

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Covid-19 Hastalarının Başvuru Anında Serum Sitokin ve
Kemokin Düzeylerinin İncelenmesi**

Dr. Onur ALKAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Murat KÖSE

İSTANBUL

2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Covid-19 Hastalarının Başvuru Anında Serum Sitokin ve
Kemokin Düzeylerinin İncelenmesi**

Dr. Onur ALKAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Murat KÖSE

İSTANBUL

2022

ÖNSÖZ

4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca içinde bulunmaktan, bir üyesi olmaktan gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi bana hekimlik bilgi ve becerisini üst düzeyde kazandırdı. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocasıyla, uzmanıyla, asistanıyla, hemşiresiyle, personeliyle ve sekreteriyle adeta ikinci ailem oldu.

Pandemi nedeniyle yitirdiğimiz, asistanı olma şerefine nail olduğum Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU hocamızı saygıyla anarak,

Bizleri çocuğu gibi gören, hoşgörüsüyle her an yanımızda olan değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meliha NALÇACI'ya,

Tez sürecimde her an yanımda olan, pratik ve bilimsel çözümleriyle yolumu açan, yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Murat KÖSE'ye,

Tez sürecimde her an kapılarının açık olduğu ve tezimin çalışma haline dönüşmesinde yoğun katkıları olan Doç. Dr. Alpay MEDETALİBEYOĞLU ve Dr. Öğretim Üyesi Naci ŞENKAL'a,

Çalışmada yardımcı olan sevgili meslektaşlarım Dr. Burak GÜLTEKİN ve Dr. Hilal KONYAOĞLU'na teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını biricik hayat arkadaşım Selin ŞİMŞEK ALKAN'a ve değerli aileme ithaf ediyorum.

Dr. Onur ALKAN

2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
BÖLÜM I.....	1
I. ÖZET	1
II. ABSTRACT.....	2
BÖLÜM II.....	3
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER.....	4
A. Tanım.....	4
B. Epidemiyoloji.....	4
C. Etyoloji ve Patogenez.....	5
D. Tanı ve Sınıflandırma	6
E. Tedavi.....	13
F. Post-akut COVID Sendromu.....	16
G. COVID-19 ve İnflamasyon.....	17
BÖLÜM III.....	21
AMAÇLAR	21
BÖLÜM IV.....	22
HASTALAR VE YÖNTEMLER	22
I. Hastalar.....	22
II. İnflamatuvar Belirteçlerin Ölçümü	22
III. İstatistiksel Analiz.....	23
BÖLÜM V	24

BULGULAR.....	24
I. Demografik ve Klinik Özellikler.....	24
II. Laboratuvar Özellikleri.....	26
III. İnflamatuvar Sitokin ve Kemokin Düzeyleri.....	28
BÖLÜM VI	29
TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	29
BÖLÜM VII	29
KAYNAKLAR.....	37
EKLER	49
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	49
ÖZGEÇMİŞ	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 İlişkili Semptomlar.....	8
Tablo 2. COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflandırması (WHO).....	9
Tablo 3. COVID-19 Endişe Verici Varyantlar.....	12
Tablo 4. Post-akut COVID-19 Sendromu.....	17
Tablo 5. Hiperinflamatuvar Sendromlar ve COVID-19.....	18
Tablo 6. COVID-19 İlişkili Hiperinflamatuvar Sendrom Kriterleri.....	20
Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri.....	24
Tablo 8. Hastaların Klinik Özellikleri.....	25
Tablo 9. Hastaların Laboratuvar Bulguları	26
Tablo10. Ölçülen İnflamatuvar Serum Sitokin ve Kemokin Düzeyleri.....	28
Tablo 11. Literatürde yer alan COVID-19 ile Sitokin Düzeylerini İnceleyen Çalışmalar.....	29

KISALTMALAR

ACE-2	: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CK	: Kreatin kinaz
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
CPAP	: Sürekli pozitif havayolu basıncı
CRP	: C-reaktif protein
DAMP	: Hasar ilişkili moleküler patern
DM	: Diyabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
FİO ₂	: İnspire edilen oksijenin fraksiyonu
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi
HT	: Hipertansiyon
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
INR	: Uluslararası normleştirilmiş oran
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği

KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MAP	: Ortalama arter basıncı
MCP-1	: Monosit kemotaktik proteini-1
MERS - CoV	: Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MIP-1beta	: Makrofaj inflamatuvar proteini 1-beta
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NET	: Nötrofil ekstraselüler tuzaklar
NSP	: Yapısal olmayan protein
ORF	: Açık okuma çerçevesi
PAO2	: Kısmi arter oksijen basıncı
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler patern
PEEP	: Pozitif ekspiratuvar sonu basıncı
PRR	: Patern tanıma reseptörü
PT	: Protrombin zamanı
RNP	: Ribonükleoprotein
ROS:	: Reaktif oksijen ürünleri
SARS – CoV	: Ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü
SARS – CoV-2	: Ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü 2
TGF	: Transforming growth faktör
TLR	: Toll benzeri reseptör
TMPRSS2	: Transmembran serin proteaz 2
VTE	: Venöz tromboemboli

