabrını benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Yaşar Sertbaş'a,

Akademik bilgisi ve enerjisiyle bana yol gösteren, uzmanlık eğitimimde klinik tecrübeleri ve bilgi birikimiyle ufkumu açan, bizleri motive edip her konuda destek olan Dr Nalan Okuroğlu'na ve beraber çalışırken bilgi ve becerilerini bizimle paylaşan, emek veren tüm uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlık süresi boyunca birlikte uyum içinde çalıştığım iyi günde kötü günde hep yan yana olduğum değerli dostlukları için tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürecinin her zorluğunu beraber atlattığımız çok sevgili eş kıdemim Dr. Selin Çınar'a,

Birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım takım arkadaşlarım olan İç hastalıkları kliniğinde bir aile ortamı kurduğumuz çok sevgili hemşire arkadaşlarıma, sekreterimiz Hanife Bıyıklı'ya ve diğer hastane personeline,

Tez sürecinde kısıtlı vaktimde bana destek olup anlayış gösteren Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğindeki tüm asistan arkadaşlarıma ve saygıdeğer hocalarıma, tezi hazırlamamda özverili yardımlarından ötürü Dr. İrem Carus'a,

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme, COVID-19 pandemisinde çalışmış tüm sağlık çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nisa Babacanlar

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... Error! Bookmark not defined.
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **i**Error! Bookmark not defined.
TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ..... Error! Bookmark not defined.
ÖZET..... Error! Bookmark not defined.
ABSTRACT ..... Error! Bookmark not defined.
GİRİŞ VE AMAÇ ..... Error! Bookmark not defined.
GENEL BİLGİLER..... Error! Bookmark not defined.
2.1. COVİD-19..... Error! Bookmark not defined.
2.1.1. Epidemiyoloji ve Tarihçe .....**Error! Bookmark not defined.**
2.1.2. Etken.....**Error! Bookmark not defined.**
2.1.3. Patofizyoloji..... 5
2.1.4. Bulaş Yolları..... 8
2.1.5. Klinik Seyir.....10
2.1.6. Laboratuvar Bulguları 11
3. RENİN ANJİYOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ.....12
3.1 Ras Fizyolojisi.....**Error! Bookmark not defined.**
3.1.1. Renin.....**Error! Bookmark not defined.**
3.1.2. Anjiyotensinojen .....**Error! Bookmark not defined.**
3.1.3. ACE .....**Error! Bookmark not defined.**
3.1.4. ACE2 .....**Error! Bookmark not defined.**
3.1.5. Anjiyotensin II (Ang II).....**Error! Bookmark not defined.**
3.1.6. Anjiyotensin 1-7 ve Mas Ekseni .....**Error! Bookmark not defined.**
3.1.7. Aldosteron.....**Error! Bookmark not defined.**
3.2. Covid-19 ve RAS üzerine etkileri .....**Error! Bookmark not defined.**
3.2.1. ACE/Anjiotensin II/AT1R ekseni .....**Error! Bookmark not defined.**
3.2.2. ACE2/Anjiyotensin 1-7/MasR ekseni .....**Error! Bookmark not defined.**
3.2.3. ACE2 /DABK/ bradikinin B1 reseptör ekseni .....**Error! Bookmark not defined.**

3.3. RAS inhibitörleri **20**
GEREÇ VE YÖNTEM ..... Error! Bookmark not defined.
BULGULAR ..... Error! Bookmark not defined.
TARTIŞMA **30**
SONUÇ **35**
KAYNAKÇA **36**

SİMGELER VE KISALTMALAR

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

ACE2: Angiotensin converting enzyme 2

ACE: Angiotensin I converting enzyme

RAAS(RAS): Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

SARS: Severe acute respiratory syndrome

SARS-CoV2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2

ACEI: Angiotensin I converting enzyme inhibitors

ARB: Angiotensin II receptor blockers

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CoV: Koronavirüs

HCoV: Human coronavirus

TMPRSS2: Transmembran proteaz serin tip 2

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus

KVH: Kardiyovasküler hastalık

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu

Ang II: Anjiyotensin II

AT1R: Anjiyotensin II tip 1 reseptörü

AT2R: Anjiyotensin II tip 2 reseptörü

MasR: Mas reseptör

S proteini: Spike proteini

CCL2: C-C Motif Chemokine Ligand 2

CCL3: C-C Motif Chemokine Ligand 3

CCL5: C-C Motif Chemokine Ligand 5

CXCL5: C-X-C Motif Chemokine Ligand 8

CXCL9: C-X-C Motif Chemokine Ligand 9

CXCL10: C-X-C Motif Chemokine Ligand 10

IFN-α: İnterferon alfa

IFN-γ: İnterferon gama

IL-1β: İnterlökin 1 beta

IL-6: İnterlökin 6

IL-12: İnterlökin 12

IL-18: İnterlökin 18

IL-33: İnterlökin 33

TNF-α: Tumor necrosis factor alpha

TGFβ: Transforming growth factor beta

Th1: T helper tip 1

CRP: C-reaktif protein

LDH: Laktat dehidrojenaz

STAT3: Signal Transducer And Activator Of Transcription 3

NF-κB: Nuclear factor kappa B

C5a: Complement component 5a

C5b-9: Complement component 5b-9

MAPK: Mitogen-activated protein kinase

BK: Bradikinin

DABK: [des-Arg9]- bradykinin

B1R: Bradikinin reseptörü tip 1

B2R: Bradikinin reseptörü tip 2

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

Tablo 2: Hipertansiyon varlığına göre yatış öncesi geçen süre ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 3: Hipertansiyonun yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 4: Yoğun bakım ihtiyacının hipertansiyon, diğer kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

Tablo 5: Mortalitenin hipertansiyon, diğer kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

Tablo 6: Hastalığın şiddeti ile ilişkili biyokimyasal parametreleri ile hipertansiyon varlığı karşılaştırılması

Tablo 7: RAS inhibitör kullanımına göre göre yatış öncesi geçen süre ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Hipertansiyon hastalarının kullandıkları ilaçların yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 9: Yoğun bakım ihtiyacının RAS inhibitörleri, kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

Tablo 10: Mortalitenin RAS inhibitörleri, kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

Tablo 11: Hastalığın şiddeti ile ilişkili biyokimyasal parametreleri ile ACEİ/ARB kullanımının karşılaştırılması

Şekiller

Şekil 1: Koronavirüs yapısı ve konak hücre membranına tutunması

Şekil 2: Koronavirüs hücreye tutunması ve füzyonu

Şekil 3: Anjiyotensin II reseptörleri ve etkileri

Şekil 4: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Şekil 5: ACE2 /DABK/ bradikinin B1 reseptörleri yolunun koronavirüs solunum yolu hasarına katılımının şematik gösterimi

Şekil 6: ACEİ ve ARB'lerin RAAS sistemi üzerine etkilerinin şematik gösterimi

ÖZET

Giriş ve Amaç:

COVID-19 hastalığı Çin'den başlayarak tüm dünyaya pandemi olarak yayılmıştır. COVID-19'un patogenezinde ACE2 reseptörü yoluyla insan vücuduna girebileceği öne sürülmüştür. ACEİ ve ARB'lerin kullanımının ACE2 reseptör ekspresyonunu arttırdığı ve bunun da SARS-CoV-2 ile enfekte olma olasılığını ve hastalık şiddetini arttırabileceği belirtilmiştir. Bunun yanında tam aksini iddia eden çalışmaların da olması nedeni ile çalışmamızda HT ve kullanılan ACEİ/ARB'lerin COVID-19 hastaları üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 18 yaş ve üzeri, 15.03.2020-01.07.2021 tarihleri arasında PCR (+) ya da Bilgisayarlı Tomografi (BT) toraks radyolojik yorumuna göre COVİD 19 tanısı alan ve yatarak COVİD-19 tedavisi gören 1130 hasta dahil edildi. Veri toplama formu ile; demografik veriler (yaş, cinsiyet), yatış gün süresi, yatış durumu (Servis, yoğun bakım ünitesi), semptomları, hastanın serviste aldığı tedavi, kronik hastalık varlığı, entübasyon ihtiyacı ve yatış anında ve taburcu edilirken bakılmış olan hemogram ve biyokimya (lenfosit sayısı, ferritin, fibrinojen, d-dimer, laktat dehidrogenaz, crp) değerleri ve hastanın çıkış şekli (taburcu, yoğun bakım sevk, entübasyon, vefat) bakıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır.

Bulgular:

Çalışmaya PCR testi pozitif olan ya da PCR negatif olsa da tipik olarak CT bulgusu olan 511 (%45) kadın ve 619 erkek (%55) toplam 1130 hasta dahil edilmiştir. 1130 hastanın 997'si serviste yatarken 133 (%11,8) hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Hipertansif hastaların %17,2'sinde yoğun bakım ihtiyacı görülmüşken hipertansif olmayan hastalarda bu oran %7,6 ile belirgin olarak daha azdı ($p<0,001$; OR: 2,51; CI

(1,73-3,65)). Mortalite oranları hipertansif hastalarda (%18,6) ile hipertansif olmayan hastalara (%7,3) göre anlamlı olarak yüksekti (p:<0,001; OR:2,9; CI (1,99-4,21)).

RAS inhibitörü kullanan hastaların semptomların başlangıcından yatışlarına kadar geçen süre ile diğer tansiyon ilaçlarını kullanan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: 5,76±4,48 - 5,45±3,80; p: 0,880). Hastanede kalış süresi açısından da hastanede kalış süresi RAS inhibitörü kullananlarda daha düşük olsa da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: 8,65±5,08 - 8,72±5,27; p: 0,965). Yoğun bakım ihtiyacı ACEİ/ARB kullananlar ile diğer antihipertansifleri kullanan hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,108). 488 hipertansif hastanın mortalite oranlarına bakıldığı zaman ACEİ/ARB kullananlar ile diğer antihipertansifleri kullanan hastalar arasında mortalite oranlarının RAS inhibitörü kullananlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: %16,3-%24; p:0,043). Hastaların mortalite ve morbiditelerini etkileyebilecek faktörler ile yapılan regresyon analizinde ACEİ/ARB kullanımının diğer kronik rahatsızlıklar ve cinsiyet ile beraber oluşturulan modelde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ACEİ/ARB kullanan hipertansif hastaların bu ilaçları kullanmayan hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığı zaman sadece CRP değerlerinde anlamlı fark saptandı (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: 7,19±9,75 - 8,74±10,18; p:0,032).

Sonuç:

ACEI/ARB kullanımının COVID-19 üzerine olumsuz herhangi bir etkisine rastlanmamıştır. RAS inhibitörleri ile diğer antihipertansifler arasında yoğun bakımda yatış, mortalite ve hastalığın şiddeti ile ilgili parametreler arasında bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler:

COVID-19, ACE2, ACEİ, ARB, hipertansiyon

ABSTRACT

Introduction and purpose:

The COVID-19 disease has spread all over the world as a pandemic, starting from China. It has been suggested in the pathogenesis of COVID-19 that it may enter the human body via the ACE2 receptor. It has been stated that the use of ACEIs and ARBs increases ACE2 receptor expression, which may increase the likelihood of being infected with SARS-CoV-2 and the severity of the disease. Additionally, we also compared the effects of HT and the ACEI/ARBs used on COVID-19 patients, since some studies claims the opposite.

Materials and Methods:

This study includes 1130 patients aged 18 years and older, diagnosed with COVID-19 according to PCR (+) or Computed Tomography (CT) thoracic radiological interpretation and treated for inpatient COVID-19 between 15.03.2020-01.07.2021 in Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital. With the data collection form; demographic data (i.e., age, gender), length of hospitalization, hospitalization status (i.e., service, intensive care unit), symptoms, treatment received by the patient in the service, presence of chronic disease, need for intubation, and hemogram and biochemistry (i.e., lymphocyte count, lymphocyte count, ferritin, fibrinogen, d-dimer, lactate dehydrogenase, crp) values and the way the patient was discharged (discharge, intensive care referral, intubation, death) were measured. We used SPSS Statistics 22 program to perform statistical analysis and to evaluate the findings obtained in the study.

Results:

This study includes 1130 patients in total, where 511 (45%) female and 619 male (55%) PCR-positive or PCR-negative but typically CT findings. While 997 of 1130 patients were hospitalized, 133 (11.8%) patients needed intensive care. While 17.2% of hypertensive patients required intensive care, this rate was significantly less at 7.6%

in non-hypertensive patients ($p < 0.001$; OR: 2.51; CI (1.73 - 3.65)). Mortality rates were significantly higher in hypertensive patients (18.6%) compared to non-hypertensive patients (7.3%) (p:<0.001; OR:2.9; CI (1.99-4.21)).

There was no significant difference between the time from the onset of symptoms to hospitalization in patients using RAS inhibitors and patients using other blood pressure medications (ACEI/ARB – Other blood pressure medications: 5.76±4.48 - 5.45±3.80; p: 0.880). Although the length of hospital stay was lower in RAS inhibitor users, there was no significant difference between the two groups (ACEI/ARB – other blood pressure medications: 8.65±5.08 - 8.72±5.27; $p = 0.965$). When the need for intensive care was compared between those using ACEI/ARB and those using other antihypertensives, no statistically significant difference was found ($p = 0.18$). When the mortality rates of 488 hypertensive patients were examined, it was found that the mortality rates were lower in those using RAS inhibitors among those using ACEI/ARB and patients using other antihypertensives (ACEI/ARB – Other blood pressure medications: 16.3%-24%; p:0.043). In the regression analysis made with the factors that may affect the mortality and morbidity of the patients, no statistically significant difference was found in the model created with the use of ACEI/ARB together with other chronic diseases and gender. When the biochemical parameters of hypertensive patients using ACEI/ARB and patients not using these drugs were compared, a significant difference was found only in CRP values (ACEI/ARB – other blood pressure drugs: 7.19±9.75 - 8.74±10.18; p:0.032).

Conclusion:

No adverse effects of ACEI/ARB use on COVID-19 were found. Moreover, no difference was found between RAS inhibitors and other antihypertensives in terms of parameters related to hospitalization in the intensive care unit, mortality and severity of the disease.

