










COVID-19 Olgularında Yoğun Bakım Gereksiniminin Değerlendirilmesinde Tiyol ve İskemi Modifiye Albuminin Rolü

The Role of Thiol and Ischemia Modified Albumin in the Evaluation of Intensive Care Necessity in COVID-19 Cases

Funda EREN¹ , Salim NEŞELİOĞLU^{1,2} , Esra FIRAT OĞUZ¹ , Rıdvan FIRAT¹ , Osman İNAN³ ,
Emin GEMCİOĞLU³ , Enes Seyda ŞAHİNER³ , İhsan ATEŞ³ , Özcan EREL^{1,2} 

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, TÜRKİYE

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

³ Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Korona virüs hastalığı (COVID-19) 4,5 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmuş küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada, yataklı servis ve yoğun bakım ünitesinde tedavi alan COVID-19 hastalarının tiyol ve iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin, hastaların mevcut klinik durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya, PCR testi ile pozitif olduğu doğrulanmış, COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 300 hasta dahil edilmiştir. Hastalar tedavi edildiği birim esas alınarak iki gruba ayrılmıştır. Bu hastaların 160'ı serviste (grup 1), 140'ı yoğun bakım birimlerinde (grup 2) tedavi edilmiştir. Hastaların numunelerinde tiyol, İMA, CRP, ferritin ve lenfosit düzeylerinin ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Gruplar karşılaştırıldığında grup 2'nin tiyol düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca grup 2'nin İMA düzeylerinin, grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Diğer laboratuvar testleri değerlendirildiğinde, grup 2'nin CRP ve ferritin düzeyi yüksek ($p<0,001$), lenfosit sayısı ise düşük ($p<0,001$) olarak belirlenmiştir. Tiyol düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,58$, $p<0,001$; $r=-0,41$, $p<0,001$; $r=0,32$, $p<0,001$; $r=-0,39$, $p<0,001$). Ayrıca İMA düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve tiyol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,19$, $p=0,02$; $r=0,18$, $p=0,043$; $r=-0,15$, $p=0,047$; $r=-0,39$, $p<0,001$).

Sonuç: COVID-19 hastalarında güçlü bir antioksidan olan tiyol düzeyinin azalması, oksidatif strese sebep olan mevcut inflamatuvar süreçten kaynaklanmakla beraber tromboza sekonder gelişen iskemik şartlara bağlı oksidatif stresin etkisi ile de ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla inflamatuvar sürecin ve trombotik olayların daha şiddetli olarak gözlemlendiği yoğun bakım hastalarında İMA düzeylerinin artması, tiyol düzeylerinin azalmasını destekleyecek niteliktedir. Sonuç olarak yataklı serviste ve yoğun bakım ünitesinde tedavisi gerçekleştirilen COVID-19 hastalarının tiyol ve İMA düzeylerinin belirlenmesi, hastaların mevcut klinik durumu ve hastalığın seyri hakkında yardımcı olabilecek bir potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, İskemi modifiye albumin, Tiyol, Yoğun bakım

Abstract

Background: Corona virus disease (COVID-19) is a global public health problem that has killed more than 4.5 million people. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between the thiol and ischemia modified albumin (İMA) levels of COVID-19 patients treated in the inpatient and intensive care unit with their current clinical status.

Materials and Methods: In this study, 300 patients who were confirmed to be positive by PCR test and diagnosed with COVID-19 infection were included. The patients were divided into two groups based on the unit they were treated. 160 of these patients were treated in the inpatient service (group 1) and 140 in the intensive care units (group 2). Thiol, İMA, CRP and ferritin levels were measured from the serum samples of the patients.

Results: When the groups were compared, the thiol levels of group 2 were found to be significantly lower ($p<0,001$). In addition, it was observed that the İMA levels of group 2 were significantly higher than group 1 ($p<0,001$). When other laboratory tests were evaluated, the CRP and ferritin levels of group 2 were high ($p<0,001$) and the lymphocyte count was low ($p<0,001$). A significant correlation was found between thiol levels and CRP, ferritin, lymphocyte and İMA levels ($r=-0,58$, $p<0,001$; $r=-0,41$, $p<0,001$; $r=0,32$, $p<0,001$; $r=-0,39$, $p<0,001$, respectively). In addition, a significant correlation was observed between İMA levels and CRP, ferritin, lymphocyte and thiol levels ($r=0,19$, $p=0,02$; $r=0,18$, $p=0,043$; $r=-0,15$, $p=0,047$; $r=-0,39$, $p<0,001$, respectively).

