

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**COVID-19 NEDENİYLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA SERUM PERİOSTİN,
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-7, TGF
BETA VE IL-18 DÜZEYİNİN KLİNİK SEYİR
VE PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Eren TUNA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Buğra KERGET

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Dr.Mehmet Eren TUNA	Sınav tarihi: 04 / 05 / 2023
Anabilim Dalı : Göğüs Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Buğra KERGET	
Tezin Konusu : "COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda Serum Periostin, Matriks Metalloproteinaz-7, TGF BETA ve IL-18 düzeyinin klinik seyir ve prognozla ilişkisinin araştırılması"	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR	
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne	
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)	
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

III. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Leyla SAĞLAM	Göğüs Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Elif YILMAZEL UÇAR	Göğüs Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Buğra KERGET	Göğüs Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
TEŞEKKÜR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. COVID-19	4
2.1.1. CoV'lar	4
2.1.2. SARS-CoV-2.....	5
2.1.2.1. SARS-CoV-2 Varyantları.....	5
2.1.3. COVID 19 Bulaşma Yolları	6
2.1.4. COVID 19 Epidemiyoloji	7
2.1.5. COVID-19 Patofizyolojisi.....	8
2.1.6. COVID 19 Klinik	10
2.1.6.1. CSS	11
2.1.6.2. Akciğer Dışı Tutulum.....	13
2.1.7. COVID 19 Tanı	13
2.1.8. COVID-19 Laboratuvar.....	14
2.1.9. COVID-19 Radyolojik Bulgular	18
2.1.10. COVID-19 Tedavi	19
2.1.10.1. Yeni Terapötik Amaçlar İçin Mevcut İlaçların Araştırılması	19
2.1.10.1.1. Antiviral Özelliklere Sahip Farmakolojik Ajanlar.....	20
2.1.10.1.2. İmmünomodülatör Özelliklere sahip farmakolojik ajanlar:.....	21
2.1.10.1.3. İmmün (Konvelesan) Plazma Tedavisi.....	22
2.1.10.2. Antikoagülasyon	23
2.1.10.3. Oksijen Terapisi.....	23
2.2. PERİOSTİN	26

2.3. MMP-7	28
2.4. TGF- β	29
2.5. IL-18	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışmanın Türü ve Etik Yönü	32
3.2. Çalışmanın Tasarımı	32
3.3. Hasta Seçimi	32
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri	33
3.3.2. Hariç Tutma kriterleri	34
3.4. Hasta Verilerinin Toplanması	34
3.4.1. Kan Numunelerinin Alınması	34
3.4.2. Kan Numunelerinin Analizi	35
3.4.2.1. ELISA Çalışma	35
3.4.2.2. MMP 7 Çalışma Prensibi	35
3.4.2.3. IL-18 Çalışma Prensibi	35
3.4.2.4. Periostin	36
3.4.2.5. TGF- β	36
3.4.2.6. Rutin Parametreler	36
3.4.3. COVID-19 Tanısı İçin Numune alınması	37
3.5. Tanımlar	37
3.6. İstatiksel Analiz	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grup 1 ve 2 Hastalardan Hastaneye Yatış Esnasında Alınan Rutin Laboratuvar Parametreleri Sonuçları ve Hastane Yatış Süreleri	44
Tablo 2. Grup1-2 ve Kontrol Grubu hastaların Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 Laboratuvar Düzeyleri	45
Tablo 3. Grup1 ve Grup 2 Hastaların Periostin, MMP-7, TGF-B, IL-18 laboratuvar düzeyleri	45
Tablo 4. Grup 1 hastaların cinsiyetlere göre Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 laboratuvar düzeyleri	46
Tablo 5. Grup 2 hastaların cinsiyetlere göre Periostin, MMP-7, TGF-B, IL-18 laboratuvar Düzeyleri	46
Tablo 6. Kontrol grubunun cinsiyetlere göre Periostin, MMP-7, TGF-B, IL-18 laboratuvar Düzeyleri	47
Tablo 7. Mortalite gelişen ve gelişmeyen Grup 1 hastaların serum periostin, MMP-7, TGF- β ve IL-18 düzeylerinin karşılaştırılması	47
Tablo 8. Grup 1 ve 2 COVID-19 hastaların laboratuvar parametrelerinin kendi içerisinde yapılan korelasyon analizi	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SARS-CoV-2 Şematik Yapısı (41).....	9
Şekil 2. Seçilen hastaların gruplandırılması.....	33
Şekil 3. Grupların cinsiyet dağılımı	41
Şekil 4. Grupların yaş dağılımı	42
Şekil 5. Gruplara göre komorbiditeler	43
Şekil 6. Serum IL-18(ng/l), MMP-7(ng/ml), periostin(ng/ml) ve TGF- β (pg/ml) düzeylerinin Grup 1 ve 2 hastalarda yapılan ROC curve analizi.....	50



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü Enzim 2
AHSY	: Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALI	: Akut Akciğer Hasarı (<i>Acute Lung Injury</i>)
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Transaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BY	: Böbrek Yetmezliği
CAR T-cell	: Kimerik Antijen Reseptörü T hücresi (<i>Chimeric antigen receptor-T cell</i>)
CDC	: Hastalık Kontrol Merkezi (<i>Centers for Disease Control</i>)
CO₂	: Karbondioksit
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
CQ	: Klorokin
CRP	: C-reaktif protein
CS	: Sitokin fırtınası (<i>Cytokine Storm</i>)
CSS	: Sitokin Fırtınası Sendromu (<i>Cytokine Storm Syndrome</i>)
CV	: Kesinlik Varyasyon Katsayısı
DIC	: Yaygın İntravasküler Koagülasyon
DLCO	: Akciğerlerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETE	: Endotrakteal Entübasyon
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FiO₂	: Solunan Havanın Oksijen yüzdesi (<i>Fraction of Inspired oxygen</i>)
GGO	: Buzlu Cam Opasiteleri (<i>Ground Glass Opacity</i>)
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GI	: Gastrointestinal
HCoV	: İnsan Koronavirüsü
HCQ	: Hidroksiklorokin
HF	: Hiperferritinemi
HFNO	: Yüksek Akışlı Nazal Oksijen (<i>High Flow Nasal Oxygen</i>)
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLH	: Hemofagositik Lenfositosis
HSYS	: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi
HT	: Hipertansiyon
IFN-γ	: İnterferon gama
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
IL-18BP	: İnterlökin-18 Bağlayıcı Protein
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KC	: Karaciğer
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KS	: Kortikosteroid
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
KY	: Kalp yetmezliği
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü

mmHg	: Milimetre Civa
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MODS	: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (<i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>)
MOF	: Çoklu Organ Yetmezliği (<i>Multiple-organ failure</i>)
MV	: Mekanik Ventilasyon
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri (<i>The National Institutes of Health</i>)
NIPPV	: Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon
NIV	: İnvaziv Olmayan Ventilasyon
NLO	: Nötrofil-lenfosit oranı
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PaO₂	: Parsiyel Arterial Oksijen Basıncı
PCT	: Prokalsitonin
PE	: Pulmoner Emboli
PEEP	: Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı
PF	: Pulmoner Fibrozis
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RBD	: Reseptör Bağlama Alanı (Receptor Binding Domain)
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RdRp	: RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
RNA	: Ribonükleik asid
RT-PCR	: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu- Koronavirüsü
sHLH	: Sekonder Hemofagositik Lenfohistositoz
SpO₂	: Periferik kan oksijen doygunluğu
SSC	: Sepsiste Sağkalım Kampanyası (<i>Surviving Sepsis Campaign</i>)
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
TGF-β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
Th2	: T helper 2 hücresi
TMPRSS2	: Tip II Transmembran Serin Proteaz
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TP	: Tromboprofilaksi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VOCs	: Endişe edici varyantlar (<i>variants of concern</i>)
VOIs	: İzlenmesi gereken varyantlar (<i>variants of interest</i>)
VTE	: Venöz Tromboembolizm
WBC	: Lökosit değeri (<i>White Blood Cell</i>)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



ÖZET

COVID-19 Nedeniyle Takip Edilen Hastalarda Serum Periostin, Matriks Metalloproteinaz-7, TGF Beta ve IL-18 Düzeyinin Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisinin Araştırılması

Amaç: COVID-19’da (Koronavirüs hastalığı 2019) inflamatuvar ve antiinflamatuvar dengede rol oynayan sitokinlerin hastalığın seyrinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda erken dönem COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalarda periostin, *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β), IL (İnterlökin)-18 ve MMP (Matriks Metalloproteinaz)-7 düzeylerinin klinik seyir ve mortalite ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Haziran 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında tanısı Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile doğrulanmış yatırırlararak takip edilen 150 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Makrofaj aktivasyon Sendromu (MAS) gelişen hastalar Grup 1, gelişmeyen hastalar ise Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Hastalardan yatış sırasında serum Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 düzeylerinin ölçümüne yönelik serum örneği Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışılmak üzere alınarak -80 derecede saklandı.

Bulgular: Periostin, MMP-7 ve IL-18 düzeylerinin COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$ hepsi için). Periostin ve MMP-7 düzeyleri Grup 1 hastalarda Grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$ hepsi için). Periostin, MMP-7, IL-18 ve TGF- β düzeylerinin mortalite gözlenen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p = 0.04$, < 0.001 , < 0.001 , < 0.001 sırası ile). ROC eğrisi analizinde MMP-7 için 2.66 ng/ml kestrim değeri olarak alındığında %90 gibi bir yüksek sensiviteye sahip olduğu bulundu.

Sonuç: COVID-19 pnömonisi nedeniyle takip edilen hastalarda erken dönemde her hastaya standart tedavi verilmesine karşın hangi hastada MAS gelişeceği öngörülememektedir. Çalışmamız verileri doğrultusunda erken dönemde bakılan periostin ve MMP-7 düzeylerindeki yüksekliğin bu hastalarda MAS gelişimini öngörebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Makrofaj Aktivasyon Sendromu, Periostin, TGF- β , IL-18, MMP-7

ABSTRACT

Research of the Relationship Between Serum Periostin, Matrix Metalloproteinase-7, TGF Beta and IL-18 Level With Clinical Progress and Prognosis in Patients Followed For COVID-19

Objective: It has been shown that cytokines that play a role in the inflammatory and anti-inflammatory balance in COVID-19 (Coronavirus disease 2019) play an important role in the course of the disease. In our study, we aimed to evaluate the relationship of periostin, Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β), IL (Interleukin)-18 and MMP (Matrix Metalloproteinase)-7 levels with clinical course and mortality in patients followed up with COVID-19 pneumonia in the early period.

Materials and Mehtods: Between June 2021 and October 2021, 150 hospitalized patients and 30 healthy control groups, whose diagnosis was confirmed by Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), were included in our study. Patients who developed Macrophage Activation Syndrome (MAS) were divided into two groups as Group 1 and patients who did not develop into Group 2. Serum samples for the measurement of serum Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 levels during hospitalization were taken from the patients to be studied by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method and stored at -80 degrees.

Results: Periostin, MMP-7 and IL-18 levels were found to be statistically significantly higher in COVID-19 patients compared to the control group ($p < 0.001$ for all). Periostin and MMP-7 levels were statistically significantly higher in Group 1 patients compared to Group 2 patients ($p = 0.05$, $p = 0.009$, respectively). Periostin, MMP-7, IL-18 and TGF- β levels were found to be statistically significantly higher in patients with mortality ($p = 0.04$, < 0.001 , < 0.001 , < 0.001 respectively). In the ROC curve analysis, it was found to have a high sensitivity of 93% when 2.48 ng/ml was taken as the cut-off value for MMP-7.

Conclusion: Although standard treatment is given to each patient in the early period in patients followed up for COVID-19 pneumonia, it cannot be predicted which patient will develop MAS. In line with the data of our study, we think that the high levels of periostin and MMP-7 measured in the early period may predict the development of MAS in these patients.

Keywords: COVID-19, Macrophage Activation Syndrome, Periostin, TGF- β , IL-18, MMP-7

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerilerini sınırsız şekilde paylaşan, her zaman ulaşılabilir olan, ıraklıklarını yaptığım ve sayelerinde kalfa olduğum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Leyla Sağlam, Prof. Dr. Metin Akgün, Prof. Dr. Mehmet Meral, Prof. Dr. Ömer Araz, Prof. Dr Elif Yılmazel Uçar, Doç. Dr. Buğra Kerget ve Dr. Öğr. Üyesi Alperen Aksakal'a sonsuz teşekkür eder, ömrüm boyunca minnettar kalacağımı belirtmek isterim. Tez danışmanım Doç. Dr. Buğra KERGET'e tez konumun belirlenmesinden başlayan sürecin tüm aşamalarındaki sınırsız katkıları için ayrıca minnettarım. Tezime dahil edilen hastaların seçiminde ve numunelerin toplanmasında katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Alperen AKSAKAL'a, kan numunelerinin analizi konusundaki katkıları için Dr. Esra EĞİLMEZ'e ve tezin yazım sürecinde İngilizce tercüme konusunda katkılarından dolayı değerli eşim Tuğçe Nur TUNA'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Eren TUNA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum yolu–Koronavirüsü), insanları enfekte eden CoV (Koronavirüs) ailesinin yedinci üyesidir ve hem Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) hem de SARS-CoV'dan farklıdır. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt türe ait yeni bir beta CoV'dur (1).

SARS-CoV-2'nin ağırlıklı olarak yakın mesafeli aerosol ve solunum damlacıkları ile doğrudan veya dolaylı temas yoluyla yayıldığına inanılmaktadır (2). Yetmiş yaş ve üzerinde olanlar ile erkekler, enfeksiyon ve ciddi hastalık açısından yüksek risk altındadır (3). Epidemiyoloji çalışmaları, COVID-19 hastalarının dörtte birinin en az bir komorbiditeye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Altta yatan en yaygın komorbidite %12,8 ile Hipertansiyon (HT) iken, bunu Diyabetes Mellitus (DM) (%5,3) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) (%4,2) izlemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bildirilen tüm vakalar arasında, hastalığın semptomları vakaların %3'ünde kritik, %15'inde şiddetli ve %82'sinde hafif olarak rapor edilmiştir. Genel ölüm oranı %2 olarak tahmin edilmiştir (4, 5).

COVID-19 semptomları, asemptomatik enfeksiyondan şiddetli solunum yetmezliğine kadar bireyler arasında farklılık gösterebilir (6). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren birçok hastada dispne ve hipokseminin başlamasından hemen sonra ilerleyici solunum yetmezliği gelişir. Bu hastalar genellikle, Kalp yetmezliği (KY) veya aşırı sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanamayan bilateral infiltratların akut başlangıcı, şiddetli hipoksemi ve akciğer ödemi olarak tanımlanan Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) kriterlerini karşılar (7, 8). ARDS gelişen hastaların %40'ı yoğun çabalara rağmen mortal seyreder. Patofizyolojik olarak akciğerler, pulmoner dokuya zarar veren, hipoksemiye ve son dönem çoklu organ yetmezliğine (*Multiple-organ failure*-MOF) yol açan bir sitokin fırtınasının (*Cytokine Storm*- CS) etkisi altındadır (9). Şiddetli COVID-19 hastaları, sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH) olarak da bilinen MAS veya Sitokin Fırtınası Sendromu (Cytokine Storm Syndrome-CSS) şemsiye terimi altında belirtilen sistemik hiperinflamasyon özelliklerini sergileyebilirler (10). Bu hiperinflamasyonun erken tespiti ve uygun

şekilde yönetilmesinin, COVID-19'dan etkilenen insanlarda mortaliteyi azaltmada hayati önem taşıdığı artık açıktır (11).

COVID-19 için biyobelirteçler, mevcut pandemi sırasında çok fazla araştırmaya konu olmuş olsa da bu testlerin hiçbiri COVID-19'a duyarlı veya spesifik değildir (12). Periostin matriselüler bir proteindir. Matriselüler proteinler, iltihaplanma veya yaralanma bölgelerinde büyük ölçüde eksprese edilen yapısal olmayan özelliklere sahip ekstrasellüler matriks (ECM) proteinleridir (13). Akut akciğer hasarı (*Acute Lung Injury*-ALI), ARDS'ye ve ardından Pulmoner Fibrozis (PF)'e neden olur, PF %30 ile %40 mortalite oranıyla yıkıcı bir patolojik durum olarak kabul edilir. ALI, pulmoner gaz değişimini bozan, arteriyel hipoksemi ve solunum yetmezliğine yol açan hava boşluklarına kanın artan geçirgenliği ve akışı ile karakterizedir (14). Periostin, miyofibroblast farklılaşması, kollajen-1 üretimi ve akciğer matriksi içindeki liflerin çapraz bağlanması dahil olmak üzere İdiyopatik Pulmoner Fibrozisin (İPF) çeşitli patofizyolojik özelliklerini yönlendirir (15).

Akciğer hasarına verilen önemli pulmoner yanıtlar arasında MMP ailesindeki enzimlerin ekspresyonunun ve aktivasyonunun artması sayılabilir (16). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, MMP'ler gibi moleküllerin aşırı eksprese edildiği karakteristik bir CS'yi tetiklediğinden, bunların şiddetli COVID-19 enfeksiyon sekellerinin patogeneziindeki rolleri özellikle ilgi çekici hale gelmektedir (17).

TGF- β , yaralanma sonrası doku onarımında çok önemli rol oynayan (18), hiperinflamatuvar yanıtı durdurma olasılığı ile hem sepsis hem de COVID-19 sırasında ve sonrasında artan profibrinojenik, antiinflamatuvar, immünosupresif aktiviteler sergilediği bilinen çok işlevli bir sitokindir (19).

IL-18, IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır. IL-18, biyolojik olarak aktif olmayan bir öncü, pro-IL-18 olarak üretilir, bu da bir sinyal peptidi içermez ve aktif hale gelmesi için proteolitik işlem gerektirir. Pro-IL-18'in bölünmesi esas olarak kaspaz-1'in etkisine bağlıdır (20, 21). IL-18, viral enfeksiyonların çok erken evrelerinde makrofajlar tarafından üretilir ve optimal viral konak savunması için kritik kabul edilen IL-6 ve İnterferon gama (IFN- γ) üretimini indükler (22, 23). Orta

ve ağır şiddetli 113 Covid-19 hastasının bağışıklık yanıtlarını seri olarak analiz eden çalışma, IL-18 düzeyindeki artışın COVID-19'un şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (24).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda tıbbi bakıma en çok ihtiyacı olacak, enfeksiyon sonrası kalıcı PF geliştirebilecek, hastalık sonrası yaşam kalitesini bozacak, morbidite ve mortaliteyi artırabilecek durumları belirlemek çok önemlidir. Bu bilgiler kısıtlı olan sağlık hizmetlerini etkin bir şekilde kullanabilmeyi sağlar ve sağlık maliyetlerini düşürebilir.

COVID-19 pnömonili hastalarda periostin, TGF- β , IL-18 ve MMP-7'nin hastalığın takibinde ve şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı yeni bir biyobelirteç olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. CoV'lar

Corona kelimesi Latince taç anlamına gelmekte olup, CoV'lar, zarfları üzerindeki Spike(S) glikoproteinlerinin elektron mikroskobu altında taç benzeri bir görünüme sahip olmalarından dolayı bu ismi almış olan, pozitif sarmallı Ribonükleik asid (RNA) virüsleridir (25).

CoV'lar, Coronaviridae ailesine (Coronavirinae alt ailesine) aittir ve Coronavirinae alt ailesi Alfacoronavirüs, Betacoronavirus, Gamacoronavirus ve Deltacoronavirus olmak üzere dört cinse ayrılır (26). Alfa ve beta CoV'lar başta yarasalar olmak üzere memelilerden kaynaklanır, insanlarda daha ciddi ve ölümcül hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir. Gama ve delta virüslerin ise esas olarak kuşlardan ve domuzlardan kaynaklandığı, insanlarda asemptomatik veya hafif hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir (27).

CoV'lar ile ilgili ilk çalışma 1931'de rapor edilirken, ilk insan CoV'ları (HCoV) 1960'larda tanımlandı (28). Bu tarihe kadar CoV enfeksiyonlarının insanlar için zararsız olduğu biliniyordu (1). İnsanları enfekte edebilen yedi HCoV tanımlanmıştır (25).

İnsan popülasyonunda ilk tanımlanan CoV'lar, HCoV-229E ve HCoV-OC43'tür. Bu virüslerin soğuk algınlığı gibi düşük şiddetli üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu olduğu bulunmuştur (29). Çin'in Guangdong eyaletinde 2002-2003 kışında olağandışı ve sıklıkla ölümcül bir pnömoni türü ortaya çıkmış ve daha sonra Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) olarak adlandırılan hastalığın etkeni SARS-CoV izole edilmiştir. SARS-CoV salgını altı kıtada 29 ülkede etki göstermiş ve 8442 vakanın 916'sı ölümle sonuçlanmıştır (30). HCoV-NL63, 2004 yılında Hollanda'da alfa CoV'ların bir üyesi olarak rapor edilmiş olup 2005 yılında ise HCoV-HKU1 olarak adlandırılan bir sonraki insan beta CoV tanımlanmıştır (28). 2012

yılında, MERS-CoV Altıncı CoV olarak Suudi Arabistan'da tanımlanmıştır, akut pnömoni ve böbrek yetmezliği (BY) gelişen 60 yaşındaki bir hastanın akciğerinden izole edilmiştir. Süreç, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki toptan deniz ürünleri pazarında SARS-CoV-2'nin tanımlanmasıyla devam etmektedir. SARS-CoV-2, insanları enfekte eden CoV ailesinin yedinci üyesidir ve hem MERS-CoV hem de SARS-CoV'dan farklıdır (1).

2.1.2. SARS-CoV-2

Yeni HCoV, Yarasa SARS benzeri CoVZXC21 ile %89 ve insan SARS-CoV ile %82 nükleotid özdeşliğine sahip olduğundan Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi uzmanları tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2'nin tek sarmallı RNA genomu, 9860 amino asidi kodlayan 29891 nükleotit içerir. SARS-CoV-2'nin kökeni şu anda bilinmemekle birlikte, zoonotik bulaşmayı içeren bir hayvandan kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt türe ait yeni bir beta CoV'dur (1). Yeni bir beta CoV olarak SARS-CoV-2, SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 genom dizisi özdeşliğini paylaşır (31).

2.1.2.1. SARS-CoV-2 Varyantları

SARS-CoV-2 varyantları, DSÖ tarafından iki tipte sınıflandırılır: Endişe edici varyantlar (VOCs- *variants of concern*) ve izlenmesi gereken varyantlar (VOIs- *variants of interest*).

Salgının ilk olarak Aralık 2019'da başlamasından bu yana Wuhan'da izole edilen orijinal vahşi tip suştan birkaç VOC ortaya çıktı. Hastalık Kontrol Merkezi'ne (*Centers for Disease Control-CDC*) göre bir VOC, bulaşıcılığı, virölansı, aşıya veya aşıya karşı direnci artıran, önceki enfeksiyondan kazanılmış bağışıklık ve tanısal saptamadan kurtulma yeteneğine sahiptir (32).

Beş SARS-COV-2 varyantı DSÖ ve diğer bölgesel kuruluşlar tarafından VOC olarak belirlenmiştir.

Alfa varyantı (B.1.1.7) ilk olarak Birleşik Krallık'ta Eylül 2020'de tespit edildi ve immün sistemi baskılanmış bir konağın uzun süreli enfeksiyonundan ortaya çıktığı varsayılıyor.

Beta varyantı (B.1.351) İlk olarak Ekim 2020'de tespit edildi, Güney Afrika'da ikinci dalgayla sonuçlanan baskın suç oldu.

Gamma varyantı (P.1) Ocak 2021'de Japonya'ya seyahat eden dört Brezilyalıda tespit edildi ve ülkede daha önce yüksek düzeyde enfeksiyon görülmesine rağmen Manaus'taki enfeksiyonların yeniden ortaya çıkmasından sorumluydu.

Delta varyantı (B.1.617.2), ilk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanmış ve Nisan 2021'de Hindistan'da ölümcül ikinci COVID-19 enfeksiyonu dalgasından sorumlu olan dördüncü endişe edici varyanttı. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bu varyant ilk olarak Mart 2021'de tespit edildi. Delta varyantı başlangıçta izlenmesi gereken varyant olarak kabul edildi. Bununla birlikte, bu varyant hızla dünyaya yayıldı ve DSÖ Mayıs 2021'de VOC olarak sınıflandırmasını istedi.

Omicron varyantı (B.1.1.529) ilk olarak Kasım 2021'de birden fazla ülkede belgelenmiştir. Diğer VOC'ler ile ortak bazı mutasyonlara sahip olmasına rağmen toplam mutasyon sayısı, önceki herhangi bir varyantta görülenden önemli ölçüde daha fazladır (25, 32, 33).

2.1.3. COVID 19 Bulaşma Yolları

SARS-CoV-2'nin ağırlıklı olarak yakın mesafeli aerosol ve solunum damlacıkları ile doğrudan veya dolaylı temas yoluyla yayıldığına inanılmaktadır. SARS-CoV-2 taşıyan solunum damlacıkları ve havadaki aerosol konsantrasyonu, kaynak hastadan uzaklıkla ters orantılı olarak azalır. Yakın mesafeli hava yoluyla yayılım, SARS-CoV-2 bulaşının öncelikli yoludur (2).

Cansız yüzeylerde biriken SARS-CoV-2 virüslerinin bu yüzeylere el ile dokunulduktan sonra ellerin göze, burna ve ağıza teması yoluyla bulaş gerçekleşebilir (34).

