



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

COVID-19 TANILI HASTALARDA SERUM IL1, SURFAKTAN PROTEİN D DÜZEYLERİNİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Fatmanur AY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Fikret KANAT

KONYA – 2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 TANILI HASTALARDA SERUM IL1, SURFAKTAN
PROTEİN D DÜZEYLERİNİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fatmanur AY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Fikret KANAT

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
21122009 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince asistanı olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, tecrübesi, bilgisi ve verdiği eğitimler ile klinik bir bakış açısı ve amaç kazanmamda büyük katkıları olan, her sorunumda ulaşabildiğim kıymetli hocam ve tez danışmanım, Anabilim dalı başkanı Sayın Prof.Dr.Fikret Kanat'a,

Asistanlık eğitimim boyunca beni motive eden, tez süresince büyük emeği geçen, klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili hocalarım Doç.Dr.Dilek Ergün ve Doç.Dr.Recai Ergün'e,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarım Prof.Dr.Baykal Tülek'e, Doç.Dr.Burcu Yormaz'a,

Kliniğimizin değerli hocalarından Prof.Dr. Faruk Özer'e,

Tezimde yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Hüsamettin Vatansev ve Dr.Öğretim Üyesi Muslu Kazım Körez'e,

Uzmanlık eğitim sürecimde, birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarıma ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde tüm diğer çalışanlara destekleri için ve son olarak COVID-19 pandemisi süresince, canı pahasına özveriyle ve fedakarlıkla çalışan tüm meslektaşlarıma ve sağlık çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Başarılarımın arka planındaki kahramanları olan, beni bugünlere getiren ve yetiştiren, desteklerini hep hissettiğim canım annem Özlen Ay ve canım babam Mahmut Ay'a, moral ve motivasyon kaynaklarım olan biricik kardeşlerim Yasemin Esra Ay ve Mehmet Furkan Ay'a sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Fatmanur Ay

Konya/2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. COVID-19:.....	4
2.1.1.Tanım:	4
2.1.2.Epidemiyoloji:	4
2.1.3.Etken:	6
2.1.4.SARS-CoV-2 Yapısı:	9
2.1.5.Hücreye giriş mekanizması	15
2.1.6.SARS-CoV2'nin Bulaşması.....	17
2.1.7.SARS-CoV2'nin Patofizyolojisi	18
2.1.8.Klinik.....	20
2.1.9.Risk Faktörleri.....	23
2.1.10.Laboratuvar Bulguları	25
2.1.11.Görüntüleme Bulguları.....	26
2.1.12.Teşhis	29
2.1.13.Tedavi.....	30
2.2.SARS-CoV-2'ye Karşı Oluşan Hiperinflamatuvar Yanıt	35
2.2.1.İnterlökin-1(IL-1)	36
2.2.2.Surfaktan Protein D.....	37
3.GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	39
3.1.İstatiksel analizler	40
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	62
KAYNAKLAR	69

ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 2.1.Koronavirus Yapısı(29)	7
Şekil 2.2.SARS-CoV-2 yapısının ve genom organizasyonunun şematik görseli(48).	11
Şekil 2.3:SARS-CoV-2'nin konak hücrede replikasyonu(81).	16
Şekil 2.4:Şiddetli SARS-CoV2 Enfeksiyonlarında ARDS gelişimi(100).	19
Şekil 2.5: Farklı hastalarda COVID-19 pnömonisinin yaygın bilgisayarlı tomografi (BT) belirtileri (oklarla gösterilmiştir): (A) Buzlu cam opasiteleri, (B) Konsolidasyon, (C) Arnavut kaldırımı görüntüsü, (D) Subplevral lineer opasiteler ve parankimal bantlar, (E) Halo işareti, (F) Ters halo işareti(150).	28
Şekil 2.6:COVID-19 ve oluşan sitokin fırtınasının şematik gösterimi(223).	36
Tablo 2.1.Bazı ülkelerin vaka-fatalite oranları(19).....	5
Tablo 2.2.İnsan koronavirüsleri sınıflandırılması(31).	8
Tablo 4.1. COVID-19 tanılı hastalarda, hastalığın şiddetine göre demografik ve klinik bulgular	44
Tablo 4.2. COVID-19 tanılı hastalarda, hastalığın şiddetine göre laboratuvar bulguları.....	53
Tablo 4.3. COVID-19 tanılı hastalarda, mortalite durumuna göre demografik ve klinik bulgular, laboratuvar	58
Tablo 4.4. Korelasyon	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

IL	: İnterlökin
COVID-19	: Coronavirus Hastalığı-19
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
CoV	: Koronavirüs
WHO/DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DIC	:Disemine intravasküler koagülasyon
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntı Sendromu
MOY	: Çoklu organ yetmezliği
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
BT	:Bilgisayarlı tomografi
RBD	: Reseptör bağlayıcı domain
RT-PCR	: Real time polimeraz zincir reaksiyonu
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
RNA	: Ribonükleik asid
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Mrna	: Mesajcı RNA
COX2	: Siklooksijenaz-2
ACE 2	: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2
ER	: Endoplazmik retikulum
ERGIC	: Endoplazmik retikulum- golgi ara bölmesi
TMPRSS2	: Transmembran proteaz serin 2
NHS UK	: Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Servisi
IL-1α	: İnterlökin-1alfa
IL-1β	: İnterlökin-1beta
IL-1RA	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
WBC	: Lökositler
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit

PLT	: Plateletler
RBC	: Eritrosit sayısı
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCH	: Ortalama korpüskuler hemoglobin
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
PDW	: Platelet dağılım genişliği
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
NEU	: Nötrofil
LY	: Lenfosit
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
MO	: Monosit
eGFR	: Glomerüler filtrasyon testi
Gl	: Glukoz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
CK-MB	: Kreatin Kinaz-MB
PCT	: Prokalsitonin
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
INR	: Uluslararası düzeltme oranı
CRP	: C-reaktif protein
SP-D	: Surfaktan Protein D
SP	: Surfaktan Protein
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü

G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
IFN-γ	: Interferon gama
IP-10	: İnterferon gama indüklenbilir protein-10
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
CCL-5	: Kemokin ligand 5
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
DAMP	: Hasar ilişkili moleküler patern
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler patern
PRR	: Patern tanıma reseptörü
NLRP3	: Nod benzeri reseptör protein 3
CAR-T	: Kimerik antijen reseptör modifiye T hücreleri
MIP-1α	: Makrofaj inflamatuvar protein-1alfa
MIP-1β	: Makrofaj inflamatuvar protein-1beta
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
KL-6	: Krebs von den Lungen-6
MAPK	:Mitojenle aktive olan protein kinaz
ng	: Nanogram
pg	: Pikogram
mL	: Mililitre
kb	: Kilobaz çifti
kDa	: Kilodalton

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19), insanlarda ciddi akut solunum yolu hastalığına neden olduğu için önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk kez tanımlanmış olup tüm dünya çapında hızla yayılmıştır. Küresel olarak, 23 Temmuz 2021 itibariyle, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) ölüm dahil bildirilen 192.284.207 onaylanmış COVID-19 vakası ve 4.136.518 ölüm rapor edilmiştir. Hastalarda en yaygın klinik semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı ve diğer solunum güçlüklerinin yanı sıra baş ağrısı, yorgunluk ve kas ağrısı gibi diğer spesifik olmayan semptomlardır. Ayrıca, bazı hastalarda ishal ve kusma gibi sindirim semptomları bildirilmektedir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) özellikle solunum yollarını etkilemekle beraber hastalarda çeşitli derecelerde akciğerlerinde anormallikler izlenmiş olup akciğer görüntüleme yöntemleri ile tutulumlar saptanabilmektedir(1). Hastaların laboratuvar parametrelerinde, lenfopeni ve trombosit anormallikleri, ayrıca nötrofil, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH) ve bazı inflamatuvar biyobelirteçlerde (C-Reaktif Protein gibi) artış görülebilmektedir(2).

Klinik COVID-19 vakalarında tanıyı doğrulamak için, Real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi nükleik asit saptama teknikleri etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir (3). Radyolojik görüntüler teşhis ve tedavi için rehberlik sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hastaların toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) farklı şiddette lezyonlar izlendiği belirtilmiştir. Bilgisayarlı toraks tomografisindeki radyolojik bulgular arasında; bilateral akciğer alt lobları tutan periferik, subplevral multipl buzlu cam alanları, periferik konsolidasyonlar, interlobüler septal kalınlaşmalar, hava bronkogramları, halo ve ters halo bulgusu, kaldırım taşı paterni, hava kabarcığı görünümü, vasküler ve bronşial genişlemeler izlenmektedir. Asemptomatik hastalarda bile anormal toraks BT bulguları mevcut olabilir, bu bulgular, semptomların başlamasından sonraki 1-3 hafta içinde hızla diffüz buzlu cam opasitesi baskınlığına veya konsolidasyon paternine dönüşebilir ve başlangıcından yaklaşık 2 hafta sonra zirveye ulaşabilmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet, altta yatan komorbiditeler ve takip BT'sinde progresif radyografik bulgular, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda kötü prognoz için risk faktörleri olabilir(4). COVID-19'un klinik seyri, bazı vakalarda

asemptomatik veya grip benzeri semptomlarla hafif geçirirken, yaklaşık %20'sinde bilateral, atipik, interstisyel pnömoni, hiperinflamasyon, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akut solunum sıkıntı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliğine (MOY) ilerleyebilmektedir(5). SARS-CoV-2'nin ağır seyretmesinde proinflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı hiperinflamasyon, sitokin fırtınasının neden olduğu düşünülmektedir. Hastalardan alınan plazma örneklerinde, IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, temel FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF, TNF- α ve VEGF konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur(1). IL-1 α ve IL-1 β , immunitede güçlü proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-1, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin hücrelerini aktive eder ayrıca ateş, vazodilatasyon, hematopoez, anjiyogenez, akut faz tepkisi, lökosit çekimi ve ekstrasvazasyonu, lenfosit aktivasyonunun yanı sıra enfeksiyon sırasında koruyucu olan antikor sentezi çok çeşitli biyolojik aktivitelere neden olmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık, konak savunma mekanizması olarak işlev görebilmektedir ancak kontrol edilemediğinde hayatta kalmaya zararlı hiperinflamatuvar patolojik süreç ile kendini göstermektedir(6).

Sürfaktan protein D (SP-D), patojenlere karşı doğuştan gelen tepkilerde önemli bir rol oynar ve akciğer hastalıklarında üretimi değişir. Sürfaktan protein D (SP-D), tip II pnömositler tarafından sentezlenir, Collectin ailesine aittir ve ana işlevi, mikrobiyal eliminasyona izin veren patojenle ilişkili moleküler modelleri tanımadır. SP-D, viral hemaglutine moleküler afinitesi nedeniyle influenza virüslerinin nötralizasyonuna ve temizlenmesine katılır. SP-D seviyeleri, esas olarak alveolar makrofajlar, CD91 reseptörleri aracılığıyla trimerik formu etkileşime girdiğinde, Th1 yanıtlarını ortaya çıkarmak için p38 MAPK sinyal yolunun aktivasyonuna yol açtığında proinflamatuvar immün yanıtlarla ilişkilidir. SP-D üretimi, çeşitli akciğer bozukluklarından etkilenir ve akciğer inflamasyonunun bir biyobelirteci olarak rolü tanımlanmıştır. SP-D'nin pulmoner konak savunmasında, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde ve akciğer hastalıklarındaki düzensizlikteki merkezi rolüne dayanarak, kritik hastalarda akciğer dokusu hasarının bir sonucu olarak dolaşımdaki SP-D seviyelerinin değiştiği varsayılmıştır. SP-D, İnfluenza A / H1N1 enfeksiyonlu ARDS hastalarında kötü prognozu tahmin etmek için yararlı bir biyobelirteçtir(7).

Bu alışmada COVID-19 tanısı ile yatırdığımız hastaları Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı kılavuzuna göre hafif-orta ve ağır hasta grubu olmak üzere 2 grupta sınıflandırılarak, hastalığın gidişatını öngörmek için IL-1 α , IL-1 β , Surfaktan Protein D değerlerini, gruplar arasındaki farklılıklarını, yoğun bakıma gidişatı, mortaliteyi ve çalışılan markırların birbiri ile korelasyonunun araştırılmasını planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19:

2.1.1. Tanım:

COVID-19 hastalığı, SARS-CoV-2 ile solunum yollarını etkileyen infektivitesi yüksek bir hastalıktır. Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde, Aralık 2019'da, canlı hayvan satışının da olduğu Huanan Deniz Ürünleri Toptancıları Pazarı ile epidemiyolojik ilişkisi tespit edilen, sebebi bilinmeyen bir pnömoni salgını saptandıktan sonra tanımlanmaya başlandı(8). Hastaların bronkoalveolar sıvılarından saptanan nükleik asitin yeni bir tip betacoronavirüs olduğu tanımlandı. Bu yeni koronavirüs, insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak bildirildi(9). 30 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan toplantıda yeni koronavirüs salgınının uluslararası endişe duyulan bir halk sağlığı acil durumu olduğuna karar verilmiştir. 12 Şubat 2020'de, Uluslararası Virüslerin Taksonomisi Komitesi ve WHO tarafından yeni koronavirüsü ve ilişkili pnömoniyi, sırasıyla şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ve koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) şeklinde resmi olarak isim verilmiştir(10). COVID-19, ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi ilan edilmiştir(11).

2.1.2. Epidemiyoloji:

20 Ağustos 2021 tarihinde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 209.876.613 teyit edilmiş vaka ve 4.400.284 ölüm bildirilmiştir(12). Çin'den gelen ilk rapordan bu yana hastalık hızla yayıldı ve vaka sayısı katlanarak artmaktadır. 11 Ocak 2020'de, Çin anakarası dışında Tayland'da ilk vaka bildirildi ve aylar içinde hastalık Antarktika hariç tüm kıtalara yayıldı(13). Rapor edilen COVID-19 vakalarının insidansının, Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde araştırılan seroprevalans çalışmalarında yanlış pozitif veya negatiflikleri düzeltildikten sonra 10 kat veya daha üstü olduğu belirtilmiştir(14, 15). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin toplam 72314 vakadan RT-PCR ile teyit edilen 44672 COVID-19 vakasının %87'si 30-79 yaş arasında, %1'i 9 yaş ve altında, %1'i 10-19 yaş arasında, %8'i 20-29 yaş arasında, %3'ü

80 yaş veya daha yaşlı olduğu bildirilmiştir. Vakaların çoğu Hubei Eyaletinde teşhis edilmiş (%75) olup Wuhan ile ilgili maruziyetler bildirilmiştir. Hastalığın spektrumu, bu raporda hafif, ağır, kritik şeklinde sınıflandırılmıştır. Vakaların çoğu %81'i hafif (pnömoni olmayan ve hafif pnömoni), %14'ü şiddetli (dispne, solunum frekansı ≥ 30 /dk, kan oksijen saturasyonu ≤ 93 , arteriyel oksijenin solunan oksijen oranının fraksiyonuna < 300 ve/veya akciğer infiltratları > 50) ve %5'i kritik (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ işlev bozukluğu veya yetmezliği) olarak raporlanmıştır. Genel vaka ölüm oranı %2.3 olarak belirtilmiştir. 80 yaş ve üzeri vakalarda bu oran %14.8, 70-79 yaş arasında %8, kritik hastalarda %49 olduğu saptanmıştır(16). Özellikle yaşlı hastalarda, ölüm oranının daha yüksek olduğu İtalya'da yapılan bir çalışmada da bildirilmiştir(17). 3 Mart 2020 tarihinde, dünyada ölüm hızı %3.4 olarak tespit edilmiştir. Mevsimsel gripde ise, genellikle enfekte olanların %1'inden çok daha azını içerecek mortalite hızına sahip olduğu belirtilmiştir(18).

Tablo 2.1.Bazı ülkelerin vaka-fatalite oranları(19)

Türkiye %0.9	Almanya %2.3
İtalya %2.8	Çin %4.5
Brezilya %2.8	İngiltere % 2
Peru %9.2	İspanya %1.7
Amerika Birleşik Devletleri %1.6	Fransa %1.7
Rusya %2.6	Hindistan %1.3

SARS CoV-2 hem doğrudan yollarla (damlacık ve insandan insana bulaşma) hem de dolaylı temasla (kontamine nesneler ve hava yoluyla bulaşma) yayılabilir(20). Mikroorganizmanın hayatta kalmasını ve havada taşınmasını; sıcaklık, nem, eksternal fiziksel ve biyolojik streslere karşı oluşan mikrobiyal direnç ve güneşe bağlı ultraviyole (UV) radyasyonu gibi parametreler etkilemektedir(21). Yapılan bir deneysel çalışmada,

SARS CoV-2'nin stabilitesi incelenmiştir, virüsün aerosollerde saatlerce ve yüzeylerde günlerce bulaşıcı kaldığı gösterilmiştir(22). 94 enfekte hasta ve tanısı onaylanmış 77 bulaşma vakası üzerinde yapılan bir çalışmada, bulaşmanın tahmini %44'ü presemptomatik dönemde meydana geldiği, virüsle temastan sonra şikayetlerin başlama süresi 5.8 gün olduğu ve bulaşıcılığın semptom başlangıcından 2.3 gün önce ve semptom başlangıcından 0,7 gün önce pik yaptığı, yedi gün içerisinde azaldığı bildirilmiştir(23).

2914 pediatrik COVID-19'lu hastaları içeren sistematik bir derlemeye göre, hastaların %56'sı erkek, virüsün tüm yaş grubunu etkilediği (1 gün-17 yaş), %21'i astım, immunsupresyon, kalp hastalığı gibi komorbiditeye sahip olduğu görülmüştür. COVID-19 ile hastaneye kaldırılan çocukların ölüm oranı %0,18 olduğu rapor edilmiştir(24).

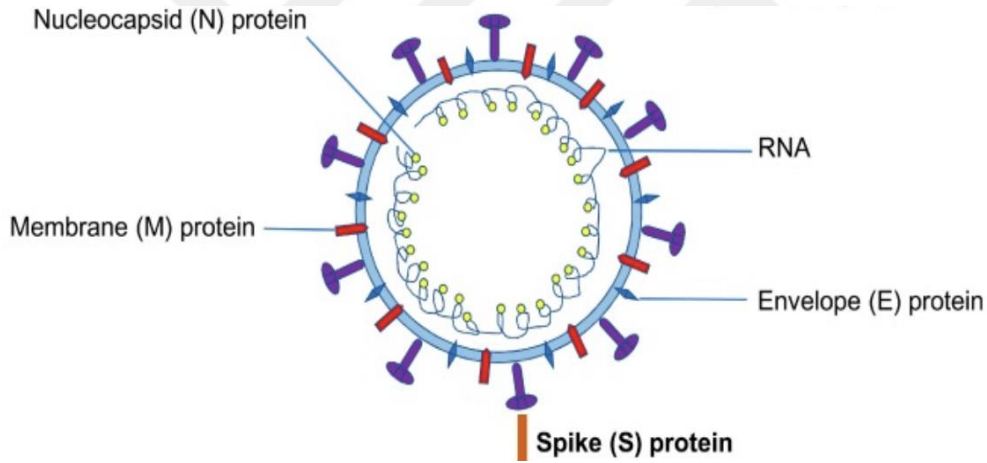
SARS CoV2 ile enfekte kişinin kuru öksürük, hapşıрма sonucu damlacık yoluyla ya da mukoza ile teması olduğunda bulaştığı düşünülmüştür. Virüsle temastan sonra bulaşma riski, temasa maruz kalınan süreye ve mesafeye bağlıdır. Temas süresinin fazla ve kapalı bir ortamda en fazla oranda bulaşma riski mevcut olduğu belirtilmiştir. Bulaşma riski en yüksek olan yakın temaslar, genellikle arkadaşlar, hane halkı üyeleri ve geniş ailedir, fakat seyahat esnasında, alışveriş, kısa süreli topluluklarla karşılaşma, iş toplantıları, toplu iş yerlerinde çalışmakla da risk oranı yüksektir, sekonder enfeksiyon oranı %4 ila %35 arasında değişmektedir(25).

2.1.3.Etken:

Koronavirüsler (CoV'ler), 125 nm çapında ve sferik yapıdadır, virüsün yüzeyinden çıkan ve uca doğru genişleyen sivri uçlara sahip olup bir taç görünümüne benzediği için virüs bu şekilde adlandırılmıştır. Zarflı, pozitif polariteli, RNA virüsleri olup Nidovirales takımında, Coronaviridae ailesi ve Orthocoronavirinae alt familyası altında sınıflandırılır(26). Bu alt familya filogenetik sınıflama ve genomik yapıları temelinde, Alfakoronavirus, Betakoronavirus, Gamakoronavirus ve Deltakoronavirus olmak üzere dört cinsten oluşmaktadır. Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler sadece memelileri enfekte edebilir. Gamakoronavirüsler ve deltakoronavirüsler kuşları enfekte eder, ancak bazıları memelileri de enfekte edebilir. Alfakoronavirüsler ve

betakoronavirüsler genellikle insanlarda solunum yolu hastalığına ve hayvanlarda gastroenterite neden olmaktadır. İki yüksek derecede patojenik virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV, insanlarda ağır solunum sendromuna neden olur ve diğer dört insan koronavirüsü (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HKU1), bağışıklığı yeterli kişilerde yalnızca hafif üst solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır(27).

Koronavirüs, nükleokapsid (N) fosfoproteinleri ile viral genomik RNA arasındaki ilişkiyle oluşturulan sarmal bir nükleokapsid yapıdan oluşmaktadır; bu yapı, üç veya dört tür yapısal proteinin yerleştirildiği bir lipid çift tabakası ile çevrilidir, bu yapısal proteinler başak(S), zar(M) ve zarf (E) proteinleri ve bazı koronavirüslerde bulunan hemagglutinin-esteraz (HE) proteinidir(28).



Şekil 2.1.Koronavirus Yapısı(29)

6 farklı CoV suşunun insanları enfekte ettiği bilinmektedir. Bunlar; HCoV-229E (229E), HCoV-OC43 (OC43), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), HCoV-NL63 (NL63), HCoV-HKU1 (HKU1) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS -CoV) içermektedir(30). Son olarak SARS-CoV-2 keşfedilmiştir.

Tablo 2.2. İnsan koronavirüsleri sınıflandırılması(31)

Koronavirus	Keşfedildiği Yıl	Gen	Selüler Reseptör	Doğal Konak	Ara Konak	Solunum Semptomu
HCoV-229E	1966	α	Aminopeptidaz N (CD13)	Yarasalar	Develer	Hafif
HCoV-OC43	1967	β -A	9-O-Asetillenmiş sialik asit (SA)	Kemirgenler	Sığırlar	Hafif
SARS-CoV	2003	β -B	ACE2	Yarasalar	Misk Kedileri	Akut,ağır
HCoV-NL63	2004	α	ACE2	Yarasalar	Bilinmiyor	Hafif
HCoV-HKU1	2005	β -A	9-O-Asetillenmiş sialik asit (SA)	Kemirgenler	Bilinmiyor	Hafif
MERS - CoV	2012	β -C	DPP-4	Yarasalar	Develer	Akut,ağır
SARS-CoV-2	2019	β -B	ACE2	Yarasalar	Pangolin?	Akut,ağır

Patojenitesi fazla olan koronavirüslerin neden olduğu daha önce iki salgın olmuştur. SARS-CoV, 2003 yılında Çin'in Guangdong Eyaletinde ortaya çıkmıştır ve 37 farklı ülkeye yayılarak, 775'i (%9) ölümcül olan 8.273 doğrulanmış enfeksiyon vakasına neden olmuştur, SARS-CoV tespit edildikten sonra, Çin'in canlı hayvan pazarlarıyla güçlü epidemiyolojik bağlantılar olduğu için virüsün bir hayvan konakçısından çıktığı varsayılmıştır. Virusun ara konak olarak misk kedileri, rakun köpeğini kullandığını, doğal konak olarak yarasaların olabileceği düşünülmüştür(32). 2013'te yapılan bir çalışmada atnalı yarasalarında SARS-CoV benzeri virüsler saptandığı belirtilmiştir(33). Ülkemizde SARS-CoV vakası saptanmamıştır.