Conclusions: The decrease in the level of thiol, which is a powerful antioxidant, in COVID-19 patients suggests that although it is due to the existing inflammatory process that causes oxidative stress, it may also be caused by the effect of oxidative stress due to ischemic conditions developing secondary to thrombosis. Therefore, the increase in İMA levels in intensive care patients in whom the inflammatory process and thrombotic events are observed more severely supports the decrease in thiol levels. As a result, the determination of thiol and İMA levels of COVID-19 patients treated in the inpatient and intensive care unit suggests that it has the potential to help with the current clinical status of the patients and the course of the disease.

Keywords: COVID-19, Intensive care, Thiol, Ischemia modified albumin

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Funda EREN

Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, 06800, Çankaya, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: fundakarakoyunlu@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 08.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1068150

Giriş

Korona virüs hastalığı (COVID-19) 4,5 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmuş küresel bir halk sağlığı sorunudur (1). Hastalık asemptomatik klinik bir tablodan ölümlü sonuçlanabilen değişken klinik bir seyir gösterebilmektedir. Hastalık klinik seyrine göre ayaktan tedavi edilebildiği gibi hastanede yataklı servislerde ya da klinik seyrin çok agresif seyrettiği durumlarda yoğun bakımlarda da takip edilmektedir (2). COVID-19 hastalarında hastalığın şiddetinin, sitokin fırtınası olarak adlandırılan, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu gerçekleşen oksidatif hasarla ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (3). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (serbest radikallerin) üretimi sonucu oluşan oksidan durum ile antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır (4). COVID-19 gibi solunum yolu viral enfeksiyonları genel olarak sitokin üretimi, inflamasyon, hücre ölümü ve oksidatif stres ile bağlantılı olabilecek patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir. Redoks sinyal yolları ile ilgili yeni değerlendirmeler oksidatif stresin makromoleküler hasara ve anormal hücre sinyallerine ve disfonksiyonel redoks kontrolüne yol açan tiyol redoks devrelerinin bozulmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (4-6).

Tiyol grupları antioksidan moleküllerin başında gelir ve büyük bir kısmı albuminden kaynaklanmaktadır (5, 7). Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler, romatoid artrit ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok hastalıkta bu dengenin bozulduğu gösterilmiştir (8-12). Dolaşımda en fazla bulunan protein olan albuminin, serbest oksijen radikalleri, iskemi, hipoksi, asidoz gibi çeşitli etkenler sonucu N-terminal ucu modifiye olarak Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} gibi elementleri bağlayabilme kapasitesini azaltır. Albuminin bu formu iskemi modifiye albumin (İMA) olarak isimlendirilir (6, 13, 14). Fizyolojik şartlarda dolaşımdaki albuminin sadece %1-2'si modifiye halde bulunurken, vücutta iskemi oluşturan patolojik koşullarda ise bu oran yükselebilmektedir (15). İMA'nın, bir çok hastalıkta oluşan doku hipoksisine bağlı iskemi ve oksidatif stresi yansıtabileceği ileri sürülmektedir (16-19).

Bu çalışmada, yataklı servis ve yoğun bakım ünitesinde tedavi alan COVID-19 hastalarının tiyol ve İMA düzeylerinin, hastaların mevcut klinik durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya, PCR testi ile pozitif olduğu doğrulanmış, COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 300 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 160'ı serviste 140'ı yoğun bakım birimlerinde tedavi edilmiştir ve hastalar tedavi edildiği birim esas alınarak iki gruba ayrılmıştır.

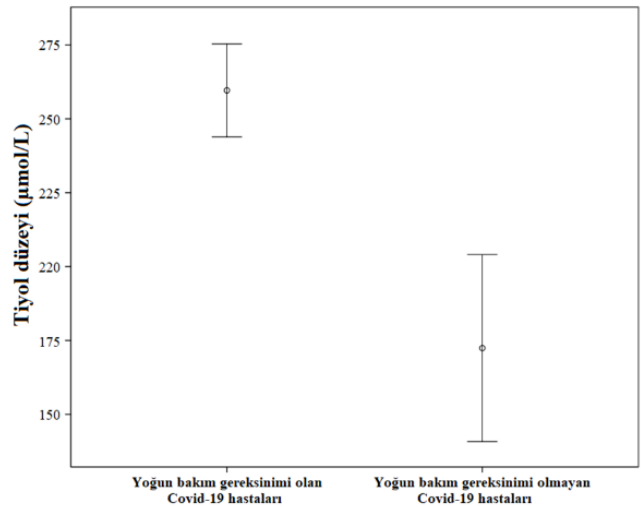
Hastalardan tiyol, İMA, CRP ve ferritin düzeylerinin ölçümü için jelli biyokimya tüplerine, lenfosit sayımı için ise EDTA'lı tüplere venöz kan örnekleri alınmıştır. Jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Serumları ayrılan kan örnekleri -80°C'de dondurucuda saklanmıştır. Çalışma Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 13/10/2021 tarih ve E2.Kurul-E2-21-913 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Serum tiyol düzeyleri, kromojen olarak DTNB kullanılan, Erel ve Neşelioğlu'nun tanımladığı spektrofotometrik ölçüm yöntemi ile belirlenmiştir (20). İMA düzeyi, albuminin kobalt bağlama kapasitesi Bar-Or ve arkadaşları tarafından tanımlanan prensiple spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (21). Tiyol ve İMA düzeyleri Siemens ADVIA Chemistry cihazında ölçülmüştür. CRP ve ferritin düzeyleri Siemens Atellica Solutions cihazında ve lenfosit sayıları Siemens ADVIA 2120 hemogram cihazında ölçülmüştür.