Fekal-oral bulaşma, ince bağırsakta bilinen yüksek konsantrasyondaki ACE2 reseptörlerinden dolayı salgının erken dönemlerinde ortaya atılmıştır. Şu anda insanlarda fekal-oral bulaşmayı destekleyen hiçbir kanıt yoktur (35).

SARS-CoV-2 ile enfekte annelerden fetüslerine transplasental geçiş şimdiye kadar nadiren bildirilmiştir. Binlerce hamile kadın hakkında rapor veren meta-analizler ve ulusal kayıtlar dahil olmak üzere geniş bir literatür incelendiğinde rahim içinde SARS-CoV-2'ye maruz kalan yenidoğanların genellikle %5'ten azının enfeksiyon kanıtı gösterdiği bulunmuştur. SARS-CoV-2'nin perinatal dönemde emzirme yoluyla bulaştığına dair çok az kanıt vardır. Yayınlanmış bazı kılavuzlar SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş annelerin bulaşmayı önlemek için emzirmeyi kesmelerini önermekle birlikte (36), COVID-19 pandemisinin başlangıcından bu yana yapılan çeşitli çalışmalarda, enfekte anneleri tarafından emzirilen yenidoğanların nadiren SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu gösterilmiştir (37, 38).

2.1.4. COVID 19 Epidemiyoloji

SARS-CoV-2 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde bir dizi atipik solunum yolu hastalığına neden olan ajan olarak tanımlandı. COVID-19 olarak adlandırılacak olan bu hastalık 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (39).

Yetmiş yaş üzerinde olanlar ile erkekler, enfeksiyon ve ciddi hastalık açısından yüksek risk altındadır. Ergenlerin yetişkinlerle benzer enfeksiyon duyarlılığına sahip olduğu ve çocukların daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, kanıtlar çelişkilidir ve yaş ile enfeksiyona yatkınlık arasındaki ayrıntılı ilişki daha fazla araştırma gerektirmektedir. Yetişkinlerin aksine, çocuklar yaş veya cinsiyete bağlı olarak ciddi hastalık riski altında görünmemektedir (3).

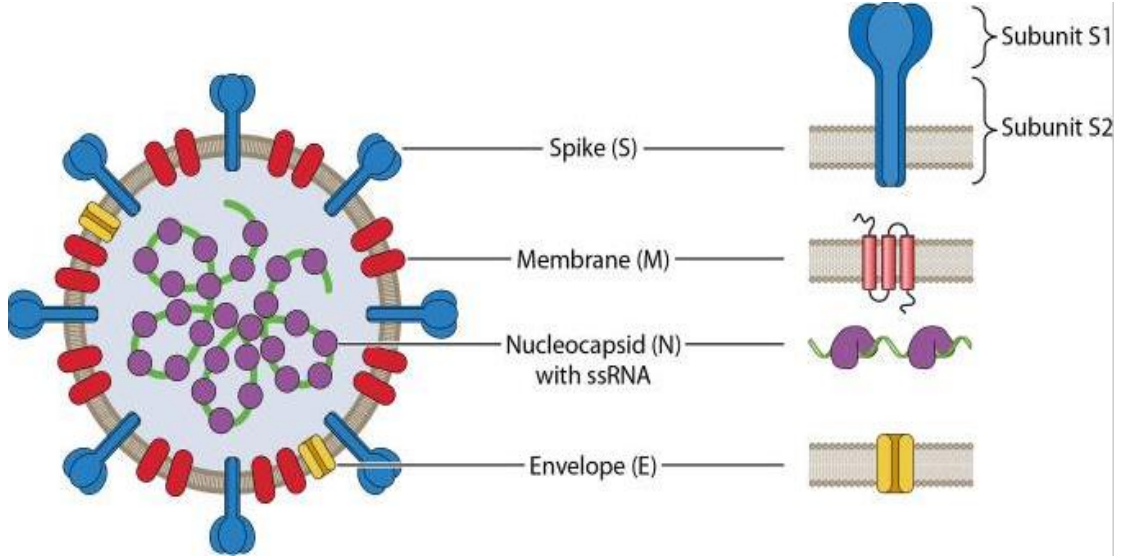
Epidemiyoloji çalışmaları, COVID-19 hastalarının dörtte birinin en az bir komorbiditeye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Altta yatan en yaygın komorbidite %12,8 ile HT iken, bunu DM (%5,3) ve KVH (%4,2) izlemektedir. DSÖ'ye bildirilen tüm vakalar arasında, hastalığın semptomları sırasıyla vakaların %3'ünde kritik, %15'inde şiddetli ve %82'sinde hafif olarak rapor edilmiştir. Genel ölüm oranı %2 olarak tahmin edilmiştir (4, 5).

2.1.5. COVID-19 Patofizyolojisi

Yapısal ve filogenetik olarak SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer ve dört ana yapısal proteinden oluşur: Spike (S), Zarf (E- envelope) glikoprotein, Nükleokapsid (N), Membran (M) proteini (40) (şekil 1).

S proteini iki alt birimden oluşmaktadır: S1 ve S2. S1 alt birimi, hücre yüzeyi reseptörünün reseptör bağlama motifine (RBM) bağlanan reseptör bağlama alanından (RBD- Receptor Binding Domain) oluşurken, S2 alt birimi, konakçı hücre zarı ile füzyona aracılık eder.

SARS-CoV-2 spike (S) proteininin RBD yoluyla konak hücre yüzeyindeki Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak insan hücrelerini enfekte eder (40).



Şekil 1. SARS-CoV-2 Şematik Yapısı (41)

Spike protein, membran füzyonu için gerekli konformasyonel değişiklikleri yapmak üzere (S2 alt ünitesinde yer alan) konakçı proteazlar tarafından parçalanır. Tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2), S protein aktivasyonuna ve birincil hedef hücrelere ilk viral girişe aracılık eden ana konak proteazıdır (40, 42). Konak hücrelerin ilk istilası için temel rolü nedeniyle, S proteini, aşı geliştirme ve ilaç tasarımı için antiviral hedefin ana odak noktası haline gelmiştir (43).

Virüsün hücrelere girişinden sonra, viral RNA genomu sitoplazmaya salınır. İki poliproteine (pp1a ve pp1ab) ve yapısal proteinlere çevrilir, ardından viral genom replikasyonu başlatır. Yeni oluşan zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum veya Golgi'nin zarına yerleştirilir ve nükleokapsid, genomik RNA ve nükleokapsid proteinin kombinasyonu yoluyla oluşturulur. Daha sonra viral partiküller endoplazmik retikulum-Golgi ara bölmesine çimlenir. Sonunda, virüs partiküllerini içeren veziküller, virüsü serbest bırakmak için plazma zarı ile birleşir (44).

ACE2 reseptör, kalp, endotel, karaciğer (KC), böbrek, testis, bağırsak, akciğer ve diğer dokular gibi farklı organların hücre yüzeyinde eksprese edilir ve bunların dışında alveolar epitelyal tip II hücreler ACE2 sunan hücrelerin %83'ünü içerir. ACE2 reseptörü, TMPRSS2 de dahil olmak üzere diğer bazı reseptörlerle ilişkisi nedeniyle

SARS-CoV ile karşılaştırıldığında SARS-CoV-2'nin S proteinine daha yüksek bir afinite ile bağlanır (45).

2.1.6. COVID 19 Klinik

COVID-19 semptomları, asemptomatik enfeksiyondan şiddetli solunum yetmezliğine kadar bireyler arasında farklılık gösterir (6). Literatüre göre, COVID-19'un kuluçka süresi iki ile 14 gün arasında değişmekte olup, ortalama kuluçka süresi üç gündür (46). COVID-19 enfeksiyonunun en sık görülen klinik bulguları ateş (%9.87), öksürük (%7.67) ve yorgunluktur (%1.38); ishal (%7.3) ve kusma (%5) diğer hayvansal kaynaklı CoV'lara benzer nadir görülen semptomlardır (47). Bununla birlikte, daha az görülen semptomlar baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, nefes darlığı, boğaz ağrısı ve plöretik ağrıdır (%10-15). Bu nedenle, COVID-19'u güvenilir ve benzersiz bir şekilde diğer üst-alt solunum yolu viral enfeksiyonlarından ayırt eden klinik bir özellik yoktur. COVID-19'un şiddetli seyretmesinin başlıca nedeni solunum yetmezliği (%69,5), sepsis veya MOF (%28), KY (%14,6) ve BY'dir (%3,7) (48).

COVID-19 semptomların ciddiyetine göre dört seviye olarak sınıflandırılmaktadır: hafif, orta, şiddetli ve kritik. Hafif hastalar radyografik özellikler olmadan sadece hafif semptomlar gösterirler. Orta dereceli hastalarda ateş, solunum semptomları ve radyografik özellikler görülür. Şiddetli hastalar üç kriterden birini karşılar: (a) dispne, dakikada 30'dan fazla solunum sayısı, (b) ortam havasında %93'ten az oksijen saturasyonu ve (c) PaO_2 (Parsiyel Arterial Oksijen Basıncı) / FiO_2 (Solunan Havanın Oksijen yüzdesi – *Fraction of Inspired oxygen*) oranının 300'den küçük olması. Kritik hastalar ise şu üç kriterden birini karşılar: (a) solunum yetmezliği, (b) septik şok ve (c) MOF (49).

COVID-19 pnömonisinde şiddetli hastalık genellikle semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra başlar. Dispne, şiddetli hastalığın en yaygın semptomudur ve sıklıkla hipoksemi eşlik eder. İlginç bir şekilde hipoksi çoğunlukla sinsidir ve hastalar tarafından iyi tolere edilir. Hastalığın erken evrelerinde görülen bu olağandışı klinik tabloya "sessiz hipoksi" adı verilir ve COVID-19 pnömonisi ile ilişkili ARDS sendromunun atipik özellikleriyle bağlantılıdır. Şiddetli COVID-19

enfeksiyonu geçiren birçok hastada dispne ve hipokseminin başlamasından hemen sonra ilerleyici solunum yetmezliği gelişir. Bu hastalar genellikle, KY veya aşırı sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanamayan bilateral infiltratların akut başlangıcı, şiddetli hipoksemi ve akciğer ödemi olarak tanımlanan ARDS kriterlerini karşılar (7, 8). ARDS gelişen hastaların %40'ı yoğun çabalara rağmen mortal seyrederek. Patofizyolojik olarak akciğerler, pulmoner dokuya zarar veren, hipoksemiye ve son dönem MOF'a yol açan bir sitokin fırtınasının etkisi altındadır (9).

2.1.6.1. CSS

Herhangi bir patojen enfeksiyonunda olduğu gibi, bağışıklık sistemi COVID-19'un gelişiminde ve sonuçlarında çok önemli bir rol oynamaktadır (50). Bağışıklık sisteminin görevi, vücutta zararlı bir ajanın varlığını tanımak, ortadan kaldırılmasını sağlamak için inflamatuvar bir yanıt vermek, hasar onarımını desteklemek ve nihayet bazal duruma geri dönmektir. Bağışıklık hücrelerinin birbirleriyle iletişim kurması ve koordinasyonu sitokinler tarafından sağlanır (51). Şiddetli COVID-19 hastaları, sHLH olarak da bilinen MAS veya CSS şemsiye terimi altında belirtilen sistemik hiperinflamasyon özelliklerini sergileyebilirler (10). CSS, spesifik bir hastalık olarak düşünülme yerine, enfeksiyonlarla savaşma girişimi sırasında ortaya çıkan çok sayıda hastalık ve durumun nihai bir son noktası olarak kabul edilmektedir (52).

CSS; aşırı sistemik inflamasyon, Hiperferritinemi (HF), hemodinamik instabilite ve MOF'un klinik bir sunumu ile karakterize, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış gerektiren, oldukça yüksek mortaliteye sahip kritik bir durumdur. Yüksek sitokin seviyeleri, endotel hücrelerinin işlev bozukluğuna, yaygın intravasküler koagülasyona (DIC), inflamasyona ve pulmoner kapiller yatağın vazodilatasyonuna yol açan yıkıcı ilerlemeyi tetikler. Bu bozukluklar sonuçta alveolar disfonksiyon ve hipoksik solunum yetmezliği olan ARDS nedeniyle MOF ve ölüme yol açar (45). CSS için tetikleyici, büyük miktarlarda sitokin üreten ve bir CS'ye neden olan bağışıklık hücrelerinin, lenfositlerin, makrofajların sürekli aktivasyonu ve genişlemesi ile sonuçlanan kontrolsüz bağışıklık tepkisidir. CS'nin klinik bulguları, IL-1, IL-6, IL-18, IFN- γ ve Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisine bağlanır (53). Plazma sitokin analizi, IL-6 seviyelerinin hem hafif hem de şiddetli COVID-19

hasta gruplarında daha yüksek bulunduğunu ve ayrıca hastalık şiddeti ile pozitif korele olduğunu göstermiştir. Yüz yirmi üç hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hafif COVID-19 hastalarının %30,4'ünde ve şiddetli COVID-19 hastalarının %76,19'unda yüksek IL-6 seviyeleri bulunmuştur (54). IL-6 ayrıca megakaryositlerin trombositlere farklılaşmasını indükler ve bir trombosit büyüme faktörü olarak kabul edilir. F3 geni tarafından kodlanan ve subendotelial doku ve lökositlerde eksprese edilen doku faktörü III veya trombosit doku faktörü, protrombinden trombin oluşumunu başlatır. Antitrombin ve protein C tarafından antikoagülasyon ile dengelenmeyen aşırı trombin üretimi, enfekte bireylerde DIC patogeneğinde kritik bir faktördür. Pıhtılaşma anormallikleri COVID-19 enfeksiyonu ile giderek daha fazla ilişkilendirilmektedir (55).

Dünyanın dört bir yanındaki çalışmalardan ortaya çıkan gözlemler COVID-19 ile ilişkili CSS'nin COVID-19 olmayan yetişkin sHLH'sinden farklı görüldüğünü göstermektedir. HLH (Hemofagositik Lenfositosis)'nin COVID-19 ile örtüşebilen klinik özellikleri arasında ateş, COVID-19'un önemli bir belirticidir, buna karşın splenomegali COVID-19'da HLH hastalarında bildirilen kadar sık değildir (56). Lenfositopeni, COVID-19 enfeksiyonunda sadece çoğunlukla görülmesi nedeniyle (vakaların yaklaşık yarısı) değil aynı zamanda prognostik olarak (ARDS gelişimi, yoğun bakım ihtiyacı ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğu) önemli bir anormalliktir. Trombositopeni ve anemi sırasıyla % 24 ve % 59 oranında bildirilmiştir. Sitopeniler çoğunlukla asemptomatiktir ve COVID-19 enfeksiyonunda semptomatik otoimmün vakalar (trombositopenik purpura, hemolitik anemi) seyrek olarak bildirilmiştir. HLH'nin aksine, COVID-19 hastalarında eşlik eden sitopenilerin (bositopeni, pansitopeni) sıklığı çok düşüktür (%3-4) (57). Fibrinojen seviyeleri ile ilgili olarak, sistemik inflamasyon ve artan IL-6 seviyeleri fibrinojen sentezini teşvik ettiğinden, COVID-19'lu hastalarda genellikle HLH'nin tersine hiperfibrinojenemi vardır. Bununla birlikte, ilerleyici ciddi hastalığı olan bazı COVID-19 hastaları, DIC veya HLH gibi ciddi bozuklukların gelişmesinden önce hipofibrinojenemi geliştirebilir (58). Yapılan bir çalışmada HLH'deki tipik anormalliklerden olan hipertrigliseridemi düzeylerinde hafif ve şiddetli COVID-19 hastaları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (59). CSS'li hastaların çoğu, HLH için klasik veya

HScore tanı kriterlerini karşılamamaktadır. (60). COVID-19'da rapor edilen inflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki medyan konsantrasyonlarının, COVID-19 dışı ARDS de dahil olmak üzere diğer hiperinflamatuvar sendromlardan çok daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. COVID-19 hastalarında en sık çalışılan sitokin olan IL-6 seviyeleri klasik ARDS'den çok daha düşüktür (61).

Şiddetli COVID-19 vakalarında hematolojik bulgular, pıhtılaşma testleri, KC Fonksiyon testleri (KCFT), D-dimer, ferritin ve CRP (C-Reaktif Protein) gibi laboratuvar parametreleri CSS düşündürülen belirgin değişiklikler gösterir (62). COVID-19 hastalarında artmış nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve ayrıca T lenfositopeni, özellikle CD4⁺ T lenfositlerin sayısındaki azalma, özellikle ciddi vakalarda tipiktir (63).

Bu hiperinflamasyonun erken tespiti ve uygun şekilde yönetilmesinin, COVID-19'dan etkilenen insanların ölümlerini azaltmada hayati önem taşıdığı artık açıktır (11). Bir antiinflamatuvar kortikosteroid (KS) olan deksametazon kullanımı ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi CS belirteçlerine karşı antikör bazlı tedaviler, şu anda SARS-CoV-2'ye karşı proinflamatuvar yanıtı durdurmak için kullanılan temel yaklaşımdır (64).

2.1.6.2. Akciğer Dışı Tutulum

COVID-19 esas olarak bir solunum yolu hastalığı olmasına ve hastalığın ana belirtileri pulmoner belirtiler olmasına rağmen, SARS-CoV-2 enfeksiyonu solunum sistemi ile sınırlı değildir ve diğer organlar da etkilenebilir. ACE2 reseptörü akciğerlerde, böbreklerde, gastrointestinal (GI) kanalda, KC'de, vasküler endotelial hücrelerde ve arteriyel düz kas hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Bu nedenle, ACE2 reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna sahip tüm bu organ ve sistemler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için tahmin edilen hedefler olabilir (65, 66).

2.1.7. COVID 19 Tanı

COVID-19'un teşhisi için mevcut altın standart tanı yöntemi, nazofarengeal sürüntü veya bronşiyal aspirat gibi solunum örneklerinde virüsün RNA'sını tespit etmeyi amaçlayan RT-PCR moleküler testidir (67). Ne yazık ki, RNA testinin

dünyadaki duyarlılığı (testin hastalığı olan hastaları doğru bir şekilde tanımlama yeteneği) tatmin edici değildir ve örnek toplama, örnek taşıma, RNA ekstraksiyonu, enzim inhibitörleri ve RT-PCR yöntemi ile ilgili sorunlar nedeniyle yanlış negatif vakalar da bildirilmiştir. RT-PCR testleri, yüksek iş yükü gerektirmesi, test ve numune toplama için tecrübeli teknisyenlere ihtiyaç duyması, maliyetli ekipmanlar ve özel laboratuvar yerleri gerektirmesi gibi birçok sınırlamaya sahiptir (68).

Antikor testleri bir hastanın belirli bir viral proteine karşı antikor üretilip üretilmediğini tespit eder. Bu tür antikorların varlığı, bazı hastaların SARS-CoV-2'ye karşı güçlü veya kalıcı bir antikor yanıtı oluşturmaya da hastanın virüse maruz kaldığı anlamına gelir. SARS-CoV-2'ye karşı antikor yanıtına, esas olarak Ig (İmmünglobülin) M üretimi (erken aşama için) ve daha sonraki iyileşme aşamaları için IgG üretimi aracılık eder (69).

2.1.8. COVID-19 Laboratuvar

Çoğu kan testinin bulguları genellikle spesifik değildir ancak hastalığın nedenlerini belirlemeye yardımcı olabilir (70). Laboratuvar bulgularının kapsamlı bir şekilde yorumlanması, tedaviye karar vermede, tedaviye yanıtı izlemede ve olası erken komplikasyonları belirlemede de yardımcı olabilir (71). COVID-19 için biyobelirteçler mevcut pandemi sırasında çok fazla araştırmaya konu olmuş olsa da bu testlerin hiçbiri COVID-19'a duyarlı veya spesifik değildir. COVID-19 olan 14.126 vakayı ve COVID-19 olmayan 56.585 vakayı kapsayan 21 çalışmadan 67 laboratuvar testini analiz eden bir Cochrane incelemesinde, sadece üç belirteç %50'den fazla duyarlılık ve özgüllük değerleri gösterdi: lenfosit sayısında azalma ve inflamatuvar belirteçlerden CRP ve IL-6 düzeylerinde artış (12).

Lenfositopeni birçok immün yetmezlik ve viral enfeksiyonun yaygın bir sistemik belirtisidir. COVID -19 hastalarının büyük bir yüzdesinde, özellikle daha şiddetli hastalığı olanlarda tanımlanmıştır. Şiddetli COVID-19 hastalarındaki lenfositopeniden; inflamatuvar CS, lenfositlere doğrudan viral saldırı, proinflamatuvar sitokin seviyesinin artması, IL-6'nın serum düzeylerinin artması ve virüs tarafından çeşitli gen ekspresyonlarının down regülasyonu yoluyla T hücresi proliferasyonuna

müdahale gibi çeşitli faktörler sorumlu olabilir. Düşük lenfosit sayısı COVID-19 ile enfekte çocuklarda nadiren gözlenir, ancak enfekte yaşlı popülasyonda sıklıkla gözlenir (72, 73).

Nötrofiller enfeksiyona ilk yanıt veren hücrelerdir ve kan damarlarından dokuya hızla geçerler. Sağlıklı yetişkinlerde dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin %40-60'ını temsil eden, her gün kemik iliği tarafından üretilen yaklaşık 10^{11} nötrofil ile kanda en bol bulunan lökositlerdir. COVID-19 hastalarında periferik kan nötrofil sayıları, bakteriyel pnömoni kadar yüksek olmasada, hafif vakalar ve diğer viral enfeksiyonların çoğuna kıyasla şiddetli COVID-19'da daha yüksektir (74).

NLO, çeşitli KVH'ı olan hastalarda ölüm olasılığını tahmin edebilen inflamatuvar bir belirteçtir. Ayrıca, bir meta-analizde NLO, sepsisli hastalar için prognostik bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. COVID-19 hastaları için artmış NLO'nin şiddetli hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (75).

CRP, KC tarafından üretilen, IL-6 tarafından indüklenen bir akut faz reaktanıdır ve enfeksiyon, doku hasarı gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda hassas bir biyobelirteçtir (66). COVID-19'lu 4.843 hastayı içeren 20 çalışmanın meta-analizi, yüksek CRP düzeyleri olan COVID-19 hastalarında kötü prognoz riskinin dört kat arttığını bulmuştur (76). CRP'nin klinik yararlılığını ele alan çalışmalar, çoğunlukla hastalık şiddeti ile başlangıç değerleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Örneğin, CRP'nin Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızından (ESR) üstün olduğu ve bilgisayarlı tomografi (BT) tarama şiddeti skorları ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (77, 78, 79).

Yüksek D-dimer seviyeleri, artmış trombin üretimi ve fibrinoliz olduğunu düşündürür ve COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkilidir. Artan D-dimer konsantrasyonları klinisyenleri, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna yol açabilecek VTE'nin bir göstergesi olduğunu varsaymaya sevk etmiştir (80). COVID-19'da D-dimer değerinin belirgin yükselmesi, viremi ve CS'den kaynaklanan pıhtılaşma aktivasyonunu yansıtıyor gibi görünmektedir ancak süperenfeksiyon ve organ disfonksiyonu diğer olası nedenlerdir. Zamansal olarak artan D-dimer seviyeleri,

COVID-19 enfeksiyonunun ilerleyici şiddetini gösterir ve daha agresif kritik bakıma ihtiyaç duyulacağının bir göstergesi olarak kullanılabilir (81).

COVID-19'da hastalık şiddetinin artışı tahmin etmede yararlı bir rol oynayabilecek olan prokalsitonin (PCT) sıklıkla sistemik bakteriyel enfeksiyonun biyobelirteçi olarak kullanılır ve viral enfeksiyonlarda seviyeleri genellikle değişmez. Komplike olmayan bir COVID-19 enfeksiyonunda, PCT normal sınırlarda kalabilir, ancak PCT seviyelerinde sürekli bir artış, bakteriyel koenfeksiyon, COVID-19 pnömonisi ve ARDS gibi daha ciddi komplikasyonlara doğru ilerlemeyi gösterebilir. Bu durumun olası açıklaması, viral enfeksiyon sırasında artan IFN- γ üretimi ile PCT sentezinin azalmasıdır; bununla birlikte, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 tarafından güçlendirilen bakteriyel enfeksiyonlar sırasında PCT üretimi ve salınımında bir artış vardır (82).

Ferritin bir akut faz reaktanıdır ve bu nedenle genellikle herhangi bir inflamatuvar yanıtta yükselir (83). COVID-19 hastalarında erken hiperinflamasyona odaklanan bir çalışma, hastaneye yatışın ilk yedi gününde yüksek serum ferritin düzeylerini CSS için öngörücü olarak değerlendirmiş olup (84) ayrıca 21 çalışmayı (3377 hasta ve 33 laboratuvar parametresi) içeren bir meta-analiz, kritik hastalığa ilerleme için potansiyel bir biyobelirteç olarak serum ferritini göstermiştir (85).

Laktat dehidrogenaz (LDH), laktat ve piruvatın dönüştürülmesiyle karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. İnsan hücrelerinde yaygın olarak bulunur ve hücresel hasara neden olan çeşitli hastalıklarda plazma konsantrasyonu artar. COVID-19'da LDH prognostik bir biyobelirteç olarak bildirilmiştir. Başvuruda daha yüksek LDH konsantrasyonları şiddetli COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir (75, 86, 87). Yapılan çalışmalarda hayatta kalamayanlar (88), YBÜ'ye kabul edilen hastalar (89) ve solunum yetmezliği olan hastalar arasında yüksek LDH değerleri bulunmudur (90) ayrıca BT ile değerlendirilen pnömoninin şiddeti ile LDH yüksekliği arasındaki gösterilmiştir (91).