MERS-CoV, Eylül 2012 yılında Suudi Arabistan Krallığı'nda ilk olarak tespit edilmiştir. Eylül 2012 ile 31 Temmuz 2021 arasında küresel olarak 27 ülkeye yayılmıştır, toplam 2578 laboratuvar onaylı MERS-CoV vakası ve 888(%35) ilişkili ölüm DSÖ'ye rapor edilmiştir(34). MERS-CoV için birincil rezervuarın yarasalar olabileceği, sörveyans çalışmalarında birkaç Orta Doğu ülkesindeki tek hörgüçlü develerde yüksek oranlarda seropozitiflik bulunmuştur ve bu bulgular develerin bir rezervuar olarak rol oynadığını göstermiştir(35, 36). MERS-CoV enfeksiyonunun klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan hızla ilerleyen, akut solunum sıkıntısı

sendromu, septik şok ve çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar uzanmaktadır(37). DSÖ'ye Ekim 2014 yılında Türkiye'de 1 MERS vakası bildirilmiştir.

COVID-19 pandemisinden sorumlu olan SARS-CoV-2 genomunun (29.903 nükleotit) filogenetik analizi, virüsün daha önce Çin'deki yarasalarda bulunan bir grup SARS benzeri koronavirüsle (cins Betacoronavirus, alt cins Sarbecovirus) yakından ilişkili olduğunu (%89,1 nükleotit benzerliği) ortaya çıkarmıştır. Bu salgın, hayvanlardan kaynaklanan viral yayılmanın insanlarda ciddi hastalıklara neden olma kabiliyetini vurgulamaktadır(38). Bu salgından sorumlu olan SARS-CoV-2, SARS-CoV ve bir yarası koronavirüsü RaTG132 ile yüksek derece genetik benzerliğe sahiptir. Yarasalar, çeşitli koronavirüsler için rezervuar konakçı olabilese de, SARS-CoV-2'nin ek konak türlerine sahip olup olmadığı bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, SARS-CoV2'ye maruz kalan enfekte pangolinlerin, klinik belirtiler ve histolojik değişiklikler gösterdiği ve pangolin-CoV'ye karşı dolaşımdaki antikorların SARS-CoV-2'nin S proteini ile reaksiyona girdiği tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 ile yakından ilişkili pangolinlerden bir koronavirüsün izolasyonu, bu hayvanların SARS-CoV-2'nin ara konakçısı olarak hareket etme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir(39).

2.1.4.SARS-CoV-2 Yapısı:

Coronavirüsler (CoV'ler), pozitif tek sarmallı RNA genomuna sahiptir ve patojenik olan bir zarflı virüs grubudur, CoV'lerde 26 ila 32 kb arasında değişen en büyük RNA viral genom mevcuttur(40). Genom, nükleokapsid proteini (N) tarafından oluşturulan sarmal bir kapsid içinde paketlenir ve ayrıca bir zarfla çevrelenir. Viral zarf ile ilişkili en az üç yapısal protein vardır: Zar proteini (M) ve zarf proteini (E) virüs oluşumunda rol oynar, spike proteini (S) virüsün konakçı hücrelere girişine aracılık etmektedir. Bazı koronavirüsler ayrıca zarfla ilişkili bir hemaglutinin-esteraz proteinini (HE) de kodlamaktadır. Bu yapısal proteinler arasında sivri uç, virüs yüzeyinden büyük çıkıntılar oluşturarak, koronavirüslere taçları varmış gibi bir görünüm vermektedir (bu nedenle adları; korona Latince taç anlamına gelmektedir). Virüs girişine aracılık etmenin yanı sıra, spike yapıları viral konak aralığının ve doku tropizminin kritik bir belirleyicisi ve konakçı immün yanıtlarının ana indükleyicisidir(41). SARS-CoV-2 genomu, en az altı açık okuma çerçevesi (ORF) ve diğer CoV'ler gibi birçok başka yardımcı gen içerir. Genomun 5' terminal üçte ikisi, sırasıyla 11 ve 16 proteine bölünen

iki poliproteini, pp1a ve pp1ab'yi kodlayan ORF1 ve ORF2 olmak üzere iki açık okuma çerçevesi (ORF) içerir. Bu 16 matür protein, genom bakımı ve virüs replikasyonundaki birkaç önemli işlevden sorumludur. Yapısal proteinler, yani spike(S), bir zarf proteini (E), zar proteini (M) ve nükleokapsid (N), genomun üçte bir 3' terminalinde bulunur. Bu genlere ek olarak, virüs replikasyonuna yardımcı olan birkaç yardımcı protein vardır(42).

Spike (S) proteini (yaklaşık 150 kDa), SARS-CoV-2'nin yüzeyinde sunulan ana antijendir. S proteini, konakçı hücrel reseptör anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ye bağlanmak için viral yüzeyden çıkıntı yapan bir transmembran homotrimer oluşturur. S proteini, iki fonksiyonel alt birimden oluşmaktadır. Bunlar, hücre yüzeyi reseptörü ve ACE2'ye bağlanmadan sorumlu alt birim S1 ve hücre zarına viral füzyondan sorumlu alt birim S2 proteinidir(43).

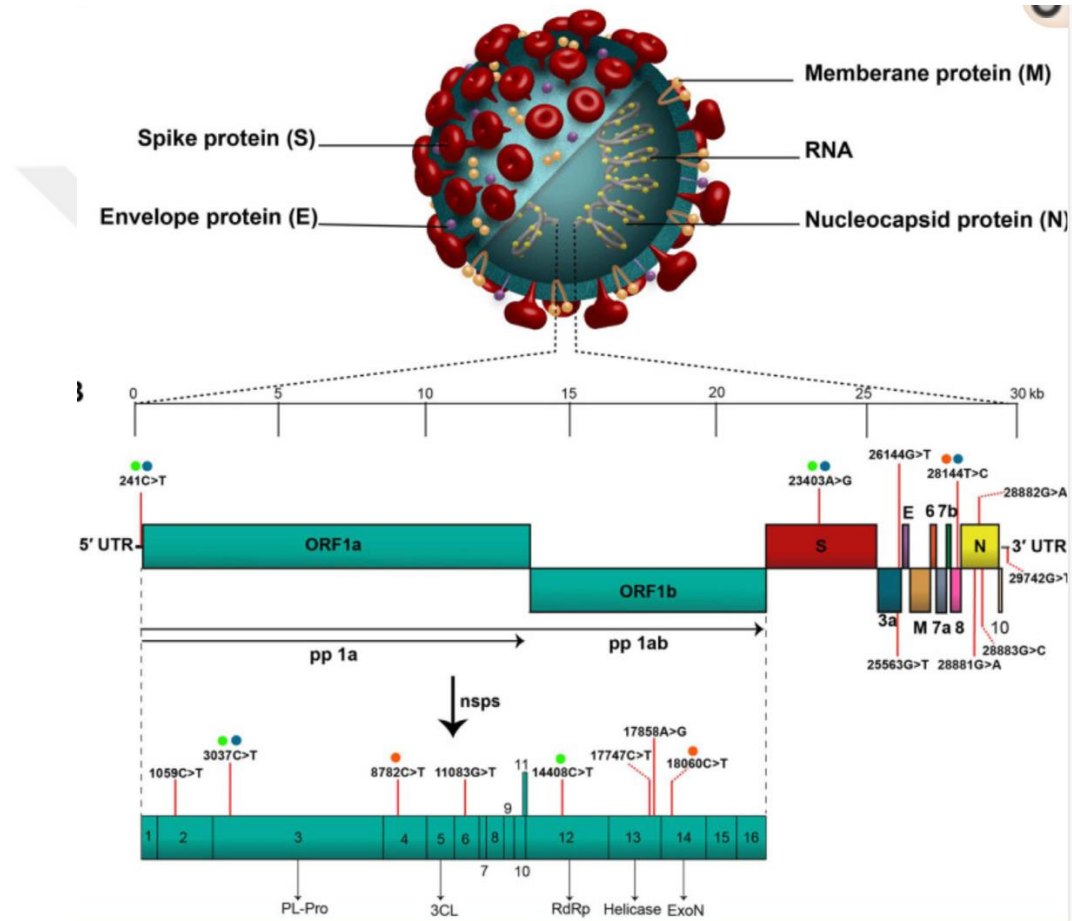
Membran (M) proteininin, viral S proteinine ve konakçı yüzey reseptörlerine bağlanma yoluyla viral enfektivite ile ilişkili olduğu ve böylece membran füzyonunda rol almaktadır. Konağın virüs kaynaklı indüklenen immün yanıtta, antijenik özelliği ile dahil olduğu düşünülmektedir. Koronavirüslerin virionunda en fazla bulunan protein olan M proteini, replikasyonun düzenlenmesinde ve genomik RNA'nın viral partiküllere paketlenmesinde rol oynayan viral düzenek ve morfogenezdeki anahtar bileşenlerden biri olarak görev almaktadır(44).

Zarf (E) proteini, ana yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Replikasyon döngüsü sırasında, enfekte hücre içinde bol miktarda eksprese edilmektedir, ancak virion zarfına sadece küçük bir kısım dahil edilmektedir. Proteinin çoğu, CoV birleştirme ve tomurcuklanmasına katıldığı endoplazmik retikulum (ER), Golgi gibi hücre içi transferin olduğu yerde lokalizedir. Golgi kompleksinin lümenine girdikten sonra, enfeksiyöz virionlar, konakçı salgı yolundan geçerek enfekte hücreden salınır. Buna göre, E proteini esas olarak ER ve Golgi kompleksinde lokalizedir ve burada enfeksiyöz viryonların toplanmasına, tomurcuklanmasına ve hücre içi transferine katılmaktadır(45).

Nükleokapsid (N) proteini, enfekte hücrelerde bol miktarda üretilir. N proteini, ribonükleokapsidi oluşturmak için viral RNA'ya bağlanma dahil olmak üzere birçok fonksiyona sahiptir ve ayrıca virüs replikasyonu, transkripsiyon ve translasyonda rolleri

olduğu öne sürülmüştür. Konakçı hücrelerde, N proteinlerinin hücre döngüsünün düzensizliğine neden olduğu, interferon üretimini engellediği, COX2 üretimini, AP1 aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir, serumdan yoksun hücrelerde apoptozu indüklemektedir(46).

Çin’de yapılan bir genetik sekanslama çalışmasında, SARS-CoV-2’nin yarası kaynaklı 2 SARS benzeri koronavirüslerle %88, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 benzerlik olduğu bildirilmiştir(47).



Şekil 2.2.SARS-CoV-2 yapısının ve genom organizasyonunun şematik görseli(48).

SARS-CoV-2 Varyantları

SARS-CoV-2’de zamanla mutasyon gelişmiştir. Varyant, bir veya daha fazla mutasyon içerebilen bir viral genomdur. SARS-CoV-2 varyantlarının sınıflandırılması, ilgilenilen varyant, endişelenilen varyantı ve izlenen varyant şeklindedir, isimlendirme yapılırken Yunan alfabesi kullanılması önerilmiştir (49). Pandeminin erken

dönemlerinde virüsün spike proteininde D614G'de bir nokta mutasyonu ortaya çıkmıştır ve hızla dünya çapında baskın form haline gelmiştir. vD614G mutasyonunun daha yüksek viral yüklerle ilişkili olduğunu, virüs spike proteinlerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmasını ve enfektiviteyi arttırdığı gösterilmiştir(50). D614G varyantının, ek bulaşıcı ve klinik etkileri dünya çapında tanımlanmaya devam etmektedir.

İlgilenilen varyant, bulaşıcılık, hastalık şiddeti, immün kaçış, tanısal veya terapötik kaçış gibi virüs özelliklerini etkilediği bilinen veya tahmin edilen genetik değişikliklere sahip bir SARS-CoV-2 varyantı olarak tanımlanır; ve artan göreceli prevalansın yanı sıra zaman içinde artan vaka sayısı veya küresel halk sağlığı için ortaya çıkan bir riske işaret eden diğer belirgin epidemiyolojik etkilerle birden fazla ülkede önemli topluluk bulaşmasına veya birden fazla enfekte kişi kümesine neden olduğu tespit edilmiştir(49).

Endişelenilen varyant, ilgilenilen varyant tanımını karşılayan bir SARS-CoV-2 varyantı olarak tanımlanır ve küresel halk sağlığı açısından önem derecesinde aşağıdaki değişikliklerden bir veya daha fazlasıyla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır:

- 1) bulaşıcılıkta artış veya COVID-19 epidemiyolojisinde zararlı değişiklik
- 2) virülans artışı veya klinik hastalık sunumunda değişiklik veya
- 3) halk sağlığı ve sosyal önlemlerin veya mevcut teşhislerin, aşıların ve terapötiklerin etkinliğinin azalması.

WHO tarafından dört endişelenilen varyant (alfa, beta, gama ve delta) belirlenmiştir(49).

Alfa Varyantı (B.1.1.7 Soyusu): 20I/501Y.V1 olarak da bilinen bu varyant, ilk olarak Birleşik Krallık'ta 2020'nin sonlarında tanımlanmıştır ve geçici olarak bölgesel enfeksiyonlarda bir artışla ilişkilendirilmiştir(51). Bu varyant, birkaç spike proteinde olmak üzere, dolaşan diğer suşlarla karşılaştırıldığında tespit edilen 17 mutasyon içermektedir(52). Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere birçok ülkede Delta varyantının (B.1.617.2) ortaya çıkmasına kadar baskın varyant haline

gelmiştir ve ardından küresel olarak yaygınlığı azalmıştır.

Bu mutasyonlardan, reseptör bağlayıcı domain (RBD) içindeki N501Y, konakçı hücrelerin ACE2 reseptörüne virüs bağlanma afinitesini arttırmaktadır(52). Bu varyanttaki spike proteinindeki 69-70 aminoasitlerindeki delesyonu, immün kaçışla bağlantılı olup test kitlerinde başarısızlığa neden olabilmektedir(53). Alfa varyantının, daha önceki varyantlara göre %43 -%90 daha yüksek üreme sayısına sahip olduğu gösterilmiştir(52). Bununla birlikte, onaylanmış alfa varyantı enfeksiyonu ile enfekte olan kişilerde hastaneye yatış veya ölüm riskinde, İngiltere Halk Sağlığı Kurumu tarafından yapılan bir çalışmada, önceden var olan varyantlar diğer varyantlarla enfekte olanlara kıyasla önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir(51). Ayrıca, İngiltere Halk Sağlığı tarafından yapılan başka bir çalışmada, alfa varyantı ile enfekte olan bireyler için alfa olmayan varyantlara kıyasla ölüm riskinin artması olasılığını öne sürülmüştür(54). Alfa varyantında bulunan mutasyonlardan bazıları, birkaç monoklonal antikor bazlı tedavinin nötralize edici aktivitesini azaltmaktadır(55). Yapılan çalışmalarda, iyileşme dönemindeki ve COVID-19 aşısı yapılan hastalardan alınan serumların, Alfa varyantına karşı nötralize edici aktiviteyi sürdürdüğünü ve bazı aşılarda varyanta karşı etkinliğini koruduğunu göstermektedir(56).

Beta Varyantı (B.1.351 Soy): 18 Aralık 2020'de Güney Afrikalı araştırmacılar tarafından, DSÖ'ye göre beta varyantı olarak tanımlanan SARS-CoV-2 soyundan B.1.351'i (501Y.V2 olarak da bilinmektedir) bildirilmiştir. Bu varyant, Doğu Cape eyaletinin kıyısında bulunan ve ciddi şekilde etkilenen bir metropol bölgesinde (Nelson Mandela Körfezi) ortaya çıkan salgının ilk dalgasından sonra Güney Afrika'da tanımlanmıştır(57). Beta varyantı, S proteininde dokuz mutasyon içerir ve bunlardan üç mutasyon (K417N, E484K ve N501Y) RBD'de bulunmaktadır. N501Y mutasyonunun, Birleşik Krallık'taki alfa varyantında da tanımlanmıştır ve mutasyonun daha önce insan ACE2'ye bağlanma afinitesini arttırdığı gösterilmiştir(52), E484K ve K417N mutasyonları da ayrıca insan ACE2'sine bağlanma afinitesini arttırmaktadır ve bu üç mutasyonun kombinasyonunu afiniteyi daha da arttırmaktadır(58).Yapılan bir modelleme çalışmasında beta varyantın, %50 daha fazla bulaşıcı olduğu tahmin edilmiştir(59). Beta varyantındaki mutasyonların, konvalesan plazmadaki terapötik monoklonal antikorlardan ve nötralize edici antikorlardan kısmi veya tam kaçışa neden

olduğunu gösterilmiştir(60). mRNA aşılı(BNT162b2 ve mRNA-1273) ve adenovirüs-vektör aşısı (Ad26.COV.S) ile aşılanmış bireylerin serumlarının beta varyantı için nötralize edici antikor titrelerinin D614G suşuna göre azaldığı gösterilmiştir(61).

Gama Varyantı (P.1 Soyu): Gama varyantı, 2 Ocak 2021'de Brezilya'nın Amazonas eyaletinden Japonya'ya dönen dört gezginde tespit edilmiştir(62). Gama varyantı,S proteininde 10 mutasyon içermektedir, bunlardan üçü(L18F, K417N, E484K) RBD'de yer almaktadır ve artan bulaşıcılık potansiyeli ve bağışıklık üzerindeki etki hakkında temaslı izleme ve salgın araştırma verilerine ihtiyaç vardır(63).

Delta Varyantı (B.1.617.2 Soyu): 24 Mart 2021'de Hindistan Sağlık ve Aile Refahı Bakanlığı ilk olarak spike proteininde E484Q ve L452R mutasyonları olan bir SARS-CoV-2 varyantı bildirilmiştir. Alınan örneklerin analizi, Aralık 2020'ye kıyasla, E484Q ve L452R mutasyonlarına sahip örneklerin oranı arttığı saptanmıştır ve mutasyonlar daha önceki endişelenilen varyantlardan hiçbirisiyle eşleşmemiştir(64). Birkaç ay içinde, varyant diğer ülkelerde tespit edilmiştir ve soy B.1.617 olarak adlandırılmıştır. B.1.617 soyu, B.1.617.1, B.1.617.2 ve B.1.617.3'ün üç alt hattını içermektedir. 11 Mayıs 2021'de, DSÖ'ye göre delta varyantı olarak da bilinen B.1.617.2 alt dizisi, bulaşıcılığının en azından alfa varyantıninkine eşdeğer olduğu değerlendirildiğinden endişelenilen varyant olarak belirlenmiştir(65). Kısa bir süre içinde delta varyantı tüm dünyaya hızla yayılmıştır ve şimdi dünya çapında en baskın suş haline gelmiştir. B.1.617'nin alt soyları boyunca S proteini içindeki yaygın mutasyonlar arasında L452R, P681R ve D614G bulunmaktadır. Ek olarak, B.1.617.1 ve B.1.617.3, E484Q ve G142D mutasyonlarını taşımaktadır ve delta varyantının bazı sekansları G142D'ye sahip olabilir. Özellikle, L452R mutasyonu spike proteini ile konak hücrenin ACE2 reseptörü arasındaki etkileşimi stabilize edebilir ve böylece enfektiviteyi artırabilmektedir(66, 67). L452 rezidüsü, ACE2 reseptörüne doğrudan temas etmese de, N501 kalıntısının aksine L452, spike RBD'nin hidrofobik bölgesinde yer almaktadır ve L452R mutasyonu, spike protein ile ACE2 reseptörü arasındaki etkileşimi destekleyen yapısal değişikliklere neden olabilmektedir. Ek olarak, alfa varyantında da bulunan P681R mutasyonu, furin bölünme bölgesinin yakınında yer almaktadır ve potansiyel olarak artırılmış geçirgenlik ile furin tarafından spike proteininde bölünmeyi optimize ettiği gösterilmiştir. Mekanik olarak, Delta P681R

mutasyonu, tam uzunluktaki spike proteinin S1 ve S2'ye bölünmesini arttırmakta olup ve hücre yüzeyi girişi yoluyla artan enfeksiyona yol açmaktadır(68).

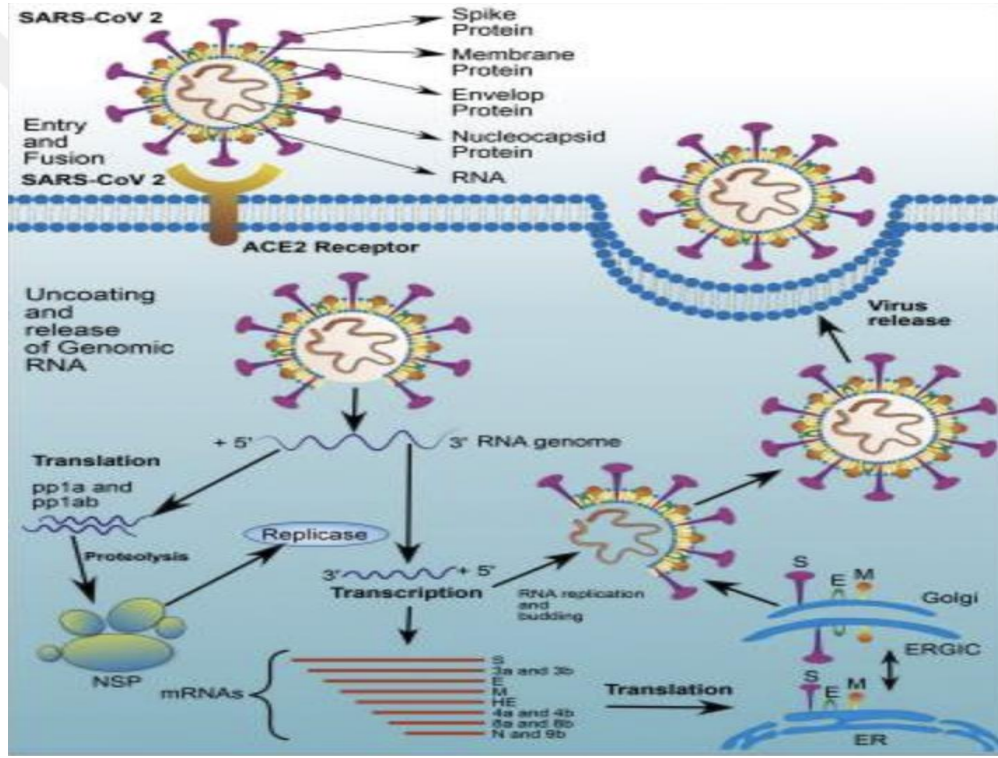
Delta varyantının bulaşıcılığı fazladır, Birleşik Krallık'tan gelen raporlarda, Alfa'nın neden olduğu enfeksiyon oranı azaldıkça Delta'nın neden olduğu SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının oranı yükselmiştir ve Delta enfeksiyonuyla ilişkili sekonder ev enfeksiyon oranı Alfa için yüzde 9 iken Delta için yüzde 13,6 saptanmıştır(69). Yakın zamanda yapılan bir kohort çalışmasında, Delta varyantına maruz kalan ev içi temaslılarda sekonder atak oranı, aşılanmamış temaslılarda %38 ve tam olarak aşılanmış temaslılarda %25 olarak bulunmuştur(70). Üst solunum yolu viral RNA seviyeleri tanı anında daha yüksektir ve doğal suş olan virüse kıyasla Delta varyantı ile daha uzun süre daha yüksek kalmaktadır(71). Alfa varyantı ile karşılaştırıldığında Delta varyantı ile enfekte olan COVID-19 hastalarının hastaneye kabul veya acil başvurularında daha yüksek risk bulunmuştur(72). Delta varyantına karşı, monoklonal antikorların, konvalasen plazmadaki veya COVID-19 aşısı almış bireylerin serumlarındaki antikorların duyarlılığının azaldığı bulunmuştur(73).