Keywords: COVID-19, ACE2, ACEI, ARB, hypertension

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk defa Aralık 2019 tarihinde Wuhan'da görülen COVID-19 hastalığı gerek akciğer ve gerekse de kardiyak nedenlere bağlı yüksek mortalite ve morbiditesi ile tüm dünyaya pandemik bir hastalık olarak yayılmıştır. Yapılan çalışmalarda COVID-19'un patogenezinde tip II alveolar hücrelerin yüzeylerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü yoluyla insan vücuduna girebileceği öne sürülmüştür [1]. Bunun yanında sodyum, potasyum düzeyleri ve kan basıncı düzenlenmesinden sorumlu olan Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), SARS ve H7N9 gibi virüslerin neden olduğu akut akciğer hasarını düzenlemede kritik bir rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar vardır [1]–[3]. Anjiyotensin I dönüştürücü enzim (ACE) reseptörünün bir homologu olan ACE2 reseptörü, kalp ve akciğer dokusunda yüksek ekspresyonu mevcuttur [4]. ACE inhibitörleri başlangıçta ACE'yi inhibe ederek azalmış anjiyotensin I seviyelerine yol açar ve sonuçta daha fazla ACE2 reseptörünü up-regüle eden olası bir negatif feed back döngüsüne neden olabilir [5]. ACE2 reseptörü up-regülasyonu, SARS-CoV-2 için artan bağlanma bölgeleriyle sonuçlanır ve bu da COVID-19 enfeksiyonuna yol açabilir [6]. Lisinopril ile ACE2 düzeylerinde 5 kat ve losartan ile ACE2 düzeylerinde 3 kat artış gösteren çalışmalar mevcuttur [7]. Buna rağmen yapılan bir meta-analizde ACEI/ARB kullanımının pozitif COVID-19 testi riskini artırmadığını veya daha şiddetli enfeksiyon riskini artırmadığını ve COVID-19'lu hastalarda ölüm riskini artırmadığını göstermiş olup; bunun RAS blokajı sonrasında artan anjiotensin 1-7'nin vazoprotektif etkileri olan Mas reseptörleri ile artan ilişkisine bağlanmış, konu ile ilgili çeşitli çalışmalarda hastaların hipertansiyon tedavisi için ACEI/ARB'lere maruz kalması, daha düşük bir ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir [8]. RAS inhibisyonun beklenen olumlu ve olumsuz yönleri ile ilgili çalışmalar yapılmış olmakla beraber prognoz üzerine kesin bulguları ortaya konmamış olup daha fazla hasta sayısı ile ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği öngörülmektedir.

Biz bu çalışmamızda Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleri kullanımının COVID 19 hastalarında prognoz

üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerinin olup olmadığının ortaya konmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVİD-19

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ ve TARİHÇE

Aralık 2019'da Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömonili hastalardan yeni bir koronavirüs suşu izole edildi ve Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV2) adı verildi [9]. Salgının çıkış noktasının Çin'in Wuhan kentindeki Hunan deniz ürünleri pazarının olduğu düşünülüyor. 25 Ocak 2020'de The New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan bir makalede yeni koronavirüs insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak tanımlandı [10]. 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) salgınının uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olduğunu ilan etti [11] . 11 Şubat 2020'de DSÖ, mevcut koronavirüs hastalığı salgınını resmi olarak Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) olarak adlandırdı [11] 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19'un pandemi (salgın) kategorisine alındığını duyurdu [12]. Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmış olup laboratuvar onaylı COVID-19'a bağlı ilk ölüm vakası 17 Mart 2020'de bildirildi [13].

COVID-19 Aralık 2019'dan bu yana tüm dünyaya yayılarak, insanlarda yüksek ölüm oranlarıyla küresel halk sağlığını tehdit eden bir salgına neden oldu ve dünya çapında ekonomik ve sosyal faaliyetlerin neredeyse tamamen durmasına neden oldu. 12 Ağustos 2021 itibariyle bildirilen dünya genelinde 204.986.180 doğrulanmış vaka ve 4.329.089 ölüm vakası rapor edilmiştir, ülkemizde ise toplam vaka sayısı 5.996.194, Covid-19'a bağlı vefat edenlerin sayısı 52.565'tir [14].

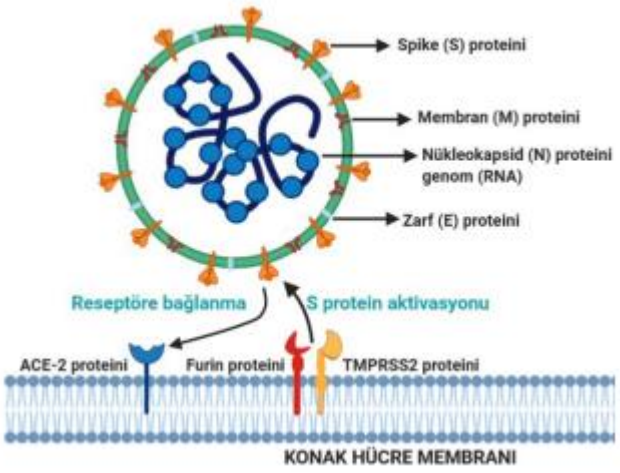
2.1.2. ETKEN

Koronavirüsler (CoV'ler), insanlarda ve hayvanlarda hastalıklara neden olan pozitif polariteli tek sarmallı zarflı RNA virüsleridir. [1]. Koronavirüsün adı, taç anlamına gelen Latince *"corona"* kelimesinden türetilmiştir. Virionların yüzeyinde taç benzeri bir şekil oluşturan dikensi "spike" proteini (S proteini) molekülleri nedeniyle böyle adlandırılmıştır [15]. Koronavirüsler (CoV'ler), *Orthocoronavirinae* ve *Letovirinae* olmak üzere iki alt aileden oluşan *Coronaviridae* familyasının *Nidovirales* takımına aittir [16], [17]. CoV'ler filogenetik ve genomik verilerine göre genotipik olarak dört cinse ayrılır: α-koronavirüs, β-koronavirüs, δ-koronavirüs ve γ-koronavirüs. Ayrıca, β-koronavirüs, A'dan D'ye dört viral soya bölünmüştür [18], [19]. İnsanları, memelileri ve diğer hayvanları enfekte eden bilinen 30 CoV arasında sadece α- ve β-CoV'ler zoonotik kökenlidir ve insanlar için oldukça patojeniktir [20], [21]. İnsan koronavirüsleri (HCoV'ler) yaşlı erişkinlerde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoninin ana nedeni olarak tanımlanmıştır [22].

Koronavirüsler yüzeyinden (80-160 nM boyutunda) çıkıntı yapan ve adının türetildiği taç şeklinde sivri uçlara sahiptir [23]. CoV Spike (S) glikoproteini, konakçı hücre üzerindeki hücresel reseptörlere bağlanır ve türler arası aktarım ve patogenez ile sonuçlanan viral girişe aracılık eder [19], [24]. Bir virion, iki temel bileşenden oluşur: genomik RNA ve bir nükleokapsid oluşturan paketlenmiş bir protein kapsid. Nükleokapsid, sivri uçlu spike glikoprotein (S) ve hemaglutinin-esterazdan (HE) oluşan bir fosfolipid çift tabakası ile çevrilidir. Tüm virüsler Nükleokapsid (N), Spike (S), Zarf (E) ve Membran (M) yapısal proteinlerine sahiptir. Bunun yanı sıra, yapısal olmayan ve yardımcı proteinlere de sahiptirler. Zar (M) proteini ve zarf (E) proteini, virüs kapsidindeki S proteinleri arasında bulunmaktadır [19][21][25].

N proteini olarak bilinen nükleokapsid, yapısal olarak virüsün nükleik asit materyaline bağlı olan endoplazmik retikulum-Golgi bölgesinde lokalize CoV'nin

yapısal bileşenidir. N proteini RNA'ya bağlı olduğundan, viral replikasyon döngüsü ve konakçı hücrelerin viral enfeksiyonlara hücresel tepkisi ile ilgili süreçlerde yer alır [26], [27]. N proteini yoğun şekilde fosforile edilmiştir ve viral RNA için afiniteyi artıran yapısal değişikliklere yol açtığı öne sürülmüştür [28]. M proteini virüs şeklini belirlemede rol oynar. Bu protein, diğer tüm yapısal proteinlere bağlanabilir. M proteini ile bağlanma, nükleokapsidleri veya N proteinlerini stabilize etmeye yardımcı olur ve dahili virion içinde N protein-RNA kompleksini stabilize ederek viral birleşmenin tamamlanmasını destekler. E proteini SARS-CoV2 yapısındaki en küçük proteindir, virüsün üretilmesinde ve olgunlaşmasında rol oynar [26].



Şekil 1: Koronavirüs yapısı ve konak hücre membranına tutunması [29]

Spike veya S glikoproteini, virüsün dış kısmında bulunan yaklaşık 150 kDa moleküler ağırlığa sahip bir transmembran proteindir. S proteini, viral yüzeyde çıkıntı yapan homotrimerler oluşturur ve konak hücrelerde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile çekim yaparak zarf virüslerinin konak hücrelere bağlanmasını kolaylaştırır. Bu glikoprotein, konakçı hücre serin proteaz ailesine ait bir proteaz olan transmembran proteaz serin tip 2 (TMPRSS2) tarafından S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birime bölünür. Bu bölünme, S proteininin

ACE2 reseptörü ile etkili kompleks oluşumu için gereklidir ve virüs alımını kolaylaştırır. Kısım S1 konakçı virüs aralığının belirlenmesinden ve reseptör bağlanma alanı yapısı ile hücresel tropizmin belirlenmesinden sorumludur, S2 ise konakçı hücrelerin iletilmesinde virüs füzyonuna aracılık etme işlevi görür. ACE2-spike etkileşimi, virüs partiküllerinin endositozuna ve ardından genomik materyalin salınmasına yol açar [30], [28], [31].

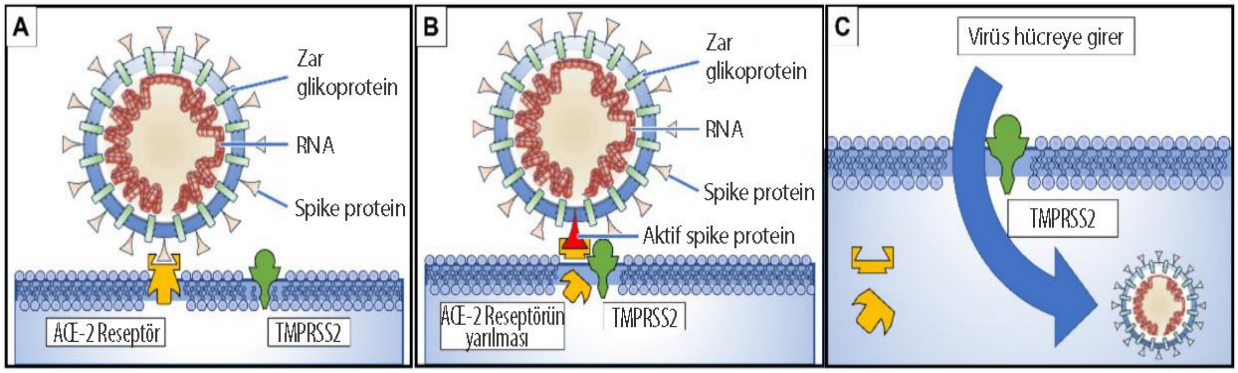
SARS-CoV-2 spike proteini, SARS-CoV'unkine oldukça benzerdir [32]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV [33] ve SARS-CoV-2 [34] için fonksiyonel bir reseptör olarak tanımlanmıştır. Benzerliklerine rağmen, SARS-CoV, yüksek mortalite ile sınırlı bir hastalık salgınından sorumluyken, SARS-CoV-2, nispeten daha düşük mortalite ile daha fazla sayıda enfeksiyona neden olmuştur [35].Yapısal çalışmalar , yeni SARS-CoV-2'nin yalnızca ACE2'yi bağlamakla kalmayıp, aynı zamanda insan ACE2'sine bağlanma afinitesinin SARS-CoV'a göre önemli ölçüde daha güçlü olduğunu (10-20 kat daha fazla) göstermiştir [36]. MERS-CoV tarafından kodlanan spike protein ise hücre girişi için bir reseptör olarak CD26'yı (dipeptidil peptidaz 4, DPP4 olarak da bilinir) tanır [37].

2.1.3. PATOFİZYOLOJİ

ACE2, membrana bağlı karboksipeptidaz ailesine aittir ve kalp, böbrek, ince bağırsak ve akciğer dahil olmak üzere insan vücudunda yaygın olarak dağılır. Akciğer ACE2 ekspresyonu esas olarak tip II alveolar hücrelerde ve makrofajlarda ve orta derecede bronşiyal ve trakeal epitel hücrelerinde yoğunlaşmıştır [38]. ACE2, anjiyotensin II tip 1 reseptörünün (AT1R) aracılık ettiği çeşitli anjiyotensin II hareketlerini negatif olarak düzenleyen mas onkogen reseptörünü aktive eden anjiyotensin 1-7'yi üretmek için anjiyotensin II'yi bozar [39]. Bu nedenle, ACE2/anjiyotensin 1-7/mas reseptör ekseninin, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve diğer KVH'lerde görüldüğü gibi aşırı aktifleştirilmiş ACE/anjiyotensin II/AT1R eksenine karşı önleyici etkileri olduğu düşünülmektedir [39].

İnsan ACE2'si, SARS-CoV2'nin konak hedef hücrelere girdiği yerleşik bir fonksiyonel reseptördür [33], [40]. SARS-CoV2, virüsün konak hücreye giriş sürecini desteklerken, akciğerlerin tip II alveolar hücreleri, üst özofagus ve tabakalı epitel hücreleri gibi alt solunum yollarında yüksek oranda eksprese edilen ACE2 alıcısına bağlanır. ACE2 aynı zamanda ileum ve kolondan gelen emici enterositler, kolanjiyositler, miyokardiyal hücreler, böbrek proksimal tübül hücreleri ve mesane ürotelyal hücreleri gibi diğer hücrelerde de bulunur [41]. Bu nedenle, bu virüsle enfekte olan hastalar, yalnızca Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu'na (ARDS) yol açan zatürre gibi solunum sorunları yaşamakla kalmaz, aynı zamanda kalp, böbrek ve sindirim sistemi bozuklukları da yaşarlar.

CoV'nin konak hücreye girme süreci, S glikoproteininin konakçı hücrelerdeki ACE2'nin (akciğerlerdeki tip II pnömositlerde olduğu gibi) reseptöre bağlanmasıyla başlar [42]. Bu bağlanma, 331 ila 524 kalıntıda bulunan ve insan ACE2'sine ve yarasa ACE2'sine güçlü bir şekilde bağlanabilen SARS-CoV2 reseptörlerinin S proteininin bağlanma alanında meydana gelir [27]. Giriş ve bağlanma süreçlerini daha sonra viral membran ve konak hücrenin füzyonu takip eder [43].