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analizler, değişkenler normal dağılım göstermediği için medyan (çeyrekler-arası aralık) olarak ifade edilmiştir. İki grup arasındaki farkın anlamlılık düzeyi, veriler normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizleri, normal dağılım göstermeyen değişkenler için kullanılan Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) yazılım programı (V.22; IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmış ve tüm analizler için 0,05 düzeyinden düşük bir p değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

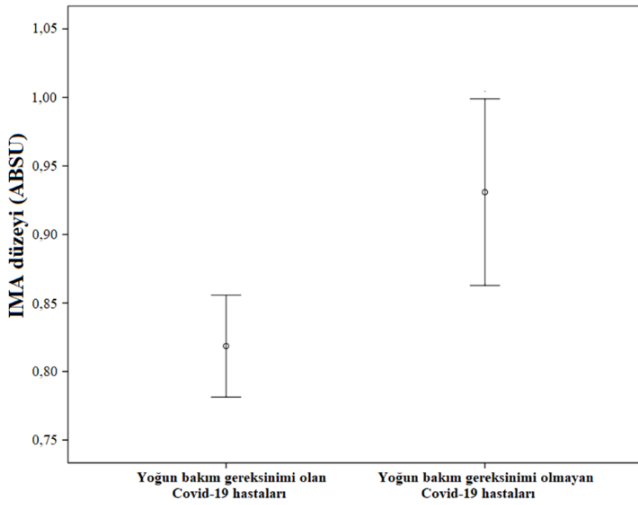
Bulgular

Bu çalışmaya, PCR testi ile pozitif olduğu doğrulanmış, COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 300 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 160'ı serviste (grup 1) 140'ı yoğun bakım birimlerinde (grup 2) tedavi almıştır. Serviste tedavi gören hastaların yaş ortalaması 56,4±12,47 iken yoğun bakım biriminde tedavi gören hastaların yaş ortalaması 69,52±12,28 olarak belirlenmiştir. Ayrıca serviste tedavi gören hastaların %54,25'i erkek, %45,75'i kadın iken yoğun bakım biriminde tedavi gören hastaların %70,95'i erkek %29,05'i kadındır. Grup 1 ve grup 2'de bulunan hastaların tiyol ve İMA sonuçlarıyla beraber CRP, ferritin ve lenfosit düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Yoğun bakım gereksinimi olan ve yoğun bakım gereksinimi olmayan COVID-19 hastalarında tiyol düzeylerinin değişimi ($\bar{x} \pm \sigma_x$).

Gruplar karşılaştırıldığında grup 2'nin tiyol düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca grup 2'nin İMA düzeyleri, grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir ($p<0,001$). Diğer laboratuvar testleri değerlendirildiğinde, grup 2'nin CRP ve ferritin düzeyi yüksek ($p<0,001$), lenfosit sayısı ise düşük ($p<0,001$) olarak belirlenmiştir (Tablo 1, Şekil 1, Şekil 2). Tablo 2'de görüldüğü gibi tiyol düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,58$, $p<0,001$; $r=-0,41$, $p<0,001$; $r=0,32$, $p<0,001$; $r=-0,39$, $p<0,001$). Ayrıca İMA düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve tiyol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,19$, $p=0,02$; $r=0,18$, $p=0,043$; $r=-0,15$, $p=0,047$; $r=-0,39$, $p<0,001$).



Şekil 2. Yoğun bakım gereksinimi olan ve yoğun bakım gereksinimi olmayan COVID-19 hastalarında İMA düzeylerinin değişimi ($\bar{x} \pm \sigma_x$).