BÖLÜM I

I. ÖZET

COVID-19 Hastalarının Başvuru Anında Serum Sitokin ve Kemokin Düzeylerinin İncelenmesi

Amaçlar: COVID-19 hastalığının inflamatuvar bir süreç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Hastalarda meydana gelen sitokin fırtınası fizyopatolojide etkin mortaliteyi belirleyen en önemli antitelerdendir. Amacımız hastalığın şiddeti ile serum sitokin ve kemokin düzeylerinin korelasyonunu incelemektir.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya 78 COVID-19 hastası dahil edildi. Hastalar, acil servise başvuru sırasındaki klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflamasına göre 46 ağır, 32 hafif şiddetli hasta olmak üzere sınıflandırıldı. Serum sitokin ve kemokin düzeyleri Bio-Plex Pro İnsan Sitokin Tarama Paneli (Bio-rad, Hercules, CA, ABD) kullanılarak tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya 54 erkek, 24 kadın olmak üzere 78 COVID-19 hastası dahil edildi. Yaş ortalaması hafif şiddetli hastalıkta 43.1 ± 13.3 ve ağır şiddetli hastalıkta 58.2 ± 15 bulundu. Lökosit sayısı ($p=0.002$), nötrofil sayısı ($p=0.001$), artmış ALT ($p=0.030$), AST ($p=0.002$), LDH ($p<0.001$), üre ($p<0.013$), ferritin ($p<0.001$), D-dimer ($p=0.042$), CRP ($p<0.001$) düzeyleri şiddetli hastalıkta bulundu. Bununla birlikte lenfopeni ($p<0.001$) ve trombositopeni ($p=0.042$) hastalık şiddetiyle ilişkili saptandı. Serum IL-13, TNF- α , IFN- γ , MIP-1 β ve MCP-1 düzeyleri şiddetli hastalıkta hafif hastalığa göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık gösterilememiştir.

Sonuçlar: COVID-19 hastalığı enfeksiyonla ilişkili hiperinflamasyonla tetiklenen morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışmaya dahil edilen sitokin ve kemokin düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte literatürde özellikle IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile hastalık şiddeti ilişkili bulunmuştur. Serum sitokin ve kemokin düzeylerinin saptanması şiddetli COVID-19 vakalarının immünmodülasyonu için alternatif yaklaşımlar sağlayabilir.

II. ABSTRACT

Objective: It has been shown in many studies that COVID-19 disease is an inflammatory process. Cytokine storm that occurs in patients is one of the most important antites that determine the effective mortality in physiopathology. Our aim is to investigate the correlation of serum cytokine and chemokine levels with the severity of the disease..

Patients and methods: 78 COVID-19 patients were included in the study. The patients were classified as 46 severe and 32 mild according to clinical, laboratory and radiological findings at the time of admission to the emergency department. Serum cytokine and chemokine levels were determined using the Bio-Plex Pro Human Cytokine Screening Panel (Bio-rad, Hercules, CA, USA).

Results: 78 COVID-19 patients, including 54 men and 24 women, were included in the study. The mean age was 43.1 ± 13.3 years for mild disease and 58.2 ± 15 years for severe disease. Leukocyte count ($P=0.002$), neutrophil count ($p=0.001$), increased ALT ($p=0.030$), AST ($P=0.002$), LDH ($p<0.001$), urea ($p<0.013$), ferritin ($p<0.001$), D-dimer ($p=0.042$), CRP ($p<0.001$) levels increased in severe disease. However, lymphopenia ($p<0.001$) and thrombocytopenia ($p=0.042$) were associated with disease severity. Although serum IL-13, TNF- α , IFN- γ , MIP-1 β , and MCP-1 levels were found to be higher in severe disease than in mild disease, they were not statistically significant.

Conclusion: COVID-19 disease causes morbidity and mortality triggered by infection-related hyperinflammation. There was no correlation between the cytokine and Dectokine levels included in this study and the severity of the disease. However, in the literature, especially IL-6 and IL-8 levels and disease severity have been associated. Detection of serume cytokine and chemokine levels may provide alternative approaches for immunomodulation of severe cases of COVID-19.

BÖLÜM II

I. GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde ortaya çıkan Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) kısa zamanda pandemi seviyesinde salgına yol açtı. [1] Virus hücreye ACE-2 reseptörü aracılığıyla girer. ACE-2 reseptörleri ağırlıklı olarak solunum sisteminde bulunmak üzere pek çok hücrede bulunmaktadır. Virus ile enfekte olanların önemli bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte semptomatik hastalıkta klinikte ateş, boğaz ağrısı, öksürük, nefes darlığı, miyalji, anosmi, baş ağrısı, ishal semptomları görülmektedir. Hastaların bir kısmı ARDS'ye varan ağır tablolarla karşı karşıya kalmaktadır. Özellikle yeni ortaya çıkan varyantlarla birlikte bulaşıcılığın arttığı, hastalığın şiddetinin azaldığı görülmektedir. Günümüzde enfeksiyonun profilaksisi ve tedavisi için aşı çalışmalarıyla birlikte etkin antiviral tedaviler geliştirilmektedir. Hastalığın mortalitesini belirleyen hiperinflamasyon ve hiperkoagülabilité ilişkili klinik durumlardır. Bir yandan hastalık ilişkili ölüm sayıları artarken bir yandan da küresel ölçekte milyarlarca dolar harcanmıştır ve daha fazla harcanacağı tahmin edilmektedir.