Şekil 2: Koronavirüs hücreye tutunması ve füzyonu [44]

Füzyon meydana geldikten sonra, konak hücrenin yüzeyinde mevcut olan hücre yüzey proteazlarından tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2) ACE2'nin bölünmesini sağlar ve reseptöre bağlı S (spike) proteinlerini aktive eder [42]. S proteinlerinin aktivasyonu, konformasyonel değişikliklere yol açar ve viral ve hücresel

membranların füzyonuna izin verilir ve SARS-CoV2 girişi ile sonuçlanır [45]. Bu proteinlerin her ikisi de (TMPRSS2 ve ACE2), bu virüsün girişinin ana belirleyicileridir. Nazal epitel hücreleri, özellikle kadeh/salgı hücreleri ve siliyer hücreler, solunum yolu boyunca en yüksek ACE2 ekspresyonunu gösterir [46]. Ayrıca, hücre içine giren SARS-CoV2 daha sonra genomik materyalini sitoplazmada serbest bırakarak çekirdeklerde translasyona uğrar ve böylece hedef hücrelerde replikasyon gerçekleşir [47]. Bu nedenle, SARS-CoV2-S proteininin ACE2'ye bağlanmasının SARS-CoV2 enfeksiyonu için çok önemli olduğu ileri sürülmektedir.

SARS-CoV2, ACE2'ye bağlandığında reseptörlerinin müteakip aşağı regülasyonuna yol açar [48], [49]. ACE2 reseptörlerinin aşağı regülasyonu, ilgili enzim ACE1 tarafından anjiyotensin-II üretiminin artmasına neden olabilir. Anjiyotensin-II'nin artan üretimi potansiyel olarak pulmoner vasküler geçirgenliği arttırır ve akciğer hasarına neden olabilir [48]. Alveolar epitel hücrelerinde virüsün replikasyonu ve salınımı, konağın piroptoz geçirmesine ve patojenle ilişkili moleküler paternleri salmasına neden olur. Bu moleküller, yabancı antijeni CD4+-T-yardımcı (Th1) hücrelere sunan çevredeki epitel hücreleri, endotelyal hücreler ve alveolar makrofajlar tarafından Toll benzeri reseptörler aracılığıyla tanınır [50]. Virüs kendi genomunu kopyalarken, konakçının bağışıklık sistemi aktive olur ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasının yanı sıra pro-inflamatuar sitokinlerin (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-α, TGFβ, vb) ve kemokinlerin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, vb) üretimini indükler ve bu durum "sitokin fırtınası" olarak adlandırılır [51], [52]. Bu maddelerin salgılanması, kandan monositler, makrofajlar ve T lenfositler gibi diğer bağışıklık hücrelerini çekerek daha fazla iltihaplanmayı teşvik eder [50]. Kandan lenfositlerin dokuya göç etmesi lenfositopeninin açıklaması olabilir. Bununla birlikte, sürekli ve hızlı viral genom replikasyonu nedeniyle, bağışıklık sistemi sürekli olarak aktive edilir ve konak hücreler için öldürücü olan kontrolsüz ve alevlenmiş bir yanıtla sonuçlanır [53]. Kısaca, alveolar boşluğa toplanan monositler, proinflamatuar sitokinler salgılar ve Alfa Tümör Nekroz Faktörlerine (TNF-α) bağlı IFN (İnterferon) salınımı yoluyla pnömosit apoptozisini indükler, hücre

ölümü reseptörlerini aktive eder [52]. Ek olarak, makrofajlar kemokinleri ve kapiler geçirgenliği arttırmaktan ve bunun sonucunda nötrofil alımından sorumlu olan diğer sitokinleri serbest bırakır [54]. Aşırı nötrofil degranülasyonu, pnömositlerde ve endotel hücrelerinde kalıcı hasara neden olarak alveolar-kılcal bariyeri kırar [52], [55]. Bu durum kan proteinlerinin göçüne bağlı interstisyel ve alveolar ödem ile sonuçlanır [52].

Bu patofizyolojik süreçlerin bir sonucu olarak, yaygın alveolar hasar, klinik olarak Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) tablosuna neden olur. Histolopatolojik olarak iki faza ayrılır [56]:

Viral enfeksiyonun ilk 10 gününe karşılık gelen ilk veya eksüdatif faz, esas olarak interstisyel/alveolar boşluğa sızan plazma sıvısında bulunan fibrin polimerizasyonundan hiyalin membran oluşumu ile karakterize edilir. SARS-CoV2 alveollerin tip II pnömositlerini enfekte eder. Bu pnömositler sürfaktan üretiminden sorumludur. Buna bağlı sürfaktan stabilizasyonunu tehlikeye girerek alveolar kollaps ve kötüleşen oksijenasyona neden olur. Bununla birlikte kırmızı kan hücresi ekstravazasyonu ile alveolar-kılcal bariyer hasarı ve intraalveolar boşluğa yoğun inflamatuar hücrelerin sızması ve yaygın alveolar hasar oluşumu meydana gelir [52][56].

İkinci veya proliferatif faz, ekstraselüler matriks birikimi ve pnömositlerin skuamöz metaplazisi, akut fibrinöz organize pnömoni oluşturabilen alevlenmiş bir fibroblast ve miyofibroblast proliferasyonu ve çok çekirdekli dev hücrelerin proliferasyonuyla oluşan pulmoner fibrozis ile karakterizedir [49], [57]. Ayrıca, COVID-19 henüz yeni olmasına rağmen, iyileşen hastalarda interstisyel fibrozisin gelecekte önemli bir sekel olabileceği sonucunu çıkarmak mümkündür.

2.1.4. BULAŞ YOLLARI

Salgının çıkış noktasının Çin'in Wuhan kentindeki Hunan deniz ürünleri pazarının olduğu düşünülmekle birlikte, muhtemel bir zoonotik yayılma olayının ardından, SARS-CoV2'nin insandan insana etkili bir şekilde bulaşması doğrulandı ve COVID-

19'un hızla küresel yayılmasıyla sonuçlandı. Bu nedenle, bu virüsün öksürme, hapşırma ve solunum damlacıklarının veya aerosollerin yayılması yoluyla insandan insana bulaşması kabul edildi [58], [59].

SARS-CoV2 hem doğrudan yollarla (damlacık, fekal-oral, insandan insana bulaşma) hem de dolaylı temasla (kontamine nesneler ve hava yoluyla bulaşma) yayılabilir. Hastane odalarının yaygın viral kontaminasyonu belgelenmiştir [60] . Ancak yüzeylerde tespit edilen virüs miktarının 48 ila 72 saat içinde hızla bozulduğu düşünülmektedir [61]. Vücuttaki çeşitli boşlukları kaplayan mukoza zarları genellikle viral bulaşmaya en duyarlıdır [62]. SARS-CoV2'nin kişiden kişiye yayılmasının esas olarak bir hasta öksürdüğünde, hapşırdığında, konuştuğunda solunum damlacıkları yoluyla gerçekleştiği varsayılmaktadır. Damlacıklar tipik olarak altı fitten (neredeyse iki metreden) fazla geçemez ve sınırlı bir süre havada kalır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2, damlacıklarda (çapı beş mikrondan daha az) bozulmadan ve bulaşıcı kalır ve havada üç saate kadar askıda kalabilir [61]. Endotrakeal entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon, nebulize tedavilerin uygulanması ve diğerleri dahil olmak üzere aerosol oluşturan prosedürler gerçekleştirildiğinde hava yoluyla bulaşma mümkün olabilir [63]. Bu nedenle hava yoluyla izolasyon, oda havalandırması ve uygun dezenfektan uygulaması (özellikle tuvaletlerde) virüsün aerosol yayılımını kısıtlayabilir [64] .

Üst solunum yolundaki viral yük, semptomların başlangıcında zirveye ulaşır ve viral dökülme, semptomların başlamasından yaklaşık 2 ila 3 gün önce başlar [65]. Asemptomatik ve presemptomatik taşıyıcılar SARS-CoV-2'yi bulaştırabilir [66], [67]. Presemptomatik bulaşmanın SARS-CoV-2'nin yayılmasına önemli bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çin ve Singapur'dan yapılan modelleme çalışmaları, presemptomatik bir bireyden bulaşan enfeksiyonların yüzdesini %48 ila %62 olarak tahmin etti [68]. Bununla birlikte, Tayvan'da Cheng ve ark tarafından yapılmış laboratuvar tarafından doğrulanmış COVİD-19 vakaları ve temaslıları içeren prospektif vaka tespitli çalışmada COVID-19'un bulaştırıcılığının en fazla olduğu dönemin hastalığın çok erken evresinde veya hatta semptomların başlamasından önce gerçekleştiğini ve temaslılar arasındaki ikincil klinik atak oranının semptomlar gelişip ilerledikçe zamanla azaldığını göstermektedir [69]. Faringeal dökülme, semptomların

hala hafif olduğu bir zamanda enfeksiyonun ilk haftasında yüksektir, bu da SARS-CoV-2'nin etkili bulaşmasını açıklayabilir, çünkü enfekte olmuş kişiler hasta olduklarını fark etmeden önce bulaşıcı olabilirler [70].

2.1.6. KLİNİK SEYİR

COVID-19'un klinik spektrumu, asemptomatik üst solunum yolu enfeksiyonundan akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile ilişkili pnömoniye kadar uzanır. COVID-19 enfeksiyonunun en yaygın klinik özellikleri ateş (%80'den fazla vaka), öksürük (%60'tan fazla vaka), yorgunluk (%35'ten fazla vaka), balgam üretimi (%30'dan fazla vaka), ve nefes darlığı (%15'ten fazla vaka). Daha az görülen baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, nefes darlığı, boğaz ağrısı ve plöritik ağrıdır (%10-15). Bunun dışında bulantı, kusma, göğüste sıkışma COVID-19'da daha nadir görülen semptomlardır. COVID-19'un mortalite ve ciddiyetinin birincil nedeni solunum yetmezliği (%69,5), sepsis veya çoklu organ yetmezliği (%28), kalp yetmezliği (%14.6) ve böbrek yetmezliğidir (%3.7) [71]

Sekiz çalışmadan 46.248 hastayı değerlendiren bir metaanalizde, COVID-19 hastalarında eşlik eden en yaygın komorbiditeler hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum hastalıkları olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın bir başka bulgusu, bu komorbiditelerin ağır hastalarda daha olası saptanmış olmasıdır[72]. Başka bir meta-analiz, hastaneye yatırılan hastalar arasında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, sigara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite ve kronik böbrek hastalığının en sık saptanan altta yatan hastalıklar olduğunu göstermiştir [73].

Enfeksiyonun şiddeti asemptomatik enfeksiyondan kritik hastalığa kadar değişebilir. COVID-19'un klinik şiddeti asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak 5 grupta tanımlandı. Bu grupların tanı kriterleri şu şekildeydi;

1. Asemptomatik enfeksiyon: Pozitif SARS-CoV-2 PCR testi ile herhangi bir klinik semptom belirtisi olmadan.

2. Hafif: Ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve zatürre olmaksızın hapşırma gibi akut üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri.

3. Orta: Zatürre, sık ateş ve öksürük ile; bazılarında hırıltı olabilir, ancak nefes darlığı gibi belirgin bir hipoksemi olmaz.

4. Şiddetli: 1 hafta civarında hızlı ilerleme, dispne, santral siyanoz, oksijen satürasyonu %92'den az, diğer hipoksemi belirtileri.

5. Kritik: Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) veya solunum yetmezliği, şok, çoklu organ disfonksiyonu olan hastalar.

Bu klinik sınıflandırma, COVID-19'un prognozu ve mortalitesi hakkında bazı ipuçları vermesi açısından da önemlidir. Çoğu COVID-19 vakası (%81) yetişkinlerde hafif veya orta derecede hastalık olarak sınıflandırıldı ve çocuklarda çoğu vaka hafifti. Kritik vakalarda mortalite erişkinlerde %50 kadar yüksek olabilir [74].

2.1.6. LABORATUVAR BULGULARI

Çoğu kan testinin bulguları genellikle spesifik değildir ancak hastalığın nedenlerini belirlemeye yardımcı olabilir. COVID-19 hastalarında C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı genel olarak artmış olup, Kreatin kinaz artı miyoglobin, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, D-dimer ve kreatin fosfokinaz seviyeleri COVID-19 hastalığının şiddetli formlarında artabilir [67], [75]. Viral-bakteriyel koenfeksiyonlar sırasında prokalsitonin seviyeleri yükselebilir [76][77]. 3.600 hastayı kapsayan 43 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, en yaygın laboratuvar anormallikleri C-reaktif protein yüksekliği (%68.6), lenfopeni (%57.4) ve laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği (%51.6) olarak saptanmıştır [78]. Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek LDH, serum ferritin, IL-6 ve yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I seviyelerinin hepsinin kötüleşen hastalık ve daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [77].

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastaneye kaldırılan hastaların değişen beyaz kan hücresi sayımlarına sahip olduğu bulunmuştur. Huang ve ark. yapmış olduğu çalışmada

hastaların %25'inde lökopeni, hastaların %45'inde normal lökosit sayıları, %30'unda lökositoz, %63'ünde lenfopeni olduğu görüldü [75]. Guan ve ark. başvuru sırasında hastaların %33.7'sinde lökopeni ve vakaların %36.2'sinde trombositopeni olduğunu göstermiştir [79].

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında en sık görülen laboratuvar bulgularından biri artmış d-dimer seviyesidir. Çin'de COVID-19'u doğrulanmış 1.099 hastayı kapsayan geniş bir retrospektif analiz çalışmasında, daha şiddetli hastalığı olan hastaların, ciddi olmayan hastalığı olan hastalara kıyasla yüksek d-dimer düzeyine sahip olma olasılığı daha yüksek olarak saptanmıştır [79]. COVID-19 pnömonisi sırasında anormal pıhtılaşma parametrelerinin kötü prognoz ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir [80]. Çalışmalar ayrıca kritik hastalarda kan üre nitrojen ve kreatinin düzeylerinin giderek arttığını göstermiştir [81].

3.RENİN ANJİYOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ

3.1. RAS FİZYOLOJİSİ

RAS, hipertansiyon patofizyolojisinde büyük önemi olan karmaşık bir hormonal kaskaddır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), vazoaktif peptitleri aracılığıyla kan basıncını, sıvı hacmini, sodyum ve potasyum dengesini ve renal hemodinamiyi düzenler. Bu zarif sistem ayrıca inflamasyonun desteklenmesi ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar

3.1.1 Renin

Renin, her glomerülün afferent arteriolünde yer alan özelleşmiş hücre grubu jukstaglomerüler hücrelerden salınan proteolitik bir enzimdir. Renal hipoperfüzyonla birlikte hipotansiyon ve volümde azalma sempatik aktiviteyi uyarır bu uyarı renin miktarını arttırır. Renin sekresyonunu AT2'nin sodyum ve su reabsorbsiyonunun artması sistemik vazokonstrüksiyon gibi aktiviteleri belirler. Renin arttığında Ang II ve aldosteron üretimi artar sodyum reabsorbsiyonu ve ekstraselüler sıvı volümü arttırılır. Renin salınımı azaldığında Ang II ve aldosteron azalır sodyum

reabsorbsiyonu azalır ve ekstraselüler sıvı hacmi azaltılır. Renin, anjiyotensinojenin bir dekapeptid olan anjiyotensine dönüşümünü sağlar [82].