KC'de sentezlenen prokoagülan bir protein olan fibrinojenin trombosit agregasyonunu artırma, plazma viskozitesini artırma ve eritrosit agregasyonuna

neden olmadaki iyi bilinen rollerine ek olarak, önceki çalışmalar, bunun, yaralanma ve enfeksiyondan kaynaklananlar da dahil olmak üzere sistemik inflamasyonun akut fazını gösteren reaktif bir protein olduğunu göstermiştir. Yapılmış olan bazı çalışmalar dolaşımdaki fibrinojen seviyeleri ile COVID-19'dan ölüm arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (81, 92). Artan fibrinojen düzeyini COVID-19 hastalarında kötü prognoz için risk faktörü olarak tanımlayan bir meta-analiz yayınlanmıştır (93).

COVID-19, MOF'a neden olan sistemik bir hastalıktır ve KC hasarı akciğerlerden sonra en sık görülenidir (94). KC enzim anormalliklerinin nedeninin çok faktörlü olduğu varsayılmıştır. Etkilenim muhtemelen immün aracılı inflamatuvar yanıtta, sistemik hipoksemiden, hepatositin doğrudan enfeksiyonundan, sitokin salınımından, iskemik hepatitten ve venöz ve arteriyel trombozdan kaynaklanır. KC histopatolojisi, steatoz, hafif lobüler ve/veya periportal inflamasyon ve vasküler patoloji ile spesifik olmayan bulgular göstermiştir (95). COVID-19'lu 3428 hastayla yapılan 20 retrospektif çalışmanın büyük bir meta-analizi, daha yüksek ALT (Alanin Transaminaz), AST (Aspartat Transaminaz) ve bilirubin düzeylerinin COVID-19 enfeksiyonunun şiddetinde önemli bir artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (96).

Çin'den gelen en erken raporlardan bu yana, COVID-19'lu hastalarda, özellikle eşlik eden KV komorbiditeleri olanlarda kardiyak tutulumun sık olduğu açıktır (97). COVID-19'lu hastalarda KV komplikasyonların varsayılan nedenleri şunlardır: CS, miyokardit, aşırı fiziksel ve duygusal stres, kardiyak mikroanjiyopati veya makrovasküler koroner arter hastalığının (KAH) neden olduğu iskemik yaralanma, hiperkoagülopati, sağ kalp zorlanması ve ARDS ile ilişkili kor pulmonale (98). Troponin, miyokard hasarının bir belirtecidir ancak başka durumlarda da yükseldiği bilinmektedir (99). İki bin beş yüzden fazla hastanede yatan COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %36'sının troponin düzeylerinin yükseldiği bulundu. Artmış troponin seviyeleri, daha önce KVH'ı olan veya kardiyak risk faktörleri olan hastalarda daha yaygındı. Ayrıca, hafif derecede yükselmiş troponin düzeylerinin bile mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu. İlginç bir şekilde, troponin düzeylerindeki daha fazla yükselme, daha yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (100).

2.1.9. COVID-19 Radyolojik Bulgular

Küresel pandeminin başlarında, RT-PCR testinin kullanılabilirliği sınırlıydı ve sonuçlar genellikle birkaç gün sürmekteydi. Bu nedenle radyolojik görüntüleme, triyaj ve tanıda daha önemli bir rol oynadı. Salgın ilerledikçe RT-PCR testi sonuçlanma süreleri kısalmasıyla, görüntüleme yöntemleri tarama veya tanı testi olarak daha az değerli hale geldi (101). BT bulgularının, başlangıçtaki yanlış negatif RT-PCR tarama testi ile birkaç vakada tanısız olduğu kanıtlanmıştır. BT'nin potansiyel değeri, yaygın olarak bulunması ve hızlı bir şekilde çekim işleminin gerçekleştirilebilmesidir. Bununla birlikte, COVID-19'da akciğer görüntüleme bulguları birçok vakada oldukça spesifik değildir ve diğer akciğer enfeksiyonları ile örtüşebilir. Ayrıca, şüpheli bir COVID-19 hastasını görüntüledikten sonra tarama odalarının iyice temizlenmesi ve havanın yeniden sirküle edilmesi gerektiği göz önüne alındığında, BT tarayıcısında zaman yönetimiyle ilgili endişeler vardır (102).

Fleischner Derneği Nisan 2020 raporunda asemptomatik veya hafif klinik vakalarda triyaj için Toraks BT kullanımını önermemektedir. Ancak solunum yetmezliği olan orta şiddetli COVID-19 vakalarında, RT-PCR sonucundan bağımsız olarak BT'yi önermektedir (103).

COVID-19 pnömonisinin karakteristik radyolojik sunumu, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz, çoğunlukla bazal ve periferik akciğerleri etkileyen, bazen yuvarlak bir morfolojiye sahip buzlu cam opasitelerinin (GGO- *Ground Glass Opacity*) bilateral dağılımıdır (104).

COVID-19 için Toraks BT'nin pozitif ve negatif prediktif (öngörü) değerleri sırasıyla %92 ve %42 olarak tahmin edilmektedir. Nispeten düşük negatif prediktif değer, hastalığın erken evrelerinde COVID-19 için bir tarama testi olarak BT'nin değerini azaltmaktadır. Ayrıca iyonlaştırıcı radyasyon içerdiği düşünüldüğünde BT, tarama yönteminden ziyade RT-PCR testi negatif olan hastalarda tanıya yardımcı olarak kullanılmalıdır (105).

BT'de GGO ve konsolidasyonlar arasındaki denge, yalnızca GGO olan sunumlardan sadece konsolidasyonları olan sunumlara kadar değişir ve pnömoninin başlangıcında GGO genellikle baskındır, hastalık ilerledikçe konsolidasyonlar artar. Daha az yaygın ancak oldukça tipik değişiklikler arasında, *crazy paving* (kaldırım taşı manzarası) görünümüne yol açan GGO ile retiküler konsolidasyonlar yer alır. Ayrıca, halo (buzlu cam opaklığı ile çevrili konsolidasyon) ve ters halo (bir konsolidasyonla çevrili buzlu cam opaklığı) işareti ve etkilenen akciğer bölgelerindeki damarların hafif dilatasyonu bildirilmiştir (106).

COVID-19 için belirsiz olan BT özellikleri, Kuzey Amerika Radyoloji Derneği'nin (RSNA- *The Radiological Society of North America*) BT raporlamasına ilişkin fikir birliği açıklamasında tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Bunlar, COVID-19'da bildirilen ancak nispeten güvenilir bir radyolojik tanıya varmak için yeterince spesifik olmayan görüntüleme bulgularını içerir. Örneğin, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz diffüz veya perihiler GGO veya dağınık, yuvarlak olmayan opasiteler, çeşitli diğer enfeksiyöz ve ödem veya alveolar kanama gibi bazı enfeksiyöz olmayan süreçlerle ortaya çıkabilir. GGO'suz lobar veya segmental konsolidasyon, ayrıık küçük pulmoner nodüller, pulmoner kavitasyon, septal kalınlaşma, plevral efüzyon ve pnömotoraks dahil olmak üzere COVID-19 pnömonisinde belirli BT özellikleri nadiren görülür (107).

2.1.10. COVID-19 Tedavi

2.1.10.1. Yeni Terapötik Amaçlar İçin Mevcut İlaçların Araştırılması

Umut verici tedavi arayışını hızlandırmak ve bu potansiyel olarak ölümcül hastalığın yıkıcı etkisini azaltmak için, dünya çapında birçok klinik çalışma, diğer endikasyonlar için geliştirilmiş halihazırda mevcut olan ilaçları yeniden kullanmak ve bunları COVID-19'da etkinlik ve güvenlik açısından test etmekle uğraşmaktadır (108). Bu yaklaşımın en büyük yararı, ilaçların metabolik profili, dozaj gereksinimleri, olası riskler, komplikasyonlar ve yan etkiler hakkında bilgiye sahip olunmasıdır (109). Klinik araştırmalarda değerlendirilen amaca uygun yeniden kullanılan ilaçlardan bazıları şunlardır: sıtma önleyici ilaçlar; Hidroksiklorokin (HCQ)

ve klorokin (CQ), parazit önleyici ilaçlar (ivermektin), KS'ler (deksametazon ve prednizolon), antibakteriyeller (azitromisin), antiviraller (lopinavir, ritonavir ve remdesivir, favipravir,), immünomodülatörler, antihipertansifler (losartan) (110).

2.1.10.1.1. Antiviral Özelliklere Sahip Farmakolojik Ajanlar

HCQ, COVID-19'a neden olan virüse karşı in vitro aktivitede CQ ile karşılaştırıldığında daha fazla güce sahip olduğu belirtilmiştir (111). 28 Mart 2020'de FDA, COVID-19'da CQ ve HCQ için acil durum kullanım onayı verdi. 24 Nisan 2020'de FDA, indüklenmiş aritmi riski nedeniyle hastane ortamı veya klinik deney dışında COVID-19 hastaları için HCQ veya CQ kullanımına karşı bir uyarı bildirisi yayınladı. 15 Haziran 2020'de ise klinik çalışmalarda görülen bir yararın olmaması ve toksisite potansiyeli göz önüne alınarak CQ veya HCQ'nun acil durum izni kullanımını iptal etti (112, 113). Ayrıca hidroksiklorokin, maruziyet sonrası profilaktik olarak kullanılmak amaçlı da araştırıldı. Yüksek riskli maruziyetten sonraki 4 gün içinde ilaç kullanan hastaların COVID-19 geliştirmesini önlemede etkili olmadığı bulundu (114).

Lopinavir/ritonavir: Lopinavir ve ritonavir, viral proteazları inhibe eden antiretroviral ajanlardır. Lopinavir, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*-İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) tedavisinde etkisini arttırmak için ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılır (115). COVID-19 hastaları için Lopinavir-ritonavir tedavisinin sonuçları araştırıldı. Bu ilacın uygulanması, standart grubunkine kıyasla önemli bir klinik iyileşme göstermedi (116). COVID-19 tedavisi için Ulusal Sağlık Enstitülerinin (NIH-*The National Institutes of Health*) Şubat 2021'deki kılavuz güncellemesine göre, hastanede yatan ve yatırılmayan hastalarda lopinavir/ritonavir ve diğer HIV proteaz inhibitörlerinin kullanılmamasını önermektedir (108).

Remdesivir: RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRp) inhibe ederek etki eder (117). Remdesivir'in COVID-19 üzerindeki etkinliği hakkında 7333 katılımcıyla yapılan dört randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) meta-analizinde, remdesivir'in düşük mortalite, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ve klinik iyileşmeye kadar geçen süre gibi hastalar için önemli olan sonuçları iyileştirdiğine dair hiçbir kanıt bulunmamıştır (118, 119, 120, 121). Sonuç olarak DSÖ, hastalığın ciddiyeti ne olursa

olsun COVID-19 enfeksiyonu olan hastanede yatan hastalara olağan bakıma ek olarak remdesivir verilmesini önermiyor (122).

Molnupiravir: RdRp inhibitörü olup influenza tedavisi için geliştirilmiştir (123). Faz üç kontrollü, çift kör 1.433 katılımcısı olan bir RKÇ'de hafif veya orta şiddette COVID-19 tanılı yüksek riskli (60 yaşında büyük, DM, obezite veya KVH), aşılanmamış erişkinlerde, semptomların başlamasından sonraki beş gün içinde verilen molnupiravirin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiş olup molnupiravir ile erken tedavinin hastaneye yatış veya ölüm riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (124). Molnupiravirin orta ile şiddetli COVID-19'daki rolü bilinmemektedir ve daha ileri klinik deneyleri beklemektedir (125).

2.1.10.1.2. İmmünomodülatör Özelliklere sahip farmakolojik ajanlar:

Tocilizumab: Çözünebilir, membran bağımlı IL-6 reseptörlerine bağlanan ve sinyal iletimini engelleyen rekombinant insan monoklonal antikorudur (126). COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaları içeren sekiz RKÇ'nin meta-analizi, plasebo veya standart bakım alanlara kıyasla tocilizumab ile tedavi edilen bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (127). Başlıca kanıtlar, hipoksi ve CRP seviyeleri 75 mg/L (miligram/Litre)'den yüksek olan şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarını kaydeden açık etiketli bir çalışmadan gelmektedir. Bu kohortta, tocilizumab MV 'ye veya ölüme ilerlemeyi azaltmıştır. Eş zamanlı KS tedavisi alan hastalarda daha iyi sonuçlar bildirilmiştir (128). Ayrıca, hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, COVID-19 tedavisi için kullanılan tocilizumab, rutin tedaviye kıyasla 28 gün içinde ölüm riskini %4'lük mutlak bir farkla azaltmıştır; bu sonuç, oksijene ihtiyaç duyan ve inflamasyon kanıtı olan hastalardan alınmıştır. Ek olarak hastaların hastanede kalma süresini azaltmış ve 28 gün içinde hastanın taburcu olma olasılığı %50'den %57'ye yükseltmiştir (129). NIH, yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO- *High Flow Nasal Oxygen*) veya invaziv olmayan ventilasyon (NIV) gerektiren ve klinik ilerleme veya yüksek inflamatuvar belirteç seviyeleri kanıtı gösteren COVID-19'lu hastanede yatan hastalarda deksametazon'a tocilizumab eklenmesini önermektedir (130).

Anakinra: IL-1 β , COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili CS’de önemli bir rol oynar (131). Sistematik bir gözden geçirme ve hasta düzeyinde meta-analiz, anakinra’nın, özellikle 100 mg/L’den yüksek CRP konsantrasyonları gibi hiperinflamasyon belirtilerinin varlığında, orta ile şiddetli hastanede yatan COVID-19 hastalarında ölüm oranını azaltmak için güvenli ve antiinflamatuvar bir ilaç olabileceğini göstermiştir (132). Başka bir meta-analiz, COVID-19 hastalarında anakinra uygulamasının, daha yüksek ciddi yan etkiler olmaksızın hastaneye yatırılan entübe edilmemiş COVID-19 hastalarının hem MV gereksinimini hem de ölüm oranını azalttığı sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, anakinra’nın COVID-19 için potansiyel bir tedavi olarak onaylanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (133, 134).

KS’ler: Diğer viral pnömonilerde (örneğin, SARS ve kuş gribi) olduğu gibi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasındaki şiddetli inflamatuvar yanıt, organ yetmezliği gelişiminde çok önemli bir rol oynayabilir (135). Dolayısıyla steroid tedavisinin amacı, inflamatuvar yanıtı sınırlayarak vücutta kendine zarar verme (*self-harm*) işlemine engel olmaktır. 2020 Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC- *Surviving Sepsis Campaign*) güvenilir veri eksikliğinden dolayı ARDS olmayan COVID-19 hastalarında temkinli bir yaklaşım benimsemeyi tercih etti ve KS’lerin rutin kullanımını önermedi (136). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan çok merkezli, açık etiketli bir deneme olan COVID-19 Tedavisinin Randomize Değerlendirmesi (RECOVERY) çalışması (deksametazon 10 gün boyunca günde altı mg ile standart bakımı karşılatıran), oksijen tedavisi gerektiren ve MV uygulanan hastalarda standart bakıma kıyasla deksametazon kullanımının 28 günlük mortaliteyi azalttığını göstermiştir (128). Mevcut kanıtlara dayanarak NIH COVID-19 tedavi kılavuzu, ventilasyon ve/veya ek oksijen gerektiren COVID-19 hastalarında 10 güne kadar veya hastaneden taburcu olana kadar günde altı mg deksametazon kullanılmasını önermektedir (137).

2.1.10.1.3. İmmün (Konvelesan) Plazma Tedavisi

COVID-19 geçiren hastalardan iyileştikten sonra plazmasının alınarak, özellikle antikor üretimi yetersiz olan hastalara (örneğin, anti-CD20 monoklonal antikorları ile tedavi nedeniyle) verilmesinin pasif antikor bazlı bağışıklama sağlaması

beklenmektedir (138). Bununla birlikte, umut verici fizyopatolojik görüşlere rağmen mevcut literatür, ciddi hastalığı olan hastalarda konvelesan plazmanın kullanımını desteklememektedir. Dört RKÇ’de toplam 1060 hasta ve kamuya açık diğer altı RKÇ’den 10722 hastanın dahil edildiği meta-analizde ne hastanede kalış süresi ne de ventilasyon kullanımı açısından plasebo veya standart bakım göre net bir faydası gösterilememiştir (139).

2.1.10.2. Antikoagülasyon

COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda ortalama VTE oranının %9 ve YBÜ’de takip edilen hastalarda %21 olduğu tahmin edilmektedir (140). Temmuz 2022 de *CHEST (American College of Chest Physicians)* yayınlamış olduğu COVID-19 Hastalarında Tromboprofilaksi (TP) kılavuzunda güncellenme yapmıştır. Önerilerin özetleri: Hastanede yatan ve kanama riski düşük olan hastalarda, antikoagülan TP yerine terapötik doz standart (Unfraksiyone) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) önerildi. Profilaktik doz heparin alanlarda MV ihtiyacı %15,1’e karşı %8,3 terapötik doz alanlardan daha yüksek bulundu. Yoğun bakımda yatan hastalar için ise standart doz TP önerilmiştir (141).

2.1.10.3. Oksijen Terapisi

Covid-19’da hastaneye yatış ve YBÜ’ye kabulün temel nedeni akut hipoksemik solunum yetmezliği (AHSY)’dir. (142). COVID-19 pnömonisinde AHSY gelişen hastalar için solunum desteği seçenekleri invaziv mekanik ventilasyonun (İMV) yanı sıra konvansiyonel oksijen tedavisi, HFNO ve noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyonu (NIPPV) içerir (143).

Düşük oksijen gereksinimi olan semptomatik hastalar: Hipoksemik hastaya ilk yaklaşım, nazal kanül veya basit yüz maskesi gibi düşük akışlı cihazlarla oksijen sağlamaktır. Bu sistemler, hastaların inspiratuar ihtiyacından daha düşük olan maksimum 15 L/dk (litre/dakika) oksijen akış hızları sağlar (Derin nefes alma sırasında yaklaşık 30 L/dk). Uluslararası öneriler, oksijenin hedef periferik kan oksijen doygunluğuna (SpO_2) ≥ 90 titre edilmesini önermektedir, ideal olarak, SpO_2 ’nin

hedefi %90 ile % 96 arasında olmalıdır. Eşlik eden KOAH'lı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) hastalarda daha düşük bir hedef (%88-%93) gereklidir. Oksijen akışı yaklaşık 5-6 L/dk'ya kadar olan basit nazal kanüller veya yüz maskeleri kullanılarak sağlanabilir. İstenilen SpO₂ elde edilmezse ve klinik durum düzelmezse, non-rebreathing (geri solumasız) bir maske kullanılarak oksijen dağıtımı arttırılabilir. Bu tip maske, %100 oksijenle dolu bir rezervuar torbası ile donatılmıştır. Non-rebreathing maske, en az 10-15 L/dk oksijen akışı gerektirir ve basit yüz maskesine kıyasla daha yüksek oranda solunan oksijen (FiO₂) (yaklaşık %80) sağlar (144).

Yüksek oksijen gereksinimi olan semptomatik hastalar: Düşük akışlı oksijen, SpO₂ ve gaz alışverişlerini önemli ölçüde iyileştiremediğinde, yüksek akışlı bir nazal kanül kullanılarak oksijen tedavisi önerilir (127). HFNO, özel olarak tasarlanmış nazal kanüller aracılığıyla yüksek FiO₂ (%95-100) ile yüksek oksijen akışı (50-100 L/dk) sağlayan nispeten yeni bir tekniktir. HFNO'nun faydalı etkileri, CO₂ klirensinin ve ölü boşluğun azaltılmasını içerir, böylece alveolar ventilasyonu iyileştirir. Akış hızı ve solunum şekli (açık ve kapalı ağız solunumu) ile orantılı olan pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) seviyesi oluşturur. Akış hızındaki her 10 L/dk'lık artış, ortalama PEEP'yi açık ağız solunumu ile 0,35 cm H₂O (Santimetre su) ve kapalı ağız solunumu ile 0,69 cm H₂O artırır (145).

NIH ve SCC, NIPPV yerine HFNO'yu önerir. Mevcut veriler, HFNO'nun mortaliteyi azalttığını, ventilatörsüz günleri artırdığını ve endotrakeal entübasyon (ETE) riskini azalttığını göstermektedir (136, 146). HFNO, hasta konforu, gelişmiş yeme, içme ve konuşma yeteneği nedeniyle NIPPV'ye kıyasla tipik olarak daha iyi tolere edilir (147). COVID-19 hastaları ile yapılan bir RKÇ'de, konvansiyonel oksijen uygulananlara kıyasla HFNO uygulananların entübe edilme olasılığının daha düşük olduğu (%34,3'e karşılık %51) ve 28 gün içinde klinik iyileşme yaşama olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (%77,8'e karşılık %71) (148).

NIPPV, HFNO'da başarısız olan, KOAH veya kardiyojenik pulmoner ödem dahil olmak üzere NIPPV'den önemli ölçüde fayda sağlayabilecek olan hastalarda kullanılabilir (146). Ocak 2022'de yayınlanan solunum yetmezliği olan 1273 COVID-

19 hastasını içeren bir RKÇ, NIPPV'nin konvansiyonel oksijene kıyasla 30 gün içinde ETE ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığını bulmuştur (%33,3'e karşı %44,4) **(149)**.

Klinik olarak, acil ETE gerektirmeyen hastalarda sıklıkla ETE öncesi birkaç oksijenasyon/ventilasyon stratejisi denenir ve bir modalite başarısız olursa eskalasyon yapılır **(150)**. AHSY olan COVID-19 hastaları ile yapılan bir çalışmada, HFNO ile ventile edilen 65 hastada NIPPV'a geçiş oldu, sonuçta sadece hastaların %15'ine ETE gerekirken hem HFNO hem de NIPPV'nin kombine tedavisini kullanan 48 hastadan oluşan ikinci grupta ise, %42'si ETE gereksimi oldu **(151)**.

NIV alan COVID-19 hastalarının ETE kararı zordur. Erken ETE ve İMV'nin riskleri ile ETE'yi geciktirmenin olumsuz etkileri arasında iyi bir denge kurulması gerekir **(152)**. Oksijen desteği alan tüm hastalarda solunum hızı, solunum eforu, SpO₂ (FiO₂'ye göre) ve mental durum dahil olmak üzere hastanın solunum durumunun yakından izlenmesi gereklidir **(151)**. Herhangi bir tedavi sırasında, özellikle PaO₂/FiO₂ <200 olan hastalarda ETE'yi ve koruyucu ventilasyonu geciktirmemek için dikkatli klinik izleme zorunludur **(153)**. ROX indeksi ([SpO₂ /FiO₂] /solunum sayısı), HFNO başarısızlığını ve ETE ihtiyacını tahmin etmek için kullanılabilir. COVID-19 pandemisinden önceki kanıtlarda HFNO'nun başlamasından iki, altı ve 12 saat sonra ROX indeksinin ≥ 4.88 olmasının daha düşük ETE riski ile ilişkili olduğu ancak <3.85 olması durumunda başarısızlık riskinin yüksek olduğu öne sürüldü. COVID-19 hastaları arasında ise iki, altı ve 12. saatte ROX indeksinin >3 olması HFNO başarısı ile ilişkilidir (%85,3 duyarlılık) ancak ayrı bir çalışmada en hassas değerin dördüncü saatte 5.37 olduğu bulunmuştur **(154, 155, 156)**.

Uyanık yüzüstü pozisyonlandırma (Prone Pozisyon): Oksijenasyonda iyileşme ve ventilasyona bağlı akciğer hasarı riskini azaltır, dorsal atelektatik alanları açar ve böylece bölgesel akciğer stresini azaltıp transpulmoner basınçların daha homojen dağılımını sağladığı belirtilmiştir **(157)**. Kılavuzlar, artan oksijen gereksinimi olan ancak ETE için başka bir endikasyon olmayan hastalarda prone pozisyonun kullanılabileceğini önermektedir ayrıca prone pozisyon, klinik olarak ETE gereken, solunum sıkıntısı olan veya hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda bir kurtarma tedavisi olarak önerilmez **(158)**. Prone pozisyon veya standart bakım alan

1126 hastayı kapsayan çok uluslu, açık etiketli bir RKÇ 28 günde, COVID-19 nedeniyle AHSY olan hastalarda prone pozisyon uygulamasının herhangi bir yan etki olmadan tedavi başarısızlığı insidansını ve ETE ihtiyacını azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, HFNO ile desteğe ihtiyaç duyan COVID-19 hastalarının rutin uyanık prone pozisyon uygulamasını destekler **(159)**. Uyanık hastalar için DSÖ, daha kısa periyotlara bölünerek her gün 8-12 saat toplam prone pozisyon önermektedir **(150)**.

İMV hastaları: Oksijenasyonu ve solunum işini derhal iyileştirme dürtüsü, ventilatörle ilişkili pnömoni, ventilatöre bağlı akciğer hasarı, hemodinamik değişiklikler ve entübe hastaların seyrindeki uzun süreli sedasyon ve immobilizasyonla ilgili komplikasyonlar sürekli değerlendirilir **(160)**. Solunum sıkıntısının hızlı ilerlemesi, yüksek FiO₂ akışlarına sürekli ihtiyaç, hiperkapninin kötüleşmesi, solunum işinin artması, mental durumun kötüleşmesi, tidal hacmin azalması, desatürasyonların kötüleşmesi ve hemodinamik kararsızlığın görüldüğü hastalar muhtemelen ETE gerektirecektir **(161)**. COVID-19'u olan 8944 hastanın meta-analizi, ETE'den önce HFNO veya NIPPV uygulanan hastalarla, HFNO veya NIPPV uygulanmadan ETE uygulananlara kıyasla mortalitede bir fark bulamadı **(162)**.