Omicron (B.1.1.529 Soyu): Bu varyant ilk olarak Kasım 2021'de Güney Afrika'dan rapor edilmiştir. Güney Afrika'da bölgesel enfeksiyonlarda bir artışla ilişkilendirildi ve diğer birçok ülkede hemen tanımlanmıştır. Varyant, diğer ilgili varyantlarda bulunan ve artan bulaşabilirlik ve nötralize edici antikorlara (terapötik monoklonal antikorlar dahil) karşı azaltılmış duyarlılık ile ilişkilendirilen mutasyonlar dahil olmak üzere spike proteininde 30'dan fazla mutasyon içermektedir. Bununla birlikte, varyantın daha bulaşıcı olup olmadığını, enfeksiyon veya aşının neden olduğu immuniteden kaçıp kaçmadığını, hafif veya çok ciddi hastalıkla sonuçlanıp sonuçlanmadığını gösteren veriler henüz mevcut olmadığından, bu mutasyon kombinasyonunun klinik sonuçları bilinmemektedir(74).

2.1.5.Hücreye giriş mekanizması

SARS-CoV-2'nin S proteinleri, konakçı hücrenin yüzey reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanır(75). ACE2, anjiyotensin II'yi hidrolize eden ve çoğu organda, özellikle akciğerde tip 2 pnömositlerde ve ince bağırsak epiteline yüksek düzeyde eksprese edilen bir hücre yüzeyi peptidazıdır(76). S proteini,

hedef hücreye bağlandığı ve konakçı hücre zarı ile füzyonu başlattığı için viral giriş için gereklidir. S proteinini homotrimeriktir, her bir alt birim S1 ve S2 olmak üzere iki alandan oluşur. S1, reseptör bağlama alanını içerir ve konak reseptörü ile birleşir, S2 ise virüsün konak sitoplazmasına girmesini sağlamak için membran füzyonuna aracılık eder(41). ACE2 reseptör bağlanmasından sonra, homotrimerik S proteinleri daha sonra S1/S2 ve S2' bölgelerinde konakçı hücre yüzeyi proteazı TMPRSS2 (hücre yüzeyi ile ilişkili transmembran proteaz serin 2) tarafından bölünür, aktive edilir ve membran füzyonuna yol açar(77). Ayrıca S2' bölgesindeki bölünmede, endozomal katepsinler, furin gibi diğer hücresel proteazlar görev alır(78, 79). ACE 2 reseptörüne SARS-CoV-2'nin S proteinleri, SARS-CoV'dan 10-20 kat daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır(80).



Şekil 2.3:SARS-CoV-2'nin konak hücrede replikasyonu(81).

SARS-CoV-2, insan ACE 2 gibi spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak konakçı hücreye girer. Spike glikoproteinlerin S1 ve S2 alt birimi, konakçı ile viral hücre zarı arasındaki giriş ve füzyon sürecini kolaylaştırır. Füzyon sürecinden sonra, viral genomik mRNA, konak hücre sitoplazmasına girer. Genomik RNA'nın üçte ikisi iki ORF içerir, başlıca ORF1a ve ORF1b olmak üzere iki polipeptide, yani pp1a ve pp1ab'a çevrilir, ayrıca proteoliz işlemi yoluyla 16 yapısal olmayan proteinin (NSP)

sentezine yol açar. Tüm bu NSP proteinleri, replikasyon ve transkripsiyon işleminde yer alır. Kalan viral genomun üçte biri antisens RNA'ya (3' ila 5') kopyalanır, ayrıca replike olur ve viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın replikaz aktivitesinin yardımıyla tam uzunlukta bir pozitif genomik RNA zincirine dönüşür. Diğer taraftan, antisens RNA aynı zamanda transkripsiyon yoluyla birkaç farklı küçük boyutta iç içe (subgenomik) mRNA sentezleyebilir ve ayrıca zarf proteini, zar proteini, nükleokapsid ve spike proteinler gibi yapısal proteinlere çevrilebilir. Bu yapısal proteinler, endoplazmik retikulum veya endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesinde (ERGIC'de) nükleokapsid ve viral zarf içine yerleştirilir, ardından virüsün ekzositoz veya sitoplazma zarı ile kaynaşması yoluyla salınır(81).

2.1.6.SARS-CoV2'nin Bulaşması

SARS-CoV-2 hem doğrudan yollarla (damlacık ve insandan insana bulaşma) hem de dolaylı temasla (kontamine nesneler ve hava yoluyla bulaşma) yayılabilir. Yayınlanan bir raporda, SARS-CoV-2 aerosollerinin havada yaklaşık 3 saat, ortalama 1 saat yarılanma ömrü ile canlı kaldığını ve insan konakçıya bulaşarak enfekte ettiği tespit edilmiştir(82). Bu nedenle hava yoluyla izolasyon, oda havalandırması ve dezenfektan uygulaması virüsün aerosol yayılımını kısıtlayabilir(83).

SARS-CoV-2 ile kontamine olmuş bir yüzeye dokunulursa ve ardından eller gözler, burun veya ağız gibi mukoza zarlarıyla doğrudan temas edilirse COVID-19 ortaya çıkabilir(84). Bu nedenle, ellerin sabun ve su veya el dezenfektanları ile yeterince yıkanması önerilir.

SARS-CoV-2 RNA, kan ve dışkı örneklerinde tespit edilmiştir. Canlı virüs bazı durumlarda dışkıdan kültürlerde üretilmiş, ancak DSÖ- Çin ortak raporuna göre fekal-oral bulaşma enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görünmemektedir(84).

Vertikal geçişin boyutu (in utero, intrapartum, erken postnatal dönem) belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bir çalışmada, vertikal bulaşma olabileceği kapsamlı virolojik ve patolojik araştırmalarla düşünülmüştür(85).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından bildirilen inkubasyon süresi, hastadan hastaya farklılık göstermekle birlikte 1 ila 14 gün arasında

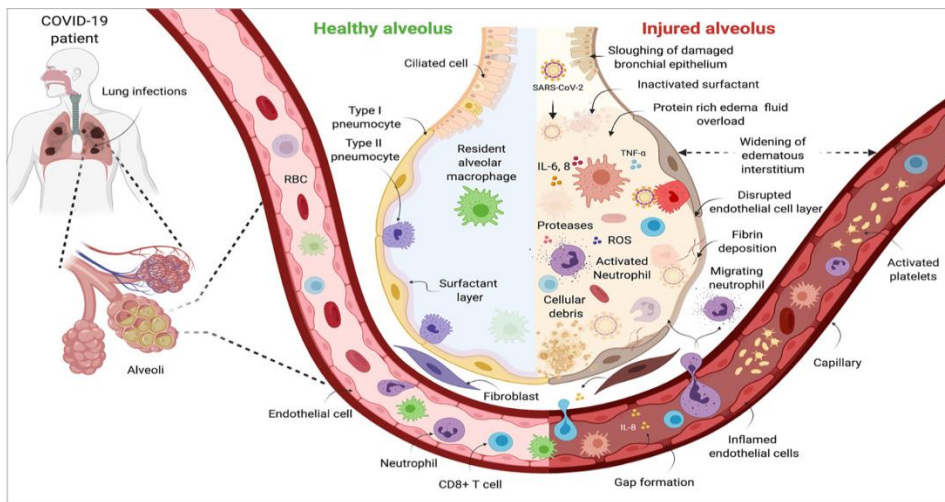
değişmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmanın sonucunda, ortalama inkübasyon süresinin 5.08 gün olduğu bildirilmiştir(86). Hastalardan alınan örneklerde, nazofarenksteki viral ribonükleik asit (RNA) seviyelerinin semptom başlangıcından hemen sonra en yüksek olduğu gösterilmiştir, asemptomatik kişilerde de yüksek saptandığı ve bulaştırmıcılığın artmasına neden olduğu bildirilmiştir(87).

2.1.7.SARS-CoV2'nin Patofizyolojisi

Enfeksiyonun oluşmasında ilk şart, enfekte bir konakçıdan solunum damlacıklarında bulunan viral partiküllerin solunmasıdır. Bir kez solunduğunda, virion sağlıklı bir konağın burun boşluğuna girer ve burunda ACE2 eksprese eden goblet ve siliyer hücrelere bağlanmaktadır(88). Sınırlı bir doğuştan gelen bağışıklık tepkisi meydana gelebilir, virüs çoğalır, iletkin hava yolları yoluyla solunum yolunda aşağı doğru hareket edebilmektedir. SARS-CoV-2'de bulunan yapısal olmayan protein 1'in C-terminalinin 40S ribozomal alt birimine bağlandığı ve mRNA giriş tüneline bloke ettiği bildirilmiştir ve bu blokaja bağlı retinoik asit ile indüklenebilir gene bağlı doğuştan gelen bağışıklık yanıtını engellemektedir(89). Doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunun baskılanması ve T hücrelerinin yok edilmesi, birçok enfekte hastada semptomların hafif veya yokluğunu açıklamaya yardımcı olabilmektedir. Erken dönemde solunum yolundaki artan viral replikasyon etkinliği, virüsün toplum içinde kişiden kişiye hızla bulaşmasına yol açmaktadır(90).

Virionlar ayrıca alt solunum yollarına doğru göç etmektedir ve tip 2 pnömositlere bağlandıkları alveollere ulaşır ve replikasyona başlamaktadır. Tip 2 pnömositler viral salımdan sonra apoptoza uğradıkça, makrofajları ve nötrofilleri ortama yönlendiren CXLC proteinleri gibi inflamatuvar araçları salgılamaktadırlar(91). Uyarılmış makrofajlar ayrıca IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler salgılamaktadırlar. Salınan sitokinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), IL-8 ve IL-6'nın salınımının artmasına, endotel hücrelerinde azalmış E-cadherin ekspresyonunu uyaran bir sitokin fırtınasını tetiklemektedir ve endotel hücrelerinde azalmış E-cadherin ekspresyonu vazodilatasyona neden olmaktadır ve kılcal geçirgenliği arttırmaktadır (Şekil-4)(92). Bu durum, plazmanın interstisyel boşluklara ve alveollere sızmasına neden olarak interstisyel ve alveolar ödemi arttırmaktadır. Artan alveoler ödem, alveollerdeki sürfaktan seviyesini azaltmaktadır.

Bu alveollerde yüzey geriliminde bir artışa neden olarak alveolar kollapsa yol açmaktadır. Ödem ve alveolar kollaps, birçok hastada gözlemlenen, her iki akciğerin subplevral bölgelerinde multipl periferik buzlu cam opasiteleri olarak ortaya çıkabilmektedir(93). Bunlar, hipoksemiye neden olan gaz değişim kapasitesini azaltmaktadır ve klinik olarak dispne olarak ortaya çıkan ve ARDS ile sonuçlanan artan solunum işine neden olmaktadır(94). Ayrıca, apoptoze olan pnömositler alveollere dökülerek onları sıvı, protein birikintileri, hücre kalıntıları, makrofajlar ve nötrofillerle doldurur. Bu durum, gaz değişimin etkililiğinin azalmasına yol açmakta ve hipoksemiye neden olan pulmoner konsolidasyona neden olmaktadır(95, 96). Akciğerlerin artan inflamasyonu ayrıca Sistemik İnflamatuvar Response Sendromuna (SIRS) yol açabilmektedir. İnflamasyonun akciğerlerden dolaşım sistemine yayılması, sistemik dolaşımda kılcal geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır. Bu, sistemik arterlerin artan vazodilatasyonu ile kan hacminde bir azalmaya yol açarak periferik direncin azalmasına yol açmaktadır. Periferik dirençle birlikte azalan kan hacmi, diğer organlara perfüzyonu azaltan hipotansiyona (düşük kan basıncı) neden olur ve bu da Multisistemik Organ Yetmezliğine (MOY) yol açmaktadır(97). ARDS, SIRS ve MOY'un bir sonucu olarak, şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, MIP-1 α , CRP ve D-dimere ek olarak IL-6, IL-1 β ve TNF- α değerleri önemli ölçüde yükselmiştir(98). Akciğerlere ek olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun beyin, kalp, karaciğer, böbrek, bağırsak ve gözleri içerecek şekilde hastalarda çoklu organ hasarını indükleyebileceğini öne süren raporlar bildirilmiştir(99).



Şekil 2.4:Şiddetli SARS-CoV2 Enfeksiyonlarında ARDS gelişimi(100).

2.1.8.Klinik

COVID 19 hastalığı, asemptomatik bir enfeksiyondan ARDS, akut kalp hasarı, multipl organ yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik tabloya sahiptir. COVID-19 için inkubasyon periyodu, virüsle temas ettikten sonraki 14 gündür, vakaların çoğunda dört veya beş gün içerisinde ilk semptom ortaya çıkmaktadır(101).

Kesin tanısı olan ve semptomatik 1099 COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, ortalama inkubasyon zamanı dört(iki-yedi) gün olarak bulunmuştur(102). Çin'de tanımlanabilir maruziyete sahip 181 doğrulanmış vakadan elde edilen veriler kullanılarak yapılan bir modelleme çalışmasında, semptomların enfekte olmuş kişilerin yüzde 2,5'inde 2,2 gün içinde ve enfekte olmuş kişilerin yüzde 97,5'inde 11.5 gün içinde gelişeceğini tahmin edilmiştir ve bu çalışmada medyan kuluçka süresi 5.1 gün olarak bildirilmiştir(103).

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardandır. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer semptomlar da olabileceği belirtilmiştir. Omicron varyantında hafif üst solunum yolu semptomları (örneğin,burun tıkanıklığı, hapşıırma) daha sık izlenmektedir(104). Temel olarak ateş, öksürük, dispne ve toraks görüntülemesinde bilateral infiltrasyonlarla seyreden pnömoni, COVID 19 enfeksiyonunun en sık görülen ciddi belirtisidir(102). Bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları) COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın görülmektedir(105), fakat COVID-19'a özgü semptom veya belirti olmadığı için güvenilir bir şekilde diğer viral enfeksiyonlardan ayrımı yapılamamaktadır(106). Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından hazırlanan 370.000'i aşan COVID-19 vaka raporunda, semptomlarla ilişkili yüzde değerleri aşağıdaki şekilde bildirilmiştir(107).

- Öksürük (%50)
- Ateş (%43)
- Miyalji (%36)

- Baş ağrısı (%34)
- Boğaz ağrısı (%20)
- Diyare (%19)
- Bulantı,kusma (%12)
- Koku veya tat kaybı,karın ağrısı,burun akıntısı (%10'dan az oranda)

COVID-19 pnömonisi ile takipli hastalardan yapılan bir çalışmada, hastalarda semptomlar ortaya çıktıktan sonra nefes darlığı gelişmesi ortalama beş gün ve semptom oluşuktan sonra hastaneye yatışı kabul edilmesine kadar geçen süre ortalama yedi gün olarak bulunmuştur(108).

SARS-CoV-2 enfeksiyonun seyri, vakaların yaklaşık %80-90'ında hafif veya asemptomatiktir. Dispne, hipoksemi ve akciğer parankiminin geniş (>%50) radyolojik tutulumu ile vakaların sadece %10'unda ciddi hale gelmektedir. Vakaların yaklaşık %5'inde solunum yetmezliği, pnömoni, şok, multipl organ yetmezliği ve ciddi vakalarda ARDS'ye ilerlemekte olup ve çoklu organ yetmezliğinin neden olduğu ölümle birlikte kritik bir durum gelişmektedir(16).

Hastanede yatan hastaların yaklaşık %10-20'si yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir, %3-10'u entübasyon gerektirmektedir ve %2-5 oranında mortalite oranı bildirilmiştir(102).

Solunumsal komplikasyonlar: COVID-19 pnömonisinin ağır seyrettiği hastalarda en önemli komplikasyonlardan biri, akut solunum sıkıntı sendromudur ve dispne geliştikten sonra hızlı bir şekilde ARDS'ye ilerleyebilmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada, hastalarda semptomlar ortaya çıktıktan sonra ARDS'ye ilerleme süresi hastaların % 20'sinde ortalama sekiz gün olarak bildirilmiştir ve bu hastaların %12.3'ü mekanik ventilatör ile takip edilmiştir(108).

Kardiyovasküler komplikasyonlar: Miyokard hasarı, kalp yetmezliği (KY), kardiyojenik şok ve ani kardiyak arrest dahil olacak şekilde kardiyak aritmiler COVID-19'a bağlı olarak komplikasyonlar olarak izlenmektedir. Kardiyak komplikasyonlar

arasında en sık aritmiler olduğu saptanmıştır(108). COVID-19 hastalarında genel olarak en yaygın aritmi sinüs taşikardisidir, ancak olası patolojik aritmiler arasında atriyal fibrilasyon, atriyal çarpıntı ve monomorfik veya polimorfik ventriküler taşikardi bulunur. İtalya'da yapılan bir araştırmaya göre, 2020 COVID-19 pandemisinin zirvesi sırasında (2019'daki aynı zaman dilimine kıyasla) hastane dışı kardiyak arrest oranında yaklaşık yüzde 60'lık bir artış olduğu saptanmıştır(109).

Tromboembolik komplikasyonlar: COVID-19 tanılı hastalarda erken dönemde, venöz tromboembolizm pulmoner emboli veya derin ven trombozu şeklinde ortaya çıkabilmektedir. COVID-19 tanılı eksitus olan yedi kişinin pulmoner patolojisini karşılaştıran bir otopsi çalışmasında, ciddi bir endotel hasarı (endotelit), mikroanjiyopati ve alveolar kapiller mikrotrombüsle birlikte yaygın tromboz ve artmış anjiyogenez bulunmuştur, alınan örneklerde diğer nedenlerden ölen kontrol grubu veya influenzaya bağlı patoloji örneklerine göre akciğerlerdeki hasar önemli ölçüde daha belirgin olduğu izlenmiştir(110). Yapılan bir diğer çalışmada COVID-19 ile takipli 12 bireyin otopsisinde 7'sinde (yüzde 58) derin ven trombozu, 4 hastada pulmoner embolinin mortaliteye neden olduğu tespit edilmiştir(111).

Nörolojik komplikasyonlar: COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastanede yatan hastalarda sık görülmektedir. Hastanede yatan hastaların yüzde 80'inden fazlası, hastalık seyri sırasında belli bir süre nörolojik semptomlara sahip olabilmektedir. Oranlar coğrafi konuma ve hasta özelliklerine göre değişmektedir. Miyalji, baş ağrısı, ensefalopati, baş dönmesi yaygın olabilir ve Çin, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastaların yaklaşık üçte birinde görülmüştür(112-114). Serebrovasküler olaylar, hareket bozuklukları, nöbetler, ataksi, motor ve duyuşal defisitler az sıklıkta izlenmektedir. Kritik hastalığı olan hastalarda nörolojik komplikasyon oranı, hafif hastalara göre daha yüksek saptanmıştır(112).

Sekonder enfeksiyonlar: Sekonder enfeksiyonlar, COVID-19 hastalarının çok az bir kısmında görülmektedir. 118 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, bakteriyel koenfeksiyonların oranı yüzde 8 ve bakteriyel süperenfeksiyonların oranı yüzde 20 olarak bildirilmiştir(115). Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus aureus en sık koenfekte eden patojenlerdir ve Acinetobacter suşları en sık süperenfekte eden patojenler olarak bulunmuştur.

Mantar süperenfeksiyonları da belirli popülasyonlarda bir risk oluşturmaktadır. Bazı raporlar, COVID-19 nedeniyle ARDS ile takip edilen, kritik hastalığı olan, immunitesi yeterli hastalarda invaziv aspergilloz tanımlamıştır fakat sıklık, tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle raporlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir(116-119).

İyileşme ve uzun dönem sekeller: COVID-19'dan iyileşme süresi oldukça değişkendir, hastalığın ciddiyetine ek olarak yaşa ve önceden var olan komorbiditelere bağlıdır. Hafif enfeksiyonlu bireylerin nispeten hızlı bir şekilde iyileşmesi beklenirken (örneğin, iki hafta içinde), şiddetli hastalığı olan birçok kişinin iyileşme süresi daha uzundur (örneğin, iki ila üç ay). En yaygın kalıcı semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve kognitif defisitleri içermektedir. Araştırmalarda, devam eden solunum disfonksiyonu ve kardiyak sekel potansiyeli açığa çıkarılmıştır(120, 121).

2.1.9.Risk Faktörleri

İleri yaş: SARS-CoV-2 enfeksiyonu her yaştaki bireylere bulaşabilmektedir fakat en sık orta yaş ve üzeri yetişkinler etkilenmektedir ve ileri yaşa sahip yetişkinlerin ciddi hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hasta çalışmalarında, ortalama yaş 49 ile 56 arasında bulunmuştur(1, 108). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu içeren bir raporunda, hastaların yüzde 87'si 30 ile 79 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir(16). Çin'den alınan verilere dayanarak yapılan bir modelleme çalışmasında, COVID-19 için hastaneye yatış oranı yaşla birlikte arttığı bulunmuştur, yaşa göre yatış oranları 20 ila 29 yaşındakiler için yüzde 1, 50 ila 59 yaşındakiler için yüzde 4 ve 80 yaşından büyükler için yüzde 18 şeklinde saptanmıştır(122). İleri yaş ayrıca mortalite artışı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden gelen bir raporda, vaka ölüm oranları, tüm kohortta yüzde 2,3 saptanmıştır fakat vaka ölüm oranları, 70 ila 79 yaş arası, 80 yaş ve üstü hastalarda sırasıyla yüzde 8 ve yüzde 15 bulunmuştur(16).

Komorbiditeler: Komorbiditelerin fazla olması ve altta yatan durumlar, hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ağır seyreden hastalık herhangi bir bireyde ortaya çıkabilmesine rağmen, şiddetli hastalığı olan çoğu kişide en az bir risk faktörüne sahip

olduğu bulunmuştur. İtalya'da COVID-19 nedeniyle eksitus olan 355 hastanın bir raporunda, önceden var olan komorbiditelerin ortalama sayısı 2,7 bulunmuştur ve sadece 3 hastada altta yatan bir durum saptanmamıştır(17). İleri yaş ve tıbbi komorbiditeleri olan hastalar arasında COVID-19 sıklıkla şiddetlidir. Washington eyaletindeki birkaç uzun süreli bakım tesisinde bir SARS-CoV-2 salgınında, etkilenen 101 tesis sakininin medyan yaşı 83 ve yüzde 94'ünde kronik bir altta yatan hastalık bulunmuştur; yapılan ön çalışma sonuçlarında hastaneye yatış ve vaka ölüm oranları sırasıyla yüzde 55 ve yüzde 34 olarak belirtilmiştir(123). Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen yaklaşık 300.000 doğrulanmış COVID-19 vakasının bir analizinde, eşlik eden hastalıkları olan hastalarda ölüm oranı, hiç olmayanlara kıyasla 12 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir(107).

Sosyoekonomik durum ve cinsiyet: Bazı demografik özellikler hastalığın daha ağır seyretmesi ile ilişkilendirilmiştir. Erkek cinsiyet, dünya çapında birden fazla kohortta orantısız olarak daha yüksek sayıda kritik vaka ve ölümden oluşmaktadır(124-126). Siyah, Latin Amerikalı ve Güney Asyalı bireylerde, muhtemelen sağlığın sosyal belirleyicilerindeki temel eşitsizliklerle ilgili olarak, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta COVID-19 nedeniyle daha yüksek sayıda enfeksiyon ve ölüm saptanmıştır(127-132).

Laboratuvar anormallikleri, viral ve genetik faktörler de hastalığın ağır seyretmesinde risk oluşturabilir.

Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Servisi (NHS UK) tarafından, COVID-19 ağır seyretmesi için aşağıdaki komorbiditelerin risk faktörü olabileceği bildirilmiştir(133).

- Uzun süreli akciğer rahatsızlıkları (ağır astım, KOAH, bronşektazi ve kistik fibroz gibi)
- Kalbi veya kan damarlarını etkileyen uzun süreli durumlar (doğuştan kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı gibi)
- Uzun süreli böbrek hastalığı
- Uzun süreli karaciğer rahatsızlıkları (siroz ve hepatit gibi)

- Beyni veya sinirleri etkileyen durumlar (demans, Parkinson hastalığı, motor nöron hastalığı, multipl skleroz, epilepsi, serebral palsi veya serebrovasküler hastalık)
- Down sendromu
- Diabetes mellitus
- Splenektomi
- Obezite (40 veya üzeri bir BMI)
- Psikiyatrik hastalıklar (şizofreni ve bipolar bozukluk gibi)
- Enfeksiyonlara yakalanma olasılığını artıran bir durum veya tedavi

2.1.10.Laboratuvar Bulguları

COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda, hematolojik, koagulasyon, biyokimyasal, inflamatuvar parametrelerde anormallikler saptandığı bildirilmiştir. Hematolojik parametrelerdeki değişiklikler; artmış lökositler, nötrofiller, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), azalmış lenfosit, eozinofil yer almaktadır. Koagulasyon parametrelerindeki değişiklikler; azalmış trombosit sayısı, artmış D-dimer, fibrinojen, protrombin zamanı (PT) ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) bulunmaktadır. Biyokimyasal parametrelerde, laktat dehidrojenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), AST, ALT, üre, kreatinin, Troponin I, IL-6, IL-1 β seviyelerinde artış izlenmektedir. Tüm bu değişiklikler, COVID-19 hastalığının seyri için ağırlaştırıcı faktörler olabilmektedir(134). Lökositoz, COVID-19 hastalığının seyri ile ilişkilendirilmiştir. Ağır ve kritik hastalarda,hafif hastalara göre daha fazla saptanmıştır, ağır hastalarda şiddetli inflamasyonun göstergesi olabileceği belirtilmiştir(135, 136). COVID-19 hastalarında, lenfopeni sık izlenmiştir. Periferik kan lenfosit sayısındaki sürekli azalma, ağır veya kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının erken bir göstergesidir. Bazı çalışmalarda, şiddetli hastalığın, hafif vakalara kıyasla mutlak lenfosit sayısında daha belirgin bir azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir(137, 138).

Yapılan bir çalışmada, ortalama serum prokalsitonin (PCT) düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli pnömonili hastalara göre yaklaşık dört kat ve kritik hastalarda orta dereceli pnömonili hastalara göre yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir(139).

Yapılan çalışmalarda, ağır COVID-19 hastalarında D-dimer konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(140, 141). COVID-19 hastalığı olan kritik hastalardaki çok merkezli büyük bir kohort çalışmasında, daha yüksek D-dimer seviyeleri bağımsız olarak daha fazla mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir(142).

Ferritin değerlerinin ağır COVID-19 hastalarında, komorbiditesi olanlarda, yoğun bakımda takip edilen, mortal seyreden hastalarda daha yüksek seviyelerde seyrettiği bulunmuştur ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(143). Yüksek serum CRP seviyeleri, hastalığının prognozunun temel belirteçlerinden biridir ve ağır COVID-19 hastalarının mortalitesi için bir risk faktörüdür, COVID-19 hastalarında gelişen bir sitokin fırtınasının göstergesidir(135). Yoğun bakıma kabul edilen hastaların laboratuvar analizinde, ilk yedi günde CRP seviyelerinde genel bir artış olduğu gösterilmiştir, ikinci ve üçüncü günler arasında zirve yaptığı saptanmıştır(144).

2.1.11.Görüntüleme Bulguları

Göğüs Radyografisi:

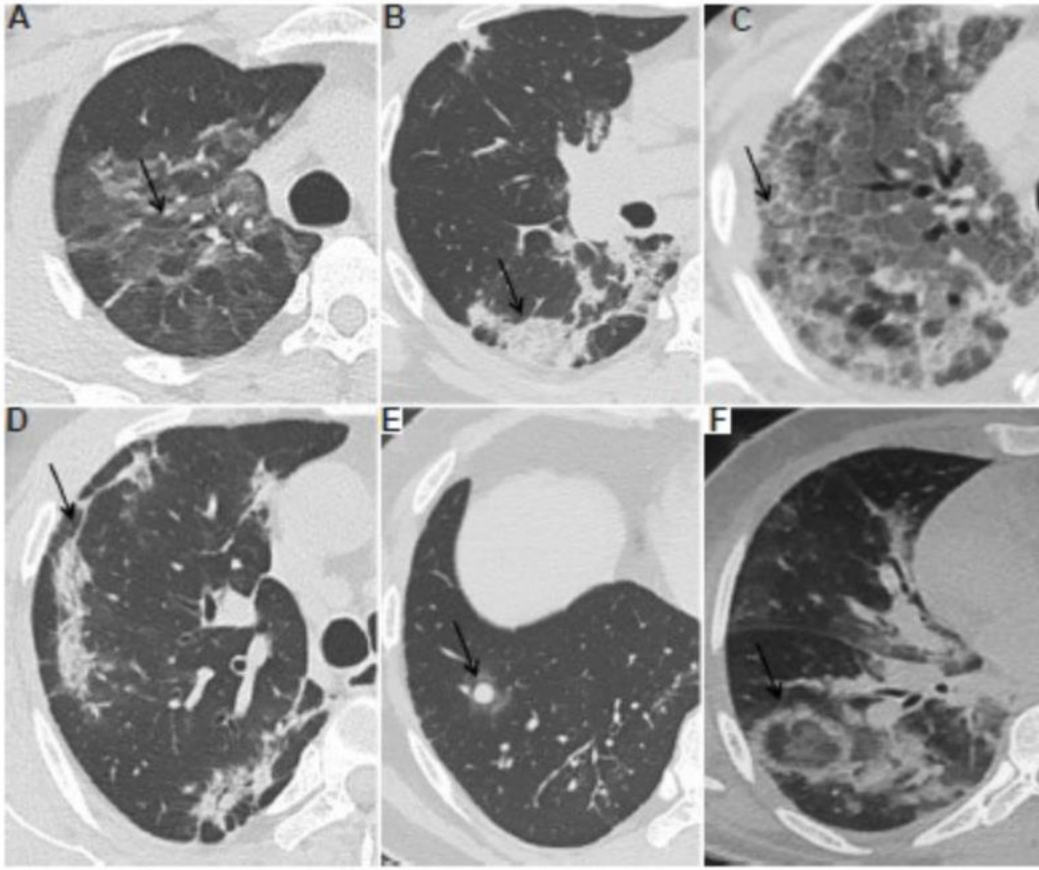
Göğüs radyografileri, COVID-19 hastalığının erken döneminde veya hafif seyrettiği durumlarda normal izlenebilmektedir. Hastalığın başlangıç evrelerindeki vakalarda %25 gibi düşük sensiviteye sahip olmasından dolayı bir tarama yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir(145,146). Hastanede yatan hastalar gibi seçilmiş popülasyonlar için hastalığın seyrini değerlendirmek veya ventilatörle ilişkili pnömoni, plevral efüzyon veya pnömotoraks gibi ilişkili komplikasyonları değerlendirmek için kullanılması önerilmektedir(147). Başlıca radyografik bulgular, baskın olarak periferde ve alt pulmoner zonlarda bilateral dağılım gösteren akciğer opasiteleridir. Hastalığın yayılımı, pulmoner opasitelerin yayılım yüzdesine göre uyarlanmış skorlar kullanılarak ölçülebilmektedir(95). Spontan pnömototaks nadir olarak izlenmektedir. İspanya

genelinde acil servislere başvuran 70.000'den fazla hastanın retrospektif incelenmesinde, 40 hastada (%0,56) spontan pnömototaks tespit edilmiştir(148).

Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT):

COVID-19 pandemisi nedeniyle, BT kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Toraks BT hastanede yatan ve semptomatik, klinik kötüleşen hastalarda ve/veya komorbiditesi olan hastalarda yapılmalıdır(149, 150). Bu hastalarda BT, esas olarak hastalığın yaygınlığını değerlendirmek ve pulmoner tromboemboli veya sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi komplikasyonları belirlemek ve ayırıcı tanıları değerlendirmek için endikedir(150). COVID-19 için tipik olarak kabul edilen tomografik bulgular, bilateral, periferik, alt lobları tutan ve multifokal dağılıma sahip buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar ve Arnavut kaldırımı görünümüdür (Şekil5)(151-153). Bu tür bulgular yalnızca COVID-19'a özgü değildir ve diğer viral pnömonilerde, bağ dokusu hastalıklarının akciğer tutulumu ve ilaca bağlı akciğer hastalığında bulunabilmektedir(153). Bu bulgulara ek olarak, COVID-19 hastalarının BT'sinde organize pnömoni, ters halo işareti, retiküler patern, subplevral eğrisel çizgiler, parankimal bantlar,psödokaviter lezyonlar ve nodüller de izlenebilmektedir ve bazen halo işareti de saptandığı bildirilmiştir. Bronşiyal duvar kalınlaşması, tomurcuklanmış ağaç görünümü, plevral efüzyon ve lenfadenopati gibi lezyonlara COVID-19'un başlangıç aşamalarında daha az izlenmektedir(154).

BT bulguları da semptomların başladığı günlere göre değişmektedir. Buzlu cam opasiteleri, semptomların başlamasının ilk birkaç gününde daha sık görülmektedir ve konsolidasyonlara dönüşebilir, semptomların başlamasından sonraki 9. ve 13. günler arasında pulmoner opasitelerde zirveye ulaşabilmektedir(152).



Şekil 2.5: Farklı hastalarda COVID-19 pnömonisinin yaygın bilgisayarlı tomografi (BT) belirtileri (oklarla gösterilmiştir): (A) Buzlu cam opasiteleri, (B) Konsolidasyon, (C) Arnavut kaldırımı görüntüsü, (D) Subplevral lineer opasiteler ve parankimal bantlar, (E) Halo işareti, (F) Ters halo işareti(150).

Toraks Ultrasonografisi:

COVID-19 şüphesi olan hastalarda, diğer görüntüleme yöntemleri kullanılamadığı durumlarda akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için toraks ultrasonografisi kullanılabileceği bildirilmiştir. COVID-19 tanılı hastalarda akciğer ultrasonu bulguları arasında plevral hattın kalınlaşması, düzensiz seyretmesi ve kesilmesi; farklı bölgelerde, multifokal veya birleşik görünen plevranın altında görünen B çizgileri; yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar ve konsolidasyonlarda hava bronkogram işaretleri saptanmaktadır(155-157). Ultrasonun, COVID-19 tanısı için nispeten duyarlı olduğu düşünülmekle beraber bazı çalışmalar tarafından düşük özgüllük bildirilmiştir. Beş çalışmanın sistematik bir incelemesinde, birleştirilmiş

duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 86 ve yüzde 55 olarak tespit edilmiştir(158).

2.1.12.Teşhis

SARS-CoV-2 pandemisi için mevcut teşhis testleri nükleik asit, antikor ve protein bazlı tespit yöntemleri kullanılmaktadır, ancak real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral nükleik asidin tespiti altın standart olarak kabul edilmektedir(159). Nükleik asit testleri, şu anda mevcut olan serolojik testlere göre viral tespit için gelişmiş duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. SARS-CoV-2'nin yaygın solunum yolu patojenleri üzerinden tanınması, hassas, kesin ve spesifik viral tespit işlevi gören RT-PCR kullanılarak saptanmaktadır.

RT-PCR, nazal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerini kullanan bir tanı testidir. Tanı için birincil ve en sık tercih edilen yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler yoluyla üst solunum yolu örneklerinin alınmasıdır. Bronkoskopik yöntemin aerosol ortaya çıkmasından dolayı hem hastalar hem de sağlık personeli için önemli bir risk oluşturduğundan COVID-19 için tanı yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir. Bronkoskopi, yalnızca üst solunum yolu örnekleri negatif olduğunda ve klinik yönetimi önemli ölçüde değiştireceği entübe hastalarda kullanılmasının uygun olduğu belirtilmiştir(160). Yapılan çalışmalarda RT-PCR testinin sensitivitesi %50-62 arasında olduğu bildirilmiştir(161). RT-PCR sonucu negatif gelen COVID-19'dan şüphelenilen hastalarda, en az 24 saat sonra testin tekrar yapılması önerilmiştir(162).

Birleşik Krallık'ta yapılan ön çalışmaların sonucunda yanlış pozitif RT-PCR sonuçlarının %0.8-%4 arasında olabileceği bildirilmiştir(163). Yanlış negatif sonuçların %5 ve %40 arasında değişebileceği bildirilmiştir, kesinleşmiş bir referans standardı olmadığı için tahminlerde kısıtlılıklara neden olabilmektedir(164, 165).

COVID-19 şüphesi olan, hastanede takip edilen ve son RT-PCR testi pozitif olan hastalarda Çin'de ve Singapur'da yapılan çalışmalarda, alınan başlangıç testlerinde sırasıyla %29 ve %11 oranlarında negatif saptandığı bildirilmiştir, alınan seri testlerle teşhis edildiği belirtilmiştir(166, 167).

Üst solunum yolu örnekleri arasında nazofaringeal, nazal ve tükürük örnekleri yüksek duyarlılığa sahipken, orofaringeal sürüntü örneklerinin duyarlılığı daha düşük olduğu saptanmıştır. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük daha fazla olabileceği için, üst solunum yolu örneklerinden daha fazla pozitif testler verme olasılığı daha yüksek olduğu bildirilmiştir(168). COVID-19 tanısında nükleik asit bazlı yöntemlerin dışında serolojik bazlı yöntemler de tanıda yardımcı olabilmektedir(169).

2.1.13.Tedavi

COVID-19'a karşı etkili bir tedavi halen bulunmamakta olup, klinik araştırmalar devam etmektedir. Enfeksiyonun kontrolü, oksijen veya ventilator desteği hastalığın yönetilmesinde etkili olmaktadır.

Deksametazon ve diğer glukokortikosteroidler:

Oksijen veya ventilatör desteği alan ağır COVID-19 hastalarına deksametazon kullanılması önerilmektedir. Fakat hafif ve orta şiddette COVID-19 hastalarına başlanması uygun olmadığı belirtilmiştir(170). COVID-19'lu 1703 kritik hastayı içeren bir meta-analizde glukokortikoidlerin, 28 günlük mortaliteyi azalttığı ve ciddi yan etki riskinde artışla ilişkili olmadığı bildirilmiştir(171).

Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırmada, oksijen, non invaziv veya invaziv mekanik ventilatör, ECMO (Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu) tedavisi alan ağır COVID-19 hastalarında deksametazonun mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Oksijen veya solunum desteği gerekmeyen hastalarda deksametazonun yararı olmadığı saptanmıştır(172).

Remdesivir:

Remdesivir, SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkinliği olan yeni bir nükleotid analogudur(173). Yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonucunda, remdesivirin mortaliteyi veya mekanik ihtiyacını azaltmadığı bulunmuştur(174). Ağır COVID-19 hastalarının çoğunlukta olduğu 1062 kişi üzerinde yapılan çok uluslu, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan ACTT-1'de, oksijen desteği alan fakat yüksek akışlı oksijen veya solunum desteği (invaziv olmayan veya invaziv) gerektirmeyen hastalarda,

istatistiksel olarak anlamlı bir mortalitede azalma bulunmuştur(175). Hafif ila orta şiddette COVID-19'lu 562 aşılanmamış ayaktan hasta (ciddi hastalığa ilerleme için en az bir risk faktörü olan) üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, plaseboya kıyasla COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış riskini yüzde 87 azalttığı bildirilmiştir(176). Remdesivirin klinik olarak faydası tartışmalı olduğu için kılavuzlarda rutin tedaviye eklenmesi önerilmemektedir.

Monoklonal antikorlar:

COVID-19 ile mücadele etmek için geliştirilen monoklonal antikorlar, SARS-CoV-2'ye karşı kullanılmaktadır ve monoklonal antikorlarla ilgili çalışmalar sürmektedir. Monoklonal antikorların başlıca etki mekanizmaları; spike proteine bağlanarak, iyileşen hastalardan alınan kandan izole edilerek, insan dışı kaynaklardan geliştirilmesi oluşturmaktadır(177). Omicron varyantı için, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmasına izin verilen tek monoklonal antikor sotrovimabtır. Sotrovimab, SARS-CoV-2 spike proteini üzerindeki korunmuş bir epitopa bağlanmaktadır, hastalığın erken aşamalarında riski fazla olan hastalarda COVID-19 ilerlemesini önlemek üzere hazırlanmış pan-sarbecovirus monoklonal antikordur(178).

Casirivimab-imdevimab, hastanede yatan ve progrese olma riski fazla akut COVID-19 hastalarında ve negatif SARS-CoV-2 antikorları mevcutsa kullanılması önerilmektedir(179).

Konvalesan Plazma:

Konvalesan plazma, herhangi bir enfeksiyonun iyileşmesini ve antikorların gelişmesini takiben bireylerden toplanarak elde edilmektedir. Pasif antikor tedavisi, yüzyıldan daha fazla süreden beri çeşitli enfeksiyonlarda kullanılmaktadır(180). Yüksek antikor titreli konvalesan plazmanın, hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda mortaliteye faydası olmadığı saptanmıştır(181, 182).

Baricitinib:

Baricitinib, romatoid artrit tedavisinde kullanılmakta olup Janus Kinazların (JAK) oral, selektif, geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Dört JAK proteini vardır (JAK 1,

JAK 2, JAK 3, TYK2). Baricitinib, JAK1 ve JAK2 için daha yüksek bir afiniteye sahiptir. JAK proteinlerini inhibe eder, STAT'lerin fosforilasyonunu ve aktivasyonunu önler ve çeşitli interlökinlerin, interferonların ve büyüme faktörlerinin sinyal yolunu modüle etmektedir(183). Oksijen veya solunum desteği gereken COVID-19 hastalarında, Birleşik Devletler'de remdesivir ile birlikte acil kullanıma izin verilmiştir(184).

IL-6 Yolu İnhibitörleri:

İnterlökin-6 (IL-6), önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Ağır ve kritik COVID-19 hastalarında IL-6 ve D-dimer değerlerinin, sistemik inflamasyonu ve trombotik durumu yansıttığı belirtilmiştir ve COVID-19'un hastane içi mortaliteyi tahmin ettiği bildirilmiştir(185). COVID-19 hastalığında IL-6 yolunu inhibe eden tedaviler randomize çalışmalarda değerlendirilmiştir. Tocilizumab ve sarilimumab IL-6 reseptör blokerleri, siltuximab direkt IL-6 inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda tocilizumabın mortalite üzerinde yararı olduğu düşünülmektedir(186, 187). COVID-19 ile hastaneye yatış verilen 10930 hastayı içeren 27 randomize çalışmanın meta-analizinde, plasebo veya standart tedavi alan hastalara göre tocilizumab alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranı daha düşük saptanmıştır(187). Birleşik Krallık'ta 4116 COVID-19 tanısı ile takip edilen hastaları içeren bir çalışmada, tek başına tocilizumabın standart tedaviye kıyasla 28 günlük ölüm oranını azalttığı tespit edilmiştir(188).

IL-1 İnhibitörleri:

Koronavirüsler, İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, tümör nekroz faktörü ve otoinflamatuvar bozukluklarda rol oynayan diğer sitokinlerin üretimini indükleyebilmektedir. IL-1 inhibitörlerinin, akut solunum sıkıntısının bir nedeni olarak kabul edilen şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile ilişkili hiperinflamasyonu azaltmaya yardımcı olabileceği varsayılmaktadır(189). IL-1 inhibitörlerinin, COVID-19 ilişkili mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir(190, 191). Yapılan bir araştırmada hastanede yatan hafif COVID-19 hastalığı olan hastalara anakinra verildiği ve başka bir çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarına canakinumab verildiği belirtilmiş olup 14 günlük mekanik ventilatöre ihtiyaç veya sağkalım oranlarında farklılık olmadığı raporlanmıştır(192, 193).

Hidroksiklorokin/Klorokin:

Hidroksiklorokin ve klorokin, SARS-CoV-2 için in vitro aktiviteye sahip iki ilaçtır. Yapılan randomize çalışmalarda, standart tedaviye göre mortalite veya klinik olarak yararı izlenmemiştir. İlacı kullanan hastalarda, standart tedaviye göre yan etkiler daha fazla olduğu saptanmıştır(194, 195). Bu yüzden COVID-19 hastalarında, diyare, aritmi, QT aralığında uzama gibi yan etkileri olduğu ve klinik olarak fayda saptanmadığı için kullanımı durdurulmuştur(196).

Favipravir:

Favipravir, oral, geniş spektrumlu RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin inhibitörü olarak kullanılan antiviral bir ilaçtır. Yapılan çalışmaların sonuçlarında, tam olarak net sonuç bildirilememiştir. Bazı çalışmalarda, virolojik klirensi hızlandığı ve klinik iyileşme sağladığı belirtilmiştir fakat çalışmalarda favipravire ek olarak immunomodulator ilaçlar ve diğer tedaviler verildiği için çalışmaların sonucunu sınırlandırılmıştır ve mortalite üzerine yararı gösterilememiştir(197-200).

İvermektin:

Ivermektin başlangıçta SARS-CoV-2'ye karşı in vitro olarak etkili olduğu için yeni bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir fakat in vitro çalışmalarda kullanılan ilaç seviyeleri, güvenli ilaç dozları ile in vivo elde edilen seviyelerin çok üzerindedir(201). Yapılan çalışmaların veri kalitesinin az olması nedeniyle ivermektinin hastalara faydasının olmadığı bildirilmiştir(174, 202).

İnterferonlar:

İnterferonlar, patojenlere karşı immun yanıtı harekete geçirmek için üretilen geniş bir sitokin sınıfıdır. SARS-CoV-2'nin replikasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir(203). Klinik araştırmaların verilerinin sonucunda, inhale veya sistemik verilen formunun hastaya yararı gösterilememiştir(204-206).

Lopinavir-ritonavir:

Lopinavir-ritonavir, yapılan araştırmaların sonucunda hastanede yatan hastalarda

etkinliği gösterilememiştir(207, 208). Lopinavir-ritonavir, in vitro olarak SARS-CoV-2'ye karşı etkilidir, plazmada yüksek oranda proteinlere bağlanmaktadır bundan dolayı etkin doza ulaşamadığı bildirilmiştir(209, 210).

Oseltamivir:

Oseltamivir, İnfluenza A ve B virüslerine karşı etkili, hastanelerde ilk sırada kullanılan antiviral ilaçlardır. Yapılan in vitro bir çalışmada, oseltamivirin SARS-CoV-2'ye karşı etkisiz olduğu tespit edilmiştir(211). Çin'de yapılan bir araştırmada, COVID-19 tanılı hastalarda oral olarak oseltamivir başlanmıştır ve faydası olmadığı bildirilmiştir(212).

Ampirik antibiyotik tedavi:

COVID-19 pnömonisi ile bakteriyel pnömoninin klinik olarak ayırıcı tanısının yapılmasında güçlükler yaşanabilmektedir, bu yüzden toplum kökenli pnömoniden şüphelenildiğinde ampirik antibiyotik tedavisi başlanması uygun görülmüştür. Bakteriyel pnömoninin ekarte edilmesinde, düşük prokalsitonin değerleri ayırıcı tanıyı desteklemektedir fakat yüksek prokalsitonin değerleri COVID-19 hastalığının son dönemlerinde saptanabildiği belirtilmiştir(108, 213).