3.1.2. Anjiotensinojen

Karaciğerde sentezlenir, reninin substratıdır. Oral östrojen ve glukokortikoidler Angiotensinojen sentezini uyarır.

3.1.3. ACE

ACE'nin önemli bir kısmı akciğer kapillerlerinde bulunduğundan dolaşımdaki Ang II'nin başlıca üretildiği yer akciğer dokusudur. ACE yapısında çinko elementinin bulunduğu bir metalloproteazdır [83]. ACE'nin sadece % 10'u dolaşımda bulunur, geri kalan %90 ise dokularda hücre membranına bağlı olarak bulunur [84]. Plazmada bulunan ACE aktivitesi RAS'ın hemodinamik etkilerinden dokuda bulunan ACE aktivitesi ise RAS'ın kronik etkilerinden sorumludur. ACE, Ang I'den Ang II dönüşümünü sağlar, bunun yanı sıra bradikininin inaktif peptidlere yıkımını sağlayarak bradikinin aracılı vazodilatasyon engellenir [83].

3.1.4. ACE-2

Koroner ve intrarenal damarların endotelyumunda ve renal tübüllerin epitellerinde bulunur. Ang I'den Anjiotensin (1,9)'u ve Ang II'den Anjiotensin (1,7)'yi dönüştüren enzimdir. Mas reseptörünü aktive ederek endotelden nitrik oksit sentezini arttırır ve vazodilatasyon yapar [85].

3.1.5 Anjiyotensin II (Ang II)

Sistemik vasküler direnci arttırmak suretiyle vazokonstrüksiyon yapıp kan basıncını arttırır. Anjiyotensin II'nin en önemli etkileri: vazokonstriksiyon, sempatik sinir uyarımı, artmış aldosteron biyosentezi ve renal etkilerdir. Diğer Ang II eylemleri, vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini, hücre göçünü ve mitozunu, fibroblastlarda vasküler duvarın ve miyokardın kalınlaşmasına ve fibrozise yol açan kollajen tip I ve III'ün artan sentezini içerir. Bu eylemlere tip 1 Ang II reseptörleri (AT1) aracılık eder. Direkt ve indirekt etkileri vardır. Direkt etki: proksimal tübülden sodyum

reabsorbsiyonunu arttırır. İndirekt etki: toplayıcı tübülden etki ederek adrenal korteksten aldosteron salınımını sağlar. Renal kan akımını düzenler[86].

Ang II reseptörleri 2 tanedir: AT_1 reseptörü (AT_1R) ve AT_2 reseptörü (AT_2R). Ang II, esas olarak AT_1 reseptörleri (AT_1R) üzerinden vazokonstriksiyon, antinatriürez, aldosteron salgılanması, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hücresel farklılaşma ve büyüme, iltihaplanma ve hedef organ hasarı etkilerini oluşturur. Buna karşın AT_2 R'ler, AT_1 R'ler aracılığıyla ana RAS efektör peptidi Ang II'nin istenmeyen etkilerini dengeleyerek, RAS'ın "koruyucu kolunun" önemli bir bileşenini oluşturur. Bununla birlikte Anjiyotensin AT_2 reseptörü (AT_2R) aktivasyonu natriürezi indükler, negatif Na^+ dengesini korur ve renal proksimal tübülde Na^+ geri emiliminin azalması nedeniyle anjiyotensine bağımlı hipertansiyonda kan basıncını kronik olarak düşürür. Ayrıca nitrik oksit, AT_2 R'nin hem ürünü hem de uyarıcısıdır ve potansiyel olarak AT_2 R biyolojik tepkisini güçlendirir [87].

Doku	Alıcı Alt Tipi	Etki
damar sistemi	AT_1	Düz kas kasılması
		intimal hiperplazi
		Damarlanma
	AT_2	Hiperplazi ve anjiyogenezin inhibisyonu
		Bradikinin ve NO ile vazodilatasyon
miyokard	AT_1	↑ Kasılma
		hipertrofi
		Kollajen sentezi ve miyokardiyal fibrozis
	AT_2	↓ Kollajenaz üretimi yoluyla kolajen sentezi
böbrekler	AT_1	↑ Efferent arteriolar daralma ve glomerüler filtrasyon
adrenaller	AT_1	↑ Korteksten aldosteron salınımı
		↑ Medulladan katekolamin salınımı
Beyin ve hipofiz	AT_1	↑ ADH salınımı

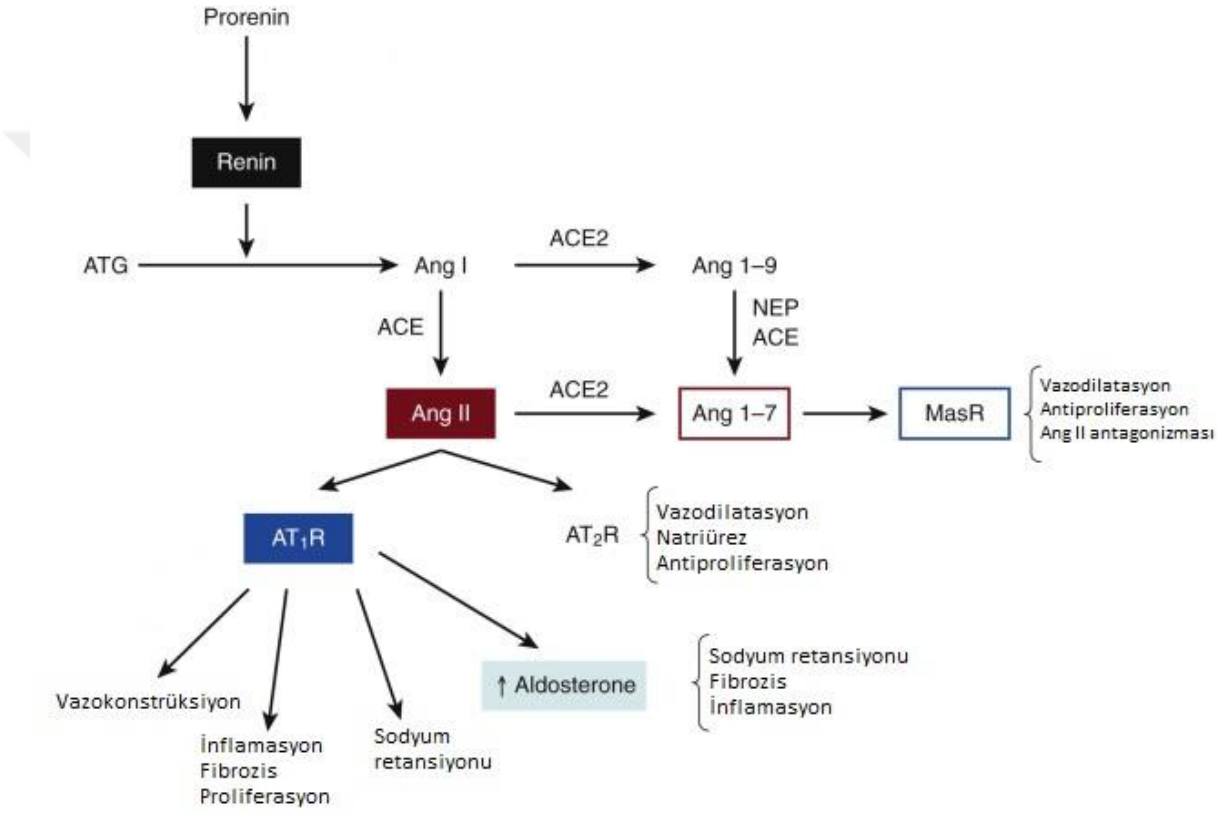
Şekil 3: Anjiyotensin II reseptörleri ve etkileri

3.1.6 Anjiyotensin 1-7 ve Mas Ekseni

Anjiyotensin (Ang) 1-7 bir vazodilatördür ve antianjiyogenik ve antimitojenik etkilere aracılık eder [88]. Ang 1-7 yararlı kardiyovasküler etkilere G protein-bağlı reseptör Mas (MasR) aracılık eder. MasR'nin insan endotel hücrelerinde, afferent arteriyollerde, böbrek toplayıcı kanallarında ve glomerüler mezangial hücrelerde mevcut olduğu gösterilmiştir [89]. Ang 1-7'nin vasküler yataklar üzerindeki etkisi, özellikle EDHF ve NO dahil olmak üzere bir dizi vazodilatöre aracılık eden endotel tarafından Ang 1-7'nin lokal sentezinden kaynaklanmaktadır. Ang-(1–7) ve Ang II genellikle karşıt etkilere sahiptir[39].

3.1.7 Aldosteron

Birçok dokuya etki eden adrenal streoid bir hormondur. Ang II, aldosteron salgılanmasında çok güçlü bir uyarandır. Adrenal korteksteki AT1R üzerinden etki gösterir. Ayrıca ACTH ve potasyum da aldosteron salgılanmasına etkilidirler. Epitelyal sodyum kanallarının distal tübülde ekspresyonunu arttırarak sodyum su reabsorbsiyonu ve potasyum sekresyonu yapar, ekstraselüler sıvı hacmini arttırarak kan basıncını arttırır serum potasyumunu düşürür [85]



Şekil 4: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi [90]

3.2.COVID-19 ve RAS üzerine etkileri

SARS-CoV-2 spike glikoproteininin, hücresel reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile bağlanması, hiperinflamasyona yol açan karmaşık moleküler olayları tetikler.

ACE2 akciğerde esas olarak tüm pnömositlerin %5'ini temsil eden küçük silindirik hücreler olan tip II pnömositlerde ifade edilir [91]. Tip 2 pnömositler, alveolar sürfaktan üretiminden sorumludur ve aynı zamanda, gaz değişimlerinden sorumlu olan tip I pnömositlerin (tüm pnömositlerin %95'i) progenitörleri olan 'kök' hücreler olarak işlev görürler [92]. Bu nedenle, SARS-CoV2'nin ACE2 reseptörlerine bağlanması nedeniyle tip II pnömositlerin hasarı, en az üç nedenden dolayı yıkıcıdır:

1) lokal ACE→Angiotensin II→AT1 reseptörü eksen aşırı aktivitesi;

2) hasarlı tip II pnömositler tarafından azaltılmış alveolar sürfaktan üretimine bağlı akciğer elastikiyetinin azalması;

3) gaz değişimlerinin bozulmasına ve fibrozise yol açan tip I pnömositlerin azaltılmış onarımı[93].

Şiddetli COVID-19'lu hastaların en az %10'u, hastalıklarının başlamasından sonraki 8-14 gün içinde akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve birden fazla organ tutulumu gösterir. Solunum yetmezliği gelişen bu ağır vakalar, akciğer patolojilerinde hiyalin membran oluşumu, inflamatuar infiltrasyon ve morbidite ve mortaliteye yol açan sitokin salınımı patlaması gibi bir dizi patolojik bulgu gösterir[94], [95] .Virüsün hücresel reseptörü olarak ACE2 ile bağlanması, kompleksin hedef hücreye girişini tetikleyerek ACE2'nin aşağı regülasyonuna yol açar [96] . ACE2'nin aşağı regülasyonu, Ang II'deki bir artış ve Ang II / AT1R yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir [96]. Anjiyotensin-(1–7), anjiyotensin tip 1 reseptörü (AT1R) ile ilişkili fizyopatolojik fonksiyonların çoğunda önemli bir karşı düzenleyici role sahip olduğundan, ACE2'nin SARS-CoV-2 aracılı aşağı regülasyonu ile artan toplam Ang II oranı, pulmoner fonksiyonun bozulmasına ve akciğer hasarına yol açar [97], [98]. Bu nedenle, COVID-19'daki ACE2/ACE düzeylerinin dengesizliği ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) düzensiz anjiyotensin-II/AT1R ekseni, sitokin fırtınasından ve bunun sonucunda ortaya çıkan pulmoner hasardan kısmen sorumlu olabilir [99]. Anjiyotensin-(1-7)'nin inflamatuar yanıtı azaltan Mas reseptörüne (MasR) bağlanması yoluyla modülatör etkisinin kaybı, ciddi COVID-19 vakalarının hiper-inflamasyon durumuna katkıda bulunan başka bir faktör olabilir.

3.2.1. ACE/Anjiotensin II/AT1R ekseni

SARS-CoV-2 spike (S)-proteininin ACE2'ye eklenmesinden sonra, hücre içi bağlanma bölgesi ACE2'yi aşağı regüle eder. Sonuç olarak, ACE2'nin bu aşağı regülasyonunu takiben, serumda Ang II seviyesi yükselir ve Ang II/AT1R ekseni aktivasyonunun artmasına yol açar, bunu IL-6, STAT3 aktivasyonu ve NF-κB aktivasyonu izler. Akciğerlerdeki IL-6 aracılığıyla NF-κB'nin bu hiper-aktivasyonu, ciddi COVID-19 hastalarında gözlenen ARDS ile bir sitokin fırtınasına neden olur [100], [101] . RAAS sisteminin aktivasyonunun, böbrek ve damar sistemindeki AT1 reseptörü (AT1R) yoluyla inflamasyonu indükleyebildiği de görülmektedir [102]. Ayrıca, artan Ang II üretimi ve AT1R aktivasyonuna, C5a, C5b-9'u içeren kompleman kaskadı aktivasyonu yoluyla bir proinflamatuar yanıt eşlik eder [103].

ACE2'nin tükenmesinin ve ACE/Anjiotensin II/AT1R ekseninin aktivasyonunun COVID-19'un klinik sunumlarında çok önemli bir rolü vardır. COVID-19 hastalarında kontrol deneklerinden daha yüksek dolaşımdaki Ang II seviyeleri rapor edilmiştir ve bu plazma Ang II seviyeleri, akciğer hasarı ile lineer olarak ilişkilendirilmiştir [104].