2.2. PERİOSTİN

Matrisellüler bir protein olan, başlangıçta osteoblast spesifik faktör 2 olarak adlandırılan Periostin, yetişkin farelerin periodontal ligament ve periostiumundaki ekspresyonuna dayanılarak adlandırılmıştır. Hücre fonksiyonunu etkilemek için matriks proteinlerine ve hücresele reseptörlere bağlanan, doğrudan yapısal rol oynamayan bir proteindir **(163, 164)**. Periostin, N-terminal bölgesi içinde sistein açısından zengin bir alandan, dört fasiklin I alanından ve C-terminal bölgesinde alternatif bir ekleme alanından oluşur. Yaklaşık 90 kD (kilodalton) salgılanan bir proteini kodlayan ve tüm ekzonları içeren tam uzunluktaki transkript dahil olmak üzere dokuz kadar ekleme varyantı tanımlanmıştır. Farklı ek varyantlarının fonksiyonel önemi tam olarak anlaşılmasada, farklı doku ve hastalıklarda potansiyel olarak önemli olabilirler. Osteoloji, doku onarımı, onkoloji, KVH ile solunum yolu hastalıkları ve alerjik inflamasyonun patogeneğinde rol oynar **(165, 166)**. Genellikle TGF- β gibi büyüme faktörleri, mekanik stres ve çeşitli sitokinler, periostin ile ilişkili up-

regülasyon ve patofizyolojik süreçlerde rol oynar (167). Periostin meme kanseri, akciğer kanseri, KC karsinomu gibi solid tümörlerde; ayrıca birçok metastaz yapan tümörde aktif patojenik bir role sahiptir ve yüksek oranda eksprese edilir (168). Periostin, hücre çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını kolaylaştırmak için vasküler düz kas endotel hücrelerinde de eksprese edilir. Genç hastalarda yüksek serum periostin düzeyleri vasküler lezyonlar, anjiyogenez ve aterosklerotik plaklarla ilişkili bulunmuştur (169). Kesitsel bir çalışmadan elde edilen son bulgular, artmış serum periostin düzeylerinin, akut koroner sendromlu (AKS) ve obez Tip 2 diyabetli hastalar arasında daha yüksek lipid profili, antropometrik ölçümler ve inflamatuvar biyobelirteçler ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (170).

Solunum yollarının sağlıklı ve patolojik durumlarında periostinin temel rolü hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Periostin ve kollajen-1, akciğer hasarlarına yanıt olarak bronş epitelinde yüksek oranda eksprese edilen ana hücre bileşenleridir (15). Solunum epitelindeki periostin ekspresyonu, Th2 (T helper 2) sitokinleri olan IL-4 ve IL-13 tarafından önemli ölçüde düzenlenir. Hava yolu epitel hücrelerinde POSTN gen ekspresyonu, serum IgE, sistemik ve bronşiyal eozinofili artışı ve retiküler bazal membranın kalınlığının artması ile ilişkilidir (171). Periostin düzeyi, farklı astım endotiplerini ayırt etmek ve hastalığın ilerlemesini öngörmek için yararlı bir tanı aracı olarak kabul edilir. Mevcut ve devam eden klinik çalışmalar, astımlı hastalarda terapötik yanıtların potansiyel bir biyobelirteci olarak periostinin rolünü araştırmaya devam etmektedir. Periostin, miyofibroblast farklılaşması, kollajen-1 üretimi ve akciğer matriksi içindeki liflerin çapraz bağlanması dahil olmak üzere İPF'nin çeşitli patofizyolojik özelliklerini yönlendirir (15).

ALI, ARDS'ye ve ardından PF'e neden olur, PF %30 ile %40 mortalite oranıyla yıkıcı bir patolojik durum olarak kabul edilir. ALI, pulmoner gaz değişimini bozan, arteriyel hipoksemi ve solunum yetmezliğine yol açan hava boşluklarına kanın artan geçirgenliği ve akışı ile karakterizedir (14). PF, interstisyel kollajen, fibronektin ve TGF- β tarafından aktive edilen fibroblastlarda eksprese edilen proteoglikanlar gibi ECM proteinlerinin aşırı birikimi ile karakterize edilir (172). Yapılan ayrıntılı çalışmalar, PF'nin, bleomisin uygulaması ile fare modelinde aktive edilmiş fibroblastlarda eksprese edilen bir matriselüler proteini kodlayan periostin geninin

silinmesiyle önemli ölçüde iyileştirildiğini göstermiştir (164). PF serum biyobelirteci olan periostinin, hastaneden taburcu edilen 481 COVID-19 hastasının altı ay sonraki takiplerinin yapıldığı kohortta şiddetli hastalığı olan, BT taramalarında erken fibrotik değişiklikleri olan ve düşük akciğer CO difüzyon kapasitesi (DLCO) olan hastalarda seviyesinin yükseldiği görülmüştür (173).

2.3. MMP-7

ALI-ARDS gelişen hastalarda kötü prognoz, zaman içinde artarak devam eden abartılı bir pulmoner inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (174). Akciğer hasarına verilen önemli pulmoner yanıtlar arasında MMP ailesindeki enzimlerin ekspresyonunun ve aktivasyonunun artması sayılabilir (16). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, MMP'ler gibi moleküllerin aşırı eksprese edildiği karakteristik bir CS'yi tetiklediğinden, bu moleküllerin şiddetli COVID-19 enfeksiyon sekellerinin patogenezindeki rolleri özellikle ilgi çekici hale gelmektedir (17). MMP'lerin çoğu normal, sağlıklı dokularda eksprese edilmez veya bunların üretimi ve aktivitesi, neredeyse saptanamayacak seviyelerdedir. Buna karşılık, herhangi bir onarım veya yeniden şekillenme işleminde, herhangi bir hastalıklı veya iltihaplı dokuda ve esas olarak kültürde yetiştirilen herhangi bir hücre tipinde bir miktar MMP ekspresyonu görülür (175). MMP'ler, ECM bileşenlerinin parçalanmasında rol oynayan yapısal ve işlevsel olarak ilişkili çinko bağımlı bir proteaz ailesidir (176).

MMP'lerin en küçüğü (28 kDa) olan MMP-7 (matrilisin), yetişkin insan akciğerinde, sağlıklı veya hastalıklı olsun, peribronşiyal bezleri kaplayan ve hava yollarını döşeyen epitel hücreleri tarafından eksprese edilir (177). MMP-7'nin İPF'de akciğerlerde özellikle alveolar makrofajlarda ve hiperplastik epitel hücrelerinde yukarı regüle olduğu gösterilmiştir. İPF'li hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısı ve serum MMP-7 düzeyleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksektir. Yüksek serum MMP-7 seviyeleri, İPF hastalarında bozulmuş akciğer fonksiyonu ve daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (178).

Dolaşımdaki MMP-7 seviyeleri, MV gerektiren hastaları ayırt etmek için COVID-19 şiddetinin potansiyel bir biyobelirteci olarak bildirilmiştir. Diğer

biyobelirteçlerle ve veri kümeleriyle birlikte dolaşımdaki MMP-7, doktorların ETE'ye ne zaman gideceklerine karar vermede yardımcı olabilir. MMP-7, COVID-19 sonrası akciğer lezyonlarının bir göstergesi olarak da kullanılabilir (179).

2.4. TGF- β

TGF- β , *latency-associated peptide* (LAP) adı verilen inaktif büyük öncü bir protein olarak sentezlenir. Latent (inaktif) bir TGF- β olan LAP, reseptörüne bağlanamaz ve TGF- β latent formu olarak bilinir. Hücre içi proteaz, biyolojik olarak aktif TGF- β elde etmek için LAP-1'i proteinin geri kalanından ayırır (180). TGF- β , yaralanma sonrası doku onarımında çok önemli rol oynayan çok işlevli bir sitokindir. Memelilerde üç TGF- β izoformu bulunur: TGF- β 1, β 2, β 3. TGF- β 1'in sinyal yolu ağırlıklı olarak fibrotik akciğer hastalığının patogenezinde rol oynar, fibroblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını indükler (18). TGF- β , hiperinflamatuvar yanıtı durdurma olasılığı ile hem sepsis hem de COVID-19 sırasında ve sonrasında artan profibrinojenik, antiinflamatuvar ve immünosupresif aktiviteler sergilediği bilinen bir sitokindir (19). TGF- β ayrıca sitokin üretimini azaltarak bağışıklık fonksiyonlarını önemli ölçüde engelleyen ve iyileşmeyi geciktiren güçlü bir bağışıklık baskılayıcı faktördür (181).

COVID-19 hastalarının akciğerlerindeki histolojik değişiklikler, TGF- β etkisini düşündüren fibroblastik proliferasyonlar ve interstisyel fibrozis gösterir (182). Endojen bir pirojen olarak TGF- β ateşe neden olabilir, ancak pirojenitesi nispeten zayıftır ve genellikle sadece düşük ateşle sonuçlanır (183). Yorgunluk, TGF- β 'nın potansiyel olarak mitokondriyal disfonksiyon ve sodyum-potasyum pompası aktivitesindeki düşüş etkisi nedeniyle tipik bir COVID-19 semptomudur (184, 185). Kuru öksürük ve interstisyel akciğer değişiklikleri, fibroblast büyüme faktörü olan ve interstisyel akciğer değişikliğini indüklediği gösterilen TGF- β artmasından da kaynaklanır. TGF- β , bronşiyal mukus hücrelerinin salgılanmasını teşvik eder. Akciğerlerde normal solunumu engelleyen ve ciddi enfeksiyonlar ile şok gibi kritik komplikasyonlara yol açabilen büyük miktarda kalın mukus ve pulmoner balgam embolisine neden olur. Ek olarak, TGF- β lenfositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe edebilir, periferik kan lenfositlerinin sayısını azaltabilir. TGF-

β , progenitör hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ederek koku alma ve tat alma reseptörü nöronları ve nörogenezi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir ve bazı hastalarda koku ve tat duyusunun azalmasına ve kaybına neden olur. COVID-19'un klinik bulguları, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan CS'nin ana oyuncusu olarak TGF- β 'yı destekleyen temel kanıt olan artmış TGF- β aktivitesi ile oldukça tutarlıdır (186).

TGF- β , ALI/ARDS gelişiminde de önemli bir rol oynayan çoklu hücresel süreçleri düzenler; örneğin TGF- β alveolar epitel geçirgenliğine, fibroblast aktivasyonuna ve ECM'nin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. Artan TGF- β seviyeleri, ödemi alveollerden uzaklaştıramayan bozulmuş alveolar sıvı klirensi ile ilişkilidir.

TGF- β 'nın Faktör 12 (F12) üretimini uyardığı bilinmektedir. Zimogen F12, intrinsik pıhtılaşma kaskadının başlangıcında yer alır. COVID-19 hastalarında bu durum derin ven trombozu, inme ve PE ile sonuçlanır. Pıhtılaşma sürecinde bir diğer önemli faktör olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) ifadesi TGF- β tarafından indüklenir. Yüksek PAI-1, miyokard enfarktüsü ve KY'de gözlenmiştir ve KY, COVID-19 hastalarının ölüm nedenlerinden biridir. PAI-1 serin proteaz, doku tipi ve idrar tipi plazminojen aktivatörünün (sırayla tPA, uPA) ana inhibitörüdür. Her ikisi de plazminojeni ve dolayısıyla fibrinolizi aktive edebilir. COVID-19 hastalarında yüksek fibrin seviyelerinin ve bunların sonucunda oluşan kan pıhtılarının yanı sıra, fibrin bozunma ürünü D-dimer seviyelerinde artış tespit edilmiştir (187).

2.5. IL-18

IL-18, IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır. IL-18, biyolojik olarak aktif olmayan bir öncü, pro-IL-18 olarak üretilir, bu da bir sinyal peptidi içermez ve aktif hale gelmesi için proteolitik işlem gerektirir. Pro-IL-18'in bölünmesi esas olarak kaspaz-1'in etkisine bağlıdır (20, 21). IL-18 orijinal olarak Th1 hücrelerinden IFN- γ üretimini indükleyen bir faktör olarak keşfedilmiş, kaynağının başlangıçta pro-IL-18'i yapısal olarak eksprese eden *Kupffer* hücrelerinden olduğu gösterilmiştir (188). Orta ve ağır şiddetli 113 Covid-19 hastasının bağışıklık yanıtlarını

seri olarak analiz eden çalışma, IL-18 düzeyindeki artışın COVID-19'un şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (24). IL-18, viral enfeksiyonların çok erken evrelerinde makrofajlar tarafından üretilir ve optimal viral konak savunması için kritik kabul edilen IL-6 ve IFN- γ üretimini indükler (22, 23). Bununla birlikte, anormal IL-18 üretimi de ciddi patolojik hasara yol açabilir. IL-18'in aktivitesi, IFN- γ tarafından uyarılan IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP) ile dengelenir ve IL-18BP'nin coşkulu IL-18'i dengelediği ve IFN- γ yanıtını zayıflattığı klasik bir geri besleme döngüsüne neden olur (189). Belirgin olarak yükselmiş serum IL-18 seviyeleri, kuş gribi ve Dang virüsü gibi CS ile karakterize bazı viral enfeksiyonlarda ciddi hastalık ve ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir (190, 191). IL-18 salınımı ferritini indükler ve viral enfeksiyonlarda sıklıkla gözlenen HF'yi açıklar (23). IL-18'in rolünün belirlenmesi, aynı zamanda HF ve CS ile karakterize olan COVID-19'un hastalık patogenezinin ışık tutacaktır. Ayrıca, IL-18'in serum konsantrasyonları, hastalık sonucunu tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak hizmet edebilir (192).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü ve Etik Yönü

Çalışmamız Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi COVID-19 izolasyon servislerinde, tanısı RT-PCR ile doğrulanmış yatırırlararak takip edilen COVID-19 hastaları ile kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllüler içerisinde yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Araştırmanın yapılabilmesi için Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındı (Etik kurul toplantı sayısı:10, karar no:27 tarih: 17.12.2020). Araştırmaya dahil edilecek olan hastalara ve kontrol grubu olan sağlıklı gönüllülere numune alma işleminden önce araştırmanın yapılma amacı ve yöntemi hakkında bilgiler verildi, yazılı onamları alındı. Çalışmamız finansal olarak Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 9704 numaralı proje ile desteklenmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Erzurum Bölge Eğitim araştırma hastanesi COVID-19 izolasyon servislerinde yatarak tedavi gören hastalar dahil edildiler. Haziran 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında her iki hastaneden toplam 1496 hasta dahil edilme kriterlerimize uygun olarak gözlendi. Hastalardan COVID-19'a yönelik yatarak tedavi planlandığı esnada alınan rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak serum Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 düzeylerinin ölçümüne yönelik serum örneği alındı. Hastalar taburcu olana veya ex olana kadar klinik olarak takip edildiler.

3.3. Hasta Seçimi

Çalışmamızda belirtilen tarihler arasında dahil edilme kriterlerine uygun olan, 1496 hastanın yatışı yapıldıktan sonra yattığı kliniklerde hariç tutulma kriterlerine göre değerlendirildiler. Bu kriterler doğrultusunda 418 hasta hariç tutulma kriterlerimiz

doğrultusunda çalışmamızdan çıkarıldı. Yattığı kliniklerde günlük takip edilen 1078 hastanın 105'inde MAS geliştiği ve buna yönelik tedavisine başlandığı gözlemlendi. Geriye kalan 973 hastanın ise kliniklerde takipleri tamamlanarak eksterne edildiği gözlemlendi. MAS gelişen 105 hasta ile gelişmeyen 973 hasta içerisinde 75'er hasta seçilmesi üzerine Microsoft Excel programı kullanılarak randomizasyon yapıldı. Bu şekilde MAS gelişen ve gelişmeyen 75'er hastalık iki grup oluşturuldu ve grupların serumları çalışılmak üzere ayrıldılar (Şekil 2). Kontrol grubu olan sağlıklı gönüllüler ise Atatürk Üniversitesi Göğüs hastalıkları servisinde yatan hasta refakatçilerinden cinsiyet ve yaş yönünden hasta popülasyonu ile uyumlu kişilerden seçildi (n=30).



Şekil 2. Seçilen hastaların gruplandırılması

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- COVID-19 tanısı ile yatmakta olan hastalar
- RT-PCR testi pozitif olan hastalar
- 18 yaş üstü kadın ve erkek hastalar

3.3.2. Hariç Tutma kriterleri

- Başvuru esnasında ARDS olan hastalar
- Öncesinde ve yatış sırasında steroid içeren ilaç kullanan hastalar
- Gebe ve emziren hastalar
- Onam vermeyen hastalar
- Hematolojik hastalığı olan hastalar
- YBÜ yatışı gerektiren hastalar
- Öncesinde Fibrotik akciğer hastalığı ile takip edilen hastalar
- Öncesinde COVID-19 geçirip Toraks BT’de sekel değişikliği olan hastalar
- COVID-19 enfeksiyonu ile akut serebrovasküler olay ve AKS olan hastalar

3.4. Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalık, hastanede yatış süresi (servis ve yoğun bakım) ve mortalite verileri kaydedildi.

3.4.1. Kan Numunelerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan servis yatışını takiben herhangi bir tedavi başlanmadan önce alınan kan numunelerinden çalışılan Lökosit değeri (WBC-*White Blood Cell*), Lenfosit değeri, Nötrofil değeri, NLO, AST, ALT, LDH, Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Troponin I, D-dimer, ferritin, fibrinojen, CRP ve PCT değerleri kaydedildi.

Hastalardan çalışılan rutin kan tetkiklerine ek olarak biyokimya tüpüne Periostin, MMP-7, TGF- β ve IL-18 serum düzeyleri çalışılmak üzere kan örneği alındı. Alınan numunelerin serumları santrifüj edilerek ayrıştırıldı.

3.4.2. Kan Numunelerinin Analizi

3.4.2.1. ELISA Çalışma

Kan örnekleri, çalışmaya dahil edilen Covid-19 hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan jel seperatörlü biyokimya tüpüne alındı. Jelli tüplerdeki numunelerin süpernatant kısmı 3000 rpm devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında ayrıldı. Elde edilen serumlar kapaklı mikrosantrifüj tüplerine alınarak alikotlandı ve çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı. Analiz gününden önce örnekler sırasıyla -20°C, +4°C ve oda sıcaklığına alınarak aşamalı olarak çözündürüldü. MMP 7, IL-18, Periostin ve TGF- β ölçümleri ELISA metoduyla ve ticari kitlerde yer alan direktiflere göre serum numunesinde gerçekleştirildi.

3.4.2.2. MMP 7 Çalışma Prensibi

Serum numunesinde MMP-7 ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Matriks metalloproteinaz 7 ELISA kit, Katalog No: E0906Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Serum, plazma, idrar, hücre kültürü süpernatantı ve doku homojenatında insan MMP-7 düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 0.05 ng/mL- 15 ng/mL, duyarlılığı 0.026 ng/mL, çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10’dur.

3.4.2.3. IL-18 Çalışma Prensibi

Serum numunesinde IL-18 ölçümü için ticari ELISA kiti (Human IL-18 ELISA kit, Katalog No: E0147Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Serum, plazma, idrar, hücre kültürü süpernatantı ve doku homojenatında insan IL-18 düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 0.5 ng/L -100 ng/L, duyarlılığı 0.2 ng/L, çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10’dur.

3.4.2.4. Periostin

Serum numunesinde periostin ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Periostin ELISA kit, Katalog No: E3226Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Serum, plazma, idrar, hücre kültürü süpernatantı ve doku homojenatında insan periostin düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 0.5 ng/mL -150 ng/mL, duyarlılığı 0.251 ng/mL, çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur.

3.4.2.5. TGF- β

Serum numunesinde ölçümü TGF- β için ticari ELISA kiti (Human TGF- β ELISA kit, Katalog No: E3051Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Serum, plazma, idrar, hücre kültürü süpernatantı ve doku homojenatında insan TGF- β düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 5 pg/mL -2000 pg/mL, duyarlılığı 2.51 pg/mL, çalışma içi CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur.

3.4.2.6. Rutin Parametreler

Jel seperatörlü biyokimya tüpüne alınan örneklerin 3000 rpm devirde 10 dakikalık santrifüj işleminden sonra elde edilen serumda AST, ALT, LDH, ALP, GGT, CRP düzeyleri Roche Cobas c702 (Roche Diagnostics GmbH, Menheim, Germany) cihazında spektrofotometrik yöntem ile; PCT, Troponin I, Ferritin Roche Cobas e801 (Roche Diagnostics GmbH, Menheim, Germany) cihazında kemilüminesans yöntem ile ölçüldü.

Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren hemogram tüplerine alınan tam kan örneklerinden WBC, lenfosit, nötrofil, NLO ölçümleri Sysmex XN-9000 cihazında yapıldı.

Sodyum sitratlı koagülasyon tüplerine alınan örnekler 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazmadan fibrinojen Stago STA R Max cihazında, D-Dimer ise Sysmex CS 2500 cihazında ölçüldü.

3.4.3. COVID-19 Tanısı İçin Numune alınması

Hastalardan eğitimli personel ile kombine sürüntü örneği (nazofarengeal ve orofarengeal) alındı. Alınan numuneler Erzurum Halk Sağlığı Laboratuvarına iletildi. CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System-Bio-Rad cihazında, DS Coronex Covid-19 Q PCR test kiti ile çalışıldı. Testi pozitif olan hastaların sonuçları Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) ile hekimlere tebliğ edildi.

3.5. Tanımlar

Çalışmamızda COVID-19 izolasyon servislerine yatırılma kararı, yatış süresince uygulanan tedaviler ve MAS gelişimi olarak kabul edilme kriterleri Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ve gerekli durumlarda güncellenen COVID-19 Rehberine göre belirlenmiştir. Bu rehberin Erişkin Hasta Tedavisi kısmında (193) hastanın evde takip, servis veya yoğun bakım yatışı gereklilikleri için bazı kriterler ve algoritmalar tanımlanmış olsa da hastanın nerede takip edilmesi kararının en son olarak hastayı takip eden hekimin uygun bulduğu şekilde yapılması vurgulanmaktadır. Yoğun Bakım İhtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar başlığında aşağıdaki klinik durumları tariflemiş olup bu kriterlere sahip hastaların değerlendirilmesi için yoğun bakım sorumlu hekimlerinden konsültasyon istenmesi önerilip, yoğun bakım ünitesine yatış kararının yoğun bakım sorumlu hekimi ile verilmesi tavsiye edilmiştir.

- Dispne ve solunum distressi olan
- Solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ olan
- İzlemde oksijen ihtiyacı artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $\text{SpO}_2 < 90\%$ veya $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ olan

- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <65 mmHg), taşikardi > 100/ dk
- Akut böbrek hasarı, akut KCFT bozukluğu, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Rehberin Antisitokin-Antiinflamatuvar tedaviler ve Koagülopati Yönetimi kısmında (194) COVID-19 hastalarının bir kısmında MAS benzeri bulgular gelişebileceği, bu bulguların bazı hastalıkların seyrinde gelişen MAS/HLH tanısında kullanılan skor ya da kriterler ile her zaman uyumlu olmayabileceği, yakın takip ve erken tedavi gerektiren ciddi bir durum olduğu, zamanında teşhis edilip tedaviye başlanmaması durumunda sitokin fırtınasını baskılamamanın ve endotel hasarını önlememin çok güç olacağı belirtilmektedir. Tedaviye rağmen MAS geliştiğini göstermede yardımcı bulgular aşağıdaki şekilde tanımlamıştır:

- Devam eden dirençli ateş
- Devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP
- Normalin üst sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin değerleri (>700 µg/L)
- D-dimer yüksekliği
- Lenfositopeni, trombositopeni ve nötrofili
- KCFT’de (ALT, AST, LDH) bozulma

Rehberde ayrıca diğer nedenlerle gelişen MAS tablolarından farklı olarak hipofibrinojeneminin geç dönemde görülebileceği, trigliserid artışı ve organomegalinin COVID-19 hastalarında saptanmayabileceği belirtilmektedir. Eşlik eden sekonder enfeksiyon olmadığının negatif kültürler ve normal PCT değerleri ile gösterilmiş olmasının, özellikle sepsis sırasında PCT yüksekliğine eşlik eden artmış

ferritin ve D-dimer değerlerinin yanıltıcı olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır. Rehberde de belirtildiği gibi kriterlere uygun hastalara üç gün boyunca 250 mg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde proinflatuar sitokin düzeyinde yeterince baskılanma gözlenmeyen klinik olarak düzelmeyen hastalar için T.C Sağlık Bakanlığı'na endikasyon dışı tosilizumab başlanması için başvuruda bulunuldu. Tedaviye uygun görülen hastalara 400 mg/gün tosilizumab uygulandı. Yirmi dört saat sonraki kontrolünde cevap alınamayan hastalarda tosilizumab maksimum doz olan 800 mg'a tamamlandı.

ARDS tanı ve derecelendirmesi Berlin 2012 tanı kriterlerine göre yapıldı.