Antikoagulan tedavi:

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında, venöz tromboembolizm için antikoagulan profilaksisi önerilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin, yatan hastalarda tedavi olarak kullanılabileceği tavsiye edilmiştir ve COVID-19 hastalığında hiperinflamasyon döneminde antiinflamatuvar özelliğinden faydalanabileceği bildirilmiştir(214).

Molnupravir:

Molnupravir, SARS-CoV-2'ye karşı aktif, oral, RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin inhibitörü olan bir antiviral ajandır.(215). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hastanede yatmayan ve semptomların başlamasından sonraki ilk 5 günde olan, hastalığının ilerlemesi için en az bir risk faktöre sahip aşılanmamış 1433 erişkin hastayı kapsamıştır ve çalışmanın sonucunda molnupravirin hastaneye yatış veya ölüm

riskini azalttığı tespit edilmiştir(216).

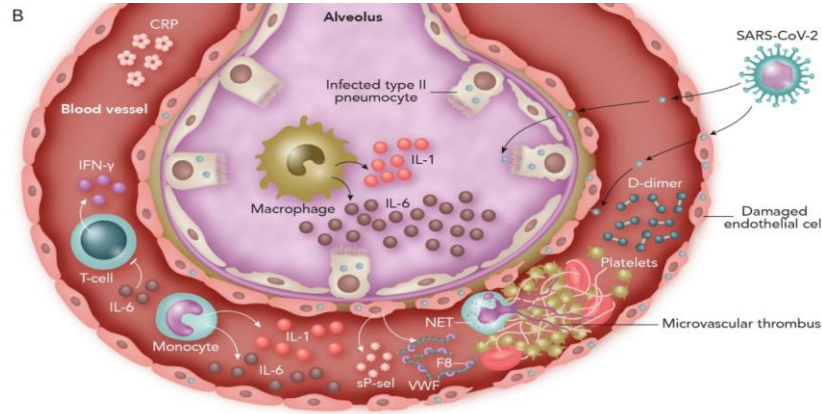
Nirmatrelvir-ritonavir:

Nirmatrelvir-ritonavir, SARS-CoV-2'nin ana proteazı (Mpro), 3CL proteazını inhibe eden antiviral bir ilaçtır. Nirmatrelvir-ritonavirin, oral biyoyararlanımını iyi olduğu için hastanede yatan hastaların dışında, ayaktan tedavi alan hastalara da başlanabileceği önerilmiştir. Yapılan bir hayvan çalışmasında, nirmatrelvirin COVID-19'un yayılmasını durdurduğu gösterilmiştir(217). COVID-19 hastalığının şiddetli seyretmesi için en az bir risk faktörü olan 2246 aşılanmamış yetişkin hastayı içeren randomize bir çalışmada, 28 günde hastaneye yatış veya ölüm riskini plaseboya kıyasla yüzde 89 azalttığı bulunmuştur(218).

2.2.SARS-CoV-2'ye Karşı Oluşan Hiperinflamatuvar Yanıt

Sitokin fırtınası, virüs enfeksiyonu, otoimmün hastalık ve immunoterapiler gibi çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilen aşırı immün yanıtı tanımlamak için kullanılmıştır. Normal fizyolojik durumda, vücuttaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri dengede tutulmaktadır, viral enfeksiyonlar sırasında çeşitli immün hücrelerin anormal aktivasyonu olabilmektedir. Anormal olarak aktive olan immün hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır, pozitif bir geri besleme ile daha fazla immün hücreler aktive olup büyük miktarlarda sitokin salınabilmektedir(219). COVID-19 hastalığı ile ilgili çalışmalarda, azalmış lenfosit sayısının ve artmış sitokin değerleri dahil olmak üzere oluşan immunopatolojik değişikliklerin hastalığın ilerlemesinde ve mortalite üzerinde rolü olduğu gösterilmiştir. Sitokin fırtınasında, virusun vücutta yayılmasını önlemektedir fakat büyük miktarda inflamatuvar faktörlerin salgılanması sekonder olarak dokulara hasar vermektedir(220). Ağır COVID-19 hastalığında, sistemik hiperinflamasyon, akut solunum sıkıntısı sendromu, multipl organ yetmezliği izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında hızlı klinik kötüleşmenin ve artmış mortalite riskinin sitokin fırtınasına bağlı olduğu düşünülmüştür(221). COVID-19 hastalarında yüksek düzeyde IL-1 β , IFN- γ , IP-10 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ekspresyonu tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalar, genel servislerdeki COVID-19 hastalarına göre serum granülosit koloni uyarıcı faktör, IP-10, MCP-1, makrofaj inflamatuvar

protein-1A ve TNF- α düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(222).



Şekil 2.6: COVID-19 ve oluşan sitokin fırtınasının şematik gösterimi(223).

2.2.1.İnterlökin-1(IL-1)

İnterlökin-1(IL-1) sitokin ailesi, akut ve kronik inflamasyonda rol oynamaktadır, enfeksiyona karşı non-spesifik doğuştan immün yanıtta önemlidir. IL-1 sitokin ailesi, 11 aile üyesine sahiptir ve çoğunlukla proinflamatuvar özellikleri olduğu bilinmektedir(224). IL-1 ailesi, agonist aktiviteye sahip 7 üye (IL-1 α ve β , IL-18, IL-33, IL-36 α , β , γ), üç reseptör antagonisti (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) ve bir anti-inflamatuvar sitokin (IL-37) içermektedir(225).

IL-1 α , hem hücre dışı hem de nükleer transkripsiyon seviyesinde alarmin ve inflamatuvar mediatör olarak işlev gören, hem prekürsör hem de matür protein olarak biyolojik olarak aktif olan çift işlevli bir sitokindir(226, 227). IL-1 β , inflamasyona, T hücrelerinin aktivasyonuna, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı immünolojik savunmaya katkıda bulunan bir proinflamatuvar sitokindir(228). IL-1 düzeyleri, otoinflamatuvar ve metabolik hastalıklarda, akut ve kronik inflamasyonda ve malignitelerde artmaktadır(229). SARS-CoV-2, nötrofilleri ve monositleri enfeksiyon bölgesine doğru yönlendirir ve monosit/makrofajlarda IL-1 β 'yi indükleyecek IL-1 α 'nın salınmasına yol açan epitel hasarına neden olur. Bu yeni koronavirüs,monosit veya makrofajlarda pro-IL-1 β 'yi indükler ve daha fazla doğuştan gelen bağışıklık hücresinin toplanmasına neden olarak daha fazla IL-1 üretilmesine sebep olur(230). İnfluenza virüsü ile yapılan bir çalışmada, hem endotel hücrelerinde hem de akciğer fibroblastlarında IL-1 β , IL-6,

IL-8, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve kemokin ligand 5 (CCL5) gibi sitokinleri ve kemokinleri kodlayan çeşitli genlerin transkripsiyonunu indüklenmiştir(231). Çin’de yapılan bir çalışmada hastanede takip edilen COVID-19 tanılı hastalarda, sağlıklı yetişkinlere göre başlangıçta alınan plazmalarında IL-1 β değerleri daha yüksek olduğu bildirilmiştir (222).

2.2.2.Surfaktan Protein D

Pulmoner sürfaktan, alveolün hava-sıvı arayüzündeki yüzey gerilimini azaltmak ve ekspiryum sonunda hava yolu kollapsına bağlı atelektaziye önlemek için gerekli olan lipid-protein yapıdan oluşan bir moleküldür. Surfaktan proteinler, 4 temel ana proteinden oluşmaktadır, bunlar surfaktan protein (SP) A, SP B, SP C ve SP D olarak isimlendirilmiştir ve yüzey aktif madde kompleksi ile ilişkili olarak açıklanan proteinlerdir. Yüzey aktif madde işlevi ve metabolizmasında önemli roller oynamaktadırlar(232).

Surfaktan protein A, konak savunmasını, inflamasyonu ve oksidan üretimini düzenlemektedir. SP-A, alveolar tip II hücreler tarafından alveolar lümen içine salgılanır. Çeşitli viral, mantar ve bakteri türlerini toplayarak ve opsonize ederek mikroorganizmaların inflamatuvar hücrelere sunumunda rol oynamaktadır(233).

Surfaktan protein B, SP-A, SP-C ve sürfaktan fosfolipidleri ile sürfaktan partiküllerinin yapısına ve işlevine katkıda bulunur, yüzey aktivitelerini ve sürfaktan fosfolipitlerinin ve proteinlerinin hangi yollarla etkileşeceğini belirleyen yüzey gerilimini azaltan hidrofobik bir proteindir. SP-B'nin akciğer fonksiyonundaki önemli rolü, insan SP-B genindeki mutasyonların neden olduğu, kalıtsal SP-B eksikliği olan ölümcül bir neonatal solunum hastalığı çalışmasıyla bildirilmiştir(234).

Surfaktan protein C, alveolar tip 2 hücrelerinde sentezlenir ve salgı proteinine dönüştürülür. SP-C, hava-sıvı arayüzünde fosfolipitlerin adsorpsiyonunu ve yayılmasını arttırmaktadır böylece yüzey geriliminin düşmesine yardımcı olmaktadır. SP-C'nin mutant formlarında veya yokluğunda inflamatuvar akciğer hastalıklarının gelişmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(235).

Surfaktan protein D, surfaktan homeostazına ve pulmoner immunitede önemli rollere

sahip olup kollektin veya kollajen içeren C tipi (kalsiyuma bağımlı) lektin ailesinde yer almaktadır. Temel yapıları, üçlü sarmal bir kollajen bölgesini ve bir C-terminal homotrimerik lektin veya karbonhidrat tanıma alanını (CRD) içerir. Trimerik CRD'ler, mikroorganizmalar, allerjenler, apoptotik hücreler üzerindeki karbonhidrat veya yük modellerini tanıyabilirken, kollajen bölgesi klirens mekanizmalarını başlatmak için çeşitli immun hücreler ile etkileşime girebilmektedir(236).

SP-D, solunum epiteli tarafından akciğerin hava boşluklarına alveolar seviyede, SP-D, alveolar tip 2 hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır, daha proksimaldeyse siliyer olmayan Clara hücrelerinin salgı granülleri tarafından salgılanır. Ayrıca gastrointestinal, genitoüriner sistemden, cilt ve yumuşak dokudan da az miktarda salgılanır. Surfaktan protein D, gram negatif ve gram pozitif bakteriler, mikobakteriler, pnömosistis, funguslar, respiratuvar virüsler, bakteriyel endotoksinlerle konakçı savunma hücreleri ile etkileşime girerek rol oynar(237). SP-D, İnfluenza A virüslerinin bağlar ve böylece virüsün bağlanmasını ve girişini engeller, ancak aynı zamanda fagositik hücrelerle etkileşimler yoluyla SP-D-opsonize virüsün daha iyi temizlenmesine de katkıda bulunur. Ek olarak, SP-D, inflamatuvar yanıtı modüle eder ve İnfluenza A virüsünün etkin nötralizasyonu/öldürülmesi ile virüsün neden olduğu aşırı inflamatuvar yanıtlardan kaynaklanan alveolar hasara karşı koruma arasında bir dengenin korunmasına yardımcı olur(238). İdiopatik pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, ARDS, astım gibi diğer hastalıklarda da serum düzeylerinde artış saptanmaktadır(239).

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 10.02.2021 tarihinde 2021/59 sayılı karar ile onaylanmıştır. Bu çalışma gözlemsel prospektif bir çalışmadır. Çalışmada kullanılan ELİSA kitleri Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (25.03.2021, proje no:21122009). Çalışmaya katılan hasta gruplarına çalışma hakkında bilgi verildi, aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

Çalışma 15 Şubat 2021 – 15 Ağustos 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Selçuk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları COVID-19 kliniğinde yatan, gruplandırılma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya, gönüllü olarak onam veren 262 hasta dahil edildi. Araştırmaya katılmak için gönüllü olan, PCR testi pozitif, 18 yaş ve üzerindeki kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. Dahil edilmeme kriterleri arasında, malignitesi, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği, immunsupresif tedavi almak, fibroproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, 18 yaş altı olmak, gebe olan hastalar, gönüllü olur formu imzalamamış olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ve plazmaları ayrıldı. Ayrılan serumlar -80 °C’de saklandı. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda bulunan ELİSA okuyucu ve yıkayıcı cihazlarda IL-1 α , IL-1 β , Surfaktan protein D serum düzeyleri sandviç prensibine dayanan ELİSA test kitleri kullanılarak 450 nanometrede okutularak çalışıldı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar not edildi, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yatış süreleri ve sonlanım durumu (taburcu/yoğun bakım/eks) not edildi. COVID-19 takibinde sıklıkla kullanılan hemogram, biyokimya parametreleri, koagülasyon testleri, ferritin, D-Dimer, fibrinojen, prokalsitonin, LDH, troponin, vitalleri, CRP düzeyleri sistemden tarandı. Dahil edilen tüm hastalar, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberine (9 Ekim 2020) göre sınıflandırıldı. Yapılan gruplar arasında IL-1 α , IL-1 β , Surfaktan Protein D serum düzeyleri karşılaştırıldı.

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberine (9 Ekim 2020) göre, hastalar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- Hafif-Orta Seyirli Pnömoni:

a.Ateş,kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika, oda havasında saturasyon düzeyi > %90 üstü olan ,ve

b.Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif – orta pnömoni bulgusu olan hastalar

- Ağır pnömoni

a.Ateş,kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (solunum sayısı >30/dakika) mevcut, oda havasında saturasyon düzeyi $\leq$ %90 üstü olan ,ve

b.Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

Hastalar, enfeksiyonu hafif-orta geçirenler ve ağır geçirenler 2 grup olarak ayrıldı.

3.1.İstatiksel analizler

COVID-19 tanılı hastaların, hastalık seyrini (hafif ve ağır olmak üzere 2 gruba ayrıldı) öngörmede kullanılabilecek markerların istatistiksel değerlendirilmesi için %5 anlam seviyesi ve 0.5 etki büyüklüğünde ($d=0.5$, orta etki büyüklüğü), minimum %95 istatistiksel güce ulaşabilmek için en az toplam 210 hastaya ihtiyaç vardır (105 hafif, 105 ağır hasta grubunda olmak üzere).

Tüm istatistiksel analizler R version 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>) programı yardımıyla gerçekleştirildi. Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Sayısal değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum – maksimum) veya medyan (interquartile range: çeyreklikler arası genişlik) olarak, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu. Çalışmanın birincil amacına yönelik olarak hastalık seyri gruplarının (hafif ve orta grubu ile ağır grubu) ve ikincil amacına yönelik olarak ağır hasta grubunda mortalite durumunun

sayısal parametreler açısından kıyaslanmasında bağımsız örneklem *t*-testi, Welch'in *t*-testi, Mann Whitney *U* testi, kategorik değişkenler bakımından kıyasında ise Pearson ki-kare testi, Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi veya Fisher'in Exact testi kullanıldı. Ayrıca, hastalık seyri gruplarının yaş, cinsiyet ve ek hastalık bakımından farklı olduğu ve kan parametrelerinin bu özelliklerden etkilenebileceği düşünülerek kan parametrelerinin hastalık seyri üzerine etkileri hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alınarak lojistik regresyon analizi ile incelendi ve sonuçlar düzeltilmiş odds oranı (Adjusted OR) ve güven aralığı olarak verildi. Kan parametreleri ile çalışmada analiz edilen IL-1 α , IL-1 β ve SP-D düzeyleri arasındaki ilişkiler ise Spearman'ın rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlam düzeyi %5 alındı.



4.BULGULAR

Çalışmaya 21 ile 92 yaşlarında (55.53 ± 15.89) toplam 262 COVID-19 PCR pozitif hasta dahil edildi. Hastaların 135'i erkek, 127'si kadındı.

COVID-19 tanılı hastalarda, hastalığın şiddetine göre demografik özellikler ve klinik bulgular Tablo 4.1'de verildi. Hastalığı ağır geçirenlerin yaş ortalaması hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (59.25 ± 13.92 vs. 51.86 ± 16.88 , $p<.001$). Benzer şekilde, erkekler hastalığı daha ağır geçirmekte idi ($p=.048$).

Hastalığı ağır geçirenlerde toraks BT (%100 vs. %92.4, $p=.002$) ve multifokal (%99.2 vs. %79.5, $p<.001$) tutulum daha yüksekken, unifokal tutulum daha düşüktü (%0.8 vs. %10.6, $p=.002$).

Hastalığı ağır geçirenlerde dispne (%70.7 vs. %29.3, $p<.001$), öksürük (%56.4 vs. %43.6, $p<.001$), balgam (%82.7 vs %17.3 $p<.001$), miyalji (%57.8 vs. %42.2 $p=.019$), artralji (%69.3 vs. %30.7, $p<0.001$), rinore (%72.7 vs. %27.3, $p<.001$), bulantı (%64.4 vs. %35.6, $p=.043$), halsizlik (%58.8 vs. %41.2, $p=0.03$), göğüs ağrısı (%93.3 vs. %6.7 $p<.001$) oranı hafif ve orta geçirenlere göre daha yüksekti. Ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, diyare, kusma semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>.05$).

Hastalığı ağır geçirenlerde ek hastalığın oranı (%58 vs. %42 $p=.003$) hafif ve orta geçirenlere göre daha yüksekti. Hastalığı ağır geçirenlerde hipertansiyon (%62.6 vs %37.4 $p<.001$), kalp yetmezliğinin (%72.7 vs. %27.3 $p=.035$), hiperlipideminin (%67.5 vs. %27.5 $p=0.022$), atrial fibrilasyon (%90 vs. %10 $p=.010$), benign prostat hiperplazinin (%100 vs. %0 $p=.029$) oranı hafif ve orta geçirenlere göre daha yüksekti. Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipotiroidi, alzheimer, glokom, migren, periferik arter hastalığı, depresyon, epilepsi, aritmi, osteoporoz, aort anevrizması, gonartrozda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>.05$).

Hastalığı ağır geçirenlerde saturasyon (88 (30-92) vs 95.5 (92-99) $p<.001$) daha düşüktü ve hastanede yatış süresi (9.5 (3-135) vs 6 (2-18) $p<.001$) artmıştı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ateş ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>.05$).

Hastalığı ağır geçirenlerde mortalite (19 (%14.6) vs. 0 (%0) $p<.001$), yoğun bakım yatışı (39 (%30) vs. 0 (%0) $p<.001$), non-invaziv mekanik ventilatör tedavi (27 (%20.8) vs. 1 (%0.8) $p<.001$), invaziv mekanik ventilatör tedavi (10 (%7.7) vs. 0 (%0) $p<.001$) hafif ve orta geçirenlere göre daha yüksekti. Bu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<.001$).



Tablo 4.1. COVID-19 tanılı hastalarda, hastalığın şiddetine göre demografik ve klinik bulgular

Demografik özellikler	Hastalığın Şiddeti		Genel (n=262)	p-değeri
	Hafif ve orta (n=132)	Ağır (n=130)		
Yaş	51.86 ± 16.88	59.25 ± 13.92	55.53 ± 15.89	<.001 ¹
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	60 (45.5) / 72 (54.5)	75 (57.7) / 55 (42.3)	135 / 127	.048 ²
Tomografi Tutulum				
Toraks BT	122 (92.4)	130 (100)	252 (96.2)	.002 ³
Unifokal	14 (10.6)	1 (0.8)	15 (5.7)	.002 ⁴
Multifokal	105 (79.5)	129 (99.2)	234 (89.3)	<.001 ⁴
Semptomlar				
Dispne	53 (29.3)	128 (70.7)	181 (69.1)	<.001 ²
Öksürük	96 (43.6)	124 (56.4)	220 (84)	<.001 ⁴
Balgam	14 (17.3)	67 (82.7)	81 (30.9)	<.001 ²
Ateş	31 (49.2)	32 (50.8)	63 (24)	.830 ²
Boğaz Ağrısı	35 (44.9)	43 (55.1)	78 (29.8)	.245 ²
Miyalji	49 (42.2)	67 (57.8)	116 (44.3)	.019 ²
Artralji	27 (30.7)	61 (69.3)	88 (33.6)	<.001 ²
Baş Ağrısı	30 (43.5)	39 (56.5)	69 (26.3)	.181 ²
Rinore	12 (27.3)	32 (72.7)	44 (16.8)	.001 ²
Diyare	8 (33.3)	16 (66.7)	24 (9.2)	.124 ⁴
Bulantı	16 (35.6)	29 (64.4)	45 (17.2)	.043 ⁴
Kusma	6 (28.6)	15 (71.4)	21 (8)	.063 ⁴
Halsizlik	54 (41.2)	77 (58.8)	131 (50)	.003 ²
Göğüs Ağrısı	1 (6.7)	14 (93.3)	15 (5.7)	.001 ⁴
Komorbiditeler				
Ek hastalık varlığı	60 (42)	83 (58)	143 (54.6)	.003 ²
Hipertansiyon	37 (37.4)	62 (62.6)	99 (37.8)	.001 ²
Diabetes mellitus	35 (46.7)	40 (53.3)	75 (28.6)	.446 ²
Koroner Arter Hastalık	10 (38.5)	16 (61.5)	26 (9.9)	.283 ⁴
Serebrovasküler Hastalık	3 (27.3)	8 (72.7)	11 (4.2)	.208 ⁴
Kalp Yetmezliği	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (3.1)	.035 ³
Hiperlipidemi	13 (32.5)	27 (67.5)	40 (15.3)	.022 ⁴
Hipotiroid	6 (75)	2 (25)	8 (3.1)	.282 ³
Atrialfibrilasyon	1 (10)	9 (90)	10 (3.8)	.010 ³
Alzheimer	3 (75)	1 (25)	4 (1.5)	.622 ³
Glokom	1 (100)	0 (0)	1 (0.4)	>.999 ³
Migren	1 (100)	0 (0)	1 (0.4)	>.999 ³
Benign Prostat Hiperplazi	0 (0)	5 (100)	5 (1.9)	.029 ³
Periferik Arter Hastalık	1 (50)	1 (50)	2 (0.8)	>.999 ³
Depresyon	1 (25)	3 (75)	4 (1.5)	.368 ³
Epilepsi	0 (0)	2 (100)	2 (0.8)	.245 ³
Aritmi	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (1.1)	>.999 ³
Osteoporoz	0 (0)	1 (100)	1 (0.4)	.496 ³
Aort anevrizması	1 (50)	1 (50)	2 (0.8)	>.999 ³
Gonatroz	0 (0)	2 (100)	2 (0.8)	.245 ³
Vital Bulgular				
Saturasyon	95.5 (92 – 99)	88 (30 – 92)	90.5 (30 – 99)	<.001 ⁵
Nabız	82 (62 – 132)	82 (61 – 152)	82 (61 – 152)	.783 ⁵
Ateş	36.5 (36 – 39)	36.5 (36 – 39)	36.5 (36 – 39)	.732 ⁵
Hastane yatış süresi	6 (2 – 18)	9.5 (3 – 135)	8 (2 – 135)	<.001 ⁵
Sonlanım Durumu				
Mortalite	0 (0)	19 (14.6)	19 (7.3)	<.001 ⁴
Yoğun bakım yatış	0 (0)	39 (30)	39 (14.9)	<.001 ⁴
Non-invaziv MV ted.	1 (0.8)	27 (20.8)	28 (10.7)	<.001 ⁴
İnvaziv MV ted.	0 (0)	10 (7.7)	10 (3.8)	<.001 ³

¹ Welch t-testi² Pearson ki-kare testi, ³ Fisher exact testi, ⁴ Yates süreklilik düzeltilmeli ki-kare testi, ⁵ Mann-Whitney U testi

COVID-19 tanılı hastalarda, hastalığın şiddetine göre laboratuvar sonuçları Tablo 4.2’de sunuldu. Hastalığı ağır geçirenlerde beyaz kan hücreleri (WBC) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (7.9 [IQR, 5.8 – 11.15] vs. 5.5 [IQR, 4.2 – 6.8], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, WBC değerinin artması hastalığın ağır seyretme riskini de %32 arttırmaktaydı (OR=1.32 [%95 GA, 1.19 – 1.47], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde hemoglobin (HGB) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı daha düşük şekilde izlendi (13.27 ± 1.53 vs. 13.73 ± 1.72 $p=.023$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, HGB değerinin azalması hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre %26 arttırmaktaydı (OR=0.74 [%95 GA, 0.62 – 0.90], $p=.005$).