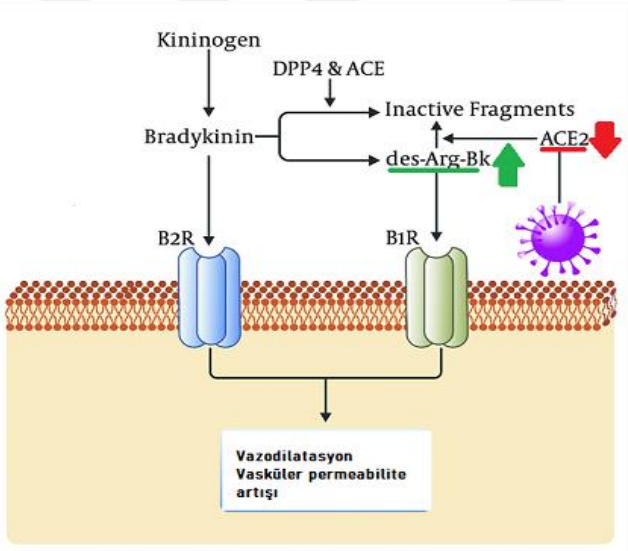
3.2.2. ACE2/ Anjiotensin 1-7/MasR ekseni

ACE2, Ang-(1–7) ve Ang-(1–7) reseptörü Mas, RAS sisteminin ACE-Ang II-AT1R ekseninin etkilerini önleyen ve azaltan diğer kolunun bileşenleridir [105] . ACE2, bir bölünme aktivitesinin ardından Ang II'den vazodilatör peptit Ang-(1-7) türetir. Bu vazodilatör peptit, anti-proliferatif, anti-trombotik ve anti-inflamatuar aktivitelere sahiptir [106] .Mas reseptörleri, bronşiyal düz kas hücrelerinin ve alveolar epitelinin yüzeyinde eksprese edilir [107]. Ang-(1–7), Mas reseptörlerine bağlanarak MAPK ve NF-κB'nin ekspresyonunu ve IL-6, TNFa ve IL-8 gibi inflamatuar faktörleri azaltır [108], [109] . Bu nedenle, Ang-(1–7) kendi başına bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir [110] Ang-(1-7), RAAS'ın proinflamatuar etkisinin önlenmesinde, endotel hücre aktivasyonundan korunmada ve sitokin fırtınasında inflamatuar mediatörlerden kaynaklanan akciğer hasarına karşı korumada kritik bir rol oynadığından, COVID-19

pnömonisinde ACE2 aşağı regülasyonuna bağlı olarak akciğer hasarı derinleşecektir [111] .

3.2.3. ACE2 /DABK/ bradikinin B1 reseptör ekseni

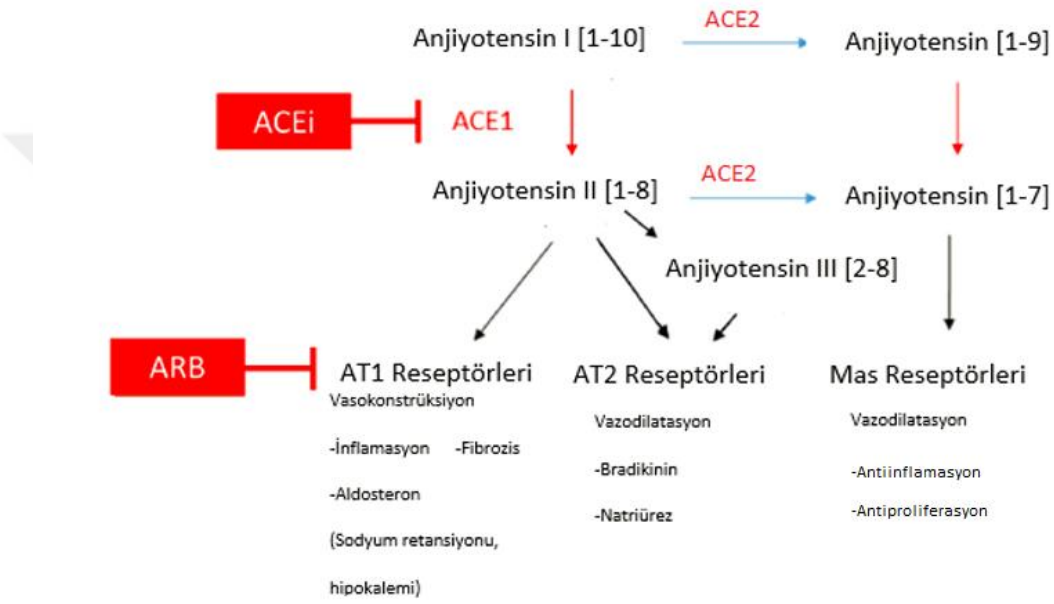
Kinin-kallikrein sistemi, kininojen, kallikrein enzimi, bradikinin (BK-1–9 veya BK) ve [des-Arg9]-BK (DABK) içerir [112]. DABK bilinen bir pulmoner inflamatuar faktördür [113] . ACE2 DABK terminal kalıntısını parçalayarak etki gösterir, ACE2 aktivitesinin zayıflaması, bozulmuş DABK inaktivasyonuna ve dolayısıyla B1 reseptör sinyalinin artmasına neden olur. Bu nedenle, COVID-19'un neden olduğu ACE2 aktivitesinin azalmasıyla DABK aktivitesi artar ve bunun sonucunda inflamatuar kaskadın vurgulanmasının eşlik edeceği ve bunun da artan sitokin salınımına yol açacağı varsayılabilir [114]. Ortaya çıkan etki, daha inflamatuar bir durum, nötrofil alımı ve şiddetli COVID-19'un ARDS'sinde gözlenen patolojik pulmoner değişikliklerin artması olacaktır.



Şekil 5: ACE2 /DABK/ bradikinin B1 reseptörleri yolunun koronavirüs solunum yolu hasarına katılımının şematik gösterimi[115]

3.3. RAS inhibitörleri

ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri veya anjiyotensin tip 1 reseptör blokerleri (ARB) ile renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) farmakolojik blokajı, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortaliteyi azaltır. ACEI'ler ve ARB'lerle tedavi, RAS'ın çeşitli bileşenleri üzerinde doğrudan veya feed-back döngüleri yoluyla farklı bir etkiye sahiptir.



Şekil 6: ACEİ ve ARB'lerin RAAS sistemi üzerine etkilerinin şematik gösterimi

ACEI'leri, ACE enzimini inhibe ederek Anjiyotensin I(1,10)den Anjiyotensin II(1,8) sentezlenmesini inhibe eder. Bununla birlikte ACE2 ACEI'lerin doğrudan hedefi değildir çünkü ACE ve ACE2 arasındaki yapısal farklılıklar nedeniyle ACE2'nin aktif bölgesini bağlamazlar ve inhibe etmezler. ACE inhibisyonuna bağlı bradikinin artışı olur ve bu da mast hücre degranülasyonu, vazokapiller kaçış ve ödem ile sonuçlanır. ARB'ler ise AT1 reseptörlerini inhibe ederek etki gösterir. RAS inhibitörlerinin net etkisi ACE/Ang II/AT1 eksenini inhibe etmektir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 18 yaş ve üzeri, 15.03.2020-01.07.2021 tarihleri arasında PCR (+) ya da Bilgisayarlı Tomografi (BT) toraks radyolojik yorumuna göre COVİD 19 tanısı alan ve yatarak COVİD-19 tedavisi gören 1130 hasta dahil edildi. Hastalar 4 grupta değerlendirildi. Grup 1 hipertansiyonu olup ACE inhibitörü kullanmakta olan hastalar, grup 2 hipertansiyonu olup ARB kullanan hastalar, grup 3 hipertansiyonu olup ACE inhibitörü ve ARB dışı antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar ve grup 4 hipertansiyonu olmayan hastalardan oluşmaktadır. Veriler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden toplandı. Veri toplama formu ile; demografik veriler (yaş, cinsiyet), yatış gün süresi, yatış durumu (Servis, yoğun bakım ünitesi), semptomları, hastanın serviste aldığı tedavi, kronik hastalık varlığı, entübasyon ihtiyacı ve yatış anında ve taburcu edilirken bakılmış olan hemogram ve biyokimya (lenfosit sayısı, ferritin, fibrinojen, d-dimer, laktat dehidrogenaz, crp) değerleri ve hastanın çıkış şekli (taburcu, yoğun bakım sevk, entübasyon, vefat) bakıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Diğer etmen faktörlerin etkilerini elimine etmek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanılmış olup testlerde anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya PCR testi pozitif olan ya da PCR negatif olsa da tipik olarak CT bulgusu olan 1130 hasta dahil edilmiştir. 1130 hastanın 997'si serviste yatarken 133 (%11,8) hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. 511 (%45) kadın hasta ve 619 erkek (%55) hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları 61,11 ± 16,50 idi.

Hastaların semptom başlanmasından ortalama 5,7± 4,03 gün sonra hastaneye yatışları yapılmıştır. Hastaneye geliş semptomlarına bakıldığı zaman en sık öksürük 656 (%58), nefes darlığı 467 (%41), ve Ateş 387 (%34) olmak üzere sırası ile miyalji 183 (%16), baş ağrısı 82 (%7,3), eklem ağrısı 86 (%7,6), ishal 82 (%7,3), karın ağrısı 50 (%4,4), tat koku kaybı 35(%3) hastaların başvuru semptomlarıdır.

Çalışmamıza katılan hastaların 488'inin (%43) hipertansiyonu bulunmakta idi. Hastaların kulllanmakta oldukları antihipertansifler içinde en sık kullanılan 223 (%45,7) kişi de kullanılan diüretikler idi. 211 (%38,7) hasta da ise beta blokörler kullanılmıştı. Bunu takiben 190 (%38,3) hastada kalsiyum kanal inhibitörleri, 183 (%37,5) hastada ACEİ'leri ve 155 (%31,8) hasta ise ARB'ler kullanılmaktaydı. RAS inhibitörü olarak ACEİ ve ARB'lerin totalde 338 (%69,3) hastada kullanıldıkları görülmüştür. Alfa reseptör inhibitörleri ise hastaların sadece 5'inde (%0,8) kullanılmıştır. (Figür :1)

Hipertansiyonu bulunan ve bulunmayan hastaların yaş, cinsiyet dağılımı tablo 1'de verilmiştir. Hipertansif hastaların tansiyonu olmayanlara göre belirgin olarak daha yaşlı oldukları görülmektedir (Hipertansif- Non-Hipertansif: 69,82±12,59-54,49±16,05; p:<0,001). Bu arada COVID nedeni ile yatan kadın hastalarda belirgin olarak daha fazla HT olduğu görülmektedir (Hipertansiyon K/E (%): 50,3/37,3; p<0,001).

Tablo 1 Hastaların demografik verileri

		Non-Hipertansif	**Hipertansif**	**p**	**p**
Yaş	Mean±SD	54,49±16,05	69,82±12,59	<0,001	
	Median(IQR)	52 (43-66)	70 (62-79)		
Cinsiyet	Kadın	254 (%49,7)	257 (%50,3)	<0,001	
	Erkek	388 (62,7)	231(%37,3)		

Hipertansiyonu bulunan ve bulunmayan hastaların semptom başlangıcından ne kadar süre sonra hastaneye yatışlarının yapıldığı ve hastanede kalış süreleri ile ilgili veriler tablo 2 de verilmiştir. Hastaların ilk semptomlarının başlaması ile hastanede yatmayı gerektirecek kadar ağırlaşmaları için geçen süre hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak farklı değildi (p:0,267). Hipertansiyonu bulunan hastaların hastanede kalış süreleri diğer hastalara göre belirgin olarak yüksek geldi (Hipertansif- Non-Hipertansif: 8,80±5,71 - 5,77±3,83 gün; p:<0,001).

Tablo 2. Hipertansiyon varlığına göre yatış öncesi geçen süre ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

		Non-Hipertansif	**Hipertansif**	**p**	**p**
Semptom sonrası yatana kadar geçen Süresi	Mean±SD	5,77±3,83	5,66±4,28	0,267	
	Median(IQR)	5 (3-7)	5 (3-7)		
Hastanede Kalış süresi	Mean±SD	7,97±7,64	8,80±5,71	<0,001	
	Median(IQR)	6 (5-9)	7 (5-11)		

Hastaların yoğun bakım ihtiyaçları ve mortaliteleri ile hipertansiyon arasında ilişki tek başına incelendiğinde hem yoğun bakımda yatış hem de mortalite ile ilişkili görülmektedir (tablo 3). Hastaların 997 (%88,2)'si serviste yatarken 133 (%11,8)'inin yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Tek başına değerlendirildiğinde hipertansif hastaların %17,2'sinde yoğun bakım ihtiyacı görülmüşken hipertansif olmayan hastalarda bu oran %7,6 ile belirgin olarak daha azdı (p<0,001; OR: 2,51; CI (1,73-3,65)). Mortalite oranları da hipertansif hastalarda (%18,6) ile hipertansif olmayan hastalara (%7,3) göre anlamlı olarak yüksekti (p:<0,001; OR:2,9; CI (1,99-4,21)).

Tablo 3 Hipertansiyonun yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkisi

		Non-Hipertansif	Hipertansif	p	OR p	Güven aralığı Hct (%) 95% CI
Yattığı yer	Servis	593 (%92,4)	404 (%82,8)	<0,001	2,51	1,73-3,65
	Yoğun bakım	49 (%7,6)	84 (%17,2)			
Mortalite	Taburcu	595 (%92,7)	397 (%81,4)	<0,001	2,90	1,99-4,21
	Ex	47 (%7,3)	91 (%18,6)			

Her ne kadar tek başına değerlendirildiğinde yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları hipertansif hastalarda anlamlı olarak yüksek olsa da cinsiyet ve sahip oldukları kronik hastalıkların (diyabet, demans, tümör varlığı, kronik akciğer hastalık varlığı, kronik böbrek yetmezliği) yoğun bakım ihtiyaçlarını ve mortalite oranlarını etkileyebileceği göz önünde bulundurularak regresyon analizleri yapılmıştır.

Hastaların yoğun bakımda yatışı ile hipertansiyon arasındaki ilişki regresyon analizinde de anlamlı olarak görülmüş olup özellikle hipertansiyon, demans, kronik böbrek yetmezliği, cinsiyet ve tümör varlığının yoğun bakım ihtiyacı açısından önemli olduğu görülmüştür (tablo-4).

Tablo 4 Yoğun bakım ihtiyacının hipertansiyon, diğer kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	Güven aralığı 95% CI. EXP(B)	
					Alt	Üst
Hipertansiyon	,661	,214	,002	1,936	1,272	2,947
Cinsiyet	,516	,202	,011	1,675	1,126	2,490
Tümör varlığı	,747	,342	,029	2,110	1,080	4,124
Demans	1,268	,341	,000	3,554	1,822	6,931
Kronik akciğer hastalığı	,323	,262	,217	1,382	,827	2,309

Diyabet	,097	,213	,650	1,102	,725	1,673
Kronik böbrek yetmezliği	1,121	,248	,000	3,069	1,886	4,993
Sabit	-3,064	,220	,000	,047		

Mortalite ile hipertansiyon varlığı regresyon analizinde incelendiğinde tek başına görülen farklılığın devam ettiği görülmektedir (p:<0,001; OR: 2,44; %95 CI: 1,61-3,72) (Tablo5). Bu arada kronik böbrek yetmezliği ve demans varlığının mortalite üzerine en etkin faktörler olduğu görülmüştür.