Zamanlama Akut başlangıç (Bir hafta içinde başlayan veya kötüleşen solunum semptomları)

Radyolojik Bilateral yaygın infiltrasyonlar (Efüzyon, nodül, kitle ya da atelektazi ile uyumlu olmayan)

Klinik tablo KY ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamayan klinik tablo

Hipoksemi diğer kriterler ile beraber $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ (195).

3.6. İstatiksel Analiz

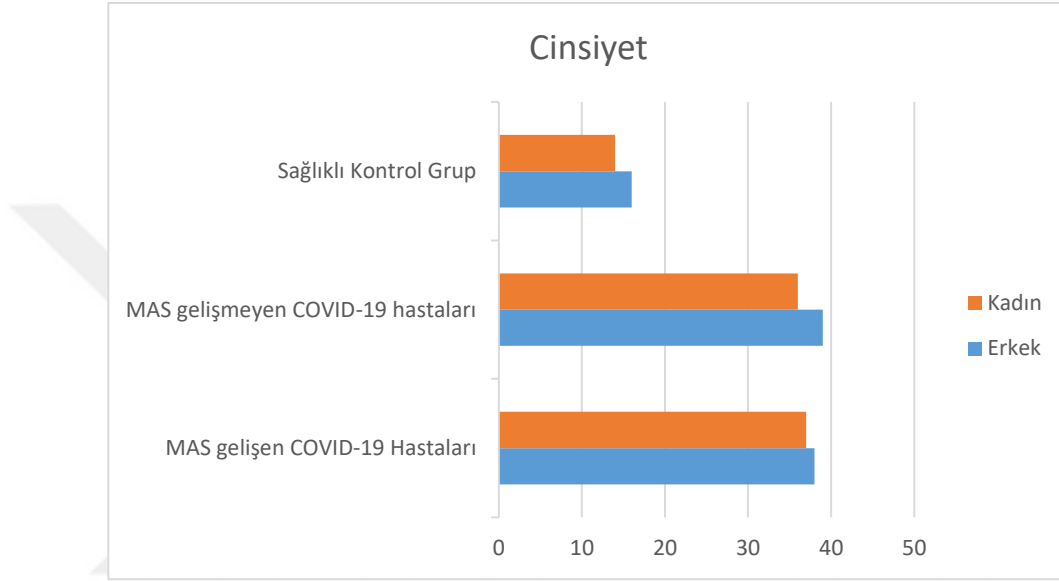
İstatistiksel analiz, SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) for Windows (sürüm 24.0; SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) ile yapıldı. Parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı; normal dağılmayan sayısal verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Grupların ikili demografik verileri ve laboratuvar parametreleri ise bağımsız örnekler t testi kullanılarak değerlendirildi. Laboratuvar verilerinin kendi aralarında korelasyonunda Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Serum Periostin, MMP-7, IL-18 ve TGF- β düzeylerinin MAS gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında

sensivite ve spesifitelerinin analizinde ise ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. Yapılan tüm istatistiksel analizler sonrasında $p<0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.



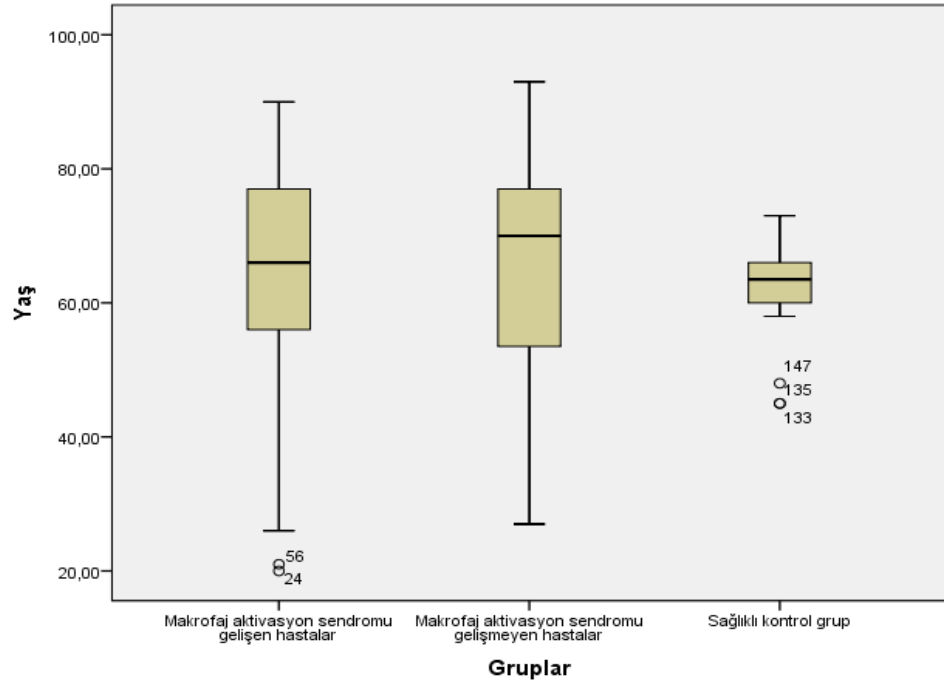
4. BULGULAR

Grup 1 (MAS gelişen hastalar) 38 (%51) erkek, Grup 2 (MAS gelişmeyen hastalar) 39 (%52) erkek, kontrol grubu ise 16 (%53) erkekten oluşuyordu. Grupların cinsiyetleri arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$, şekil 3).



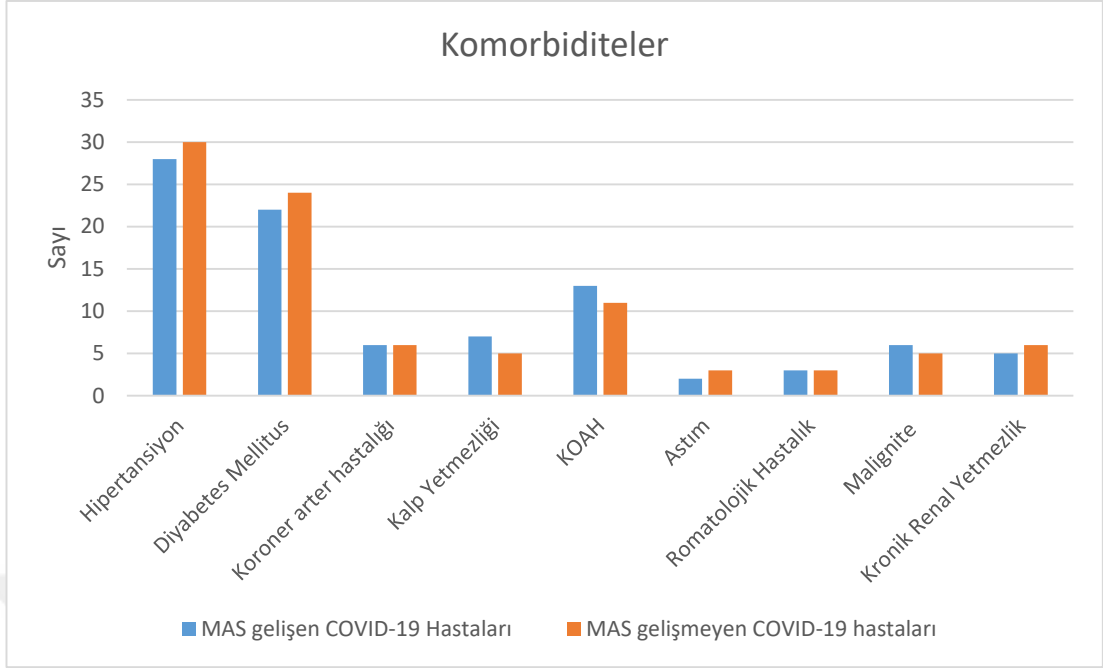
Şekil 3. Grupların cinsiyet dağılımı

Grup 1 yaş ortalaması 64.21 ± 16.56 , Grup 2 yaş ortalaması $66,75 \pm 14.83$, kontrol grubu yaş ortalaması $62,73 \pm 7,04$ idi ve grupların yaşları arasında yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$, şekil 4).



Şekil 4. Grupların yaş dağılımı

Grup 1 hastalarda en sık HT (n:28, %37), DM (n:22, %29) ve KOAH (n:13, %17) gözlenmiş olup Grup 2 hastalarda da aynı şekilde en sık HT (n:30, %40), DM (n:24, %32), KOAH (n:11, %15) eşlik eden komorbiditeler olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında gözlenen diğer komorbiditeler Şekil 5'te gösterilmiştir. Komorbiditeler açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).



Şekil 5. Gruplara göre komorbiditeler

Grup 1 ve Grup 2 hastaların hastaneye yatış esnasında alınan rutin laboratuvar parametreleri sonuçları ve hastanede yatış süreleri aşağıdaki gibidir (Tablo 1). Grup 1 hastalarda Nötrofil, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, Troponin-I, PCT değerleri ve hastanede yatış süreleri Grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görüldü ($p=0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.02$, $p=0.001$, $p=0.03$, $p=0.03$, $p=0.04$ sırası ile)

Tablo 1. Grup 1 ve 2 Hastalardan Hastaneye Yatış Esnasında Alınan Rutin Laboratuvar Parametreleri Sonuçları ve Hastane Yatış Süreleri

	Grup 1 hastalar Ort. $\pm$ SS	Grup 2 hastalar Ort. $\pm$ SS	p
WBC (μ L)	11009.6 $\pm$ 5759.8	8717.9 $\pm$ 4110.3	0.06
Lenfosit (μ L)	876.7 $\pm$ 604,9	756.7 $\pm$ 604,9	0.2
Nötrofil (μ L)	9582.1 $\pm$ 5470	7533.3 $\pm$ 3931.9	0.01
NLO	17.8 $\pm$ 18.8	15.8 $\pm$ 15.2	0.49
AST (U/L)	36 $\pm$ 26.8	22.6 $\pm$ 13.6	<0.001
ALT (U/L)	57.4 $\pm$ 54.9	32.4 $\pm$ 22	<0.001
LDH (U/L)	390 $\pm$ 182.5	295.9 $\pm$ 134	0.001
ALP (U/L)	88.2 $\pm$ 47.5	73.6 $\pm$ 25.1	0.02
GGT (U/L)	102.4 $\pm$ 114.4	73.6 $\pm$ 56.8	0.001
Troponin-I	185.4 $\pm$ 655	9.9 $\pm$ 15	0.03
D-Dimer (ng/ml)	2756.7 $\pm$ 5614.5	2160.8 $\pm$ 2614	0.4
Ferritin (ng/ml)	708 $\pm$ 561.9	671.9 $\pm$ 930.9	0.78
Fibrinojen (mg/dl)	384.8 $\pm$ 171.7	432.9 $\pm$ 148.3	0.07
CRP (mg/L)	45.7 $\pm$ 58.8	44.6 $\pm$ 50.5	0.89
PCT (ng/ml)	0,5 $\pm$ 1.1	0.2 $\pm$ 0.3	0.03
Hastanede Yatış Süresi	28 $\pm$ 14.7	20.6 $\pm$ 16.1	0.04

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. WBC: White Blood Cell (Lökosit değeri); NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı; AST: Aspartat Transaminaz; ALT: Alanin Transaminaz; LDH: Laktat dehidrogenaz; ALP: Alkalen Fosfataz; GGT: Gama Glutamil Transferaz; CRP: C-reaktif protein PCT: Prokalsitonin

Grupların Periostin, MMP-7, IL-18 ve TGF- β düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir. Buna göre Periostin, MMP-7 ve IL-18 düzeyleri COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ($p < 0.001$ hepsi için).

Tablo 2. Grup1-2 ve Kontrol Grubu hastaların Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 Laboratuvar Düzeyleri

	Grup 1 hastalar Ort. $\pm$ SS	Grup 2 hastalar Ort. $\pm$ SS	Kontrol grubu	p
Periostin (ng/ml)	43.9 $\pm$ 20	37.2 $\pm$ 22	27.4 $\pm$ 14.1	<0.001
MMP-7 (ng/ml)	3.7 $\pm$ 1.5	3 $\pm$ 1.7	2.5 $\pm$ 1.1	<0.001
TGF- β (pg/ml)	467.4 $\pm$ 293.9	507.8 $\pm$ 342.4	376.5 $\pm$ 201.8	0.4
IL-18 (ng/l)	15.7 $\pm$ 8.7	15.6 $\pm$ 10.5	8.2 $\pm$ 3.9	<0.001

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7; TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta; IL-18: İnterlökin-18

Grup 1 ve Grup 2 hastaların ölçülen Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 laboratuvar düzeyleri aşağıdaki gibidir (Tablo 3). Periostin ve MMP-7 düzeyleri Grup 1 hastalarda Grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ($p < 0.001$ hepsi için).

Tablo 3. Grup1 ve Grup 2 Hastaların Periostin, MMP-7, TGF-B, IL-18 laboratuvar düzeyleri

	Grup 1 hastalar Ort. $\pm$ SS	Grup 2 hastalar Ort. $\pm$ SS	p
Periostin (ng/ml)	43.9 $\pm$ 20	37.2 $\pm$ 22	<0.001
MMP-7 (ng/ml)	3.7 $\pm$ 1.5	3 $\pm$ 1.7	<0.001
TGF- β (pg/ml)	467.4 $\pm$ 293.9	507.8 $\pm$ 342.4	0.56
IL-18 (ng/l)	15.7 $\pm$ 8.7	15.6 $\pm$ 10.5	0.96

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7; TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta; IL-18: İnterlökin-18

Grup 1 hastaların cinsiyetlere göre ölçülen Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 laboratuvar düzeyleri aşağıdaki gibidir (Tablo 4). Periostin, TGF- β ve IL-18 düzeyleri erkek hastalarda kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ($p = 0.007, 0.03, 0.02$ sırası ile).

Tablo 4. Grup 1 hastaların cinsiyetlere göre Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 laboratuvar düzeyleri

	Grup 1 Erkek hastalar(n:38) Ort. $\pm$ SS	Grup 1 Kadın hastalar(n:37) Ort. $\pm$ SS	p
Periostin (ng/ml)	50.1 $\pm$ 24.4	37.7 $\pm$ 11.6	0.007
MMP-7 (ng/ml)	4 $\pm$ 2	3.4 $\pm$ 0.8	0,09
TGF- β (pg/ml)	528.4 $\pm$ 200.4	510.5 $\pm$ 234.4	0.03
IL-18 (ng/l)	18.1 $\pm$ 11	13.4 $\pm$ 4.6	0.02

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7; TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta; IL-18: İnterlökin-18

Grup 2 hastaların cinsiyetlere göre ölçülen Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 laboratuvar düzeyleri aşağıdaki gibidir (Tablo 5). Dört parametre açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 5. Grup 2 hastaların cinsiyetlere göre Periostin, MMP-7, TGF-B, IL-18 laboratuvar Düzeyleri

	Grup 2 Erkek hastalar(n:39) Ort. $\pm$ SS	Grup 2 Kadın hastalar(n:36) Ort. $\pm$ SS	p
Periostin (ng/ml)	36.5 $\pm$ 20.9	38.9 $\pm$ 23.2	0.5
MMP-7 (ng/ml)	2.8 $\pm$ 1.7	3.1 $\pm$ 1.8	0.6
TGF- β (pg/ml)	481.7 $\pm$ 286.5	536.1 $\pm$ 396.4	0.5
IL-18 (ng/l)	15 $\pm$ 9.5	16.3 $\pm$ 11.6	0.6

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7; TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta; IL-18: İnterlökin-18

Kontrol grubunun cinsiyetlere göre Periostin, MMP-7, TGF- β , IL-18 laboratuvar düzeyleri aşağıdaki gibidir (Tablo 6). Periostin ve TGF- β düzeyleri kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ($p=0.04$, $p=0.02$ sırası ile).

Tablo 6. Kontrol grubunun cinsiyetlere göre Periostin, MMP-7, TGF-B, IL-18 laboratuvar Düzeyleri

	Kontrol Grubu Erkek(n:16) Ort. $\pm$ SS	Kontrol Grubu Kadın(n:14) Ort. $\pm$ SS	p
Periostin (ng/ml)	22.5 $\pm$ 14.2	32.9 $\pm$ 12.2	0.04
MMP-7 (ng/ml)	2.2 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 1.3	0.2
TGF- β (pg/ml)	294.2 $\pm$ 180.7	470.4 $\pm$ 188	0.02
IL-18 (ng/l)	8.6 $\pm$ 4	7.9 $\pm$ 3.9	0.6

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7; TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta; IL-18: İnterlökin-18

Grup 1 hastalar içinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların serum Periostin, MMP-7, IL-18 ve TGF- β düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir. Çalışmamızda mortalite gelişen hastaların tamamının Grup 1 hastalar içerisinde olduğu gözlemlendi. Buna göre serum Periostin, MMP-7, TGF- β ve IL-18 düzeylerinin tamamı mortalite gözlenen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi (p=0.04, <0.001, <0.001, <0.001 sırası ile).

Tablo 7. Mortalite gelişen ve gelişmeyen Grup 1 hastaların serum periostin, MMP-7, TGF- β ve IL-18 düzeylerinin karşılaştırılması

	Mortalite gelişen Grup 1 Hastalar (n:11) Ort. $\pm$ SS	Hayatta kalan Grup 1 hastalar (n:64) Ort. $\pm$ SS	p
Periostin (ng/ml)	45.1 $\pm$ 15.4	39.9 $\pm$ 19.6	0.04
MMP-7 (ng/ml)	3.4 $\pm$ 1.8	3 $\pm$ 1.9	<0.001
TGF- β (pg/ml)	528.4 $\pm$ 200.4	443.4 $\pm$ 212.5	<0.001
IL-18 (ng/l)	19.4 $\pm$ 7.2	15.2 $\pm$ 8.1	<0.001

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7; TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta; IL-18: İnterlökin-18

Grup 1 ve 2 COVID-19 hastalarının hastaneye yatış anında rutin laboratuvar parametreleri ile çalışmamızın temelini oluşturan periostin, MMP-7, IL-18 ve TGF- β düzeylerinin korelasyon analizi Tablo 9’da gösterilmiştir. Tabloya göre Periostin, MMP-7, IL-18 ve TGF- β düzeylerinin kendi aralarında yapılan karşılaştırılmasında

tüm parametreler arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu gözlemlendi ($p=0.01$ hepsi için). CRP düzeyleri ile NLO, ferritin ve fibrinojen düzeylerinin de yine pozitif yönlü korele olduğu gözlemlendi ($R=0.311$, $p=0.01$, $R=0.252$, $p=0.01$, $R=0.659$, $p=0.01$ sırası ile). Yaş ile lenfosit düzeyi arasında yapılan korelasyon analizinde ise yaş artışı ile lenfosit düzeyinin azaldığı gözlemlendi ($R=-0.221$, $p=0.01$).-

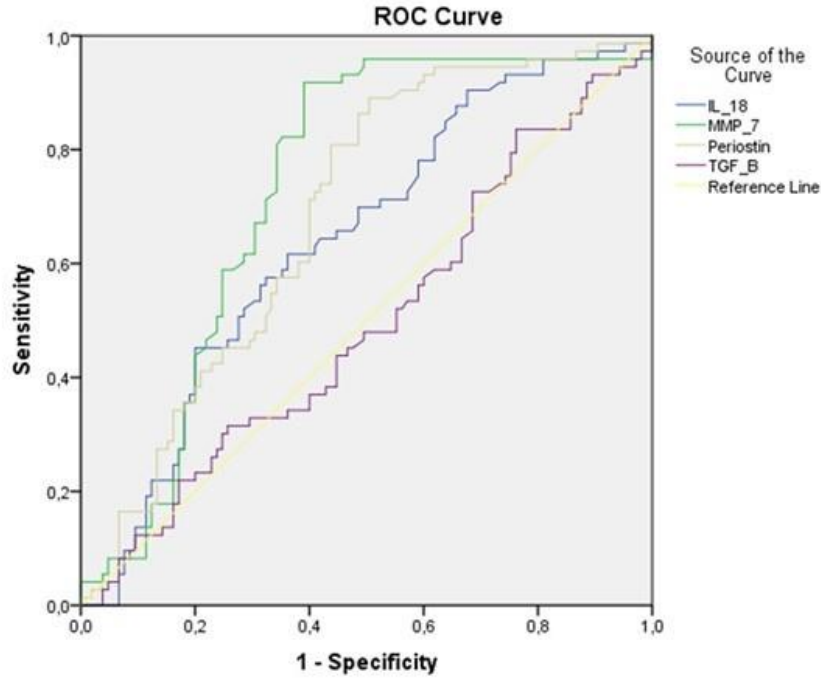


Tablo 8. Grup 1 ve 2 COVID-19 hastaların laboratuvar parametrelerinin kendi içerisinde yapılan korelasyon analizi

		IL-18	MMP-7	Periostin	TGF- β	Lenfosit	NLO	D-Dimer	Ferritin	Fibrinojen	CRP	Yaş
IL-18	R	1										
	p											
MMP-7	R	,818**	1									
	p	,000										
Periostin	R	,818**	,823**	1								
	p	,000	,000									
TGF- β	R	,871**	,799**	,828**	1							
	p	,000	,000	,000								
Lenfosit	R	-,088	-,106	-,084	-,063	1						
	p	,284	,200	,310	,443							
NLO	R	,086	,003	,086	-,072	-,529**	1					
	p	,293	,972	,299	,384	,000						
D-Dimer	R	-,058	-,066	-,005	-,107	-,046	,183*	1				
	p	,478	,425	,949	,195	,577	,025					
Ferritin	R	,019	,023	-,002	-,010	-,175*	,369**	,277**	1			
	p	,821	,781	,983	,907	,034	,000	,001				
Fibrinojen	R	,075	,010	,001	-,013	-,103	,052	-,159	,159	1		
	p	,359	,904	,994	,872	,210	,524	,051	,054			
CRP	R	,128	,087	,086	,030	-,122	,311**	-,046	,252**	,659**	1	
	p	,121	,293	,300	,714	,137	,000	,576	,002	,000		
Yaş	R	-,063	-,043	-,067	-,075	-,221**	,151	-,035	-,081	,054	,163*	1
	p	,400	,570	,371	,321	,007	,065	,674	,332	,512	,046	

Parametreler arasındaki karşılaştırmada; p**: 0.01, p*: 0.05; IL-18: İnterlökin-18; MMP-7: Matriks Metalloproteinaz-7; TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta; NLO: Nötrofil –Lenfosit oranı; CRP: C-Reaktif Protein

Grup 1 ve 2 hastalar arasında MAS gelişimini ön görmede yapılan ROC eğrisi analizinde (Şekil 6) MMP-7, periostin ve IL-18 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi. MMP-7 için yapılan analizde eğri altında kalan alan 0.73 olup 2.66 ng/ml birimi kestrim değeri olarak alındığında sensitivitesi %90, spesifitesi ise %61 olarak gözlemlendi. Periostin düzeyinde ise eğri altında kalan alan 0.685 idi. Periostin düzeyinin kestrim değerinin 28.8 ng/ml alınması durumunda sensitivitesi %80, spesifitesi ise %57 olarak gözlemlendi. IL-18 düzeyinde ise eğri altında kalan alan 0.641 olup kestirim değerinin 12.4 ng/l alınması durumunda ise sensitivitesi %58, spesifitesi ise %68 olarak tespit edildi.



Test sonucu değişkenleri	AUC	Standart hata	p	%95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
IL-18	0,641	0,042	0,001	0,559	0,723
MMP-7	0,730	0,039	<0,001	0,654	0,806
Periostin	0,685	0,040	<0,001	0,607	0,763
TGF-β	0,494	0,044	0,896	0,408	0,581

AUC: Area Under the Curve(Eğri altında kalan alan); IL-18: İnterlökin 18; MMP-7: Matris Metalloproteinaz – 7; TGF- β: Transforming Growth Factor-Beta

Şekil 6. Serum IL-18(ng/l), MMP-7(ng/ml), periostin(ng/ml) ve TGF-β(pg/ml) düzeylerinin Grup 1 ve 2 hastalarda yapılan ROC curve analizi

5. TARTIŞMA

Prospektif çalışmamızın temel bulguları şu şekilde özetlenebilir. Periostin, MMP-7 ve IL-18 düzeylerinin COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. Periostin ve MMP-7 düzeyleri Grup 1 hastalarda Grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubunda Periostin ve TGF- β kadınlarda erkeklere göre yüksek iken Grup 1 içerisinde erkek hastalarda Periostin, TGF- β ve IL-18 düzeyleri kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Periostin, MMP-7, IL-18 ve TGF- β düzeylerinin tamamının mortalite gözlenen Grup 1 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. ROC eğrisi analizinde MMP-7 için kestrim değeri 2.66 ng/ml olarak alındığında %90 gibi yüksek bir sensiviteye sahip olduğu bulunmuş olup, Periostin düzeyinin kestrim değerinin 28.8 ng/ml alınması durumunda sensitivitesi %80 ve IL-18 düzeyinde ise kestrim değerinin 12.4 ng/l alınması durumunda ise sensitivitesi %58 bulunmuştur.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu Aralık 2019'dan bu yana dünya çapında 650 milyondan fazla insanda doğrulanmış şekilde tespit edildi ve altı buçuk milyondan fazla insanın ölümüne sebep oldu. Türkiye'de ise Aralık 2022 itibarıyla yaklaşık 17 milyon vaka ile 100 binden fazla ölümüne yol açtı (196). Hükümetler, pandemiyi kontrol altına almak için ülke çapında sokağa çıkma yasakları, seyahat yasakları ve büyük toplantıların engellenmesi gibi önlemler aldı (197). Virüsün yayılmasını önlemek için kişisel ve çevresel temizlik, sosyal görgü kuralları, maskeler ve fiziksel mesafe önlemleri uygulandı. İzleme, karantinaya alma, izole etme ve tedavi etme protokolleri, pandemiyi yönetmek için geleneksel kılavuzların yerini aldı (198). Virüse karşı aşılardan hızlı bir şekilde geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması, bireysel ve nüfus düzeyinde bağışıklık sağlamak için tek seçenek haline geldi. Kuşkusuz, aşılardan hızlı gelişimi, rutin küresel sosyal ve ekonomik faaliyetlerin yeniden başlatılması için kritik öneme sahipti (199).