Tablo 1. Serviste ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen COVID-19 hastalarının laboratuvar parametreleri

Laboratuvar testleri	Grup 1	Grup 2	p-değeri
Tiyol düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	273,3 (68,4)	162,9 (57,3)	<0,001*
İMA düzeyi (ABSU)	0,791 (0,19)	0,933 (0,20)	<0,001*
CRP düzeyi (g/L)	0,022 (0,058)	0,147 (0,186)	<0,001*
Ferritin düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	203,7 (270)	428,1 (580)	<0,001*
Lenfosit sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	1,3 (0,94)	0,77 (0,52)	<0,001*

Grup 1; Serviste tedavi edilen COVID-19 hastaları, Grup 2; Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen COVID-19 hastaları, İMA; İskemik modifiye albumin, ABSU; Absorbans ünite CRP; C-reaktif protein. Tiyol ve İMA değerleri ortalamaya standart sapma olarak, CRP, ferritin ve lenfosit sayısı median (çeyrekler-arası aralık) şeklinde verilmiştir. *0,05'ten küçük olarak elde edilen p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. COVID-19 hastalarının Tiyol ve İMA değerleri ile CRP, ferritin ve lenfosit değerleri arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Tiyol		İMA	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
CRP	-0,58	<0,001*	0,19	0,020*
Ferritin	-0,41	<0,001*	0,18	0,043*
Lenfosit	0,32	<0,001*	-0,15	0,047*
İMA	-0,39	<0,001*		

* p değeri <0,05 olarak bulunduğunda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tartışma

COVID-19 hastalığında, ileri yaş, erkek cinsiyet, genetik yatkınlık, komorbidite (diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kalp hastalıkları, malignite) gibi nedenlere bağlı olarak klinik seyir değişkenlik gösterebilmektedir. Bu durum hafif asemptomatik bir tablodan yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkarabilecek şiddetli bir tabloya kadar ilerleyebilmekte, hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir.

Bu çalışmada esas olarak, dolaşımdaki en önemli antioksidan olan ve birçok çalışmada COVID-19 hastalığıyla ilişkilendirilmiş bir parametre olan tiyol düzeylerinin ve iskemiye bağlı olarak modifiye olan albuminin bir belirteci olan iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin, yoğun bakım ihtiyacı bulunan ve serviste tedavi edilen hastalarda karşılaştırılması amaçlanmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle çalışmaya dahil edilen 300 hastanın 140'ı yoğun bakım desteğine ihtiyaç duymuş, geriye kalan hastaların tedavisi yataklı serviste gerçekleştirilmiştir. COVID-19 hastalarının tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan CRP, ferritin ve lenfosit düzeylerinin, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalar ile yataklı serviste tedavi edilen hastalar arasında anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yataklı serviste tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım gereksinimi olan hastaların CRP ve ferritin düzeyleri yüksek ($p<0,001$), lenfosit sayıları ise düşük ($p<0,001$) olarak gözlenmiştir. İnflamatuvar belirteç ve pozitif akut-faz proteinleri olan CRP ve ferritin düzeylerinin yüksek seviyelerde gözlenmesi, birçok çalışmada COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (22). Bu çalışmada da, literatürle uyumlu olarak yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda daha yüksek CRP ve ferritin düzeyleri gözlenmiştir. Bununla beraber, COVID-19 hastalarında lenfosit sayısının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan lenfopeninin düzeyi, hastalığın şiddetini yansıtan ve bir kötü prognoz bulgusu olan önemli hematolojik bir parametredir (23). Bu çalışmada, serviste tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda lenfosit sayısı önemli derecede düşük olarak belirlenmiştir. Gerek CRP ve ferritin düzeylerinin inflamatuvar bir yanıt olarak artmış olması, gerekse COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak lenfosit sayılarının azalması bu çalışmanın literatürdeki bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Yataklı servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastaları karşılaştırıldığında; yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların tiyol düzeylerinin belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir. Yoğun bakım desteği alan COVID-19 hastalarında gerçekleşen şiddetli inflamatuvar yanıtla bağlı olarak yoğun oksidatif stres meydana gelmektedir. Güçlü bir antioksidan olan tiyol molekülünün düzeyinin düşmesi oksidatif stresi nötralize etmek için tükenmesinden kaynaklanmaktadır (5, 24). Bu durumda tiyol düzeyinin düşüklüğü, hastalık şiddetinin kritik düzeyde olduğu ile ilgili öngörü sunmaktadır. Bununla birlikte düşük tiyol düzeylerinin yataklı servis hastalarının yoğun bakım desteği gereksinimi için alınacak klinik kararın şekillendirilmesine de yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Yataklı serviste ve yoğun bakım ünitesinde bulunan COVID-19 hastaları karşılaştırıldığında yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların İMA düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği gözlenmiştir. COVID-19 hastalığının komplikasyonlarından biri de trombozudur (25). Trombotik olaylar sonucu gelişen iskemik, doku ve organ hasarlarına neden olmaktadır. Ayrıca iskemik şartlar albuminin N-terminal ucunu modifiye ederek albuminin fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu çalışmada, yataklı serviste yatan hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım desteği alan hastalarda gözlenen yüksek İMA düzeyinin tromboza sekonder gelişen iskemiden kaynaklandığı düşünülmüştür. Dolayısıyla hastalığa bağlı trombotik olayların öngörülmesinde İMA düzeylerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