Tablo 5 Mortalitenin hipertansiyon, diğer kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	Güven aralığı 95% CI.EXP(B)	
					Alt	Üst
Hipertansiyon	,894	,213	,000	2,445	1,611	3,712
Cinsiyet	,601	,201	,003	1,824	1,230	2,704
Tümör varlığı	,470	,359	,191	1,600	,791	3,235
Demans	1,399	,332	,000	4,053	2,114	7,769
Kronik akciğer hastalığı	,208	,265	,432	1,232	,733	2,071
Diyabet	-,050	,213	,815	,951	,627	1,445
Kronik böbrek yetmezliği	1,035	,247	,000	2,815	1,734	4,570
Sabit	-3,115	,222	,000	,044		

Hastalığın şiddeti ile ilişkili oldukları düşünülen biyokimyasal parametrelerden Crp, D-dimer ve LDH hipertansif hastalarda yüksek iken lenfosit seviyeleri de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gelmiştir (tablo 6).

Tablo 6'da hastalığın şiddeti ile ilişkili biyokimyasal parametreleri ile hipertansiyon varlığı karşılaştırılmıştır.

		Non-hipertansif	Hipertansif	p
Crp	Mean±SD	6,17±13,43	7,66±9,90	<0,001
	Median(IQR)	3 (1-9)	6 (1-11)	
Lenfosit	Mean±SD	1520,67±752,76	1401±762,33	0,001
	Median(IQR)	1400 (1000-1800)	1300 (900-1700)	
Ferritin	Mean±SD	476,63±927,30	493,23±663,18	0,203
	Median(IQR)	247 (101-514)	270 (124-617)	
Fibrinojen	Mean±SD	536,29±151,10	555,52±165,35	0,159
	Median(IQR)	519 (432-653)	544 (437-658)	
D-dimer	Mean±SD	1,30±2,04	2,96±16,85	<0,001
	Median(IQR)	0,7 (0,4-1,3)	0,95 (0,6-1,8)	
LDH	Mean±SD	345,51±262,86	351,14±171,96	0,006
	Median(IQR)	276 (211-392)	296 (231-432)	

HT bulunan 488 hastadan 338 (%69,3) hasta ACEİ veya ARB'lerden birini (RAS inhibitör) kullanmaktadır. RAS inhibitörü kullanan hastaların semptomların başlangıcından yatışlarına kadar geçen süre ile diğer tansiyon ilaçlarını kullanan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: 5,76±4,48 - 5,45±3,80; p: 0,880). Hastanede kalış süresi açısından da hastanede kalış süresi RAS inhibitörü kullananlarda daha düşük olsa da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: 8,65±5,08- 8,72±5,27; p: 0,965) (Tablo-7).

Tablo 7. RAS inhibitör kullanımına göre göre yatış öncesi geçen süre ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

		Diğer tansiyon ilaçları	ACEİ/ARB kullanan hastalar	p	p
Semptom sonrası yatana kadar geçen Süresi	Mean±SD	5,45±3,80	5,76±4,48	0,880	
	Median(IQR)	5 (3-7)	5 (2,25-7)		
Hastanede Kalış süresi	Mean±SD	8,72±5,27	8,65±5,08	,965	
	Median(IQR)	7 (5-11)	7 (5-11)		

Hipertansif hastaların yoğun bakım ihtiyaçlarına bakıldığı zaman ACEİ/ARB kullananlar ile diğer antihipertansifleri kullanan hastalar arasında az da olsa fark görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: %15,4- %21,3; p:0,108).

488 hipertansif hastanın mortalite oranlarına bakıldığı zaman ACEİ/ARB kullananlar ile diğer antihipertansifleri kullanan hastalar arasında mortalite oranlarının RAS inhibitörü kullananlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: %16,3-%24; p:0,043) (Tablo.8)

Tablo 8 Hipertansiyon hastalarının kullandıkları ilaçların yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkisi

		Diğer tansiyon ilaçları	ACEİ/ARB kullanan hastalar	p	OR	Güven aralığı p 95% CI Hct (%)
Yattığı yer	Servis	118 (%78,7)	286 (%84,6)	0,108		
	Yoğun bakım	32 (%21,3)	52 (%15,4)		0,67	0,411-1,094
Mortalite	Taburcu	114 (%76)	283 (%83,7)	,043		
	Ex	36 (%24)	55 (%16,3)		0,615	0,383-0,988

HT hastaların mortalite ve morbiditelerini etkileyebilecek faktörler ile regresyon analizi yaptığımız zaman yoğun bakım ihtiyacında tek başına etken faktör olmadığından beklenildiği üzere ACEİ/ARB kullanımının diğer kronik rahatsızlıklar ve cinsiyet ile beraber oluşturulan modelde de bir etkisi gözlemlenmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9 Yoğun bakım ihtiyacının RAS inhibitörleri, kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	Güven aralığı 95% CI. EXP(B)	
					Alt	Üst
ACEİ/ARB kullanımı	-,299	,258	,248	,742	,447	1,231
Cinsiyet	,486	,252	,054	1,626	,992	2,664
Tümör varlığı	,759	,417	,069	2,137	,943	4,841
Demans	,523	,463	,259	1,687	,681	4,181
Kronik akciğer hastalığı	,405	,307	,187	1,500	,821	2,740
Diyabet	-,101	,253	,691	,904	,550	1,485
Kronik böbrek yetmezliği	,791	,274	,004	2,205	1,289	3,770
Sabit	-1,955	,303	,000	,142		

RAS inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda tek başına bakıldığı zaman mortalitede etkili gibi gözükse de diğer kronik hastalıkların etkileri gözetilerek yapılan regresyon analizlerinde RAS inhibitörlerinin mortalite üzerine anlamlı etkileri olmadıkları görülmektedir. Mortalite üzerine en etkili faktörler kronik böbrek yetmezliği ve demans olarak görülmektedir (Tablo 10).

Tablo 10 Mortalitenin RAS inhibitörleri, kronik hastalıklar ve cinsiyet ile ilişkisi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	Güven aralığı 95% CI. EXP(B)	
					Alt	Üst
ACEİ/ARB kullanımı	-,367	,250	,142	,693	,425	1,131
Cinsiyet	,426	,244	,081	1,531	,949	2,473
Tümör varlığı	,142	,461	,758	1,153	,467	2,845
Demans	1,094	,414	,008	2,986	1,327	6,718
Kronik akciğer hastalığı	,405	,301	,179	1,499	,831	2,703
Diyabet	-,092	,246	,708	,912	,563	1,477
Kronik böbrek yetmezliği	,823	,268	,002	2,277	1,348	3,848
Sabit	-1,785	,291	,000	,168		

ACEİ/ARB kullanan hipertansif hastaların hastalığın şiddeti ile ilgili biyokimyasal parametreleri bu ilaçları kullanmayan hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığı zaman sadece crp değerlerinin RAS inhibitörü kullananlarda daha düşük olduğu saptandı (ACEİ/ARB – Diğer tansiyon ilaçları: 7,19±9,75 - 8,74±10,18; p:0,032) (Tablo 11)

Tablo11 Hastalığın şiddeti ile ilişkili biyokimyasal parametreleri ile ACEİ/ARB kullanımının karşılaştırılması.

		Diğer tansiyon ilaçları	**ACEİ/ARB kullanan hastalar**	**p**		**p**	**Hct (%)**
Crp	Mean±SD	8,74±10,18	7,19±9,75	0,032			
	Median(IQR)	7 (2-13)	5 (1-11)				
Lenfosit	Mean±SD	1348,99±652,91	1424,40±727,45	0,588			

	Median(IQR)	1200 (800-1700)	1300 (900-1700)	
Ferritin	Mean±SD	466,26±504,49	505,96±727,45	0,869
	Median(IQR)	264 (104-731)	274 (126-584)	
Fibrinojen	Mean±SD	571,35±163,04	547,89±166,34	0,346
	Median(IQR)	560 (450-678)	541 (433-654)	
D-dimer	Mean±SD	3,94±26,55	2,50±8,99	0,707
	Median(IQR)	0,98 (0,55-1,67)	0,95 (0,6-1,8)	
LDH	Mean±SD	357,23±167,11	348,41±174,29	0,468
	Median(IQR)	312 (231-435)	285 (229-428)	

3. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı Çin'den başlayarak tüm dünyaya pandemi olarak yayılmıştır. Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması nedeni ile, bu şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonunun gelişmesine ve sonrasında daha kötüye gitmesine neden olan etkenler önem kazanmıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda COVID-19 bulunan hastalarda en sık karşılaşılan komorbid hastalıklar ve faktörler hipertansiyon, diyabet, sigara, KOAH, maligniteler ve kronik böbrek yetmezliği olarak gösterilmiştir [72]. COVID-19 hastalığı ile ilgili son yapılan meta analizlerde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların COVID-19 hastalık şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili oldukları gösterilmiştir [116]. Hipertansiyonun olumsuz etkileri yanında, tedavisinde yaygın olarak kullanılan ACEİ ve ARB'lerin kullanımının ACE2 reseptör ekspresyonunu arttırdığı ve bunun da hastalığın meydana gelme olasılığını ve şiddetini arttırabileceği belirtilmiştir. Bunun yanında tam aksini iddia eden çalışmaların da olması nedeni ile çalışmamızda HT ve kullanılan ACEİ/ARB'lerin COVID-19 hastaları üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Hipertansiyon kronik hastalıklar içinde en sık göze çarpan hastalık olup Dünya üzerinde erişkinlerde görülme oranı %31,1'dir [117]. Türkiye'de de yapılan son çalışmalarda HT prevalansı erişkinlerde %30'larda olarak gelmiştir [118]. Bizim

çalışmamızda hastaların %43'ünde HT bulunmakta idi. Genel toplumda olduğu gibi Covid 19 geçiren hastalarda da hipertansiyon yaygın bir komorbidite olarak gözükmektedir.

COVID-19 ile ilgili birçok çalışmada hastalığın şiddeti yoğun bakım yatış ve mortalite oranları ile ortaya konur. İtalya'da 1591 hasta ile yapılan bir çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda en sık görülen komorbidite %49 ile hipertansiyon olarak bulunmuştur [119]. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak yoğun bakımda yatan hastalar içinde hipertansif hastaların oranları diğer hastalara göre anlamlı olarak fazladır. Hipertansif hastaların mortalite oranları ise hemen hemen tüm klinik çalışmalarda yüksek olarak gelmiş olup, 1833 COVID-19 tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %40,5'inde HT görülmüş olup şiddetli hastalık ve mortalite oranları da HT olanlarda olmayanlara göre iki kat daha fazla bulunmuştur [120]. Bizim çalışmamızda da daha önceden yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak HT olan hastaların mortalite oranları olmayanlara göre 2,9 kat daha fazla olarak gelmiştir.

COVID-19 hastalarının genelinde yüksek beklenmesi ile beraber enfeksiyonun varlığından bağımsız olarak hipertansif hastalarda D-dimer ve fibrinojen gibi laboratuvar parametreleri hipertansif olmayanlara göre daha yüksek olması yanında bulunan yüksekliğin mortalite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [121]. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak hastalığın şiddeti ile ilgili olarak yapılan laboratuvar parametreleri içinden CRP, D-dimer ve LDH yüksek iken lenfosit oranları belirgin olarak düşük gelmiştir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI'ler) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) inhibe edici ajanların bir parçası olup hipertansiyonlu hastaların büyük bir bölümünün tedavisi için birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilirler [122]. Bununla birlikte son zamanlarda ortaya çıkan yüksek mortalite ve morbidite ile giden bir salgın olan COVID-19 gelişimi ile beraber ACEI/ARB kullanımı tartışmalı bir hale gelmiştir. RAS, elektrolit dengesinin ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve iki yoldan oluşur: ACE/Ang II/AT1R yolu ve ACE2/Ang (1-7)/Mas reseptör yolu [123]. Normal fizyolojik koşullar altında, ACE/Ang II/AT1R ekseninin ve ACE2/Ang (1-7)/ Mas reseptör ekseninin aktivitesi, karşılık gelen sistemin normal işlevini sürdüren dinamik

bir denge durumundadır. SARS'a benzer şekilde SARS-CoV-2'nin hücre giriş reseptörü ACE2 yoluyla konakçıyı istila eder [34]. SARS-CoV enfeksiyonları ACE2 ekspresyonunu azaltarak ACE/Ang II/ AT1R ekseni ile ACE2/Ang (1–7)/Mas reseptör ekseni arasında bir dengesizliğe neden olur [2]. ACE/Ang II/AT1R eksenini hedeflemek, hipertansiyon için yeni bir terapötik stratejidir. ACEI'ler ve ARB'ler sadece ACE/Ang II/AT1R yolunu inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda ACE2/Ang (1-7)/Mas reseptör yolunu da modüle eder [124]. Anjiotensin I (1-10), ACE I ile etkileşime girerek Anjiotensin II (1-8)'e dönüşür. Bunun yanında Ang I ACE2 ile Anjiotensin (1-9)'a ondan da Ang (1-7)'ye dönüşür. Ang II ise yine ACE2 ile önce Ang (1-7)'ye dönüşür ve sonrasında Mas reseptör yolu ile vazodilatasyonda artma inflamasyonda azalma ve fibroziste azalmaya neden olur. Bu mekanizmalar değerlendirildiği zaman RAS blokeri kullanımının bir yandan ACE2 yüksekliği ile SARS-CoV-2'nin bağlanma kapasitesini arttırabileceği ama diğer yandan Ang II/AT1 reseptörler ilişkisini keserek ve artan ACE2 düzeyleri ile Ang(1-9) ve Ang(1-7) üzerinden MasR artışı ve dolayısı ile vazodilatasyon, inflamasyonda ve fibroziste azalma meydana gelebileceği beklenir. Mekanizmaya bakıldığı zaman bir tarafta olumsuz diğer tarafta olumlu etkileri olması beklenir ve bunlar klinik çalışmalar ile de gösterilirken, bazı çalışmalarda ise RAS blokeri kullanımının hastalık etkileri üzerine belirgin etkileri görülmemiştir.