COVID-19'daki kötü prognoz, CSS'nin klinik ve laboratuvar özellikleri ile uyumludur. CS COVID-19'da ARDS, MODS (çoklu organ yetmezliği sendromu- *Multiple organ dysfunction syndrome*) ve ölümün başlıca nedenlerinden biri olarak

kabul edilir. CS için geniş tarama, erken ve hedefe yönelik antiinflamatuvar tedavi immünopatolojiyi önleyebilir ve sınırlı sağlık bakım kaynaklarının korunmasına yardımcı olabilir (200, 201). COVID-19 hastaları için ilk tedaviyi tanımlamanın temel zorluklarından biri, hastalığın daha şiddetli formlarına dönüşecek olan ve spesifik müdahale veya tedavilere ihtiyaç duyan bireylerin erken teşhisidir (202). Spesifik biyobelirteçlerin varlığının hastayı şiddetli bir enfeksiyona karşı daha duyarlı hale getirip getirmediğini belirlemek için çok sayıda çalışma yapılıyor. Bu tür biyobelirteçlerin tanımlanması, beklenen enfeksiyonun ciddiyetini tahmin etmeye yardımcı olabilir ve bu nedenle, çok daha faydalı olacak ve hastaya çok daha hızlı uygulanabilecek tıbbi müdahale düzeyini önceden belirlemeye yardımcı olabilir (203).

Hastanede yatan COVID-19 hastaları üzerinde yapılan önceki araştırmalar, hastaneye yatırılması gereken bireylerin tipik olarak daha yaşlı ve erkek olduğunu göstermiştir (204). Örneğin bir araştırma COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışın bağımsız bir belirleyicisinin 65 yaş ve üstü olduğunu göstermektedir (205). Yapılan bir çalışmada tespit edildiği gibi yaş ve doğal bağışıklık arasında korelasyon vardır. Doğal bağışıklık ileri yaşlarda giderek azaldığından, yaşlı insanların daha fazla enfeksiyon geliştirmeye eğilimli olduğu sonucuna varılmıştır (206). Yaşlanma aynı zamanda yüksek komorbidite prevalansı ve hayati organların rezerv kapasitesinin azalması ile ilişkilidir. Bu durum kırılganlığın artmasına neden olabilir ve yaşlı bireyler COVID-19 ile enfekte olduğunda yaşlanmış bağışıklık sistemi ile kötü sonuç ve daha yüksek mortalite riskine sahip olabilir. (207). Çalışmamızda da benzer şekilde kötü prognoz ile ilişkili MAS gelişen Grup 1 hastaların yaş ortalaması 60 üzerindedir.

Küresel düzeyde cinsiyete göre ayrıştırılmış veriler (son güncelleme Eylül 2022), erkekler ve kadınlar arasındaki pozitif vaka oranının benzer olduğunu ancak hastaneye yatırılarak tedavi edilen erkeklerin sayısının kadınlardan 1,2 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. YBÜ yatışlarında ise bu oran erkeklerde kadınlara göre 1,7 kat daha fazladır ve teyit edilen ölüm vakaları her yaştaki kadınların 1,5 katıdır (208). Çalışmamızda Grup 1 hastalar içerisinde erkek sayıları yüksek olsada bu istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildir. Avrupa'da COVID-19 kaynaklı ölümlere ilişkin cinsiyet ve yaşa göre ayrıştırılmış veriler ortalama erkek-kadın ölüm oranının en yüksek 60-69 yaş arasında olduğunu göstermektedir (209). Çalışmamıza dahil edilen

COVID-19 hastalarından mortalite gelişenlerin 8'i erkek 3'ü kadındı. Bu kadar küçük bir popülasyonda oransal değerlendirmeden anlamlı bir farklılık çıkartmak zor olsa da yapılmış olan istatistiksel analizde yaş ve mortalite oranının çalışmamız ile benzer olduğu gözlenmiştir. COVID-19 hastaları virüs replikasyonunun neden olduğu hasarlardan daha çok, CS'ye yol açan bağışıklık tepkisinin neden olduğu etkiler nedeniyle mortal seyrederler. Bağışıklık hücreleri akciğerlere sızarak proinflatuar sitokinler, TNF- α ve kemokin üretimi ile monositlerin ve makrofajların hiperaktivasyonuna neden olur. Bu durum lenfositopeniye (COVID-19 şiddeti ile ilişkili) ve akciğer hasarına neden olarak ARDS'ye ve MOF'a yol açar (210, 211, 212). Çalışmamıza dahil edilen COVID-19 hastalarında mortal seyredenlerin tamamının Grup1'e ait olması CS'nin mortaliteye olan etkisi ile uyumlu gözlenmiştir.

COVID-19 ile ilişkili komorbiditeleri belirlemenin iki önemli sebebi vardır. Birincisi klinisyenler tedavilerini hastaların komorbiditelerine göre uyarlayabilir, ikincisi ise hükümetler halk sağlığı tavsiyelerini tabakalı bir risk grubuna göre değiştirebilir. Böyle bir strateji, hastalığın daha ağır seyredebileceği komorbid kişileri izole etme çabasını artıracaktır. Ayrıca daha düşük risk altında olan kişilerde sosyal mesafe ile ilgili kısıtlamaların azaltılmasına da olanak verir. Ek olarak, hangi komorbiditelerin COVID-19 ile en çok ilişkili olduğunu belirlemek, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bu komorbidite ile olan ilişkisinin anlaşılmasına yönelik daha kapsamlı araştırmalara yol açacaktır. Otuz üç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde şiddetli ve mortal seyreden hastalarda HT, DM ve solunum yolu hastalıklarının önemli ölçüde daha yüksek prevalansa sahip olduğu gösterildi (213). Otuz bir çalışmada, toplam 421.872 COVID-19 hastasının analiz edildiği bir sistematik derlemede ise en yaygın üç komorbidite sırasıyla HT, DM ve solunum yolu hastalıklarıydı (214). Ayrıca şiddetli hastalık bulgusu olmayan COVID-19 nedeniyle ayaktan tedavi edilen 302 hastanın verilerinin analiz edildiği bir çalışmada komorbiditelerin varlığının COVID-19 semptomlarının süresinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (215). Çalışmamızda yatırılarak tedavi edilen Grup 1 ve 2 COVID-19 hastalarındaki komorbiditeler literatür ile uyumlu idi. Grup 1'e dahil edilen 16 hasta ve Grup 2'ye dahil edilen 10 hastanın herhangi bir komorbiditesi yoktu ve bu hastaların hiçbirisi mortal seyremedi. Kontrolsüz sitokin üretimi veya CS ciddi

COVID-19 vakalarında gözlenen immünopatogenezin en önemli sebebidir. Altta yatan bir komorbiditenin ve dolayısıyla bireyin önceki bağışıklık durumunun SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisini ne ölçüde etkilediği net olarak bilinmemektedir (216, 217). Çalışmamızda Mortal seyreden Grup 1 hastalarının en az bir komorbiditesi bulunmakta idi.

Hafif ve şiddetli COVID-19 vakaları arasında sınıflandırmaya rehberlik edebilecek rutin laboratuvar parametrelerinin belirlenmesi, ciddi hastalık riskini ve sonucunu tahmin etmeye yardımcı olabilir (218). Tam kan sayımı gibi temel hematolojik testler rutin olarak yapılır, kolay ve ucuzdur ve hastalığın erken teşhisinde önemli role sahiptir (219). WBC ve NLO dahil olmak üzere tam kan sayımı, COVID-19 pnömonisinin ciddiyetinin belirleyicileri olarak geniş çapta araştırılan sistematik inflamatuvar yanıtın göstergeleridir (220). COVID-19'un ayırt edici özelliği olan lenfositopeni, prognostik bir öngörücü olması açısından, çok önemli bir laboratuvar bulgusu olarak kabul edilebilir. Lenfositopeni derecesi hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmektedir (221). Çalışmamızda Grup 1 ve 2 hastaların lenfosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebi ön planda hastalığın erken döneminde olunmasına bağlanmıştır. Belçika'daki Leuven Üniversite Hastanesinde COVID-19 vakalarından alınan rutin kan analizlerinden elde edilen veriler toplandı. COVID-19 hastaları (n = 197) YBÜ'de yatmayıp iyileşen, YBÜ'de yatıp iyileşen ve YBÜ'de yatıp vefat eden olarak üç gruba ayrıldı. Lenfosit sayısındaki farklılıklar önemli sonuçlar gösterdi. Çalışmada iyileşen ve ölen gruplar arasındaki lenfosit sayısı karşılaştırıldığında, ölen grupta lenfosit sayısının anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. Ayrıca lenfosit sayısının zaman içindeki değişimine bakıldığında vefat eden grupta lenfositlerin giderek azaldığı, iyileşen hastalarda ise tekrar yükseldiği görüldü. Hastaneye yatıştan sonraki dokuzuncu ve 12. günler arasındaki lenfosit sayısının ölen grupta, YBÜ'de yatmayan ve YBÜ'de yatıp iyileşen gruplara kıyasla önemli ölçüde daha düşük (> %10) olduğu gösterildi. Ek olarak yatıştan sonraki ilk sekiz günde, iyileşen yoğun bakım hastalarında ölen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayan lenfositopeni görülmesi, hastaneye kabul edilen hasta için sonuç hakkında bir çıkarım yapmak için çok erken olduğu belirtilmiştir (218). Lenfosit düzeyindeki değişikliklerin sürekli değerlendirilmesi,

hasta prognozunu tahmin etmek için değerli bilgiler sağlayabilir. Semptomların başladığı noktada, daha düşük lenfosit yüzdeleri sergileyen hastalar, zaman içinde artan hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (222). Yapılan çalışmalarda lenfosit düzeyi ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ki bizim çalışmamızda da düşük düzeyde de olsa bu negatif korelasyon bulunmaktadır (223, 224).

NLO, sistemik inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir. Sistemik inflamasyon ile immün yanıt arasındaki dengenin belirlenmesinde kesin bir kriter olarak kabul edilir (220). Bağışıklık sisteminin iki yüzünü birleştiren bir biyobelirteçtir: Nötrofillerden kaynaklanan doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ve lenfositlerden kaynaklanan adaptif (sonradan kazanılmış) bağışıklık tepkisi (225). İki büyük meta-analiz, ağır ve mortal seyreden COVID-19 hastalarının, ağır olmayan ve hayatta kalan hastalardan daha yüksek başvuru NLO seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (226, 227). Çalışmamızda Grup 1 hastalarda NLO, Grup 2 hastalara göre daha yüksekti fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hastalarının tamamında rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreler tanı anında alınmış olup başlangıçta hastalığın kliniğinin laboratuvar parametrelerine henüz yansımamış olması bu duruma neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda NLO ile CRP ve Ferritin düzeyleri arasında orta düzeyde bir korelasyon gösterilmiştir.

COVID-19 sırasında KC tutulumu nispeten yaygındır. Klinik belirtiler asemptomatik KCFT yükselmesinden, dekompanse KC yetmezliğine kadar değişebilir (228). Mevcut veriler SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında KC hasarının sistemik inflamasyona bağlı olduğunu ve hepatositlere yönelik sitopatik bir etkinin aracılık etme olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir. COVID-19 hastalarının KC dokusunda viral RNA tespit edilebilir ancak hepatositlerin enfeksiyonu henüz gösterilmemiştir (229). Çalışmaların çoğu, COVID-19 hastalarının önemli bir bölümünde hafif ile orta derecede KC tutulumunun mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, KC hasarının ne anlama geldiği net olarak tanımlanmamıştır. KCFT'nin cut-off değerleri için araştırmacıların fikir birliği ile oluşturulmuş bir standart değer yoktur (230). Çalışmamızda hastaneye yatış sırasında alınan KC biyokimyası testlerinden AST, ALT, ALP, GGT değerleri Grup 1 hastalarda Grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Artan AST ve ALT

değerleri literatürde geniş çapta yorumlanmıştır. Kırk iki makalenin sistematik incelemesi ve meta-analizi, şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında ALT ve AST düzeylerinde sırasıyla %30 ve %21 oranında bir artış bulunduğunu, ağır hastalarda ise bu artış oranının sırasıyla %38 ve %48 olduğunu bildirmiştir (231). Sekiz yüz altmış altı COVID-19 hastasının gözlemsel bir kesitsel çalışmasında ise serum AST ve ALT düzeylerinin, kötüleşen parankimal lezyonlarla birlikte ilerleyici bir artış gösterdiği gözlemlenmiştir (232). Birçok çalışma, şiddetli COVID-19'un daha yüksek AST ve ALT seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermekte iken, 10.000'den fazla katılımcıyla yapılan 35 çalışmanın kapsamlı bir meta-analizi, hastalık ciddiyetine rağmen COVID-19'un KC üzerinde küçük bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmıştır (233). Yüz yedi doğrulanmış COVID-19 hastasının retrospektif gözlemsel bir çalışmasında, LDH'nin akciğer hasarının ve ciddi vakaların erken saptanması için güçlü bir öngörücü olarak tanımlanma potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmüştür (234). Yapılan başka bir çalışma COVID-19'un erken evrelerinde LDH seviyelerinin akciğer lezyonlarıyla güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu ve muhtemelen hastalığın şiddetini yansıttığını bildirmiştir (235). Diğer bir çalışmada ise başlangıçtaki yüksek LDH seviyeleri, ARDS gelişme riski ve mortalite ile uyumlu bulunmuştur (236). Aslında LDH, hipoksi, hücre ölümü ve organ hasarına yanıt olarak salınan bir inflamatuvar belirteçtir ve tüm bu süreçler COVID-19 enfeksiyonunun ana patogenetik mekanizmaları olarak kabul edilir (237). ACE2 reseptörleri hepatositlerin sadece %3'ünde bulunurken kolanjiyositlerdeki varlıkları hücrelerin %60'ına ulaşır (238). SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle kolanjiyositlerin hasar görmesi, artan GGT ve ALP seviyeleri ortaya çıkarır. Meta-analizler COVID-19 hastalarının yüzde altısında ALP ve yüzde 21'inde GGT değerlerinin arttığını bildirmiştir (239, 240). COVID-19'un KC'ye etkisini anlamak için yapılan yakın tarihli bir derlemeye dahil edilen çok sayıda çalışmanın analizinde; yüksek ALP seviyesinin sık görülmediği, şiddetli COVID-19 hastaları ile daha hafif COVID-19 hastaları arasında ALP düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (241). Çalışmamızda ise takiplerinde MAS gelişen hastalarda ilk yatış kanlarında ALP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızın tasarımı MAS gelişimini öngören biyobelirteçlere odaklandığından ve ilk başvuru anında ki sonuçları yansıttığından (diğer çalışmalarda ölçümün ne zaman yapıldığı bilinmemektedir), bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hastaneye

kabul sırasındaki anormal GGT seviyeleri, SARS-CoV-2 hastalarında daha kötü sonuçların habercisi olduğuna ait çalışmalar bulunmaktadır ki bu bizim çalışmamız ile uyumludur (242, 243).

COVID-19'da biyobelirteçlerin prognostik değerini değerlendirmek için troponin özelinde yapılan yakın tarihli gözlemsel bir çalışmada hastaneye yatışın ilk haftasında yüksek troponin düzeyleri olan hastaların yoğun bakım yatış gerekliliği veya İMV'ye gereksinim yönünden yakından izlenmesi gerektiği sonucu çıkmıştır. Ayrıca aynı çalışmaya göre troponin ölçümünün ölüm ve kardiyovasküler komplikasyon riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği; negatif bir troponin sonucunun ise daha iyi bir prognoza, yoğun bakım desteğine ihtiyaç duymayacağına ve hastaneden daha erken taburcu olabileceğine dair daha yüksek bir olasılığa işaret edebileceği sonucu çıkmıştır (244). Hastaneye kabul esnasında yüksek troponin seviyeleri ve takiplerinde yükseliş trendi, daha kötü prognoz için yüksek bir pozitif prediktif değer taşır (245). HT, DM, KAH, KY gibi komorbiditeler, yaş ve cinsiyet yönünden benzer iki hasta popülasyonundan oluşturulan çalışmamızda daha kötü klinik sonuç ile ilişkilendirilen MAS gelişen hasta grubunda troponin düzeylerinin, gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması mevcut literatür bilgileri ile uyumludur. Çalışmamız COVID-19 izolasyon servisinde yatan hastalar üzerinde yapıldığı için AKS şüphesi olan hastalar öncelikle ilgili branş servisinde takip edilmekte olup bu hastaların AKS şüphesi yok idi. Takiplerinde AKS gelişip gelişmediği yönünden çalışmamızda kayıt oluşturulmadı.

Biri 1430 (378 şiddetli ve 1052 ciddi olmayan) COVID-19 hastasıyla yapılan 10 çalışmayı içeren ve ikincisi tümü Çin'den 1329 COVID-19 hastasıyla yapılan altı çalışmayı içeren iki meta-analiz, daha kötü klinik sonucu olan hastaların (YBÜ yatışı ve ölüm) ciddi olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek D-dimer seviyelerine sahip olduğu sonucuna varmıştır (246, 247). Yapılan bir çalışma proinflatuar sitokin düzeylerinin D-dimer düzeyi yüksek olanlarda daha yüksek olduğunu göstermiş ve pıhtılaşma sistemi ile inflamasyon arasındaki potansiyel ilişkileri göstermiştir (248). Bir çalışmada doku ve damar hasarının ani bir CS'nin tetikleyicisi olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotezi test etmek için, şiddetli hastalığı

olan bir hastada D dimer, NLO ve IL-6 düzeyinin zamansal seyri incelenmiştir. D-dimer düzeyi yatıştan sonraki 2. günde yükselirken, NLO, IL-6 seviyeleri yatıştan sonraki 7. günde yükselmeye başlamış ve COVID-19 ile enfekte hastalarda CS'yi tahmin etmek için sitokin düzeylerinden daha hassas olan D-dimer yükselmesinin kullanılabileceği sonucu çıkarılmıştır (249). Çalışmamızda Grup 1 ve 2 COVID-19 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat her iki grupta da ortalama D-dimer düzeyleri normalin üst sınırının (500ng/ml) 4-5 katı kadar artmış olması COVID-19 hastalarında artmış D-dimer düzeyi gerçeğini gözler önüne sermektedir.

COVID-19'da ferritin artışının kesin nedeni hala bilinmemekle birlikte, olası mekanizma IL-6 gibi sitokinler nedeniyle artmış ferritin sentezi veya hücre hasar nedeniyle hücre içi ferritin hücre dışına çıkışı olabilir (250). CSS ile ilişkili olduğu bulunan ana sitokin, IL-6'dır (251). Kırk çalışmanın derlemesi; Ferritin ve IL-6, CSS'nin önemli biyobelirteçleridir ve seviyelerindeki artışlar, özellikle yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalarda, sistemik inflamasyonun kırmızı bayrakları ve COVID-19'da kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilebilir sonucuna ulaşmıştır (202). Yüz elli COVID-19 hastası ile MAS gelişimi öngörücülerini araştırdığımız çalışmamızda, yatış esnasında bakılan ferritin düzeyleri açısından her iki COVID-19 hastası grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

COVID-19'da pıhtılaşma parametreleri anormalliklerinin öngörücü değerine artan bir ilgi vardır (252). Fibrinojen, COVID-19 hastalarında iyi çalışılmış bir biyobelirteçtir. Bazı çalışmalar fibrinojenin COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirtirken bazıları tek başına fibrinojenin mortaliteyi öngörmede anlamlı olmadığını göstermiştir (253, 254, 255). Çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel fark olmamakla birlikte beklenenden farklı olarak medyan fibrinojen değeri MAS gelişen hastaların yatış parametrelerinde daha düşüktü.

CRP düzeyi, hafif ile orta şiddette hastalığı olanlara kıyasla şiddetli COVID-19 hastalarında çok daha yüksektir (256). Yüksek CRP düzeyi, KC'den üretilmesinde etkili olan yüksek IL-6 düzeyi anlamına gelir. CRP'nin IL-6'ya göre en büyük avantajı ise hastane laboratuvarlarında kolay ve hızlı bir şekilde ölçülebilen bir biyobelirteç

olmasıdır. COVID-19'un şiddetli hastalık formlarının öngörücü belirtici olarak rolü, çeşitli çalışmalarla açıkça kanıtlanmıştır (257). Fakat yüksek CRP düzeyleri, COVID-19 enfeksiyonunun erken döneminde temel bağışıklık tepkisinin bir göstergesi olabilir. Enfeksiyonun erken evrelerinde uygun bir bağışıklık tepkisi viral yükü ve dolayısıyla hastalığın şiddetini azaltabilir (258). Yani hastalığın erken döneminde çalışılmış CRP düzeylerinin yüksek olması, hasta için her zaman kötü sonuçların habercisi olmayabilir. Çalışmamızda da CRP düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu fakat her iki COVID-19 hastası grubunda yükselmiş CRP değerleri olması bu teoriyi desteklemektedir. Ayrıca COVID-19 Hastalarında CRP düzeylerinin fibrinojen düzeyleri ile korelasyonunu araştıran 263 kişi üzerinde yapılan araştırmada bu iki değer arasında güçlü korelasyon bulundu ($r=0,574$) (259). Çalışmamızda da COVID-19 hastalarında yapılan korelasyon analizinde CRP ile Fibrinojen arasında güçlü bir korelasyon mevcut idi ($r=0,659$).

PCT ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişki, sistemik inflamasyon ve IL-6, IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınması, ardından PCT sentezinin indüklenmesi ile açıklanabilir (260). Yapılan bir çalışmada PCT'nin solunum yolu viral enfeksiyonlarında bakteriyel koenfeksiyonlardan daha iyi bir hastalık şiddeti göstergesi olabileceğini göstermiştir. Çalışmada PCT'nin sitokinler aracılığıyla inflamatuvar yanıtı indüklediğini ve bunun da hastalığın şiddetini artırdığını, organ işlev bozukluğuna ve ölüme yol açabileceğini öne sürdüler. Ayrıca viral enfeksiyonların, sitokinlerden bağımsız yollarla PCT sentezini indükleyebileceğini öne sürdüler (261). Yapılan bir başka çalışma şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında, PCT yükselme oranlarından daha düşük bakteriyel koenfeksiyon oranlarının olduğunu bulmuştur (Sırasıyla %20'ye karşı %50 ve %50'ye karşı %80). Şiddetli ve kritik hastalıklarda PCT'nin eşlik eden bakteriyel koenfeksiyonlardan bağımsız olarak hastalık şiddetinin bir belirtici olabileceği sonucuna varmışlardır (262). Bir meta-analiz ise (7716 COVID-19 hastasını içeren) hastaneye kabul sırasında daha yüksek PCT düzeylerinin hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdi (263). Ayrıca COVID-19'da antibiyotik başlama kararlarına rehberlik etmek için PCT'nin kullanılması, PCT seviyelerini indükleyebilecek olası sitokin üretimi nedeniyle tartışmalıdır (264). Çalışmamızda her ne kadar bakteri kültürü ile koenfeksiyon

durumu dışlanmamış olsada hastaneye yatış sırasında Grup 1 hastalarda Grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek PCT seviyelerinin olması ön planda Grup 1 hastalarda inflamatuvar yanıtın daha yüksek olmasına bağlı düşünülmektedir. Ayrıca rutin pratikte sıkça kullanılan CRP, ferritin ve fibrinojen düzeylerinin hastalığın erken döneminde, PCT düzeyinde artışa neden olan proinflamatuvar sitokinler kadar yol gösterici olmadığı sonucuna da varılabilir.