COVID-19 hastalarında güçlü bir antioksidan olan tiyol düzeyinin azalması, oksidatif strese sebep olan mevcut inflamatuvar süreçten kaynaklanmakla beraber tromboza sekonder gelişen iskemik şartlara bağlı oksidatif stresin etkisi ile de ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla inflamatuvar sürecin ve trombotik olayların daha şiddetli olarak gözlemlendiği yoğun bakım hastalarında İMA düzeylerinin artması, tiyol düzeylerinin azalmasını destekleyecek niteliktedir. Ayrıca, tiyol ve İMA düzeyleri ile CRP, ferritin ve lenfosit değerleri arasındaki anlamlı korelasyon da dikkat çekicidir (Tablo 2). Tiyol ve İMA düzeylerinin, hastalığın şiddetini ve prognozunu yansıtan parametreler ile ilişkisi, bu iki testin de COVID-19 hastalığının şiddeti ve prognozunu değerlendirilmesine yardım edebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak yataklı serviste ve yoğun bakım ünitesinde tedavisi gerçekleştirilen COVID-19 hastalarının tiyol ve İMA düzeylerinin belirlenmesi, hastaların mevcut klinik durumu ve hastalığın seyri hakkında yardımcı olabilecek bir potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Etik onam: Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 13/10/2021 tarih ve E2.Kurul-E2-21-913 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Literatür Tarama: FE, SN, EFO, RF

Tasarım: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Veri toplama: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Analiz ve yorum: FE, SN, EFO, RF

Makale yazımı: FE, SN, EFO, RF

Eleştirel incelenmesi: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):35.
3. Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 ve Sitokin Fırtınası. *Forbes Tıp Dergisi.* 2020;1(3):55-60.
4. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease:

- curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 1994;344:721-24.
5. Erel Ö, Neşelioğlu S, Tunçay ME, Oğuz EF, Eren F, Akkuş MS, et al. A sensitive indicator for the severity of COVID-19: Thiol. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):921-28.
6. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(8):1417-21.
7. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:244-53.
8. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(4):495-509.
9. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules.* 2010;15(12):8890-903.
10. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res.* 2014;74(3):787-96.
11. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2012;34(3-4):231-37.
12. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys.* 2010;47(6):353-58.
13. Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymanska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(9):819-27.
14. Worster A, Devereaux P, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ.* 2005;172(13):1685-90.
15. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):177-84.
16. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot J-M, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):216-20.
17. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB, et al. Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease. *Gut Liver.* 2012;6(1):92-97.
18. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver.* 2013;7(6):675-80.
19. Reddy CB, Cyriac C, Desle HB. Role of "Ischemia Modified Albumin"(IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J.* 2014;66(6):656-62.
20. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
21. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4):311-15.
22. Gemcioglu E, Davutoglu M, Catalbas R, Karabuga B, Kaptan E, Aypak A, et al. Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. *Future Virol.* 2021;16(5):353-67.

23. Eker N. Kliniğimizde İzlediğimiz Hematoloji Onkoloji Hastalarımızda Gelişen Covid-19 Enfeksiyonlarının Klinik Bulguları ve Prognozları. 8.Marmara Pediatri Kongresi, İstanbul, Türkiye, 20 - 21 Şubat 2021, ss.52-54.
24. Kalem AK, Kayaaslan B, Neselioglu S, Eser F, Hasanoglu I, Aypak A, et al. A useful and sensitive marker in the prediction of COVID-19 and disease severity: Thiol. Free Radic Biol Med. 2021;166:11-7.
25. Ekim M, Zafer Cengiz E, Alagha S, Ekim H, Çiçekcioğlu F, Polat MF. KOVID-19 İle Venöz Tromboembolizmin İlişkisi. Gevher Nesibe Journal. 2020;8:53-60.