Hastalığı ağır geçirenlerde hematokrit (HCT) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı daha düşük şekilde izlendi (39.73 ± 4.23 vs. 41.08 ± 4.62 $p=.014$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında HCT değerinin azalması hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre 3.1 kat arttırmaktaydı (OR=3.14 [%95 GA, 1.42 – 6.93], $p=.005$).

Hastalığı ağır geçirenlerde platelet (PLT) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (207.5 [IQR, 160 – 272.5] vs. 204 [IQR, 163 – 244.7], $p=.608$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, PLT değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=2.69 [%95 GA, 0.22 – 32.23], $p=.436$).

Hastalığı ağır geçirenlerde kırmızı kan hücresi (RBC) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (4.58 ± 0.48 vs. 4.75 ± 0.5 $p=.005$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, RBC değerinin düşmesi hastalığın ağır seyretme riskini de %54 arttırmaktaydı (OR=0.46 [%95 GA, 0.26 – 0.82], $p=.008$).

Hastalığı ağır geçirenlerde ortalama hücresel volüm (MCV) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde farklılık izlenmedi (86.11 ± 6.43 vs. 85.52 ± 5.74 $p=.434$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında,

değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=0.99 [%95 GA, 0.95 – 1.04], $p=.704$).

Hastalığı ağır geçirenlerde ortalama hücresel hacim (MCH) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde farklılık izlenmedi (28.76 ± 2.56 vs. 28.56 ± 2.36 $p=.514$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, MCH değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=0.98 [%95 GA, 0.87 – 1.09], $p=.656$).

Hastalığı ağır geçirenlerde ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde farklılık izlenmedi (33.38 ± 1.06 vs. 33.36 ± 0.96 $p=.824$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, MCHC değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=0.97 [%95 GA, 0.74 – 1.26], $p=.810$).

Hastalığı ağır geçirenlerde kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (13.9 [IQR, 13.3 – 14.88] vs. 13.6 [IQR, 13.1 – 14.63], $p=.072$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, RDW değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.15 [%95 GA, 0.96 – 1.37], $p=.119$).

Hastalığı ağır geçirenlerde platelet dağılım genişliği (PDW) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde farklılık izlenmedi (17.03 ± 0.62 vs. 16.94 ± 0.51 $p=.189$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, PDW değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.18 [%95 GA, 0.75 – 1.87], $p=.478$).

Hastalığı ağır geçirenlerde ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde farklılık izlenmedi (8.83 ± 1.07 vs. 8.88 ± 0.96 $p=.707$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, MPV değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=0.89 [%95 GA, 0.69 – 1.15], $p=.372$).

Hastalığı ağır geçirenlerde nötrofil (NEU) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (6.3 [IQR, 4.73 – 9.73] vs. 3.5 [IQR, 2.3 – 4.6],

$p<.001$). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, NEU değerinin artması hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre 10.7 kat arttırmaktaydı (OR=10.70 [%95 GA, 4.78 – 23.98], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde lenfosit (LY) değeri hafif ve orta geçirenlerle kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (0.9 [IQR, 0.6 – 1.3] vs. 1.4 [IQR, 0.97 – 1.8], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, lenfosit değerinin düşmesi hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre 4.3 kat arttırmaktaydı (OR=4.29 [%95 GA, 2.38 – 7.71], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde nötrofil lenfosit oranı (NLR) değeri hafif ve orta geçirenlerle kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (6.65 [IQR, 3.32 – 14.35] vs. 2.45 [IQR, 1.6 – 4.1], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, NLR değerinin artması hastalığın seyrini de %41 arttırmaktaydı (OR=1.41 [%95 GA, 1.26 – 1.58], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde monosit (MO) değeri hafif ve orta geçirenlerle kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (0.45 [IQR, 0.3 – 0.6] vs. 0.5 [IQR, 0.4 – 0.7], $p=.311$). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, MO değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=0.86 [%95 GA, 0.64 – 1.15], $p=.315$).

Hastalığı ağır geçirenlerde tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değeri hafif ve orta geçirenlerle kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (90.52 ± 19.55 vs. 100.8 ± 20.35 $p<.001$). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, eGFR değerinin hastalık seyrine etkisi anlamsız hale geldi (OR=0.99 [%95 GA, 0.97 – 1.01], $p=.320$).

Hastalığı ağır geçirenlerde albümin değeri hafif ve orta geçirenlerle kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (3.36 ± 0.42 vs. 3.79 ± 0.45 $p<.001$). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, albümin değerinin düşmesi hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre 6.1 kat arttırmaktaydı (OR=6.14 [%95 GA, 3.36 – 11.21], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde total protein değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (6.41 ± 0.61 vs. 6.76 ± 0.59 $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, total protein değerinin düşmesi hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre 2.5 kat arttırmaktaydı (OR=2.49 [%95 GA, 1.46 – 4.27], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde glukoz (Gl) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (125.5 [IQR, 10.925 – 158.75] vs. 102 [IQR, 94 – 121.5], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, glukoz değerinin artması hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre 4.8 kat arttırmaktaydı (OR=4.79 [%95 GA, 2.68 – 8.56], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde alanin aminotransferaz (ALT) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (26.5 [IQR, 19 – 43.25] vs. 24 [IQR, 17 – 40], $p=.224$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, ALT değerinin artması hastalığın ağır seyretme riskini normal değere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.15 [%95 GA, 0.67 – 1.98], $p=.596$).

Hastalığı ağır geçirenlerde aspartat aminotransferaz (AST) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (36 [IQR, 25 – 51] vs. 29 [IQR, 23 – 38.5], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, AST değerinin artması ağır seyretme riskini normal değere göre 2.1 kat artırmıştı (OR=2.14 [%95 GA, 1.25 – 3.65], $p=.005$).

Hastalığı ağır geçirenlerde laktat dehidrojenaz (LDH) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (360 [IQR, 296 – 446] vs. 251.5 [IQR, 206 – 312.25], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, LDH değerinin artması ağır seyretme riskini normal değere göre 7.7 kat artırmıştı (OR=7.73 [%95 GA, 3.32 – 18.53], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde alkalen fosfataz (ALP) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (71 [IQR, 54 – 83.75] vs. 72.5 [IQR, 61.75 – 90], $p=.140$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına

alındığında, ALP değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.00 [%95 GA, 0.99 – 1.01], $p=.549$).

Hastalığı ağır geçirenlerde total bilirubin değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (0.51 [IQR, 0.39 – 0.73] vs. 0.45 [IQR, 0.35 – 0.60], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, total bilirubin değerin artması ağır seyretme riskinde normal değere göre anlamlı farklılık izlenmedi (OR=4.51 [%95 GA, 0.48 – 42.09], $p=.186$).

Hastalığı ağır geçirenlerde kreatinin değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (0.91 ± 0.22 vs. 0.84 ± 0.18 $p=.006$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, kreatinin değerin hastalık seyrine etkisi anlamsız hale geldi (OR=1.90 [%95 GA, 0.44 – 8.26], $p=.391$).

Hastalığı ağır geçirenlerde üre değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (34 [IQR, 25 – 45] vs. 29 [IQR, 23 – 37], $p=.002$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, üre değerin hastalık seyrine etkisi anlamsız hale geldi (OR=2.03 [%95 GA, 0.85 – 4.82], $p=.111$).

Hastalığı ağır geçirenlerde gama glutamil transferaz (GGT) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (41.5 [IQR, 26 – 80.25] vs. 27.5 [IQR, 17 – 43.25], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, GGT değerin artması ağır seyretme riskinde normal değere göre 2.8 kat arttırmaktaydı (OR=2.80 [%95 GA, 1.66 – 4.73], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde sodyum (Na) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (136.33 ± 3.16 vs. 138.30 ± 2.86 $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, Na değerin düşmesi ağır seyretme riskinde normal değere göre 3.8 kat arttırmaktaydı (OR=3.79 [%95 GA, 1.99 – 7.21], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde potasyum (K) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde farklılık izlenmedi (4.16 ± 0.45 vs. 4.19 ± 0.37 $p=.555$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, K değerin

hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=0.70 [%95 GA, 0.38 – 1.30], $p=.260$).

Hastalığı ağır geçirenlerde kalsiyum (Ca) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (8.67 ± 0.54 vs. 9.03 ± 0.51 $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, Ca değerinin düşmesi ağır seyretme riskinde normal değere göre 3.9 kat arttırmaktaydı (OR=3.87 [%95 GA, 2.06 – 7.28], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde fosfor (P) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde farklılık izlenmedi (3.19 ± 0.89 vs. 3.32 ± 0.61 $p=.163$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, P değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=0.75 [%95 GA, 0.53 – 1.08], $p=.118$).

Hastalığı ağır geçirenlerde troponin değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (6.15 [IQR, 3.9 – 12] vs. 2.8 [IQR, 2.3 – 5.1], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, troponin değerinin artması ağır seyretme riskinde normal değere göre 4.5 kat arttırmaktaydı (OR=4.50 [%95 GA, 1.73 – 11.72], $p=.002$).

Hastalığı ağır geçirenlerde CK-MB (kreatin kinaz-MB) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (1.1 [IQR, 0.6 – 2] vs. 1 [IQR, 0.6 – 1.5], $p=.174$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, CK-MB değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.17 [%95 GA, 0.95 – 1.44], $p=.147$).

Hastalığı ağır geçirenlerde prokalsitonin (PCT) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (0.09 [IQR, 0.05 – 0.20] vs. 0.05 [IQR, 0.05 – 0.06], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, prokalsitonin değerinin artması, ağır seyretme riskinde normal değere göre 5.4 kat arttırmaktaydı (OR=5.36 [%95 GA, 1.11 – 25.71], $p=.036$).

Hastalığı ağır geçirenlerde ferritin değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (279.40 [IQR, 154.98 – 681.20] vs. 80.70 [IQR, 34.82 –

167.30], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, ferritin değerinin artması, ağır seyretme riskini normal değere göre 6.9 kat arttırmaktaydı (OR=6.93 [%95 GA, 3.75 – 12.78], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi ([IQR, 28.22 ± 4.10] vs. [IQR, 27.49 ± 4.14], $p=.155$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, aPTT değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.05 [%95 GA, 0.98 – 1.11], $p=.167$).

Hastalığı ağır geçirenlerde D-dimer değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (715 [IQR, 413 – 1295.5] vs. 416 [IQR, 286.5 – 684.25], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, D-dimer değerinin artması, ağır seyretme riskini normal değere göre 2.6 kat arttırmaktaydı (OR=2.57 [%95 GA, 1.51 – 4.40], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde INR (uluslararası düzeltilmiş oran) değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (1.05 [IQR, 0.98 – 1.13] vs. 0.99 [IQR, 0.94 – 1.02], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, INR değerinin artması, ağır seyretme riskini normal değere göre 5.4 kat arttırmaktaydı (OR=5.35 [%95 GA, 1.14 – 25.18], $p=.034$).

Hastalığı ağır geçirenlerde fibrinojen değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (551 [IQR, 442 – 665] vs. 375 [IQR, 314.25 – 451], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, fibrinojen değerinin artması, ağır seyretme riskini normal değere göre 5.9 kat arttırmaktaydı (OR=5.87 [%95 GA, 3.22 – 10.69], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde CRP değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (116 [IQR, 81.25– 154.50] vs. 12.10 [IQR, 5.75 – 34.20], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, fibrinojen değerinin artması, ağır seyretme riskini normal değere göre 19 kat arttırmaktaydı OR=18.93 [%95 GA, 5.58 – 64.29], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde IL-6 değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (50.29 [IQR, 19.13 – 79.53] vs. 11.42 [IQR, 6.47 – 17.10], $p<.001$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, IL-6 değerinin ağır seyretme riskinde normal değere göre istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (OR=3.32 [%95 GA, 0.90 – 12.30], $p=.072$).

Hastalığı ağır geçirenlerde IL1-alfa değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (3.90 [IQR, 3.90 – 24.74] vs. 3.90 [IQR, 3.90 – 30.36], $p=.984$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, IL-1alfa değerinin ağır seyretme riskinde normal değere göre istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.01 [%95 GA, 0.61 – 1.69], $p=.958$).

Hastalığı ağır geçirenlerde IL-1beta değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (3.90 [IQR, 3.90 – 7.52] vs. 5.37 [IQR, 3.90 – 21.11], $p=.021$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, IL-1beta değerinin düşmesi, ağır seyretme riskini normal değere göre 2.6 kat arttırmaktaydı OR=2.60 [%95 GA, 1.53 – 4.42], $p<.001$).

Hastalığı ağır geçirenlerde Surfaktan Protein D değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (24.18 [IQR, 10.69 – 65.42] vs. 27.47 [IQR, 8.38 – 62.28], $p=.742$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, Surfaktan Protein D değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi (OR=1.39 [%95 GA, 0.83 – 2.34], $p=.214$). Fakat klinik olarak Surfaktan Protein D düzeyleri hastalığı ağır geçirenlerde istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; hastalığı ağır geçirenlerde, hafif ve orta geçirenlere göre WBC, NEU, NLR, glukoz, AST, LDH, total bilirubin, kreatinin, üre, GGT, Mg, troponin, prokalsitonin, ferritin, Ddimer, INR, fibrinojen, CRP, IL-6 düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 4.2.).

Hastalığı ağır geçirenlerde, hafif ve orta geçirenlere göre HGB, HCT, RBC, LY, eGFR, albümin, total protein, Na, Ca, IL-1beta düzeyleri anlamlı şekilde düşüktü (Tablo 4.2.).

Hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, eGFR, kreatinin, üre, Na, Ca, IL-1beta değerlerinin hastalık seyrine etkisi anlamsız hale geldi (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. COVID-19 tanılı hastalarda, hastalığın şiddetine göre laboratuvar bulguları

Kan parametreleri	Hastalığın Şiddeti		p-değeri ^a	OR (%95 GA)	p-değeri ^b
	Hafif ve orta (n=132)	Ağır (n=130)			
WBCsayımı	5.5 (4.2 – 6.8)	7.9 (5.8 – 11.15)	<.001 ¹	1.32 (1.19 – 1.47)	<.001
HGB	13.73 ± 1.72	13.27 ± 1.53	.023 ²	0.74 (0.62 – 0.90)	.002
HCT	41.08 ± 4.62	39.73 ± 4.23	.014 ²	3.14 (1.42 – 6.93)	.005
PLT	204 (163 – 244.7)	207.5 (160 – 272.5)	.608 ¹	2.69 (0.22 – 32.23)	.436
RBC	4.75 ± 0.5	4.58 ± 0.48	.005 ²	0.46 (0.26 – 0.82)	.008
MCV	85.52 ± 5.74	86.11 ± 6.43	.434 ²	0.99 (0.95 – 1.04)	.704
MCH	28.56 ± 2.36	28.76 ± 2.56	.514 ²	0.98 (0.87 – 1.09)	.656
MCHC	33.36 ± 0.96	33.38 ± 1.06	.824 ²	0.97 (0.74 – 1.26)	.810
RDW	13.6 (13.1 – 14.63)	13.9 (13.3 – 14.88)	.072 ¹	1.15 (0.96 – 1.37)	.119
PDW	16.94 ± 0.51	17.03 ± 0.62	.189 ²	1.18 (0.75 – 1.87)	.478
MPV	8.88 ± 0.96	8.83 ± 1.07	.707 ²	0.89 (0.69 – 1.15)	.372
NEU	3.5 (2.3 – 4.6)	6.3 (4.3 – 9.73)	<.001 ¹	10.70 (4.78 – 23.98)	<.001
LY	1.4 (0.97 – 1.8)	0.9 (0.6 – 1.3)	<.001 ¹	4.29 (2.38 – 7.71)	<.001
NLR	2.45 (1.6 – 4.1)	6.65 (3.32 – 14.35)	<.001 ¹	1.41 (1.26 – 1.58)	<.001
MO	0.5 (0.4 – 0.7)	0.45 (0.3 – 0.6)	.311 ¹	0.86 (0.64 – 1.15)	.315
eGFR	100.8 ± 20.35	90.52 ± 19.55	<.001 ²	0.99 (0.97 – 1.01)	.320
Albumin	3.79 ± 0.45	3.36 ± 0.42	<.001 ²	6.14 (3.36 – 11.21)	<.001
Totalprotein	6.76 ± 0.59	6.41 ± 0.61	<.001 ²	2.49 (1.46 – 4.27)	<.001
Glukoz	102 (94 – 121.5)	125.5 (10.925 – 158.75)	<.001 ¹	4.79 (2.68 – 8.56)	<.001
ALT	24 (17 – 40)	26.5 (19 – 43.25)	.224 ¹	1.15 (0.67 – 1.98)	.596
AST	29 (23 – 38.5)	36 (25 – 51)	<.001 ¹	2.14 (1.25 – 3.65)	.005
LDH	251.5 (206 – 312.25)	360 (296 – 446)	<.001 ¹	7.73 (3.22 – 18.53)	<.001
ALP	72.5 (61.75 – 90)	71 (54 – 83.75)	.140 ¹	1.31 (0.59 – 2.92)	.496
Totalbilirubin	0.45 (0.35 – 0.60)	0.51 (0.39 – 0.73)	.001 ¹	4.51 (0.48 – 42.09)	.186
Kreatinin	0.84 ± 0.18	0.91 ± 0.22	.006 ²	1.90 (0.44 – 8.26)	.391
Üre	29 (23 – 37)	34 (25 – 45)	.002 ¹	2.03 (0.85 – 4.82)	.111
GGT	27.5 (17 – 43.25)	41.5 (26 – 80.25)	<.001 ¹	2.80 (1.66 – 4.73)	<.001
Na	138.30 ± 2.86	136.33 ± 3.16	<.001 ²	3.79 (1.99 – 7.21)	<.001
K	4.19 ± 0.37	4.16 ± 0.45	.555 ²	0.70 (0.38 – 1.30)	.260
Ca	9.03 ± 0.51	8.67 ± 0.54	<.001 ²	3.87 (2.06 – 7.28)	<.001
P	3.32 ± 0.61	3.19 ± 0.89	.163 ³	0.75 (0.53 – 1.08)	.118
Troponin	2.8 (2.3 – 5.1)	6.15 (3.9 – 12)	<.001 ¹	4.50 (1.73 – 11.72)	.002
CKMB	1 (0.6 – 1.5)	1.1 (0.6 – 2)	.174 ¹	1.17 (0.95 – 1.44)	.147
Prokalsitonin	0.05 (0.05 – 0.06)	0.09 (0.05 – 0.20)	<.001 ¹	5.36 (1.11 – 25.71)	.036
Ferritin	80.70 (34.82 – 167.30)	279.40 (154.98 – 681.20)	<.001 ¹	6.93 (3.75 – 12.78)	<.001
aPTT	27.49 ± 4.14	28.22 ± 4.10	.155 ¹	1.05 (0.98 – 1.11)	.167
DDimer	416 (286.5 – 684.25)	715 (413 – 1295.5)	<.001 ¹	2.57 (1.51 – 4.40)	<.001
INR	0.99 (0.94 – 1.02)	1.05 (0.98 – 1.13)	<.001 ¹	5.35 (1.14 – 25.18)	.034
Fibrinojen	375 (314.25 – 451)	551 (442 – 665)	<.001 ¹	5.87 (3.22 – 10.69)	<.001
CRP	12.10 (5.75 – 34.20)	116 (81.25 – 154.50)	<.001 ¹	18.93 (5.58 – 64.29)	<.001
IL6	11.42 (6.47 – 17.10)	50.29 (19.13 – 79.53)	<.001 ¹	3.32 (0.90 – 12.30)	.072
IL1alfa	3.90 (3.90 – 30.36)	3.90 (3.90 – 24.74)	.984 ¹	1.01 (0.61 – 1.69)	.958
IL1beta	5.37 (3.90 – 21.11)	3.90 (3.90 – 7.52)	.021 ¹	2.60 (1.53 – 4.42)	<.001
SurfaktanproteinD	27.47 (8.38 – 62.28)	24.18 (10.69 – 65.42)	.742 ¹	1.39 (0.83 – 2.34)	.214

^a İki grup karşılaştırması

^b Yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltme yapılarak elde edilen lojistik regresyon sonuçları

¹ Mann-Whitney U testi, ² Bağımsız örneklem t-testi, ³ Welch t-testi

COVID-19 tanılı hastalarda, mortalite durumuna göre demografik ve klinik bulgular, laboratuvar sonuçları Tablo 3’de sunuldu. Çalışmaya 21 ile 92 yaşlarında survive ve eksitus toplam 262 COVID-19 PCR pozitif hasta dahil edildi. Hastaların 243’ü survive, 19’u eksitustu. Hastanedeki mortalite oranı, %0.072 olarak hesaplandı.

Hastalığa bağlı eksitus olan hastaların yaş ortalaması survive olanlara göre kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (67.47 ± 12.05 vs. 54.59 ± 15.79 , $p<.001$). Cinsiyetin (erkek/kadın) mortalite durumuna göre eksitus olanlarda (126/117) survive olanlara (9/10) göre anlamlı etkisi izlenmedi ($p=.890$).

Hastalığa bağlı eksitus olanlarda ek hastalığın oranında (%68.4 vs. %53.5 $p=.308$) survive olanlara göre anlamlı etki izlenmedi. Eksitus olan hastalarda, survive olan hastalara göre koroner arter hastalığının oranı (%31.6 vs. %8.2 $p=.006$) daha yüksekti. Hipertansiyon, diabetes mellitusta anlamlı farklılık izlenmedi($p>.05$).