Çalışmamızda semptom başlangıcı ile hastaneye yatışa kadar geçen süre hipertansif ve non-hipertansiflerde olduğu gibi RAS inhibitörü kullananlar ile kullanmayanlar arasında anlamlı çıkmamıştır. Bunun yanında hipertansif olan hastalarda belirgin olarak yüksek olan hastanede kalış süresi ACEİ/ARB kullanımı ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Hastaların yattığı yer bakımından yoğun bakım ihtiyacı göz önünde bulundurulduğu zaman da ACEİ/ARB kullanan hastalar da yoğun bakım ihtiyacı kullanmayanlara göre az görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (%15,4-%21,3; p:0,108). RAS inhibitörü kullanan hastalarda mortalite oranı tek başına istatistiksel olarak sınırlı da olsa anlamlı görülmekle beraber (p:0,043), cinsiyet ve diğer kronik rahatsızlıkların etkileri göz önünde bulundurularak yapılan regresyon analizi sonucunda her iki grup (ACEİ/ARB kullanan ve kullanmayanlar) arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p:0,142). Hastalığın şiddeti

ile ilgili biyokimyasal parametrelere bakıldığı zaman ise sadece CRP değerlerinin ACEİ/ARB kullanan grupta anlamlı düzeyde düşük geldiği (p:0,0032) diğer parametreler arasında ise anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir.

Her ne kadar Lanset de yayınlanan bir makalede olduğu gibi ACE2 reseptörünü arttıran ilaçların ciddi COVID-19 enfeksiyonuna neden olabilecekleri belirtilmiş olsa ve ACE'nin inhibisyonu ile anjiotensin I'lerde azalma sonrasında da negatif feed back ile ACE2 reseptörlerinde artışın meydana gelebileceği, SARS-CoV-2'nin bağlanma bölgelerinde meydana gelen artış ile de COVID-19 enfeksiyonunda artışların olacağı belirtilmişse de bunu destekleyen çok fazla klinik vaka çalışması bulunmamaktadır [125]. Bu nadir çalışmalardan bir tanesi Çin de Wuhan bölgesinde yapılmış olup, 75 hipertansif ve 199 HT'u olamayan toplamda 274 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastaların daha fazla olduğu bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak ACEI/ARB kullananlarda şiddetli pnömoni gelişme oranı bu ilaçları kullanmayanlara göre daha fazla olarak gelmiştir [126].

ACEI/ARB kullanımı ile olumsuz yönde sonuçların çıktığı klinik çalışmalar az olmakla beraber ACEI/ARB kullanımının faydalarını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları 12 çalışmanın meta analizinde ACEİ/ARB kullanan hastalarda COVID-19 gelişiminin (OR = 0.99; 95 % CI, 0–1.04; P = 0.672) ve hastalık şiddetinin (OR = 0.98; 95 % CI, 0.87–1.09; P = 0.69) artmadığı hatta mortalite üzerine olumlu (düşük risk) (OR = 0.48, 95 % CI, 0.29−0.81; P = 0.006) etkileri olduğunu belirtilmiştir [127]. COVID-19 tanısı ile hastanede yatan 3430 hasta içinde 1128 HT hastasının incelendiği çok merkezli diğer bir çalışmada ACE/ARB kullanan 188 hastanın düzeltilmemiş mortalite oranlarının ACE/ARB kullanmayanlara oranla belirgin olarak düşük olduğunu göstermiştir (%3,7'ye karşı %9,8; P = 0.01). Aynı çalışmada Cox regresyon analizlerinde de tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde de anlamlı fark saptanmıştır (düzeltilmiş HR, 0.42; %95 CI, 0.19-0.92; P=0.03) [128].

İyi veya kötü prognostik verileri olan çalışmaların dışında ACEİ/ABR kullanımının COVID-19 hastalarının mortalite ve morbiditeleri üzerine etkileri olmadığını gösteren çalışmalarda azımsanmayacak kadar fazladır. 18472 katılımcının bulunduğu ve PCR testi yaptırdığı bir çalışmada 1735 hasta COVID-19 (+) olarak gelmiştir. Bu hastalar

içinde 116'sı ACEI kullanırken 98'i ARB kullanmıştır. Hastaların 421'inin (%24,3) hastaneye yatışı yapılmış, 111'i (%6,4) mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuş ve 161 (%9,3) hastada yoğun bakım ihtiyacı görülmüştür. Hastanede yatış, yoğun bakım ihtiyacı ve ventilatör ihtiyacı bakımından ACEI/ARB kullananlar ve kullanmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır [129]. Bu arada tartışma kısmında RAS inhibitörü kullanan hastaların daha fazla ek hastalığı olduğu için bu sonuçlara ulaşılabilmiş olabileceği aslında daha olumlu sonuçlar elde edilebileceği özellikle vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer olarak yoğun bakım da yatış ile RAS inhibitörü kullanma arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer ek faktörler göz önüne alınmadığı zaman ACEİ/ARB kullanımı ile mortalite arasında anlamlı fark görülmekle beraber (p:0,043), Mehta ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da Cox regresyon analizi sonrasında bu fark ortadan kalkmakta ve ACEİ/ARB kullananlar ile kullanmayanlar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır [129]. Li ve arkadaşlarının yapmış oldukları diğer bir çalışmada RAS inhibitörü kullananlar ile kullanmayanlar arasında hastalığın şiddeti ve mortalite arasında anlamlı bir fark olmadığı gibi yine bizim çalışmamızdakine benzer olarak lenfosit, ferritin, fibrinojen, d-dimer ve LDH seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun yanında bu çalışmada CRP değerleri farklı saptanmamış olsa da bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmıştır [130]. Yang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise veriler yine bizim çalışmamızdakine benzer şekilde olup, mortalite ve hastalığın şiddeti ile ACEI/ARB kullanımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda bizim çalışmamızdakine benzer şekilde hsCRP değerleri ACEİ/ARB kullanan grupta belirgin olarak düşük gelmiştir [131]. Bu çalışmada da bizim çalışmamızdakine benzer olarak diğer biyokimyasal parametreler ile RAS inhibitör kullanımı arasında anlamlı farklar saptanmamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak ACEI/ARB kullanımının COVID-19 üzerine olumsuz herhangi bir etkisine rastlanmamıştır. RAS inhibitörleri ile diğer antihipertansifler arasında yoğun

bakımda yatış, mortalite ve hastalığın şiddeti ile ilgili parametreler arasında bir fark saptanmamıştır. Bu veriler ışığında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabet ve hipertansiyon tedavisinde primer ilaçlar olan ACEİ/ARB'lerin COVID-19 hastalarında güvenle kullanılabileceğine inanmaktayız.

KAYNAKÇA

[1] R.-M. JS, W. A, and A. AS, "Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB," *Curr. Cardiol. Rep.*, vol. 22, no. 5, May 2020, doi: 10.1007/S11886-020-01291-4.

[2] K. Kuba *et al.*, "A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury," *Nat. Med. 2005 118*, vol. 11, no. 8, pp. 875–879, Jul. 2005, doi: 10.1038/nm1267.

[3] Y. P *et al.*, "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-

induced acute lung injury," *Sci. Rep.*, vol. 4, p. 7027, 2014, doi: 10.1038/SREP07027.

[4] V. TP and M. CG, "The COVID-19 epidemic," *Trop. Med. Int. Health*, vol. 25, no. 3, pp. 278–280, Mar. 2020, doi: 10.1111/TMI.13383.

[5] F. CM *et al.*, "Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2," *Circulation*, vol. 111, no. 20, pp. 2605–2610, May 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.

[6] F. L, K. G, and R. M, "Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?," *Lancet. Respir. Med.*, vol. 8, no. 4, p. e21, Apr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

[7] Nahum LH., "The renin angiotensin-aldosterone system (RAAS) in normal man," *Conn Med.*, vol. 29, no. 10, pp. 710–1, 1965, Accessed: Aug. 11, 2021. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4284109/.

[8] X. Zhang, J. Yu, L. Pan, and H. Jiang, "ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis," *Pharmacol. Res.*, vol. 158, p. 104927, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.PHRS.2020.104927.

[9] P. AL, K. R, and G. LO, "The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance," *JAMA*, vol. 323, no. 8, pp. 709–710, Feb. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.1097.

[10] N. Zhu *et al.*, "Brief Report: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, p. 727, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA2001017.

[11] M.-Y. Wang, R. Zhao, L.-J. Gao, X.-F. Gao, D.-P. Wang, and J.-M. Cao, "SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development," *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 10, Nov. 2020, doi: 10.3389/FCIMB.2020.587269.

[12] L. X *et al.*, "Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV," *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 5, pp. 501–511, May 2020, doi: 10.1002/JMV.25701.

[13] "1. Versiyon: Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu | Türkiye Bilimler Akademisi." http://www.tuba.gov.tr/tr/yayinlar/suresiz-yayinlar/raporlar/1.-versiyon-covid-19-pandemi-degerlendirme-raporu (accessed Aug. 12, 2021).

[14] J. H. CSSE, "No Title," *"Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV)", Coronavirus COVID-19 Glob. Cases by Johns Hopkins CSSE*, 2021.

[15] A. R and R. N, “COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction,” *Cells*, vol. 9, no. 7, Jul. 2020, doi: 10.3390/CELLS9071652.

[16] C. WG, D. C. CS, C. B, P. S, and J. S, “Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 201, no. 4, pp. P7–P8, Feb. 2020, doi: 10.1164/RCCM.2014P7.

[17] L. J, K. Y, and H. R, “Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein,” *Antiviral Res.*, vol. 149, pp. 58–74, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2017.11.001.

[18] W. PC *et al.*, “Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus,” *J. Virol.*, vol. 86, no. 7, pp. 3995–4008, Apr. 2012, doi: 10.1128/JVI.06540-11.

[19] L. F, “Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins,” *Annu. Rev. Virol.*, vol. 3, no. 1, pp. 237–261, Sep. 2016, doi: 10.1146/ANNUREV-VIROLOGY-110615-042301.

[20] C. J, L. F, and S. ZL, “Origin and evolution of pathogenic coronaviruses,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 17, no. 3, pp. 181–192, Mar. 2019, doi: 10.1038/S41579-018-0118-9.

[21] L. HKH, L. X, F. J, L. SKP, and W. PCY, “Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus,” *Infect. Genet. Evol.*, vol. 71, pp. 21–30, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.MEEGID.2019.03.001.

[22] E.-S. HM, A. RL, G. WP, and G. SB, “Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with ‘common cold’ virus infections,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 31, no. 1, pp. 96–100, 2000, doi: 10.1086/313937.

[23] P. C. Y. Woo, Y. Huang, S. K. P. Lau, and K.-Y. Yuen, “Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis,” *Viruses*, vol. 2, no. 8, p. 1804, 2010, doi: 10.3390/V2081803.

[24] Z. Z *et al.*, “Predicting the receptor-binding domain usage of the coronavirus based on kmer frequency on spike protein,” *Infect. Genet. Evol.*, vol. 61, pp. 183–184, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.MEEGID.2018.03.028.

[25] F. H, M. M, H. K. H, P. F, and S. M, “Dengue viruses and promising envelope protein domain III-based vaccines,” *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 102, no. 7, pp. 2977–2996, Apr. 2018, doi: 10.1007/S00253-018-8822-Y.

[26] D. Schoeman and B. C. Fielding, “Coronavirus envelope protein: current knowledge,” *Virol. J. 2019 161*, vol. 16, no. 1, pp. 1–22, May 2019, doi: 10.1186/S12985-019-1182-0.

[27] T. W *et al.*, “Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine,” *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 17, no. 6, pp. 613–620, Jun. 2020, doi: 10.1038/S41423-020-0400-4.

[28] F. AR and P. S, “Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis,” *Methods Mol. Biol.*, vol. 1282, pp. 1–23, Feb. 2015, doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

[29] “No Title,” *Cerrahpaşa Med. J.*, vol. 44, no. 2, pp. 65–73, 2020.

[30] Y.-R. Guo *et al.*, “The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status,” *Mil. Med. Res. 2020 71*, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, Mar. 2020, doi: 10.1186/S40779-020-00240-0.

[31] A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, and D. Veesler, “Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 281-292.e6, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.CELL.2020.02.058.

[32] W. F *et al.*, “A new coronavirus associated with human respiratory disease in China,” *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 265–269, Mar. 2020, doi: 10.1038/S41586-020-2008-3.

[33] L. W *et al.*, “Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus,” *Nature*, vol. 426, no. 6965, pp. 450–454, Nov. 2003, doi: 10.1038/NATURE02145.

[34] Z. P *et al.*, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin,” *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273, Mar. 2020, doi: 10.1038/S41586-020-2012-7.

[35] L. N *et al.*, “A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 20, pp. 1986–1994, May 2003, doi: 10.1056/NEJMOA030685.

[36] H. Zhang *et al.*, “Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process,” *Gut*, vol. 69, no. 6, p. 1010, Jun. 2020, doi: 10.1136/GUTJNL-2020-320953.

[37] R. VS *et al.*, “Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC,” *Nature*, vol. 495, no. 7440, pp. 251–254, Mar. 2013, doi: 10.1038/NATURE12005.

[38] I. Hamming, W. Timens, M. Bulthuis, A. Lely, G. Navis, and H. van Goor, “Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis,” *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, p. 631, Jun. 2004, doi: 10.1002/PATH.1570.

[39] S. RAS *et al.*, “The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7),” *Physiol. Rev.*, vol. 98, no. 1, pp. 505–553, Jan. 2018, doi: 10.1152/PHYSREV.00023.2016.

[40] T. AJ, H. JA, and H. NM, “ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 25, no. 6, pp. 291–294, 2004, doi: 10.1016/J.TIPS.2004.04.001.

[41] H. Xu *et al.*, “High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa,” *Int. J. Oral Sci. 2020 121*, vol. 12, no. 1, pp. 1–5, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.

[42] R. FA, A. Z. MS, K. GA, S. DM, and A.-N. AD, “SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far,” *Pathog. (Basel, Switzerland)*, vol. 9, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.3390/PATHOGENS9030231.

[43] W. AC, P. YJ, T. MA, W. A, M. AT, and V. D, “Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 281-292.e6, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.CELL.2020.02.058.

[44] R. FA, A. Z. MS, K. GA, S. DM, and A.-N. AD, “SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far,” *Pathog. (Basel, Switzerland)*, vol. 9, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.3390/PATHOGENS9030231.

[45] S. G, Z. P, G. S, H. A, and P. S, “Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research,” *Antiviral Res.*, vol. 100, no. 3, pp. 605–614, 2013, doi: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.09.028.

[46] W. Sungnak, N. Huang, C. Bécavin, M. Berg, and H. L. B. Network, “SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet andCiliated Cells within Human Airways,” *ArXiv*, Mar. 2020, Accessed: Aug. 11, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC7280877/.

[47] M. Hoffmann *et al.*, “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.CELL.2020.02.052.

[48] K. K *et al.*, "A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury," *Nat. Med.*, vol. 11, no. 8, pp. 875–879, Aug. 2005, doi: 10.1038/NM1267.