COVID-19 ile hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların hastanede ne kadar süre kaldığını belirlemek, yatak doluluğunun yanı sıra ilgili personel ve ekipman ihtiyaçlarını tahmin etmek, planlamak için kritik öneme sahiptir. Yerel sağlık hizmeti kapasitesi ve sağlık sistemi üzerindeki baskı nedeniyle yatış sürelerinde farklılıklar ortaya çıkabilmektedir (265). ABD'de hastanede yatan COVID-19 hastalarının sağlık sonuçları ve ekonomik yükünü araştıran bir çalışmaya dahil edilen 173.942 COVID-19 hastasının ortalanca yaşı 63 idi ve %51'i erkekti. Bu çalışmada medyan hastane kalış süresi 5 gün olarak bulundu (266). Bu çalışma dahil edilen hasta sayısı dışında (bizim çalışmamızda 150 hasta) ortalanca yaş ve cinsiyet yönünden bizim çalışmamızla benzer olduğu için dikkatimizi çekmiştir. Çünkü çalışmamızda medyan hastanede kalış süreleri bu çalışmaya göre oldukça yüksekti. Grup 1 hastalarda ise grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bir yatış süresi mevcut idi. Hindistan'da hastanede kalış süresinin erken belirleyicileri üzerine yapılan bir çalışmada sağlık hizmeti almak için memleketlerinden daha uzak mesafelere seyahat etmesi gereken hastaların daha uzun hastanede kalış süreleri olduğunu, sağlık tesislerinin bölgelerindeki en yüksek sevk kurumu olmasının bunun sebebi olabileceği belirtilmiştir (267). Çalışmamızdaki yüksek yatış oranlarının en büyük sebebinin çalışmanın planlanmış olduğu iki hastanesinde bölgedeki en yüksek sağlık hizmeti sağlayıcısı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Periostin matriselüler bir proteindir. Matriselüler proteinler, iltihaplanma veya yaralanma bölgelerinde büyük ölçüde eksprese edilen yapısal olmayan özelliklere sahip ECM proteinleridir (13). Literatür taramalarında COVID-19'da serum periostin düzeylerinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışma 32 hasta ve 24 kontrol grubu ile tasarlanmıştır. Bu çalışmada ilk başvuru sırasında periostin düzeyleri şiddetli olgularda, hafif/orta ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. TGF- β düzeylerinde ise ilk başvuru sırasında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada şiddetli hasta grubunda, ilk başvurudan bir ay sonra serum periostin düzeylerinde başvuru düzeylerine kıyasla anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ayrıca çalışmada TGF- β 'nın periostin salınımını artırdığı gerçeğinden yola çıkarak; periostin düzeyinde anlamlı farklılık olması fakat TGF- β düzeyinde olmaması açıklanmaya çalışılmıştır. Bu durumun periostin sentezinde rol oynayan diğer moleküllerden kaynaklanabileceği (IL-4, IL-13) ve nedenini anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (268). Bizim çalışmamızda periostin düzeyleri COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre, Grup 1 hastalarda Grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çalışmayı tasarlarken düşünmüş olduğumuz hastalığın MAS ve ARDS'ye ilerleyişi, ardından sağ kalanlarda gelişen PF'i öngörebilecek bir biyobelirteç araştırmaktı. Bu maksatla İPF'de daha önce çalışılmış bir molekül olan periostinin kullanılıp kullanılamayacağı sorusuna olumlu yanıt almış olduğumuzu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda cinsiyet ayrımında ortaya koymuş olduk. MAS gelişen erkek hastalarda periostin düzeyleri kadın hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek iken MAS gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bir başka durum ise (yapılan diğer çalışmalarda cinsiyetler arasında periostin düzeylerinin ayarlanmasına gerek olmadığına dair bilgileri olmasına rağmen (269, 270)) sağlıklı kontrol grubunda periostin düzeyi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasıydı. Bütün bu bilgiler ışığında COVID-19'da özellikle erkek hastalarda, erken dönem perisotin düzeylerinin klinik seyir ve prognoz takibi yapılabilmesi için çok kıymetli bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini ve bu konuda yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ek olarak mortal seyreden ve seyretemeyen COVID-19 hastalarında yaptığımız karşılaştırmada mortal seyreden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde periostin düzeyi daha yüksek idi. Periostin düzeyi tüm karşılatırmalarımızda kötü sonuç ile ilişkili olup COVID-19'da periostin ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğini, mortalite için öngörücü olabileceğini düşündürmektedir.

COVID-FIBROTIC isimli çalışmada hastaneden taburcu olduktan altı ay sonra PF biyomarker düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmada periostin düzeyleri; 1-Yatış

sırasında şiddetli hastalığı olanlarda, orta dereceli hastalığı olanlara göre, 2- DLCO değerleri <%80 olanlarda, >%80 olanlara göre, 3-BT'de fibrotik paterni olanlarda, olmayanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (173). Son yıllarda (özellikle SARS-CoV-2 salgınından sonra), virüs enfeksiyonu ile PF arasındaki ilişki giderek daha fazla dikkat çekmektedir ancak virüs kaynaklı PF'in altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Tüm radyolojik ve histopatolojik kanıtlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun PF'in tetikleyicisi olabileceğini ve CS'nin neden olduğu aşırı immün yanıtın bu duruma dahil olduğunu göstermiştir. Hastaların daha iyi bir prognoza sahip olması için zamanında antiviral ve antifibrotik tedavi başlanması önerilmektedir (271). Doğru zamanlama için periostin düzeylerinin ölçümü ve seri takibi faydalı olabilir. Çalışmamızda COVID-19'da MAS gelişimini tahmin etmede periostin için kestirim değeri 28,8 ng/ml alındığında eğri altı kalan alan 0,685, sensitivitesi %80 ve spesifitesi %57 olduğu gösterilmiştir.

Yüksek MMP-7 seviyeleri viral enfeksiyonlarda inflamatuvar bir belirteç olarak bildirilmiştir. MMP-7, akciğer hasarından sonra biriken ECM'yi parçalayan bir proteazdır (272, 273, 274). Kırk şiddetli COVID-19 hastası üzerinde yapılan çalışma başvuru sırasındaki MMP-7 düzeyinin COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası ve yoğun akciğer tutulumu ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu, İMV gerektiren hastalarda düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Aynı çalışma MMP-7'nin serum düzeylerinin başvuru anına göre taburcu olduktan sonra önemli ölçüde azaldığını ve MMP-7 düzeylerindeki düşüşü, ECM'yi yıkmak için MMP'lerin toplanmasına gerek olmadığından, akciğer hasarında bir iyileşme belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (275). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamıza dahil edilen COVID-19 hastaları şiddetli hastalık grubunda değildi (yatış esnasında YBÜ ihtiyaçları yoktu) ve şiddetli hastalığa ilerleme yönünden bir belirteç arıyorduk. Bu yönüyle hastalık seyrini tahmin etmede daha faydalı olduğunu düşündüğümüz çalışmamızda; COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ve MAS gelişen grupta gelişmeyen gruba göre MMP-7 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Mortal seyreden hastalarda ise seyretmeyen hastalara göre MMP-7 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgular ile MMP-7'nin COVID-19'da şiddetli hastalık ve mortalitenin tahmininde

biyobeliteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan başka bir çalışma obezitesi olan DM'lu COVID-19 hastalarını, obezitesi ve DM'si olmayan COVID-19 hastaları ile makrofaj aktivasyon belirteçleri (MMP-7, MMP-9, Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF- β) yönünden karşılaştırdı. Obezitesi olan DM'lu COVID-19 hastalarında yatış anında bakılan MMP-7 düzeyleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Obezitesi olan DM'lu COVID-19 hastaları takiplerinde ARDS gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldığında ise ARDS gelişen grubun yatış anında ve yatıştan bir hafta sonra bakılan MMP-7 düzeylerinin gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (276). DM ve obezitenin, ARDS dahil olmak üzere şiddetli COVID-19 ile ilişkili olduğu bilinmektedir (277). Obezitesi olan DM'lu COVID-19 hastalarındaki bu ciddi hastalık durumunun MMP-7 gibi makrofaj aktivasyon belirteçlerinin fibroproliferatif aktivite ile epitel bariyer bütünlüğünü bozarak, akciğerlerin inhale edilen patojenlere karşı savunmasız hale gelmesine bağlanmaktadır (278). Yine COVID-FIBROTIC (173) isimli çalışmada periostinle benzer şekilde taburcu olduktan altı ay sonra ölçülen MMP-7 düzeyleri yatışında şiddetli hastalığı olanlarda orta dereceli hastalığı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca cinsiyete dayalı analizde her üç grupta da erkek ve kadınlar arasında MMP-7 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürde bu bulgumuzu karşılaştırabileceğimiz COVID-19 hastalarında yapılmış başka bir çalışma bulamamakla birlikte MMP-7 düzeyi COVID-19 hastalarında cinsiyet ayrımı gözetmeksizin kötü prognoz göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Son olarak çalışmamızda COVID-19 hastalarında MAS gelişimini ön görmede MMP-7 için kestirim değeri 2,66 ng/ml alındığında eğri altı kalan alan 0,73, sensitivitesi %90 ve spesifitesi %61 olduğu gösterilmiştir.

TGF- β hem doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin baskılanmasına hem de akciğer ECM'nin yeniden şekillenmesine aracılık ederek solunum yolu viral enfeksiyonları sırasında çok önemli bir role sahip olabilir (17). SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda TGF- β 'nın sebep olduğu komplikasyonlar arasında interstisyel akciğer değişikliklerine neden olma, artmış pulmoner sekresyon, kuru öksürük, bronşiyal astım ve son olarak normal solunumun inhibisyonu sayılabilir (186,

279). TGF- β 'nın aşırı immün yanıtı azalttığı ve immün homeostazı eski haline getirdiği veya koruduğu düşünülmektedir (280). Yapılan çalışmalar genellikle sağlıklı kontrol grubu ile hafif, ciddi, kritik COVID-19 hastalarındaki TGF- β düzeylerini karşılatırmış olup hastalık şiddeti ile TGF- β düzeylerinin arttığı sonucunu bulmuşlardır (280, 281, 282). Bizim çalışmamızda COVID-19 hastalarında TGF- β düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Beklediğimiz aksine takiplerinde MAS gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında da TGF- β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ve takiplerinde MAS gelişmeyen grupta TGF- β düzeyleri daha yüksekti. Türkiye’de yapılan bir çalışma bizim çalışmamızla benzer şekilde başvuru sırasında alınan TGF- β sonuçlarını incelemiştir; sağlıklı kontrol ve hafif/orta, ciddi COVID-19 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (268). Yine Türkiye’de yapılan bir başka çalışma ise 59 COVID-19 hastası (31 şiddetli, 28 şiddetli olmayan) ile 30 sağlıklı kontrol grubunda teşhis sonrası herhangi bir tedavi almadan alınan serum örneklerinde TGF- β düzeylerini incelemiştir. Hastalar ve sağlık kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli hastalığı olmayanlara göre TGF- β düzeyleri benzer bulunmuştur (283). TGF- β aşırı sitokin üretimini ve hiperinflamatuvar yanıtı azaltarak immün yanıtı dengeleyen bir sitokindir. Çalışmamızda TGF- β düzeyinin hasta ve kontrol grupları arasındaki benzer düzeyleri hasta grubun yeterli antiinflamatuvar yanıt oluşturmamasına bağlı değerlendirilebilir. Ayrıca MAS gelişen grupta gelişmeyen gruba nazaran daha düşük TGF- β düzeyinin gözlenmesi de yine ağır seyirli bu hasta grubunda yetersiz antiinflamatuvar cevabın göstergesi olabilir.

Çalışmamızda ayrıca mortal seyreden hastalarda seyretmeyen hastalara göre TGF- β düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamız bulgularına benzer bulguları olan, COVID-19 hastalarında başvuru sırasında inflamatuvar sitokin seviyeleri ile mortalite arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışma, TGF- β düzeylerinin COVID-19 hastalarında şiddet, akciğer tutulumu ve mortalite ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır ve bu çalışma TGF- β düzeyi ile CS arasında anlamlı ilişki bulamamıştır (275). TGF- β düzeyinde ani ve kontrolsüz artışlar (muhtemelen TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin yardımıyla) hava yollarını yeniden

şekillendiren ve nihayetinde tıkamaya neden olan hızlı gelişen masif pulmoner ödem ve fibrozis ile sonuçlanır. Bu da akciğerlerin fonksiyonel yetmezliğine ve hastaların ölümüne yol açar (284).

Grupların TGF- β düzeylerini cinsiyetler açısından karşılaştırdığımızda ise sağlıklı kontrol grubunda kadınlarda anlamlı yükseklik var iken Grup 1 hastalarda erkeklerde anlamlı yükseklik bulduk. COVID-19 da Erkek cinsiyetin kötü prognozunda TGF- β 'nin rolü oabileceğini düşündürmektedir. Son olarak korelasyon analizimizde TGF- β düzeyleri, periostin ve MMP-7 düzeyleri yüksek düzeyde ilişkili bulundu. Ki bu bulgumuz TGF- β 'nin periostin sentezini artırdığı ve sebep olduğu fazladan ECM'yi yıkmak için artmış olan MMP-7 düzeyleri bilginiz ile uyumlu idi.

IL-18'in serum seviyeleri, COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yüksektir ve hastalık şiddeti arttıkça daha yüksek seviyeler gözlenir (24, 192, 285, 286, 287). Hatta bir çalışma dört farklı SARS-CoV-2 varyantında (Wuhan, Alfa, Delta ve Omikron) COVID-19 hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek IL-18 düzeyi olduğunu ve Delta varyantındaki düzeylerin Wuhan şuşu kadar yüksek olduğunu göstermiştir (288). Çalışmamızdaki COVID-19 hastaları Delta varyantı ile enfekte idi ve bu çalışmalarla uyumlu şekilde IL-18 düzeyleri COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti.

IL-18 çoğunlukla IL-12 ile kombinasyon halinde, enfeksiyonlara karşı savunmada çok önemli olan IFN- γ 'yı üretilip çoğaltmak için T lenfositler ve Doğal öldürücü hücreleri (Natural Killer) aktive eder. IL-18, Th1 ve Th2 yanıtlarını düzenler ve artmış üretimi inflamasyonu dolayısıyla hastalığı daha da şiddetlendirebilir (289). Birçok çalışma IL-18'i konakçı yanıtında önemli bir aktör olduğu enfeksiyonlarda (özellikle viral), metabolik ve inflamatuvar hastalıklarda (Erişkin başlangıçlı Still hastalığı, sistemik juvenil idiyopatik artrit, HLH / MAS) analiz etmiştir (290). Çalışmamızda hastaneye kabul sırasında alınan kan örneklerinde Grup 1 ve 2 hastalar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, mortal seyreden hastalarda seyretmeyen hastalara göre IL-18 düzeyinde anlamlı yükseklik gözlemlendi. Bulgumuz daha önce yapılmış benzer özellikteki bir çalışmanın sonuçları ile uyumlu değildir (291). IL-18'in MAS'a gidişi öngörebilecek bir parametre olup olmayacağını

değerlendirebilmek için seri takiplerinin yapılmış olduğu çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Birçok bakteriyel enfeksiyonun aksine, viral enfeksiyonlar genellikle dolaşımdaki ferritin düzeylerinin artmasıyla birlikte proinflamatuvar sitokin IL-18'in yüksek serum düzeyleri ile karakterize edilir (23). Şiddetli COVID-19'daki HF nedeniyle, şiddetli COVID-19'un hiperferritinemik sendromun yeni bir üyesi olduğu varsayılmaktadır (292). Çalışmamızda beklediğimizin aksine IL-18 ile ferritin düzeyleri arasında düşük korelasyon vardı. Bu uyumsuzluğun kan örneklerinin erken dönemde alınması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile MAS gelişmeyen COVID-19 hastalarında erkek ve kadın cinsiyet arasında IL-18 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulamazken, MAS gelişen Grup 1 erkek hastalarda anlamlı derecede yüksekti. Sonuç olarak, erkekler ve kadınlar COVID-19 ile ilgili önemli farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar kısmen bilinen genetik, hormonal ve fizyolojik varyasyonlar ile açıklanabilir. COVID-19 hastalarının tedavi ve takibinde kadın ve erkek cinsiyetler arasındaki bu tür farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır ve çalışmalar tasarlanırken cinsiyetler arasında ayrı bir inceleme yapılması gerekmektedir (293).

Çalışmamızın en büyük kısıtlıklarından biri yatış anında alınan tek bir numune ile yapılmış olması ve hastaların MAS geliştikten sonraki sonuçları ile karşılaştırma yapamamış olmamızdır. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların sigara içme durumları, aşıli olup olmadıkları ve Vücut kitle indeksleri (VKİ), hastaneye yatmadan önceki semptom süreleri ile ilgilide verimiz yoktur. Yeni ortaya çıkan bir hastalığın verilerinin ortaya konmaya çalışıldığı bir ortamda hasta özelliklerinin daha iyi tanımlanıp tüm değişkenlere özel analizler yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda hastaların akciğer görüntüleme bulguları ile çalışmış olduğumuz moleküllerin uyumu karşılaştırılamamıştır. Ancak hastaların yatışından sonra ulusal rehberine uygun olarak verilen standart tedavinin hastanın genel durum ve koenfeksiyonlara bağlı düzenlenmesinin takiplerde araştırdığımız biyobelirteçlerin düzeyine etki edebileceğini düşündüğümüz için takip numuları alınmadı. Ayrıca

hastaneye yatış anında bazı hastaların toraks BT görüntülerinin olmaması araştırdığımız parametrelerin parankimal tutulum ile korelasyonunun analizinde sınırlamaya gitmemize neden olmuştur.

COVID-19’da hayatta kalan hastalarda en büyük problem hastalık iyileşmesinden sonra akciğerde fibrotik değişikliklerin devam etmesidir. Bu değişikliklere sebep olabilecek en önemli durumlardan biri hastalık sürecinde MAS gelişmesidir. Akciğer fibrozisinin biyobelirteçleri olan molekülleri hastalığın erken döneminde çalışarak hastalık sonucunu erkenden tahmin etmeye çalıştık. Periostini COVID-19 özelinde değerlendiren, MAS gelişen ve mortal seyreden hastalar üzerinde anlamlı sonuçlar bulan çalışmamız bu anlamda kıymetli az sayıda çalışmadan biridir. Ayrıca diğer çalışılmış moleküllerden MMP-7’inde periostin gibi MAS gelişimi ve mortalitenin öngörücüsü olabileceği sonucunu bularak bu bilgilerin literatür ile uyumuna katkıda bulunmuş olduk. Çalışmamızda TGF- β düzeylerinin MAS gelişimi üzerinde anlamlı sonuçlarının olmaması, literatürde çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olan ve olmayan çalışmaların varlığı da gözetildiğinde daha fazla araştırma yapılmasına gerek olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- MAS gelişen COVID-19 hastalarında hepatosit ve kolanjiyosit hasarını gösteren belirteçler, gelişmeyen COVID-19 hastalarına nazaran daha yüksek olarak gözlenmiştir.
- 2- Kardiyak bir biyobelirteç olan troponin düzeyinin de erken dönemde, MAS gelişen hastalarda viral enfeksiyonların ağır seyreden formlarında olduğu gibi COVID-19 hastalarında da miyokard tutulumuna bağlı yükseldiğini gözlemledik.
- 3- COVID-19 ile ilgili yapılan birçok çalışmada olduğu gibi takip ve tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynayan CRP, ferritin ve fibrinojen düzeylerinin MAS gelişen ve gelişmeyen grupta erken dönemde benzer düzeylerde seyrettiğini tespit ettik.
- 4- Periostin düzeyinin COVID-19 hastalarında kontrol grubuna nazaran erken dönemde yükseldiğini ayrıca MAS gelişen hasta grubunda gelişmeyen gruba nazaran daha da yüksek olduğunu tespit ettik. Periostin düzeyi mortalite gelişen hastalarda gelişmeyenlere nazaran da erken dönemde daha yüksekti.
- 5- MMP-7 düzeyinin de periostine benzer şekilde, gruplar arasında yüksek seyrettiğini gözlemledik. Yine ayrıca mortalite gelişenlerde periostinle benzer şekilde gelişmeyenlere göre yüksek idi.
- 6- TGF- β gibi inflamatuvar durumlarda artış gösterdiği gözlemlenmiş olan sitokinin ise çalışmamızda diğer çalışmaların aksine erken dönemde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Ancak mortalite gözlenenlerde gözlenmeyenlere nazaran daha yüksek düzeyde idi.
- 7- IL-18 düzeyinin ise COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği ancak MAS gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında erken dönemde benzer düzeylerde olduğu gözlemlendi.

8- MMP-7 ve periostin düzeylerinin erken dönemde kötü prognoz için iyi birer biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer viral enfeksiyonlarda da seyir ile ilgili ilişkisinin değerlendirilmesinde çalışmalara öncülük edebileceğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213.
2. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):507-35.
3. Journal BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Epidemiology (UK)2022 [cited 2022 Agust 25]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/epidemiology>.
4. Beig Parikhani A, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S, Salehi-Vaziri M, et al. The Inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Potential Management Options. *Curr Microbiol*. 2021;78(4):1099-114.
5. Xing LH, Xie RM, Ni ZY, Yin XP. Clinical and imaging features of adult COVID-19 patients with or without comorbidities. *Asian J Surg*. 2022;45(2):807-9.
6. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206.
7. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60.
8. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastitis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):493-506.
9. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86.
10. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537.
11. Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107225.
12. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3).
13. Liu AY, Zheng H, Ouyang G. Periostin, a multifunctional matricellular protein in inflammatory and tumor microenvironments. *Matrix Biol*. 2014;37:150-6.
14. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
15. Alzobaidi N, Rehman S, Naqvi M, Gulati K, Ray A. Periostin: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Pulmonary Diseases. *J Pharm Pharm Sci*. 2022;25:137-48.
16. Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol Rev*. 2007;87(1):69-98.

17. Ramírez-Martínez G, Jiménez-Álvarez LA, Cruz-Lagunas A, Ignacio-Cortés S, Gómez-García IA, Rodríguez-Reyna TS, et al. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *J Interferon Cytokine Res.* 2022;42(8):352-68.
18. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964.
19. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience.* 2020;14:1022.
20. Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA, et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. *Science.* 1997;275(5297):206-9.
21. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229-65.
22. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(10):1789-90.
23. Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog.* 2016;12(12):e1005973.
24. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463-9.
25. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls.* Treasure Island (FL)2022.
26. Rastogi M, Pandey N, Shukla A, Singh SK. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res.* 2020;21(1):318.
27. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020;8:383.
28. Shabani E, Dowlatshahi S, Abdekhodaie MJ. Laboratory detection methods for the human coronaviruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(2):225-46.
29. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Febs j.* 2020;287(17):3633-50.
30. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci.* 2020;50(Si-1):549-56.
31. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.
32. Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:809244.
33. McLean G, Kamil J, Lee B, Moore P, Schulz TF, Muik A, et al. The Impact of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants on COVID-19 Vaccines. *mBio.* 2022;13(2):e0297921.

34. Han J, Zhang X, He S, Jia P. Can the coronavirus disease be transmitted from food? A review of evidence, risks, policies and knowledge gaps. *Environ Chem Lett*. 2021;19(1):5-16.
35. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69-79.
36. Fang F, Chen Y, Zhao D, Liu T, Huang Y, Qiu L, et al. Recommendations for the Diagnosis, Prevention, and Control of Coronavirus Disease-19 in Children-The Chinese Perspectives. *Front Pediatr*. 2020;8:553394.
37. Kumar J, Meena J, Yadav A, Kumar P. SARS-CoV-2 detection in human milk: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):5456-63.
38. Shlomai NO, Kasirer Y, Strauss T, Smolkin T, Marom R, Shinwell ES, et al. Neonatal SARS-CoV-2 Infections in Breastfeeding Mothers. *Pediatrics*. 2021;147(5).
39. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549-57.
40. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*. 2021;28(1):9.
41. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2).
42. Trigg CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag E, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol*. 2021;12:631139.
43. Xia B, Shen X, He Y, Pan X, Liu FL, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 envelope protein causes acute respiratory distress syndrome (ARDS)-like pathological damages and constitutes an antiviral target. *Cell Res*. 2021;31(8):847-60.
44. Lotfi M, Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J Med Virol*. 2020;92(10):1864-74.
45. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. 2021;93(1):275-99.
46. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*. 2020;8:582932.
47. Mollarasouli F, Zare-Shehneh N, Ghaedi M. A review on corona virus disease 2019 (COVID-19): current progress, clinical features and bioanalytical diagnostic methods. *Mikrochim Acta*. 2022;189(3):103.
48. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020;883:173375.
49. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568-76.

50. Juanes-Velasco P, Landeira-Viñuela A, García-Vaquero ML, Lecrevisse Q, Herrero R, Ferruelo A, et al. SARS-CoV-2 Infection Triggers Auto-Immune Response in ARDS. *Front Immunol*. 2022;13:732197.
51. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2).
52. Hafezi B, Chan L, Knapp JP, Karimi N, Alizadeh K, Mehrani Y, et al. Cytokine Storm Syndrome in SARS-CoV-2 Infections: A Functional Role of Mast Cells. *Cells*. 2021;10(7).
53. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020;11:1446.
54. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-9.
55. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1065-75.
56. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas MJ, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1233-44.
57. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol*. 2020;105(5):540-6.
58. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
59. Ren H, Yang Y, Wang F, Yan Y, Shi X, Dong K, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):58.
60. Wood H, Jones JR, Hui K, Mare T, Pirani T, Galloway J, et al. Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;190(5):e283-e5.
61. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152-4.
62. Koçak Tufan Z, Kayaaslan B, Mer M. COVID-19 and Sepsis. *Turk J Med Sci*. 2021;51(Si-1):3301-11.
63. Mohamed Khosroshahi L, Rezaei N. Dysregulation of the immune response in coronavirus disease 2019. *Cell Biol Int*. 2021;45(4):702-7.
64. Batista CM, Foti L. Anti-SARS-CoV-2 and anti-cytokine storm neutralizing antibody therapies against COVID-19: Update, challenges, and perspectives. *Int Immunopharmacol*. 2021;99:108036.
65. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35-41.
66. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol*. 2021;93(1):323-35.
67. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21-9.

68. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc.* 2020;67(4s):S163-s6.
69. Long MJC, Aye Y. Science's Response to CoVID-19. *ChemMedChem.* 2021;16(15):2288-314.
70. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2):e3303.
71. Meng Z, Guo S, Zhou Y, Li M, Wang M, Ying B. Applications of laboratory findings in the prevention, diagnosis, treatment, and monitoring of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):316.
72. Tabassum T, Rahman A, Araf Y, Ullah MA, Hosen MJ. Prospective selected biomarkers in COVID-19 diagnosis and treatment. *Biomark Med.* 2021;15(15):1435-49.
73. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol.* 2021;100(2):309-20.
74. McKenna E, Wubben R, Isaza-Correa JM, Melo AM, Mhaonaigh AU, Conlon N, et al. Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders. *Front Immunol.* 2022;13:864387.
75. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389-99.
76. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(7):475-95.
77. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020;39(4):500-7.
78. Yang M, Chen X, Xu Y. A Retrospective Study of the C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio and Disease Severity in 108 Patients with Early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. *Med Sci Monit.* 2020;26:e926393.
79. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-62.
80. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10.
81. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27.
82. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):107-8.
83. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(2):101569.

84. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):88-95.
85. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8.
86. Deng X, Liu B, Li J, Zhang J, Zhao Y, Xu K. Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systemic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1172-81.
87. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci*. 2020;254:117788.
88. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*. 2020;368:m1091.
89. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
90. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta*. 2020;509:135-8.
91. Xiong Y, Sun D, Liu Y, Fan Y, Zhao L, Li X, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*. 2020;55(6):332-9.
92. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia*. 2020;34(8):2163-72.
93. Nugroho J, Wardhana A, Mulia EP, Maghfirah I, Rachmi DA, A'Yun M Q, et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77(2):221-31.
94. Radonjić T, Milićević O, Jovanović I, Zdravković M, Dukić M, Mandić OM, et al. Elevated Transaminases as Predictors of COVID-19 Pneumonia Severity. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7).
95. Marjot T, Webb GJ, Barritt ASt, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):348-64.
96. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566-74.
97. De Michieli L, Jaffe AS, Sandoval Y. Use and Prognostic Implications of Cardiac Troponin in COVID-19. *Cardiol Clin*. 2022;40(3):287-300.
98. Lo YSA, Jok C, Tse HF. Cardiovascular complications of COVID-19. *Hong Kong Med J*. 2022;28(3):249-56.
99. Papageorgiou N, Sohrabi C, Prieto Merino D, Tyrllis A, Atieh AE, Saberwal B, et al. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes. *Acta Cardiol*. 2022;77(1):81-8.
100. Alhindi T, Awad H, Alfaraj D, Elabdein Salih S, Abdelmoaty M, Muammar A. Troponin Levels and the Severity of COVID-19 Pneumonia. *Cureus*. 2022;14(3):e23193.

101. Toussie D, Voutsinas N, Chung M, Bernheim A. Imaging of COVID-19. *Semin Roentgenol.* 2022;57(1):40-52.
102. Singh AP, Finkelstein M, Chung M, Bernheim A. Review of Thoracic Imaging Manifestations of COVID-19 and Other Pathologic Coronaviruses. *Radiol Clin North Am.* 2022;60(3):359-69.
103. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest.* 2020;158(1):106-16.
104. BiebaŮ CM, Desmet JN, Dubbeldam A, Cockmartin L, Coudyzer WM, Coolen J, et al. Radiological findings in low-dose CT for COVID-19 pneumonia in 182 patients: Correlation of signs and severity with patient outcome. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(9):e28950.
105. Karacan A, Aksoy YE, Öztürk MH. The radiological findings of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51(Si-1):3328-39.
106. Gross A, Albrecht T. One year of COVID-19 pandemic: what we Radiologists have learned about imaging. *Rofo.* 2022;194(2):141-51.
107. Kanne JP, Bai H, Bernheim A, Chung M, Haramati LB, Kallmes DF, et al. COVID-19 Imaging: What We Know Now and What Remains Unknown. *Radiology.* 2021;299(3):E262-e79.
108. Kröker A, Tirzīte M. Repurposed pharmacological agents for the potential treatment of COVID-19: a literature review. *Respir Res.* 2021;22(1):304.
109. Molavi Z, Razi S, Mirmotalebisohi SA, Adibi A, Sameni M, Karami F, et al. Identification of FDA approved drugs against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) and 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro), drug repurposing approach. *Biomed Pharmacother.* 2021;138:111544.
110. Khan SA, Al-Balushi K. Combating COVID-19: The role of drug repurposing and medicinal plants. *J Infect Public Health.* 2021;14(4):495-503.
111. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-9.
112. Gavriatopoulou M, Ntanasīs-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):167-79.
113. NIH COVID-19 Treatment Guidelines [updated July 8, 2021; cited 2022 September 20]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/chloroquine-or-hydroxychloroquine-and-or-azithromycin/>.
114. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517-25.
115. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurram PR, Stevens RW, Razonable RR. Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1454-66.

116. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
117. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
118. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
119. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78.
120. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.
121. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2020;324(11):1048-57.
122. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51(Si-1):3372-90.
123. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(9):740-6.
124. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-20.
125. Parums DV. Editorial: Current Status of Oral Antiviral Drug Treatments for SARS-CoV-2 Infection in Non-Hospitalized Patients. *Med Sci Monit.* 2022;28:e935952.
126. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954.
127. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):Cd013881.
128. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
129. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45.
130. NIH COVID-19 Treatment Guidelines [updated 26 Eylül 2022; cited 2022 September 2]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>.

131. Hussen J, Kandeel M, Hemida MG, Al-Mubarak AIA. Antibody-Based Immunotherapeutic Strategies for COVID-19. *Pathogens*. 2020;9(11).
132. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e690-e7.
133. Barkas F, Filippas-Ntekouan S, Kosmidou M, Liberopoulos E, Lontos A, Milionis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5527-37.
134. Niknam Z, Jafari A, Golchin A, Danesh Pouya F, Nemati M, Rezaei-Tavirani M, et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):6.
135. Patrucco F, Gavelli F, Fagoonee S, Solidoro P, Undas A, Pellicano R. Current treatment challenges in the COVID-19 pandemic. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(9):854-61.
136. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e69.
137. NIH COVID-19 Treatment Guidelines [updated May 31, 2022; cited 2022 Sep 2]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>.
138. Kanj S, Al-Omari B. Convalescent Plasma Transfusion for the Treatment of COVID-19 in Adults: A Global Perspective. *Viruses*. 2021;13(5).
139. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2021;325(12):1185-95.
140. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):622-32.
141. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2022;162(1):213-25.
142. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
143. Al-Dorzi HM, Kress J, Arabi YM. High-Flow Nasal Oxygen and Noninvasive Ventilation for COVID-19. *Crit Care Clin*. 2022;38(3):601-21.
144. Alfano G, Morisi N, Frisina M, Ferrari A, Fontana F, Tonelli R, et al. Awaiting a cure for COVID-19: therapeutic approach in patients with different severity levels of COVID-19. *Infez Med*. 2022;30(1):11-21.
145. Dres M, Demoule A. What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):399-403.

146. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021.
147. Carter C, Aedy H, Notter J. COVID-19 disease: Non-Invasive Ventilation and high frequency nasal oxygenation. 2020;1:100006.
148. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(21):2161-71.
149. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(6):546-58.
150. World Health Organization Living guidance for clinical management of COVID-19. Available from: https://files.magicapp.org/guideline/0a6099d8-72d5-4d1d-9438-ecfb7417a16b/published_guideline_5852-3_0.pdf.
151. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M, Siroti C, Laura Vega M, Toledo A, et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care*. 2021;66(12):1831-9.
152. Chosidow S, Contou D, Fraissé M, Pajot O, Mentec H, Cally R, et al. "Early" and "delayed" intubation of COVID-19 patients: Different definitions, different populations. *Respir Med Res*. 2022;81:100897.
153. Menga LS, Berardi C, Ruggiero E, Grieco DL, Antonelli M. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure due to COVID-19. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(1):25-50.
154. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016;35:200-5.
155. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care*. 2021;66(6):909-19.
156. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1924-6.
157. Senzi A, Bindi M, Cappellini I, Zamidei L, Consales G. COVID-19 and VILI: developing a mobile app for measurement of mechanical power at a glance. *Intensive Care Med Exp*. 2021;9(1):6.
158. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health 2022. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
159. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1387-95.

160. Rola P, Farkas J, Spiegel R, Kyle-Sidell C, Weingart S, Duggan L, et al. Rethinking the early intubation paradigm of COVID-19: time to change gears? *Clin Exp Emerg Med.* 2020;7(2):78-80.
161. Montrief T, Ramzy M, Long B, Gottlieb M, Hercz D. COVID-19 respiratory support in the emergency department setting. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2160-8.
162. Papoutsi E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos, II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care.* 2021;25(1):121.
163. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, Takamatsu H, Katsuura M, Ozawa H, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res.* 1999;14(7):1239-49.
164. Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S, et al. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(5):677-86.
165. Morra L, Rechsteiner M, Casagrande S, von Teichman A, Schraml P, Moch H, et al. Characterization of periostin isoform pattern in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;76(2):183-90.
166. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, Litvin J, Markwald R, Ouyang G, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(7):1279-88.
167. Kudo A. Introductory review: periostin-gene and protein structure. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(23):4259-68.
168. Ruan K, Bao S, Ouyang G. The multifaceted role of periostin in tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(14):2219-30.
169. Hixson JE, Shimmin LC, Montasser ME, Kim DK, Zhong Y, Ibarguen H, et al. Common variants in the periostin gene influence development of atherosclerosis in young persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(7):1661-7.
170. Azharuddin M, Kapur P, Sharma M. Circulating Periostin Level as a Potential Biomarker for Early Cardiovascular Risk in Subjects with Type-2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Cross-sectional Study. *Metabolism - Clinical and Experimental.* 2021;116.
171. Gordon ED, Sidhu SS, Wang ZE, Woodruff PG, Yuan S, Solon MC, et al. A protective role for periostin and TGF- β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(1):144-55.
172. Wygrecka M, Dahal BK, Kosanovic D, Petersen F, Taborski B, von Gerlach S, et al. Mast cells and fibroblasts work in concert to aggravate pulmonary fibrosis: role of transmembrane SCF and the PAR-2/PKC- α /Raf-1/p44/42 signaling pathway. *Am J Pathol.* 2013;182(6):2094-108.
173. Safont B, Tarraso J, Rodriguez-Borja E, Fernández-Fabrellas E, Sancho-Chust JN, Molina V, et al. Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(2):142-9.

174. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):602-11.
175. de Coignac AB, Elson G, Delneste Y, Magistrelli G, Jeannin P, Aubry JP, et al. Cloning of MMP-26. A novel matrilysin-like proteinase. *Eur J Biochem*. 2000;267(11):3323-9.
176. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I, Tanou K, Gourgoulisanis KI, Kiropoulos TS. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. *Curr Med Chem*. 2009;16(10):1214-28.
177. Dunsmore SE, Saarialho-Kere UK, Roby JD, Wilson CL, Matrisian LM, Welgus HG, et al. Matrilysin expression and function in airway epithelium. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1321-31.
178. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dis Markers*. 2016;2016:4759040.
179. Chavez-Galan L, Ruiz A, Martinez-Espinosa K, Aguilar-Duran H, Torres M, Falfan-Valencia R, et al. Circulating Levels of PD-L1, TIM-3 and MMP-7 Are Promising Biomarkers to Differentiate COVID-19 Patients That Require Invasive Mechanical Ventilation. *Biomolecules*. 2022;12(3).
180. Coutts A, Chen G, Stephens N, Hirst S, Douglas D, Eichholtz T, et al. Release of biologically active TGF-beta from airway smooth muscle cells induces autocrine synthesis of collagen. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280(5):L999-1008.
181. Didierlaurent A, Goulding J, Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology*. 2007;122(4):457-65.
182. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4.
183. Matsumura S, Shibakusa T, Fujikawa T, Yamada H, Inoue K, Fushiki T. Increase in transforming growth factor-beta in the brain during infection is related to fever, not depression of spontaneous motor activity. *Neuroscience*. 2007;144(3):1133-40.
184. Casalena G, Bottinger E, Daehn I. TGFβ-Induced Actin Cytoskeleton Rearrangement in Podocytes Is Associated with Compensatory Adaptation of Mitochondrial Energy Metabolism. *Nephron*. 2015;131(4):278-84.
185. Pekary AE, Levin SR, Johnson DG, Berg L, Hershman JM. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) inhibit the expression and activity of Na⁺/K⁺-ATPase in FRTL-5 rat thyroid cells. *J Interferon Cytokine Res*. 1997;17(4):185-95.
186. Shen WX, Luo RC, Wang JQ, Chen ZS. Features of Cytokine Storm Identified by Distinguishing Clinical Manifestations in COVID-19. *Front Public Health*. 2021;9:671788.
187. Carvacho I, Piesche M. RGD-binding integrins and TGF-β in SARS-CoV-2 infections - novel targets to treat COVID-19 patients? *Clin Transl Immunology*. 2021;10(3):e1240.
188. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).

189. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev.* 2008;223:20-38.
190. Guo J, Huang F, Liu J, Chen Y, Wang W, Cao B, et al. Corrigendum: The Serum Profile of Hypercytokinemia Factors Identified in H7N9-Infected Patients can Predict Fatal Outcomes. *Sci Rep.* 2016;6:21230.
191. Valero N, Mosquera J, Torres M, Duran A, Velastegui M, Reyes J, et al. Increased serum ferritin and interleukin-18 levels in children with dengue. *Braz J Microbiol.* 2019;50(3):649-56.
192. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızıl K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302.
193. Çalışması TCSBBDK. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ TURKEY2022 [updated 12 NİSAN 2022. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>.
194. Kurulu TCSBBD. ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ TURKEY2022 [updated 7 KASIM 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>.
195. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama.* 2012;307(23):2526-33.
196. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [cited 2022 22 december]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
197. Verma H, Mishra VN, Mathur P. Effectiveness of lock down to curtail the spread of corona virus: A mathematical model. *ISA Trans.* 2022;124:124-34.
198. Bharti N, Exten C, Fulton V, Oliver-Veronesi R. Lessons from managing a campus mumps outbreak using test, trace, and isolate efforts. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):849-51.
199. Liu Y, Sandmann FG, Barnard RC, Pearson CAB, Pastore R, Pebody R, et al. Optimising health and economic impacts of COVID-19 vaccine prioritisation strategies in the WHO European Region: a mathematical modelling study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;12:100267.
200. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63.
201. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517-28.
202. Melo AKG, Milby KM, Caparroz A, Pinto A, Santos RRP, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253894.
203. Lynch SM, Guo G, Gibson DS, Bjourson AJ, Rai TS. Role of Senescence and Aging in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease. *Cells.* 2021;10(12).
204. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama.* 2020;323(20):2052-9.

205. Alamri F, Alsofayan Y, AlRuthia Y, Alahmari A, Almuzaini Y, Abo Gazalah F, et al. Predictors of Hospitalization Among Older Adults with COVID-19 in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study of a Nationally Representative Sample. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:875-86.
206. Leng J, Goldstein DR. Impact of aging on viral infections. *Microbes Infect*. 2010;12(14-15):1120-4.
207. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640.
208. Global Health 50/50, APHRC aI. THE SEX, GENDER AND COVID-19 PROJECT 2022 [updated 15 September 2022; cited 2022 22 DECEMBER]. Available from: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/the-data-tracker/>.
209. Fidecicchi T, Fruzzetti F, Lete Lasa LI, Calaf J. COVID-19, gender and estroprogestins, what do we know? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(1):67-74.
210. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
211. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9).
212. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
213. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020;132(8):749-55.
214. Justino DCP, Silva DFO, Costa K, de Morais TNB, de Andrade FB. Prevalence of comorbidities in deceased patients with COVID-19: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30246.
215. Šarčević Z, Tepavčević A. Body mass index and comorbidities are associated with the duration of COVID-19 symptoms in non-hospitalized patients. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605221127520.
216. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, Gowda AM, Singh B, Mehta D, et al. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;46:100743.
217. Kreutmair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Núñez NG, Alberti C, et al. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(2):312-24.
218. Blomme S, Smets L, Van Ranst M, Boeckx N, Van Laer C. The influence of COVID-19 on routine hematological parameters of hospitalized patients. *Acta Clin Belg*. 2022;77(2):241-6.
219. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19. *Am J Blood Res*. 2022;12(1):43-53.
220. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.

221. Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3).
222. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33.
223. Ghayda RA, Lee J, Lee JY, Kim DK, Lee KH, Hong SH, et al. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14).
224. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
225. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021;11(1):464.
226. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):647.
227. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:60-9.
228. Li P, Liu Y, Cheng Z, Yu X, Li Y. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomed Pharmacother*. 2022;154:113568.
229. Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, Baumert TF. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology*. 2021;74(2):1088-100.
230. Kayaaslan B, Guner R. COVID-19 and the liver: A brief and core review. *World J Hepatol*. 2021;13(12):2013-23.
231. Zahedi M, Yousefi M, Abounoori M, Malekan M, Tajik F, Heydari K, et al. The Interrelationship between Liver Function Test and the Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2021;46(4):237-55.
232. Canovi S, Besutti G, Bonelli E, Iotti V, Ottone M, Albertazzi L, et al. The association between clinical laboratory data and chest CT findings explains disease severity in a large Italian cohort of COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):157.
233. Bzeizi K, Abdulla M, Mohammed N, Alqamish J, Jamshidi N, Broering D. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):10599.
234. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11245-58.
235. Akdogan D, Guzel M, Tosun D, Akpinar O. Diagnostic and early prognostic value of serum CRP and LDH levels in patients with possible COVID-19 at the first admission. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(6):766-72.
236. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus

- Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
237. Ibrahim N, Hosri J, Bteich Y, Dib A, Abou Rached A. COVID-19 and Liver Dysfunction. *Cureus.* 2022;14(1):e21302.
 238. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* 2020:2020.02.03.931766.
 239. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(4):584-99.
 240. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011335.
 241. Zhang X, Yu Y, Zhang C, Wang H, Zhao L, Wang H, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022003.
 242. Badr HS, Du H, Marshall M, Dong E, Squire MM, Gardner LM. Association between mobility patterns and COVID-19 transmission in the USA: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):1247-54.
 243. Asghar MS, Akram M, Rasheed U, Hassan M, Iqbal Z, Fayaz B, et al. Derangements of Liver Enzymes in Covid-19 Positive Patients of Pakistan: A Retrospective Comparative Analysis with other Populations. 2020;4:110-20.
 244. Moll-Bernardes R, Mattos JD, Schaustz EB, Sousa AS, Ferreira JR, Tortelly MB, et al. Troponin in COVID-19: To Measure or Not to Measure? Insights from a Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11(19).
 245. Muthyala A, Sasidharan S, John KJ, Lal A, Mishra AK. Utility of cardiac bioenzymes in predicting cardiovascular outcomes in SARS-CoV-2. *World J Virol.* 2022;11(5):375-90.
 246. Du WN, Zhang Y, Yu Y, Zhang RM. D-dimer levels is associated with severe COVID-19 infections: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(8):e14031.
 247. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
 248. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, Fitzpatrick TM, Ling GS. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest.* 2002;121(4):1262-8.
 249. Guo H, Sheng Y, Li W, Li F, Xie Z, Li J, et al. Coagulopathy as a Prodrome of Cytokine Storm in COVID-19-Infected Patients. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:572989.
 250. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81(4):647-79.
 251. Shekhawat J, Gauba K, Gupta S, Purohit P, Mitra P, Garg M, et al. Interleukin-6 Perpetrator of the COVID-19 Cytokine Storm. *Indian J Clin Biochem.* 2021;36(4):440-50.
 252. Esmaeel HM, Ahmed HA, Elbadry MI, Khalaf AR, Mohammed NA, Mahmoud HA, et al. Coagulation parameters abnormalities and their relation to clinical

- outcomes in hospitalized and severe COVID-19 patients: prospective study. *Sci Rep*. 2022;12(1):13155.
253. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
 254. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6.
 255. Short SAP, Gupta S, Brenner SK, Hayek SS, Srivastava A, Shaefi S, et al. d-dimer and Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2021;49(5):e500-e11.
 256. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, Ebrahimpour S, Babazadeh A, Mehraeen R, et al. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2021;2021:5557582.
 257. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhal FZ, Yasmine Rahali S, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*. 2021;141:155428.
 258. Bommenahalli Gowda S, Gosavi S, Ananda Rao A, Shastry S, Raj SC, Menon S, et al. Prognosis of COVID-19: Red Cell Distribution Width, Platelet Distribution Width, and C-Reactive Protein. *Cureus*. 2021;13(2):e13078.
 259. Hermawan N, Ahmad Z, Andayani YD, Bahar E. Correlation of Quantitative CRP Values with Fibrinogen Levels in Covid-19 Patients at Dr. Hospital. Mohammad Hoesin Palembang. *Journal of Medical and Health Studies*. 2022;3(4):98-103.
 260. Wang RR, He M, Kang Y. A risk score based on procalcitonin for predicting acute kidney injury in COVID-19 patients. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(6):e23805.
 261. Gautam S, Cohen AJ, Stahl Y, Valda Toro P, Young GM, Datta R, et al. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):974-81.
 262. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051.
 263. Shen Y, Cheng C, Zheng X, Jin Y, Duan G, Chen M, et al. Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6).
 264. Fabre V, Karaba S, Amoah J, Robinson M, Jones G, Dzintars K, et al. The role of procalcitonin results in antibiotic decision-making in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(5):570-5.
 265. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, CA BP, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med*. 2020;18(1):270.
 266. Di Fusco M, Shea KM, Lin J, Nguyen JL, Angulo FJ, Benigno M, et al. Health outcomes and economic burden of hospitalized COVID-19 patients in the United States. *J Med Econ*. 2021;24(1):308-17.
 267. Agarwal N, Biswas B, Singh C, Nair R, Mounica G, H H, et al. Early Determinants of Length of Hospital Stay: A Case Control Survival Analysis among COVID-19 Patients admitted in a Tertiary Healthcare Facility of East India. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211054281.

268. Cabalak M, Doğan S, Bal T, Dikmen N. Serum periostin levels in COVID-19: Is it useful as a new biomarker? *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14728.
269. Caswell-Smith R, Hosking A, Cripps T, Holweg C, Matthews J, Holliday M, et al. Reference ranges for serum periostin in a population without asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(10):1303-14.
270. Walsh JS, Gossiel F, Scott JR, Paggiosi MA, Eastell R. Effect of age and gender on serum periostin: Relationship to cortical measures, bone turnover and hormones. *Bone*. 2017;99:8-13.
271. Huang WJ, Tang XX. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J Transl Med*. 2021;19(1):496.
272. Letizia A, Eller MA, Polyak C, Eller LA, Creegan M, Dawson P, et al. Biomarkers of Inflammation Correlate With Clinical Scoring Indices in Human Immunodeficiency Virus-Infected Kenyans. *J Infect Dis*. 2019;219(2):284-94.
273. Chun HJ, Coutavas E, Pine AB, Lee AI, Yu VL, Shallow MK, et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight*. 2021;6(14).
274. Davey A, McAuley DF, O'Kane CM. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. *Eur Respir J*. 2011;38(4):959-70.
275. Basheer M, Saad E, Kananeh M, Asad L, Khayat O, Badarne A, et al. Cytokine Patterns in COVID-19 Patients: Which Cytokines Predict Mortality and Which Protect Against? *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(10):4735-47.
276. Nasr El-Din A, Ata KAE, Abdel-Gawad AR, Fahmy NF. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. *Infect Drug Resist*. 2021;14:4015-25.
277. Townsend MJ, Kyle TK, Stanford FC. commentary: COVID-19 and Obesity: Exploring Biologic Vulnerabilities, Structural Disparities, and Weight Stigma. *Metabolism*. 2020;110:154316.
278. Moin ASM, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. Pro-fibrotic M2 macrophage markers may increase the risk for COVID19 in type 2 diabetes with obesity. *Metabolism*. 2020;112:154374.
279. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62-75.
280. Travis MA, Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:51-82.
281. Laloglu E, Alay H. Role of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor levels in coronavirus disease-2019-related lung Injury: a prospective, observational, cohort study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e06152021.
282. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. 2021;137:155323.
283. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, Yıldız PA, Erbaş G, Bozdayı G, et al. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients. *Biomark Insights*. 2022;17:11772719221135443.

284. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- β blockade. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1954-5.
285. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med.* 2021;218(3).
286. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias S, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. Correction: SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):116.
287. Marino L, Criniti A, Guida S, Bucci T, Ballesio L, Suppa M, et al. Interleukin 18 and IL-18 BP response to Sars-CoV-2 virus infection. *Clin Exp Med.* 2022;1-8.
288. Korobova ZR, Arsentieva NA, Liubimova NE, Batsunov OK, Dedkov VG, Gladkikh AS, et al. Cytokine Profiling in Different SARS-CoV-2 Genetic Variants. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22).
289. Vecchié A, Bonaventura A, Toldo S, Dagna L, Dinarello CA, Abbate A. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies? *J Cell Physiol.* 2021;236(3):1638-57.
290. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res.* 2020;68(4):213-24.
291. Kerget B, Kerget F, Aksakal A, Aşkın S, Sağlam L, Akgün M. Evaluation of alpha defensin, IL-1 receptor antagonist, and IL-18 levels in COVID-19 patients with macrophage activation syndrome and acute respiratory distress syndrome. *J Med Virol.* 2021;93(4):2090-8.
292. Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, Cipriani P, Iagnocco A, Shoenfeld Y, et al. Severe COVID-19, Another Piece in the Puzzle of the Hyperferritinemic Syndrome. An Immunomodulatory Perspective to Alleviate the Storm. *Front Immunol.* 2020;11:1130.
293. Paschou SA, Psaltopoulou T, Halvatsiotis P, Raptis A, Vlachopoulos CV, Dimopoulos MA. Gender differences in COVID-19. *Maturitas.* 2022;161:72-3.