Hastalığa bağlı eksitus olanlarda survive olan hastalara göre saturasyon değerinde (85 (77-87) vs 86.5 (81.5-89) $p=.334$) istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Laboratuvar sonuçlarında, eksitus olanlarda survive olan hastalara göre WBC değeri yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (10 [IQR, 6.8 – 12.95] vs. 6.1 [IQR, 4.7 – 8.4], $p=.002$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre PLT değerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (194 [IQR, 164.5 – 291.5] vs. 206 [IQR, 163 – 252], $p=.935$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre NEU değerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (9.4 [IQR, 5.9 – 11.5] vs. 8 [IQR, 6.45 – 10.1], $p=.713$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre LY değeri daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (0.7 [IQR, 0.55 – 0.9] vs. 1.2 [IQR, 0.8 – 1.6], $p=.001$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre NLR değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (11 [IQR, 7.4 – 13.85] vs. 3.4 [IQR, 2.1 – 6.3], $p<.001$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre albümin değerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. (3.25 ± 0.33 vs. 3.21 ± 0.52 , $p=.787$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre ALT değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (25 [IQR, 19 – 32.5] vs. 24 [IQR,18 – 40.5], $p=.952$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre AST değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (46 [IQR, 33 – 49] vs. 31 [IQR,23 – 45.75], $p=.023$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre LDH değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (386 [IQR, 300.5 – 561.5] vs. 301.5 [IQR,233 – 370.5], $p=.007$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre total bilirubin değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (0.63 [IQR, 0.47 – 0.84] vs. 0.48 [IQR,0.36 – 0.61], $p=.016$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre kreatinin değerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. (0.98 ± 0.34 vs. 0.87 ± 0.19 , $p=.165$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre üre değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (37 [IQR, 31 – 56] vs. 31 [IQR,24 – 40], $p=.028$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre GGT değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (39 [IQR, 29 – 92] vs. 48.5 [IQR,37 – 109], $p=.453$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre Mg değerinde anlamlı farklılık izlenmedi (2.08 ± 0.25 vs. 2.23 ± 0.41 , $p=.149$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre ürik asit değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (4.9 [IQR, 4.1 – 6.3] vs. 4.9 [IQR,3.73 – 5.92], $p=.745$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre troponin değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (14.3 [IQR, 7.83 – 27.5] vs. 4 [IQR,2.5 – 7.4], $p<.001$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre CK-MB değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (1.65 [IQR, 0.9 – 2.58] vs. 1 [IQR,0.6 – 1.6], $p=.014$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre prokalsitonin değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (0.11 [IQR, 0.07 – 0.27] vs. 0.05 [IQR,0.05 – 0.10], $p<.001$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre ferritin değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (465 [IQR, 152 – 1081.95] vs. 155 [IQR,62.2 – 295.7], $p=.002$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre aPTT değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (26.40 ± 4.27 vs. 27.97 ± 4.10 , $p=.111$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre D dimer değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (1361 [IQR, 1002.75 – 6293.75] vs. 536 [IQR,296 – 894], $p<.001$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre INR değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (1.05 [IQR, 0.91 – 1.18] vs. 1.04 [IQR,0.98 – 1.24], $p=.620$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre fibrinojen değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (579 [IQR, 530 – 697.5] vs. 433 [IQR,345 – 551], $p<.001$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre CRP değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (117 [IQR, 95.05 – 232.5] vs. 40.85 [IQR,10.13 – 111.75], $p<.001$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre IL-6 değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (75.63 [IQR, 48.86 – 104.75] vs. 32.04 [IQR,11.33 – 67.76], $p=.012$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre IL-1alfa değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (15.41 [IQR, 3.9 – 35.63] vs. 3.9 [IQR,3.9 – 27.65], $p=.140$). İstatistiksel anlamlı olmamasına rağmen klinik olarak mortal hastaların serum IL-1alfa düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemlendi.

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre IL-1beta değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (3.9 [IQR, 3.9 – 5.71] vs. 3.9 [IQR,3.9 – 15.59], $p=.129$).

Eksitus olanlarda survive olan hastalara göre SP-D değerinde anlamlı farklılık izlenmedi. (55.20 [IQR, 12.32 – 84.55] vs. 25.39 [IQR,9.02 – 61.52], $p=.117$). Fakat eksitus olan hastalarda survive hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen klinik olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç olarak,eksitus olanlarda survive olanlara göre yaş, koroner arter hastalığı, WBC, NLR, AST, LDH, total bilirubin, üre, troponin, CKMB, prokalsitonin, ferritin, D dimer, fibrinojen, CRP, IL-6 istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ve LY değeriye istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (Tablo 4.3).



Tablo 4.3. COVID-19 tanılı hastalarda, mortalite durumuna göre demografik ve klinik bulgular, laboratuvar sonuçları

	Mortalite		<i>p</i> -değeri
	Survive (<i>n</i> =243)	Eksitus (<i>n</i> =19)	
Demografik özellikler			
Yaş	54.59 ± 15.79	67.47 ± 12.05	<.001 ¹
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	126/117	9/10	.890 ²
Komorbiditeler			
Ek hastalık varlığı	130 (53.5)	13 (68.4)	.308 ²
Hipertansiyon	89 (36.6)	10 (52.6)	.254 ²
Diabetes mellitus	71 (29.2)	4 (21.1)	.621 ²
Koroner Arter Hastalık	20 (8.2)	6 (31.6)	.006 ³
Saturasyon	86.5 (81.5 – 89)	85 (77 – 87)	.334 ⁴
Laboratuvar			
WBC	6.1 (4.7 – 8.4)	10 (6.8 – 12.95)	.002 ⁴
PLT	206 (163 – 252)	194 (164.5 – 291.5)	.935 ⁴
NEU	8 (6.45 – 10.1)	9.4 (5.9 – 11.5)	.713 ⁴
LY	1.2 (0.8 – 1.6)	0.7 (0.55 – 0.9)	.001 ⁴
NLR	3.4 (2.1 – 6.3)	11 (7.4 – 13.85)	<.001 ⁴
Albumin	3.21 ± 0.52	3.25 ± 0.33	.787 ¹
ALT	24 (18 – 40.5)	25 (19 – 32.5)	.952 ⁴
AST	31 (23 – 45.75)	46 (33 – 49)	.023 ⁴
LDH	301.5 (233 – 370.5)	386 (300.5 – 561.5)	.007 ⁴
Totalbiluribin	0.48 (0.36 – 0.61)	0.63 (0.47 – 0.84)	.016 ⁴
Kreatinin	0.87 ± 0.19	0.98 ± 0.34	.165 ⁵
Üre	31 (24 – 40)	37 (31 – 56)	.028 ⁴
GGT	48.5 (37 – 109)	39 (29 – 92)	.453 ⁴
Mg	2.23 ± 0.41	2.08 ± 0.25	.149 ⁵
Ürik asit	4.9 (3.73 – 5.92)	4.9 (4.1 – 6.3)	.745 ⁴
Troponin	4 (2.5 – 7.4)	14.3 (7.83 – 27.5)	<.001 ⁴
CKMB	1 (0.6 – 1.6)	1.65 (0.9 – 2.58)	.014 ⁴
Prokalsitonin	0.05 (0.05 – 0.10)	0.11 (0.07 – 0.27)	<.001 ⁴
Ferritin	155 (62.2 – 295.7)	465 (152 – 1081.95)	.002 ⁴
aPTT	27.97 ± 4.10	26.40 ± 4.27	.111 ¹
DDimer	536 (296 – 894)	1361 (1002.75 – 6293.75)	<.001 ⁴
INR	1.04 (0.98 – 1.24)	1.05 (0.91 – 1.18)	.620 ⁴
Fibrinojen	433 (345 – 551)	579 (530 – 697.5)	<.001 ⁴
CRP	40.85 (10.13 – 111.75)	117 (95.05 – 232.5)	<.001 ⁴
IL6	32.04 (11.33 – 67.76)	75.63 (48.86 – 104.75)	.012 ⁴
IL-1 α	3.9 (3.9 – 27.65)	15.41 (3.9 – 35.63)	.140 ⁴
IL-1 β	3.9 (3.9 – 15.59)	3.9 (3.9 – 5.71)	.129 ⁴
SPD	25.39 (9.02 – 61.52)	55.20 (12.32 – 84.55)	.117 ⁴

¹ Bağımsız örneklem t-testi, ² Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi, ³ Fisher exact testi, ⁴ Mann-Whitney U, ⁵ Welch t-testi

COVID-19 tanılı hastaların yaş, saturasyon, laboratuvar bulguları ile yapılan Spearman korelasyon sonuçları Tablo 4.4'te sunuldu.

IL-1alfanın yaş, saturasyon ve laboratuvar bulguları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>.05$).

IL-1betanın yaş,saturasyon ve laboratuvar bulguları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>.05$).

Surfaktan protein D'nin yaş,saturasyon ve laboratuvar bulguları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>.05$).

IL-1alfanın, kreatinin ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=0.137$, $p=.027$).

IL-1alfanın, IL-1betanın ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=0.363$, $p<.001$).

IL-1alfanın, surfaktan protein D ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=0.303$, $p<.001$).

IL-1betanın, saturasyon ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=0.177$, $p=.004$)

IL-1betanın, LY değerleri ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=0.136$, $p=.028$)

IL-1betanın, NLR değerleri ile arasında anlamlı negatif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=-0.164$, $p=.008$)

IL-1betanın, Troponin değerleri ile arasında anlamlı negatif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=-0.139$, $p=.025$).

IL-1betanın, IL-1alfanın ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman $\rho=0.363$, $p<.001$).

Surfaktan Protein D'nin, yaş ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman rho=0.151, p=.014).

Surfaktan Protein D'nin, IL-1alfa ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman rho=0.303, p<.001).

Surfaktan Protein D'nin, IL-1beta ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki izlendi (Spearman rho=0.351, p<.001).

Sonuç olarak, IL-1 α değeri ile kreatinin, Surfaktan Protein D, IL-1 β ile pozitif bir ilişki saptandı. IL-1 β değeri ile saturasyon, lenfosit, IL-1 α arasında pozitif bir ilişki NLR, Troponin değerleri arasında negatif bir ilişki saptandı. Surfaktan Protein D değeri ile IL-1 α , IL-1 β , yaş arasında pozitif bir ilişki saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. COVID-19 tanılı hastaların yaş, saturasyon, laboratuvar bulguları ile yapılan Spearman korelasyon sonuçları

	IL-1 α		IL-1 β		SPD	
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
Yaş	0.003	.963	-0.021	.729	0.151	.014*
Saturasyon	0.057	.362	0.177	.004*	-0.013	.833
Laboratuvar						
WBC	-0.091	.142	-0.071	.250	0.019	.760
PLT	-0.075	.229	-0.027	.663	0.060	.332
NEU	-0.094	.127	-0.089	.152	0.022	.717
LY	0.013	.831	0.136	.028*	0.033	.590
NLR	-0.082	.188	-0.164	.008*	-0.002	.971
Albumin	0.035	.568	0.052	.403	-0.083	.182
ALT	0.112	.070	0.033	.592	-0.018	.770
AST	0.115	.064	0.004	.947	-0.074	.233
LDH	-0.069	.270	-0.067	.283	-0.040	.518
Totalbiluribin	-0.035	.577	-0.081	.192	-0.010	.873
Kreatinin	0.137	.027*	-0.041	.510	-0.033	.599
Üre	0.046	.456	-0.039	.528	0.115	.064
GGT	-0.008	.898	-0.001	.989	-0.014	.827
Mg	0.060	.332	0.005	.930	0.032	.605
Ürik asit	0.100	.108	0.062	.316	-0.001	.994
Troponin	-0.012	.843	-0.139	.025*	0.036	.565
CKMB	-0.009	.881	-0.050	.420	0.008	.898
Prokalsitonin	-0.007	.912	-0.061	.330	-0.012	.853
Ferritin	0.033	.593	-0.074	.233	-0.016	.795
aPTT	0.054	.387	-0.013	.836	0.003	.962
D-Dimer	-0.092	.141	-0.087	.163	0.025	.694
INR	0.007	.913	-0.023	.716	0.006	.925
Fibrinojen	-0.042	.505	-0.037	.551	-0.042	.501
CRP	-0.051	.412	-0.080	.196	0.052	.402
IL6	0.061	.516	-0.044	.637	-0.075	.427
IL-1 α	-	-	0.363	<.001*	0.303	<.001*
IL-1 β	0.363	<.001*	-	-	0.351	<.001*
SPD	0.303	<.001*	0.351	<.001*	-	-

rho: Spearman korelasyon katsayısı, p :<.05 anlamlı kabul edildi.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda, COVID-19 tanılı hastalarda; akut dönemde serum IL-1 α , IL-1 β , Surfactan protein D'nin prognoz, klinik şiddet, mortalite ve prognoz ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Belirlenen dahil etme ve dışlama kriterleri sonrası 262 hasta ile tamamlandı. Hastalar T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavi Rehberi'ne (9 Ekim 2020) göre hafif-orta ve ağır olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışmamız, COVID-19 pnömonisi ile IL-1, Surfactan protein D düzeyini değerlendiren literatürdeki sınırlı çalışmalardan biridir.

Enfeksiyonu ağır geçiren gruptaki hastaların, WBC, NEU, NLR, Gl, AST, GGT, troponin, prokalsitonin, ferritin, Ddimer, INR, fibrinojen, CRP değerleri hafif ve orta geçiren gruba göre daha yüksek, HGB, HCT, RBC, LY, albümin, total protein, Na, Ca, IL-1 β değeri anlamlı şekilde düşüktü. Ağır geçiren grupta, hafif ve orta geçiren gruba göre total bilirubin, üre, kreatinin değerleri artmıştı fakat yaş,cinsiyete göre düzeltilince istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hastalığı ağır geçiren grupta hafif ve orta geçiren gruba göre PLT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PDW, MPV, MO, ALT, ALP, K, P, CKMB, aPTT, IL-1 α , Surfactan protein D seviyelerinde anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1).

Eksitus olan hastaların WBC, NLR, AST, total bilirubin, üre, ferritin, D dimer, fibrinojen, IL-6, CRP değerleri yaşayan hastalara göre daha yüksekti ve LY değeri daha düşüktü (Tablo 3). Hastaların serum IL-1 α ile kreatinin, IL-1 β , SP-D, saturasyon değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Hastaların serum IL-1 β ile saturasyon, LY, IL-1 α , SP-D değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, NLR, troponin değerleri arasında negatif korelasyon olduğu bulundu. Hastaların serum SP-D ile yaş, IL-1 α , IL-1 β değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu izlendi (Tablo 4).

IL-1 sitokin ailesi, 11 farklı proteinden oluşmaktadır ve bu sitokinler doğuştan gelen bağışıklık yanıtında başlıca rol oynarlar. IL-1 tipi sitokinlerin ana işlevi, bakteriyel veya viral ürünlere sekonder patojen ilişkili moleküler paternler (PAMPs) veya hasarlı hücrelerden salınan hasar ilişkili moleküler paternler (DAMPs) tarafından doku hasarına yanıt olarak proinflamatuvar yanıtın kontrolünü sağlar(240). IL-1 α , dual

fonksiyonlu bir sitokindir. Dual fonksiyonlu sitokinler, DNA'ya bağlandıkları ve bir işleve hizmet ettikleri çekirdekte bulunur; aynı sitokin, hücre zarı reseptörüne bağlanır ve sinyal iletimini başlatır. IL-1 α 'nın, sitokinin öncü bölgesinde bir nükleer lokalizasyon dizisi vardır ve çekirdekteki IL-1 α , bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. IL-1 α 'nın prekürsörü nekrotik hücrelerden salındığında, IL-1 α DAMP olarak işlev yapar ve proinflamatuvar olayları başlatır(241). İnterlökin-1 β (IL-1 β), enfeksiyon ve yaralanmalara karşı konak savunma yanıtları için çok önemli olan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Monositler ve makrofajlar gibi doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri ve çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ve salgılanır(242). Genel olarak inflamatuvar aktivasyon, iki sinyale dayanır. İlk olarak, bir PAMP veya DAMP, NOD benzeri reseptör protein 3 (NLRP3) ve pro-IL-1 β sentezi ile sonuçlanan bir patern tanıma reseptöre (PRR'e) bağlanır. Daha sonra ikinci bir sinyal, kaspaz-1'in aktivasyonuna, pro-IL-1 β 'nin IL-1 β 'ye işlenmesine ve piroptoza yol açan inflamasyon düzenine yol açar(243). Yapılan bir çalışmada orta, ağır ve iyileşen COVID-19 tanılı hastaların kontrol grubuna göre serum IL-1 α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur(244). Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, başlangıç plazma IL-1 β seviyeleri yoğun bakım ve yoğun bakım dışında takip edilen COVID-19 tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(1). Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada serum IL-1 β düzeyleri, COVID-19 hastalarında COVID-19 olmayan hastalara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir(245). Tripathy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum IL-1 β kontrollere kıyasla hem asemptomatik hem de hafif semptomatik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (246). Birleşik Devletler'de yapılan hastanede yatan COVID-19 tanılı 1484 hastadan oluşan yapılan bir çalışmada, IL-1 β seviyeleri düşük olarak bulunmuş olup çoğunlukla 0.1 pg/mL kontrol sınırında tespit edildiği bildirilmiştir ve biz de bu çalışmamızda IL-1 β değerlerini düşük olarak bulduk, COVID-19 hastalarında IL-6 ve TNF- α seviyelerinin sağlıklı donörlere veya kimerik antijen reseptör modifiye T (CAR-T) hücreleri ile tedavi edilmiş sitokin salınım sendromu olmayan hastalara göre yükseldiği ve aynı çalışmada, komorbidite ve demografik bulgularda düzeltilme yapıldıktan sonra IL-1 β haricindeki sitokinlerin , mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(247). Ni ve arkadaşlarının şiddetli COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada, tedavi öncesi IL-1 β değerleri normal bulunmuştur ve tedavi sonrasında anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir(248).

Bizim çalışmamızda hastalığı ağır geçirenlerde IL-1 β değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=.021$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, IL-1 β değerinin düşmesi, ağır seyretme riskini normal değere göre 2.6 kat arttırmaktaydı ($p<.001$) ve hastalığı ağır geçirenlerde IL- α değeri hafif ve orta geçirenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>.05$). Ayrıca IL-1 α ve IL-1 β 'nin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p>.05$). Araştırmalarda, proinflatuvar olan IL-1 ailesi ve IL-6 yolaklarının antiinflatuvar tedavilerle baskılanmasının, terapötik olduğu gösterilmektedir(186, 187, 190, 191). Yapılan çalışmalarının IL-1 düzeylerinin farklı olmasının sebebi çalışma gruplarının hastalığının şiddeti ve sayılarının farklı olmasına bağlı olabilir.

Surfaktan protein D, surfaktan homeostazına ve pulmoner immunitede önemli rollere sahip olup kollektin ailesinde yer almaktadır. Temel yapıları, üçlü sarmal bir kollajen bölgesini ve bir C-terminal homotrimerik lektin veya karbonhidrat tanıma alanını (CRD) içerir ve hidrofilik proteinlerdir (236).

SP-D, solunum epiteli tarafından akciğerin hava boşluklarına alveolar seviyede, SP-D, alveolar tip 2 hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır, daha proksimaldeyse siliyer olmayan Clara hücrelerinin salgı granülleri tarafından salgılanır. Ayrıca gastrointestinal, genitoüriner sistemden, cilt ve yumuşak dokudan da az miktarda salgılanır. Surfaktan protein D, gram negatif ve gram pozitif bakteriler, mikobakteriler, pnömosistis, funguslar, respiratuvar virüsler, bakteriyel endotoksinlerle konakçı savunma hücreleri ile etkileşime girerek rol oynar(237). SP-D, İnfluenza A virüslerinin bağlar ve böylece virüsün bağlanmasını ve hücreye girişini engeller, ancak aynı zamanda fagositik hücrelerle etkileşimler yoluyla SP-D-opsonize virüsün daha iyi temizlenmesine de katkıda bulunur. Ek olarak, SP-D, inflamatuvar yanıtı modüle eder ve İnfluenza A virüsünün etkin nötralizasyonu ile virüsün neden olduğu aşırı inflamatuvar yanıtlardan kaynaklanan alveolar hasara karşı koruma arasında bir dengeyi korumasına yardımcı olur(238). İdiopatik pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, ARDS, astım gibi diğer hastalıklarda da serum düzeylerinde artış saptanmaktadır(239). Farelerle yapılan deneysel çalışmalarda, akut veya kronik inflamasyon durumlarında, serumda Surfaktan Protein D düzeylerinin arttığı

gösterilmiştir, bu durumun inflamasyona sekonder SP-D üretiminin artmasına ve alveollerdeki hava kan bariyerinde hasara bağlı SP-D'nin dolaşıma yayılmasına neden olabileceği gösterilmiştir(249). Serum SP-D seviyeleri, erkek cinsiyet, sigara kullanma, yaş, genetik polimorfizmden, çevresel maruziyetten etkilenmektedir(250). Tong ve arkadaşlarının yaptığı 39 hastayı içeren bir çalışmada, enfeksiyonun erken döneminde ağır COVID-19 hastalarında hafif olanlara göre serum SP-D değerleri yüksek bulunmuştur ve ayrıca iyileşme döneminde hastaların serumlarında SP-D değerlerinin düştüğü gösterilmiştir(251). Kerget ve arkadaşlarının yaptığı COVID-19 hastalarında kabul anında serum IL-6 ve SP-D değerleri 5.gün değerlerine göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=.001$) ve kabul anında hastaların IL-6 ve SP-D değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir ($p=.001$) fakat 5.günde hastaların kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık izlenmediği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada IL-6 ve SP-D'nin MAS olan hastalarda olmayanlara göre, ARDS olan hastalarda olmayanlara göre, eksitus olanlarda hayatta kalanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir(252). Başka bir çalışmada, COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum SP-D ve Angiopoietin-2 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve ağır COVID-19 hastalarında toplum kökenli pnömoni olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(253). Saito ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, ağır COVID-19 hastalarının SP-A ve SP-D değerlerinin hafif hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(254). Arroyo ve arkadaşları tarafından 12 kişilik COVID-19 tanılı mekanik ventilatörde, sedatize, paralize olan hastalardan yapılan pulmoner bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısındaki SP-D seviyeleri (medyan=68.9 ng/mL), literatürdeki sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunduğu belirtilmiştir(255). ARDS ile yoğun bakımda takip edilen 76 hastadan oluşan bir çalışmada, hastalarının yatış kanlarından bakılan serum SP-D seviyeleri ARDS şiddeti ile istatistiksel anlamlı olduğu ($p=.04$), mortalite ile istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı ($p=.89$) bildirilmiştir(256). Togashi ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada COVID-19 pnömonisi olan hastalarda serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ve SP-D seviyeleri, COVID-19 pnömoni benzeri hastalığı olanlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur(257). SARS hastalarında yapılan bir çalışmada, SARS hastalarının plazmalarında SP-D seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu ($p=.026$) ve toplum kökenli pnömoni ile takip edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı

farklılık ($p=.360$) izlenmemiştir(258). Bizim çalışmamızda, hastalığı ağır geçirenlerde SP-D değeri, hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi ($p=.742$). Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kontrol altına alındığında, SP-D değerinin hastalığın seyrine de anlamlı farklılık izlenmedi ($p=.214$). Çalışmamızda ağır hastalığa sahip grupta hafif ve orta gruba göre IL-1 ve SP-D değerlerinin düşük olmasının nedeni, çalışma grubumuzdaki hastalarda astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, malignite, otoimmün hastalıklar, ağır böbrek ve ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar, immunsupresif tedavi alan hastalar, fibroproliferatif hastalıklar dışlanmış olup komorbiditeye bağlı serumda oluşabilecek değişikliklerin en az etkilenmesi sağlanmaya çalışılmıştır. Kergat ve arkadaşlarının, Tong ve arkadaşlarının, Saito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda SP-D düzeyleri ve diğer çalışılan belirteçler çeşitli günlerde alınarak takip edilmiştir, bizim çalışmamızda hastalardan yatış sırasında tek seferde kan alınarak ve 262 hasta üzerinde COVID-19 hastalığının şiddeti, prognozu, mortalite ön görülmeye çalışılmıştır, serum SP-D ve IL-1 değerleri arasında istatistiksel olarak hastalığın şiddeti, prognoz, mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kergat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IL-6 ile lenfosit arasında negatif korelasyon, NLR, LDH, kreatinin, protrombin zamanı, CRP, troponin-I, D-dimer, SP-D seviyeleri pozitif korelasyon bulunmuştur(252). Çalışmamızda, IL-1 α ile IL-1 β , SP-D, kreatinin arasında pozitif bir korelasyon; IL-1 β ile saturasyon, lenfosit, IL-1 α , SP-D arasında pozitif bir korelasyon NLR, troponin negatif korelasyon, SP-D ile yaş, IL-1 α , IL-1 β arasında pozitif bir korelasyon ortaya koyulmuştur (Tablo 4.4). Agustama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COVID-19 hastalarında yatış sırasında alınan serum SP-D değerlerinin ARDS şiddeti ile anlamlı olduğu bildirilmiştir fakat mortalite üzerine anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir(256). Çalışmamızda, eksitus olan hastaların hayatta kalan hastalara göre serum SP-D, IL-1 α , IL-1 β düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi. 54 çalışmadan sentezlenerek yapılan bir araştırmada, ağır COVID-19 olan hastalarının hafif hastalara göre diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, malignite daha sık olduğu bildirilmiştir. Mortalite ile seyreden hastalarda, diyabet, kronik kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebrovasküler olay, kronik böbrek yetmezliği komorbiditelerin daha fazla olduğu belirtilmiştir(259). Çalışmamızda, komorbidite açısından değerlendirdiğimizde ağır COVID-19 hastalarında hafif ve orta

olanlara göre hipertansiyon, kalp yetmezliği, hiperlipidemi, atrial fibrilasyon en sık istatistiksel anlamlı olarak saptandı. Çalışmamızda mortalite ile seyreden koroner arter hastalığı anlamlı olduğu saptandı. Aynı çalışmada, ağır COVID-19 hastalarının laboratuvar sonuçlarında hafif hastalara göre WBC, nötrofil, total bilirubin, ALT, kreatinin, troponin, prokalsitonin, laktat, LDH, D-dimer değęerlerinin yüksek olduğu ve lenfosit, trombosit, albümin seviyeleri azaldığı bulunmuştur. Mortal seyreden hastalarda, hayatta kalan hastalara göre WBC, nötrofil, total bilirubin, ALT, prokalsitonin, IL-6, kreatinin, protrombin zamanı, lenfosit, trombosit, albümin değęerleri daha yüksek olduğu gösterilmiştir(259). Bizim çalışmamızda, ağır hastalatta hafif ve orta hastalara göre WBC, nötrofil, NLR, glukoz, AST, LDH, total bilirubin, kreatinin, üre, GGT, troponin, ferritin, NLR, D-dimer, fibrinojen, IL-6, CRP değęerleri istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda eksitus olan hastalarda, hayatta kalan hastalara göre WBC, NLR, AST, LDH, total bilirubin, üre, troponin, CK-MB, prokalsitonin, ferritin, D-dimer, fibrinojen, CRP, IL-6 değęerlerinin yüksek olduğu bulundu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hastalarımızı klinik olarak sınıflandırılmış olup, enfeksiyonun farklı aşamalarında olabileceği, sigara kullanma durumu, takip kanlarının olmaması, mortal seyreden grubun sayısının az olması, bazı hastalarda kan alma sürecinden önce kortikosteroid tedavisi uygulandığı için oluşan antiinflamatuvar etkiye bağlı sitokinlerin etkilenmesi gibi sekonder nedenlere bağlı serum düzeyleri etkilenmiş olabilir.