[49] Z. Xu *et al.*, "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome," *Lancet. Respir. Med.*, vol. 8, no. 4, p. 420, Apr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

[50] J. Fantini, H. Chahinian, and N. Yahi, "Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, no. 2, p. 106020, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.106020.

[51] Y. Yi, P. N. P. Lagniton, S. Ye, E. Li, and R.-H. Xu, "COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease," *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 16, no. 10, p. 1753, 2020, doi: 10.7150/IJBS.45134.

[52] M. MA *et al.*, "Acute respiratory distress syndrome," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 5, no. 1, 2019, doi: 10.1038/S41572-019-0069-0.

[53] R. Channappanavar and S. Perlman, "Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology," *Semin. Immunopathol.*, vol. 39, no. 5, p. 529, Jul. 2017, doi: 10.1007/S00281-017-0629-X.

[54] B. BJ *et al.*, "Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps," *J. Exp. Med.*, vol. 217, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.1084/JEM.20200652.

[55] M. A. Matthay, L. B. Ware, and G. A. Zimmerman, "The acute respiratory distress syndrome," *J. Clin. Invest.*, vol. 122, no. 8, p. 2731, Aug. 2012, doi: 10.1172/JCI60331.

[56] J. NICHOLLS, X. DONG, G. JIANG, and M. PEIRIS, "SARS: clinical virology and pathogenesis," *Respirology*, vol. 8, no. Suppl 1, p. S6, Nov. 2003, doi: 10.1046/J.1440-1843.2003.00517.X.

[57] J. M. Nicholls *et al.*, "Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome," *Lancet (London, England)*, vol. 361, no. 9371, p. 1773, May 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13413-7.

[58] J. Riou and C. L. Althaus, "Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020," *Eurosurveillance*, vol. 25, no. 4, p. 2000058, Jan. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058.

[59] P. J, “China coronavirus: cases surge as official admits human to human transmission,” *BMJ*, vol. 368, p. m236, Jan. 2020, doi: 10.1136/BMJ.M236.

[60] P. Y. Chia *et al.*, “Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients,” *Nat. Commun. 2020 111*, vol. 11, no. 1, pp. 1–7, May 2020, doi: 10.1038/s41467-020-16670-2.

[61] N. van Doremalen *et al.*, “Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 16, pp. 1564–1567, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMC2004973.

[62] L. JO, L. DSC, C. Y, and T. DSW, “Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 104, no. 3, pp. 297–298, Mar. 2020, doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2020-315994.

[63] “Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations.” https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations (accessed Aug. 22, 2021).

[64] J. L. Santarpia *et al.*, “Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center,” doi: 10.1101/2020.03.23.20039446.

[65] H. X *et al.*, “Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19,” *Nat. Med.*, vol. 26, no. 5, pp. 672–675, May 2020, doi: 10.1038/S41591-020-0869-5.

[66] W. WE, L. Z, C. CJ, Y. SE, T. MP, and L. VJ, “Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 14, pp. 411–415, Apr. 2020, doi: 10.15585/MMWR.MM6914E1.

[67] B. Y *et al.*, “Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19,” *JAMA*, vol. 323, no. 14, pp. 1406–1407, Apr. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.2565.

[68] G. T *et al.*, “Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020,” *Euro Surveill.*, vol. 25, no. 17, 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257.

[69] C. HY, J. SW, L. DP, N. TC, H. WT, and L. HH, “Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 9, pp. 1156–1163, Sep. 2020, doi:

10.1001/JAMAINTERNMED.2020.2020.

[70] R. Wölfel *et al.*, "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019," *Nat. 2020 5817809*, vol. 581, no. 7809, pp. 465–469, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

[71] H. DL and S. N, "COVID-19: what is next for public health?," *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10224, pp. 542–545, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.

[72] J. Yang *et al.*, "Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 94, p. 91, May 2020, doi: 10.1016/J.IJID.2020.03.017.

[73] A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, and A. Akbari, "Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis," *Arch. Acad. Emerg. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–14, Jan. 2020, Accessed: Aug. 16, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC7096724/.

[74] Z. Wu and J. M. McGoogan, "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention," *JAMA*, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242, Apr. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.2648.

[75] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[76] B. MN, P. J, and P. D, "COVID-19 and the liver: little cause for concern," *lancet. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, no. 6, pp. 529–530, Jun. 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.

[77] Z. F *et al.*, "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study," *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

[78] F. L *et al.*, "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis," *J. Infect.*, vol. 80, no. 6, pp. 656–665, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.JINF.2020.03.041.

[79] W. Guan *et al.*, "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA2002032.

[80] T. N, L. D, W. X, and S. Z, "Abnormal coagulation parameters are associated with poor

prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 4, pp. 844–847, Apr. 2020, doi: 10.1111/JTH.14768.

[81] W. D *et al.*, "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China," *JAMA*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, Mar. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.1585.

[82] L. KN, L. JCK, and T. SCW, "The renin-angiotensin system," *Contrib. Nephrol.*, vol. 170, pp. 135–144, Jun. 2011, doi: 10.1159/000325649.

[83] S. F *et al.*, "Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 85, no. 24, pp. 9386–9390, 1988, doi: 10.1073/PNAS.85.24.9386.

[84] V. J. Dzau, "Tissue Renin-Angiotensin System in Myocardial Hypertrophy and Failure," *Arch. Intern. Med.*, vol. 153, no. 8, pp. 937–942, Apr. 1993, doi: 10.1001/ARCHINTE.1993.00410080011002.

[85] R. G. Victor, "Systemic Hypertension," *Braunwald's Hear. Dis. A Textb. Cardiovasc. Med.*, pp. 935–954, 2012, doi: 10.1016/B978-1-4377-0398-6.00045-7.

[86] F. F, M. K, and T. I, "Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 9 Suppl 5, no. SUPPL. 5, 1995, Accessed: Aug. 21, 2021. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583476/.

[87] R. M. Carey, "UPDATE ON ANGIOTENSIN AT2 RECEPTORS," *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 26, no. 2, p. 91, Mar. 2017, doi: 10.1097/MNH.0000000000000304.

[88] C. M. et al. R. A. S. Santos, A. C. Simoes e Silva, "Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 14, pp. 8258–8263, 2003.

[89] and M. B. R. A. Santos, A. J. Ferreira, T. Verano-Brage, "Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system," *J. Endocrinol.*, vol. 216, no. 2, pp. R1–R17, 2013.

[90] W. J. Elliott, *Brenner and Rector's The Kidney*, no. Primary and Secondary Hypertension. .

[91] H. I, T. W, B. ML, L. AT, N. G, and van G. H, "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis," *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, pp. 631–637, Jun. 2004, doi: 10.1002/PATH.1570.

[92] B. CE *et al.*, "Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung," *J. Clin. Invest.*, vol. 123, no. 7, pp. 3025–3036, Jul. 2013, doi: 10.1172/JCI68782.

[93] R. F and P. E, "ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia," *Autoimmun. Rev.*, vol. 19, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.AUTREV.2020.102536.

[94] T. Chen *et al.*, "Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study," *BMJ*, vol. 368, Mar. 2020, doi: 10.1136/BMJ.M1091.

[95] J. Lan *et al.*, "Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor," *Nature*, vol. 581, no. 7807, pp. 215–220, May 2020, doi: 10.1038/S41586-020-2180-5.

[96] V. M, V. O, M. T, M. JJV, P. MA, and S. SD, "Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 17, pp. 1653–1659, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMSR2005760.

[97] S. AM, D. DI, and C. MC, "COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 318, no. 5, pp. H1084–H1090, May 2020, doi: 10.1152/AJPHEART.00217.2020.

[98] K. K, I. Y, O.-N. T, and P. JM, "Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters," *Pharmacol. Ther.*, vol. 128, no. 1, pp. 119–128, Oct. 2010, doi: 10.1016/J.PHARMTHERA.2010.06.003.

[99] G. M *et al.*, "Response by Gheblawi et al to Letter Regarding Article, 'Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2,'" *Circ. Res.*, vol. 127, no. 2, pp. E46–E47, 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317332.

[100] M. M, K. D, and H. T, "Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines," *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 812–831, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2019.03.027.

[101] H. T and M. M, "COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome," *Immunity*, vol. 52, no. 5, pp. 731–733, May 2020, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.04.003.

[102] C. SD and R. NP, "Immunologic Effects of the Renin-Angiotensin System," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 28, no. 5, pp. 1350–1361, May 2017, doi: 10.1681/ASN.2016101066.

[103] V. L. S and V. B. W, “Severe hypertension with renal thrombotic microangiopathy: what happened to the usual suspect?,” *Kidney Int.*, vol. 91, no. 6, pp. 1271–1274, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.KINT.2017.02.025.

[104] L. Y *et al.*, “Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury,” *Sci. China. Life Sci.*, vol. 63, no. 3, pp. 364–374, Mar. 2020, doi: 10.1007/S11427-020-1643-8.

[105] G. YJ, L. WH, W. R, X. Q, and C. LQ, “ACE2 overexpression inhibits angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in macrophages,” *Arch. Med. Res.*, vol. 39, no. 2, pp. 149–154, Feb. 2008, doi: 10.1016/J.ARCMED.2007.07.010.

[106] V. P, G. G, A. F, and R. G, “Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers,” *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, vol. 6, no. 2, pp. 81–91, 2012, doi: 10.1177/1753944712444866.

[107] B. KE, K. Z, G. JF, C. DY, B. EA, and S. XZ, “Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 14, no. 5, pp. 325–336, May 2018, doi: 10.1038/NRNEPH.2018.15.

[108] E.-H. AZ, R. WM, R. R, A. HT, A. S, and B. IF, “Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF-κB-dependent pathways,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 166, no. 6, pp. 1964–1976, Jul. 2012, doi: 10.1111/J.1476-5381.2012.01905.X.

[109] L. Y *et al.*, “Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF-κB pathways,” *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 8209, 2015, doi: 10.1038/SREP08209.

[110] S. RAS *et al.*, “The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7),” *Physiol. Rev.*, vol. 98, no. 1, pp. 505–553, Jan. 2018, doi: 10.1152/PHYSREV.00023.2016.

[111] V. P, C. C, S. A, and A. F, “The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 76, pp. 14–20, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.EJIM.2020.04.037.

[112] B. P, L. B, P. JL, L. JM, and P. D, “Haemodynamic and cardiac effects of kinin B1 and B2 receptor stimulation in conscious instrumented dogs,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 117, no. 7, pp. 1565–1571, 1996, doi: 10.1111/J.1476-5381.1996.TB15322.X.

[113] F. J, C. Y, X. J, C. X, L. J, and J. W, "The kinin B1 receptor mediates alloknesis in a murine model of inflammation," *Neurosci. Lett.*, vol. 560, pp. 31–35, Feb. 2014, doi: 10.1016/J.NEULET.2013.12.014.

[114] R. Tolouian, S. Z. Vahed, S. Ghiyasvand, A. Tolouian, and M. Ardalan, "COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment," *J. Ren. Inj. Prev.*, vol. 9, no. 2, pp. e19–e19, Mar. 2020, doi: 10.34172/JRIP.2020.19.

[115] S.-M. Ghahestani *et al.*, "Bradykinin as a Probable Aspect in SARS-Cov-2 Scenarios : Is Bradykinin Sneaking out of Our Sight?," *Iran. J. ALLERGY ASTHMA Immunol.*, vol. 19, no. S1, pp. 13–17, May 2020, doi: 10.18502/IJAAI.V19I(S1.R1).2850.

[116] Z. Zheng *et al.*, "Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis," *J. Infect.*, vol. 81, pp. 16–25, 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.

[117] M. KT, S. A, and H. J, "The global epidemiology of hypertension," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 16, no. 4, pp. 223–237, Apr. 2020, doi: 10.1038/S41581-019-0244-2.

[118] Ş. ŞENGÜL *et al.*, "Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012," *J. Hypertens.*, vol. 34, no. 6, pp. 1208–1217, Jun. 2016, doi: 10.1097/HJH.0000000000000901.

[119] G. Grasselli *et al.*, "Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy," *JAMA*, vol. 323, no. 16, pp. 1574–1581, Apr. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.5394.

[120] S. Mubarik *et al.*, "The Association of Hypertension With the Severity of and Mortality From the COVID-19 in the Early Stage of the Epidemic in Wuhan, China: A Multicenter Retrospective Cohort Study," *Front. Med.*, vol. 0, p. 631, May 2021, doi: 10.3389/FMED.2021.623608.

[121] V. Damay, C. Sugeng, O. Umboh, and E. Moeis, "77. ASSOCIATION OF D-DIMER AND FIBRINOGEN LEVEL WITH MORTALITY OF HYPERTENSIVE COVID-19 PATIENTS," *J. Hypertens.*, vol. 39, no. Supplement 2, p. e20, May 2021, doi: 10.1097/01.HJH.0000752656.55351.3D.

[122] F. JM and A. B, "Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines," *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 30, no. 3, pp. 160–164, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.TCM.2019.05.003.

[123] V. Hampl *et al.*, "Intrapulmonary Activation of the Angiotensin-Converting Enzyme Type 2/Angiotensin 1-7/G-Protein-Coupled Mas Receptor Axis Attenuates Pulmonary Hypertension in Ren-2 Transgenic Rats Exposed to Chronic Hypoxia," doi: 10.33549/physiolres.932861.

[124] M. JY, "Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension," *Electrolyte Blood Press.*, vol. 11, no. 2, pp. 41–45, 2013, doi: 10.5049/EBP.2013.11.2.41.

[125] L. Fang, G. Karakiulakis, and M. Roth, "Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?," *Lancet. Respir. Med.*, vol. 8, no. 4, p. e21, Apr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

[126] Z. Zeng *et al.*, "Hypertension in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A single-center retrospective observational study," *medRxiv*, p. 2020.04.06.20054825, Apr. 2020, doi: 10.1101/2020.04.06.20054825.

[127] X. Zhang, J. Yu, L. Pan, and H. Jiang, "ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis," *Pharmacol. Res.*, vol. 158, p. 104927, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.PHRS.2020.104927.

[128] P. Zhang *et al.*, "Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19," *Circ. Res.*, vol. 126, no. 12, pp. 1671–1681, Jun. 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

[129] N. Mehta *et al.*, "Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors andAngiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019(COVID-19)," *JAMA Cardiol.*, vol. 5, no. 9, pp. 1020–1026, Sep. 2020, doi: 10.1001/JAMACARDIO.2020.1855.

[130] J. Li, X. Wang, J. Chen, H. Zhang, and A. Deng, "Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China," *JAMA Cardiol.*, vol. 5, no. 7, pp. 825–830, Jul. 2020, doi: 10.1001/JAMACARDIO.2020.1624.

[131] Y. G *et al.*, "Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study," *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 76, no. 1, pp. 51–58, Jul. 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.