6.SONUÇ

COVID-19 hastalarında, klinik olarak şiddetinin, prognozunun, mortalite ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmamızda, ağır ve hafif-orta gruplar arasında serum SP-D, IL-1 α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, serum IL-1 β değeri ağır grupta hafif ve orta gruba istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu($p=.021$). Eksitus olan hastalarda, hayatta kalan hastalara göre serum IL-1 α , IL-1 β , SP-D değerlerinin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p>.05$). Serum SP-D' nin IL-1 α , IL-1 β ile pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya konuldu($p<.001$). Hastalarımız enfeksiyonun farklı aşamalarında olabileceği, sigara kullanma durumu, takip kanlarının olmaması, mortal seyreden grubun sayısının az olması, bazı hastalarda kortikosteroid tedavisi uygulandığı için sekonder nedenlere bağlı serum düzeyleri etkilenmiş olabilir. SP-D ve IL-1 düzeylerini etki eden birçok faktör ve yolların olduğu bilinmektedir. Bu faktörlere dikkat edilerek uzun süreli takip çalışmaları gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
2. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. 2020:2020.02.06.20020974.
3. LeBlanc JJ, Gubbay JB, Li Y, et al. Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection in Canadian laboratories. *J Clin Virol* 2020;128:104433.
4. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34.
5. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:46-64.
6. Chan AH, Schroder K. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines. *J Exp Med* 2020;217.
7. Delgado C, Krötzsch E, Jiménez-Alvarez LA, et al. Serum surfactant protein D (SP-D) is a prognostic marker of poor outcome in patients with A/H1N1 virus infection. *Lung* 2015;193:25-30.
8. Hui DS, E IA, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;91:264-6.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
10. Zhang Y, Geng X, Tan Y, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. 2020;127:110195.
11. Bakanlığı TCS. COVID 19 Bilgilendirme Formu Pandemi 2020 [cited 2021 21.08.]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66494/pandemi.html>.
12. Organization WH. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2021 [cited 2021 21.08.]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
13. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. 2020;11:3-7.
14. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020;396:313-9.
15. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020.

16. Wu Z, McGoogan JM. 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* 2020;323:1239-42.
17. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Jama* 2020;323:1775-6.
18. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020 [cited 2021 5 September]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>.
19. University JH. COVID-19 Map Johns Hopkins Coronavirus Resource Center 2021 [cited 2021 30 August]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
20. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. 2020;2020.03.08.982637.
21. Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 2009;6 Suppl 6:S783-90.
22. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. 2020;382:1564-7.
23. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:672-5.
24. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102573.
25. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis* 2021;73:S170-s6.
26. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 2020;42:3-11.
27. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92.
28. Siu YL, Teoh KT, Lo J, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol* 2008;82:11318-30.
29. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses* 2019;11.
30. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

31. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020;43:328-33.
32. Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: important emerging human pathogens. *J Virol* 2014;88:5209-12.
33. Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503:535-8.
34. Organization WH. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia 2021 [updated 17.08.2021; cited 2021 1.11.]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON333>.
35. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:859-66.
36. Meyer B, Müller MA, Corman VM, et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:552-9.
37. Senga M, Arabi YM, Fowler RA. Clinical spectrum of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *J Infect Public Health* 2017;10:191-4.
38. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9.
39. Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* 2020;583:286-9.
40. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165878.
41. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol* 2016;3:237-61.
42. Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q* 2020;40:68-76.
43. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Pöhlmann S. Priming Time: How Cellular Proteases Arm Coronavirus Spike Proteins. In: Böttcher-Friebertshäuser E, Garten W, Klenk HD, editors. *Activation of Viruses by Host Proteases*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 71-98.
44. Hu Y, Wen J, Tang L, et al. The M protein of SARS-CoV: basic structural and immunological properties. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2003;1:118-30.

45. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 2019;16:69.
46. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses* 2014;6:2991-3018.
47. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
48. Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics* 2021;113:1221-32.
49. Organization WH. Tracking SARS-CoV-2 variants 2021 [cited 2021 19.11]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
50. Groves DC, Rowland-Jones SL, Angyal A. The D614G mutations in the SARS-CoV-2 spike protein: Implications for viral infectivity, disease severity and vaccine design. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;538:104-7.
51. England PH. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant 2020 [cited 2021 20.11.]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959360/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3.pdf.
52. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021;372.
53. Meng B, Kemp SA, Papa G, et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. *Cell Rep* 2021;35:109292.
54. Group NaERVTA. NERVTAG paper on COVID-19 variant of concern B.1.1.7 2021 [cited 2021 20.11.]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961037/NERVTAG_note_on_B.1.1.7_severity_for_SAGE_77_1.pdf.
55. Chen RE, Zhang X, Case JB, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med* 2021;27:717-26.
56. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:1351-62.
57. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* 2021;592:438-43.

58. Khan A, Zia T, Suleman M, et al. Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data. *J Cell Physiol* 2021;236:7045-57.
59. Diseases UCfMMoI. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 2021 [cited 2021 01.12.]. Available from: https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf.
60. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med* 2021;27:622-5.
61. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* 2021;592:616-22.
62. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis* 2021;27:1243-5.
63. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* 2021;397:452-5.
64. Welfare MoHaF. Genome Sequencing by INSACOG shows variants of concern and a Novel variant in India 2021 [updated 24 March 2021; cited 2021 02.12.]. Available from: <https://pib.gov.in/PressReleaseIframePage.aspx?PRID=1707177>.
65. England PH. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England 2021 [cited 2021 02.12.]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf.
66. Teng S, Sobitan A, Rhoades R, Liu D, Tang Q. Systemic effects of missense mutations on SARS-CoV-2 spike glycoprotein stability and receptor-binding affinity. *Brief Bioinform* 2021;22:1239-53.
67. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. *Cell* 2021;184:3426-37.e8.
68. Liu Y, Liu J, Johnson BA, et al. Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant. *bioRxiv* 2021.
69. England PH. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England 2021 [updated 03.06.; cited 2021 03.12.]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/991343/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_14.pdf.

70. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021.
71. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis* 2021.
72. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021.
73. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021;596:276-80.
74. Organization WH. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern 2021 [updated 26.11.; cited 2021 03.12.]. Available from: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
75. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
76. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
77. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
78. Gierer S, Bertram S, Kaup F, et al. The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol* 2013;87:5502-11.
79. Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One* 2013;8:e76469.
80. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7:11.
81. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2020;883:173375.

82. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm* 2021;18:754-71.
83. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, et al. Aerosol and surface transmission potential of SARS-CoV-2. *MedRxiv* 2020.
84. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate* Hirsch MS Bloom 2020;5.
85. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020;11:3572.
86. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol* 2020;92:2543-50.
87. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, et al. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2021;72:e761-e7.
88. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681-7.
89. Thoms M, Buschauer R, Ameismeier M, et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science* 2020;369:1249-55.
90. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973-87.
91. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* 2020;368:1012-5.
92. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-4.
93. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020;295:18.
94. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
95. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296:E72-e8.
96. Sarkar M, Niranjana N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India* 2017;34:47-60.

97. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269-70.
98. Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71:1400-9.
99. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:110-8.
100. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2020;15:359-86.
101. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
102. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
103. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-82.
104. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill* 2021;26.
105. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* 2020;22:481-8.
106. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:Cd013665.
107. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759-65.
108. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323:1061-9.
109. Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:496-8.
110. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.

111. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:268-77.
112. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:2221-30.
113. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
114. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020;95:e1060-e70.
115. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0251170.
116. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020;63:528-34.
117. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1636-7.
118. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3606-e14.
119. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:132-5.
120. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021;73:e1089-e98.
121. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-73.
122. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669-77.
123. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020;382:2005-11.

124. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj* 2020;368:m1091.
125. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4025-e30.
126. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* 2020;11:6317.
127. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2534-43.
128. Moore JT, Ricaldi JN, Rose CE, et al. Disparities in Incidence of COVID-19 Among Underrepresented Racial/Ethnic Groups in Counties Identified as Hotspots During June 5-18, 2020 - 22 States, February-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1122-6.
129. Gold JAW, Rossen LM, Ahmad FB, et al. Race, Ethnicity, and Age Trends in Persons Who Died from COVID-19 - United States, May-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1517-21.
130. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.
131. Escobar GJ, Adams AS, Liu VX, et al. Racial Disparities in COVID-19 Testing and Outcomes : Retrospective Cohort Study in an Integrated Health System. *Ann Intern Med* 2021;174:786-93.
132. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths : A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021;174:362-73.
133. UK N. Who's at higher risk from coronavirus(COVID-19) 2022. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/people-at-higher-risk/who-is-at-high-risk-from-coronavirus/>.
134. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021;76:428-55.
135. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 2021;76:533-50.
136. Ou M, Zhu J, Ji P, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020;148:e175.

137. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620937175.
138. Ye W, Chen G, Li X, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res* 2020;21:169.
139. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106051.
140. Düz ME, Balcı A, Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk Toraks* 2020;68:353-60.
141. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020;13:1265-75.
142. Short SAP, Gupta S, Brenner SK, et al. d-dimer and Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2021;49:e500-e11.
143. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23618.
144. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerri P, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine* 2020;25:100449.
145. Radiology ACO. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection 2020 [updated 2020; cited 2022 03.02.]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>.
146. Choi H, Qi X, Yoon SH, et al. Extension of coronavirus disease 2019 on chest CT and implications for chest radiographic interpretation. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200107.
147. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;296:172-80.
148. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest* 2021;159:1241-55.
149. Simpson S, Kay FU, Abbata S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the

Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. J Thorac Imaging 2020;35:219-27.

150. Garg M, Prabhakar N, Bhalla AS, et al. Computed tomography chest in COVID-19: When & why? Indian J Med Res 2021;153:86-92.

151. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology 2020;295:200463.

152. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology 2020;295:715-21.

153. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol 2020;215:87-93.

154. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol 2020;30:4381-9.

155. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. J Emerg Med 2020;59:403-8.

156. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. Intensive Care Med 2020;46:849-50.

157. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. Anaesthesia 2020;75:1620-5.

158. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev 2021;3:Cd013639.

159. Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clin Chim Acta 2020;505:172-5.

160. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med 2020;288:192-206.

161. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. Respir Med 2020;168:105980.

162. Bakanlığı TCS. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı 2020 [cited 2022 12.02.]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf.pdf>.

163. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. Lancet Respir Med 2020;8:1167-8.

164. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med* 2020;12.
165. Long DR, Gombor S, Hogan CA, et al. Occurrence and Timing of Subsequent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis* 2021;72:323-6.
166. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296:E115-e7.
167. Lee TH, Junhao Lin R, Lin RTP, et al. Testing for SARS-CoV-2: Can We Stop at 2? *Clin Infect Dis* 2020;71:2246-8.
168. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama* 2020;323:1843-4.
169. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:560616.
170. Agarwal A, Rochwerf B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj* 2020;370:m3379.
171. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *Jama* 2020;324:1330-41.
172. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
173. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
174. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2020;370:m2980.
175. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
176. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305-15.
177. Cruz-Teran C, Tiruthani K, McSweeney M, Ma A, Pickles R, Lai SK. Challenges and opportunities for antiviral monoclonal antibodies as COVID-19 therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;169:100-17.
178. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385:1941-50.
179. System NH. Interim Clinical Commissioning Policy: Casirivimab and imdevimab in the treatment

- of COVID-19 in hospitalised patients 2021 [cited 2022 23.02.]. Available from: <https://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/DC20211104COVID19.pdf>.
180. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:2757-65.
181. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324:460-70.
182. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2021;325:1185-95.
183. Ahmad A ZM, Balis FJ. Baricitinib StatPearls 2022 [updated 2021 Jul 17; cited 2022 24.02.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572064/>.
184. Administration FaD. Fact Sheet For Healthcare Providers Emergency Use Authorization (EUA) Of Baricitinib 2020 [updated 2021 December; cited 2022 24.02.]. Available from: <https://www.fda.gov/media/143823/download>.
185. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763-70.
186. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:Cd013881.
187. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *Jama* 2021;326:499-518.
188. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-45.
189. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e393-e400.
190. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e253-e61.
191. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e690-e7.

192. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:295-304.
193. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, et al. Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;326:230-9.
194. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-40.
195. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Bmj* 2020;369:m1849.
196. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
197. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2021;73:531-4.
198. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21:489.
199. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol* 2021;95:107522.
200. Bosaeed M, Mahmoud E, Alharbi A, et al. Favipiravir and Hydroxychloroquine Combination Therapy in Patients with Moderate to Severe COVID-19 (FACCT Trial): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Infect Dis Ther* 2021;10:2291-307.
201. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* 2020;73:593-602.
202. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:Cd015017.
203. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, et al. Interferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. *J Infect Dis* 2020;222:722-5.
204. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.

205. Kalil AC, Mehta AK, Patterson TF, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1365-76.
206. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:196-206.
207. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99.
208. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396:1345-52.
209. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* 2020;173:670-2.
210. Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of Systemic Inflammatory Response to SARS-CoV-2 on Lopinavir and Hydroxychloroquine Plasma Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.
211. Tan Q, Duan L, Ma Y, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorganic chemistry* 2020;104:104257.
212. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:149-50.
213. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
214. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6.
215. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, et al. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules* 2021;26.
216. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022;386:509-20.
217. Hung YP, Lee JC, Chiu CW, et al. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? *Antibiotics (Basel)* 2022;11.
218. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022.
219. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018;6:56.

220. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:570993.
221. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
222. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet* 2020;395:497-506.
223. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J* 2020;56.
224. Veerdonk FVD, Netea M. New insights in the immunobiology of IL-1 family members. *Frontiers in immunology* 2013;4:167.
225. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013;39:1003-18.
226. Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin 1 α and the inflammatory process. *Nat Immunol* 2016;17:906-13.
227. Werman A, Werman-Venkert R, White R, et al. The precursor form of IL-1 α is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004;101:2434-9.
228. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013;39:1003-18.
229. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regen* 2019;39:12.
230. Van De Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Critical Care* 2020;24:1-6.
231. Kim KS, Jung H, Shin IK, Choi BR, Kim DH. Induction of interleukin-1 beta (IL-1 β) is a critical component of lung inflammation during influenza A (H1N1) virus infection. *Journal of medical virology* 2015;87:1104-12.
232. Creuwels LA, van Golde LM, Haagsman HP. The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects. *Lung* 1997;175:1-39.
233. McCormack FX, Whitsett JA. The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung. *J Clin Invest* 2002;109:707-12.
234. Whitsett JA, Noguee LM, Weaver TE, Horowitz AD. Human surfactant protein B: structure, function, regulation, and genetic disease. *Physiol Rev* 1995;75:749-57.
235. Mulugeta S, Beers MF. Surfactant protein C: its unique properties and emerging immunomodulatory role in the lung. *Microbes and infection* 2006;8:2317-23.

236. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol* 2006;43:1293-315.
237. Crouch EC. Surfactant protein-D and pulmonary host defense. *Respir Res* 2000;1:93-108.
238. Hillaire ML, Haagsman HP, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Van Eijk M. Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections. *Journal of innate immunity* 2013;5:197-208.
239. Hartl D, Griesse M. Surfactant protein D in human lung diseases. *Eur J Clin Invest* 2006;36:423-35.
240. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci Signal* 2010;3:cm1.
241. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018;281:8-27.
242. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:189-95.
243. de Rivero Vaccari JC, Dietrich WD, Keane RW, de Rivero Vaccari JP. The Inflammasome in Times of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:583373.
244. Merza MY, Hwaiz RA, Hamad BK, Mohammad KA, Hama HA, Karim AY. Analysis of cytokines in SARS-CoV-2 or COVID-19 patients in Erbil city, Kurdistan Region of Iraq. *PLoS One* 2021;16:e0250330.
245. Lu Q, Zhu Z, Tan C, et al. Changes of serum IL-10, IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF- α , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14462.
246. Tripathy AS, Vishwakarma S, Trimbake D, et al. Pro-inflammatory CXCL-10, TNF- α , IL-1 β , and IL-6: biomarkers of SARS-CoV-2 infection. *Arch Virol* 2021;166:3301-10.
247. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636-43.
248. Ni M, Tian FB, Xiang DD, Yu B. Characteristics of inflammatory factors and lymphocyte subsets in patients with severe COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:2600-6.
249. Sorensen GL. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:18.
250. Sørensen GL, Hjelmberg J, Kyvik KO, et al. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L1010-7.
251. Tong M, Xiong Y, Zhu C, et al. Serum surfactant protein D in COVID-19 is elevated and correlated with disease severity. *BMC infectious diseases* 2021;21:1-7.
252. Kerget B, Kerget F, Koçak AO, et al. Are Serum Interleukin 6 and Surfactant Protein D Levels Associated with the Clinical Course of COVID-19? *Lung* 2020;198:777-84.

253. Alay H, Laloglu E. The role of angiopoietin-2 and surfactant protein-D levels in SARS-CoV-2-related lung injury: A prospective, observational, cohort study. *J Med Virol* 2021;93:6008-15.
254. Saito A, KURONUMA K, Moniwa K, et al. Serum surfactant protein A and D may be novel biomarkers of COVID-19 pneumonia severity. 2020.
255. Arroyo R, Grant SN, Colombo M, et al. Full-Length Recombinant hSP-D Binds and Inhibits SARS-CoV-2. *Biomolecules* 2021;11.
256. Agustama A, Veterini AS, Utariani A. Correlation of Surfactant Protein-D (SP-D) Serum Levels with ARDS Severity and Mortality in Covid-19 Patients in Indonesia. 2022.
257. Togashi Y, Kono Y, Okuma T, et al. Surfactant protein D: A useful biomarker for distinguishing COVID-19 pneumonia from COVID-19 pneumonia-like diseases. *Health Science Reports* 2022;5:e622.
258. Wu Y, Liu Z, Wei R, et al. Elevated plasma surfactant protein d (SP-D) levels and a direct correlation with anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus-specific IgG antibody in SARS patients. *Scandinavian journal of immunology* 2009;69:508-15.
259. Gholami B, Gholami S, Loghman AH, et al. Clinical and Laboratory Predictors of Severity, Criticality, and Mortality in COVID-19: A Multisystem Disease. *Adv Exp Med Biol* 2021;1318:369-402.

ÖZET

COVID-19 hastalığı, gribal semptomlardan pnömoni, sitokin fırtınası, ARDS, multipl organ yetmezliği, mortaliteye kadar uzanan geniş spektrumlu bir klinik seyre sahip solunum yolu ile bulaşan viral bir enfeksiyondur. Çalışmamızda; COVID-19 tanılı hastalarda serum IL-1, SP-D değerlerinin hastalığın şiddeti, klinik seyri, mortalitesiyle ve bu markırların birbirleriyle korelasyonunun değerlendirilmesini amaçladık. Çalışmamıza, Göğüs Hastalıkları Kliniğine COVID-19 pnömonisi tanısı ile yatırılmış 262 hasta dahil edildi. Bu hastaların yatış sırasında rutin olarak alınan kan numunelerinden ELISA kitleri ile serum SP-D, IL-1 α , IL-1 β düzeyleri çalışıldı. Hastalar, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberine (9 Ekim 2020) göre sınıflandırılarak hafif ve orta geçirenler, ağır geçirenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bizim çalışmamızda bu hastalığı ağır geçirenlerde IL-1 β değeri hafif ve orta geçirenlere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=.021$). Yine bu hastalığı ağır geçirenlerde IL-1 α , SP-D değeri hafif ve orta geçirenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>.05$). Ayrıca serum IL-1 α , IL-1 β , SP-D değerlerinin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p>.05$). Serum SP-D ile IL-1 α , IL-1 β ile pozitif bir korelasyonunun olduğunu saptadık ($p<.001$). Sonuç olarak, IL-1 ve SP-D değerlerinin COVID-19 patogeneğinde belirteç olarak yerinin anlaşılabilmesi için uzun süreli takip ve farklı biyomarkırlarla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: COVID-19; IL-1; Sürfaktan Protein D.

ABSTRACT

COVID-19 disease is a viral infection transmitted by respiratory tract with a wide spectrum clinical course ranging from grpal symptoms to pneumonia, cytokine storm, ARDS, multiple organ failure and mortality. In our study, we aimed to evaluate serum IL-1, SP-D values with the sever,ty of the disease, clinical course, mortality and the correlation of these markers with the severity of the disease, clinical course, mortality and the correlation of these markers with each other in patients with a diagnosis of COVID-19.

262 patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19 pneumonia in the Chest Diseases Clinic were included in our study. Serum SP-D, IL-1 α , IL-1 β levels were studied with ELISA kits from blood samples taken routinely during hospitalization of these patients.

Patients T.C. According to the COVID-19 Adult Treatment Guide (October 9, 2020) published by the Ministry of Health, they were classified into 2 groups as mild and moderate patients severe patients. In our study; IL-1 β value was found to be significantly lower in patients with severe disease compared to those with mild and moderate disease ($p=.021$).

Again, no statistically significant difference was observed in patients with severe serum IL-1 α , SP-D values compared to those with mild and moderate IL-1 α ($p>.05$). In addition, serum IL-1 α , IL-1 β , SP-D values did not have a statistically significant effect on mortality ($p>.05$). We detected a positive correlation of serum SP-D with IL-1 α , IL-1 β ($p<.001$). As a result; Long-term follow-up and more research with different biomarkers is needed to understand the role of IL-1 and SP-D values as markers in the pathogenesis of COVID-19.

Keywords: COVID-19; IL-1; Surfactant Protein D.