Bu çalışma, COVID-19 tanımlı hastalarda dolaşımdaki inflamatuvar sitokin/kemokin düzeylerini inceleyerek şiddetli hastalık risk faktörlerini ve belirteçlerini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Tanım

Coronaviridae ailesinde, insanlarda patojen olanlar Alphacoronavirus ve Betacoronavirus türleridir. İnsanlarda patojen olanlar genelde soğuk algınlığı benzeri tablo oluştururlar. Buna karşın ağır klinik oluşturan, salgınla seyreden türleri görülmüştür. 2002 yılında Çin’de SARS-CoV, 2012 yılında Suudi Arabistan’da MERS-CoV salgınlarından sonra Aralık 2019’da SARS-CoV-2 Çin’in Hubei eyaletinde ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2’nin neden olduğu klinik tabloya COVID-19 hastalığı denilmiştir. COVID-19 salgını Mart 2020’de WHO tarafından pandemi olarak tanımlanmıştır.

B. Epidemiyoloji

Wuhan’dan bildirilen ilk COVID-19 vakasından bu yana 20 Mart 2022 itibariyle dünya geneli 470 milyonun üzerinde vaka ve 6 milyon ölüm bildirimi mevcuttur. [2] Akut enfeksiyonda asemptomatik geçirme ya da hafif semptomlarda hastaneye başvuru azaldığından seroprevalans çalışmalarında SARS-CoV-2’ye önceden maruz kalanların bildirilen vaka sayılarına oranla 10 katından fazla olduğu öne sürülmüştür. [3]

SARS-CoV-2, insandan insana doğrudan hava yolu ile bulaşır. Yetersiz havalandırılmış, kapalı, kalabalık ortamlarda bulaş sıklığı artar. Viral bulaş henüz semptomlar başlamadan ve hastalığın ilk evresinde yüksektir. İmmünitesi baskılanmış hastalar dışında 7-10 günlük hastalık periyodundan sonra bulaş beklenmez. Bununla birlikte uzun süreli viral RNA pozitiflikleri görülebilir, bu durum bulaş riskinin olduğunu göstermez. Klinik iyileşme ve ilk viral RNA klirensinden hemen sonra tekrar pozitif RNA testi olan immün sistemi yeterli hastaların solunum örneklerinden bulaşıcı virüs izole edilmemiştir ve bu tür hastaları değerlendiren çalışmalarda, bulaşma fırsatlarına rağmen yakın temaslarında ikincil enfeksiyonlar belgelenmemiştir.[4]Vertikal bulaş durumu belirsizliğini korumaktadır. Bildirilen az sayıda vakanın nedeni virüsün hücreye giriş için kullandığı ACE-2 reseptörü ve serin proteaz TMPRSS2’nin plasentada az miktarda eksprese edilmesine bağlı olabilir. [5]

COVID-19 pandemisinin neden olduğu morbidite ve mortalite problemleri 1 yıldan kısa süre içinde geliştirilen birkaç aşının acil kullanım onayı almasını sağlamıştır. Aşıların yeni varyantların ortaya çıkmasına karşın vaka sayısı, hastaneye yatış, ölüm oranlarını azalttığı görülmüştür. [6]

C. Etyoloji ve Patogenez

SARS-CoV-2 virüsü Betacoronavirusun Sarbecovirus altcinsinde yer alır. Tek iplikli, pozitif polariteli, sitopatik bir virüstür.

SARS-CoV-2, önceki türlerde mutasyonlara bağlı olarak konak hücre reseptörlerine yüksek afiniteye sahip RBD proteini, bağışıklıktan kaçışa neden olabilecek polibazik furin bölünmesi ve O-bağlantılı glikan gibi bazı farklı özelliklere sahiptir.

SARS-CoV-2 genomu yaklaşık 14 ORF (açık okuma çerçevesi) içerir. ORF'ler tarafından ise 16 adet yapısal olmayan protein (nsp), 9 adet aksesuar protein ve 4 adet yapısal protein kodlanır. [7] Özellikle ORF1a ve ORF1b viral genomunun yaklaşık %70'ini ifade eder. S proteini konak hücre membranına bağlanır. M proteini virüse şekli verir, nükleokapside bağlanır. E proteini, en küçük yapısal proteindir, virüsün toparlanmasında, salınmasında ve viral patogeneze rol oynar. N proteini virion paketlenmesinde ve hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü devam ettirilmesinde rol oynar. Yapısal olmayan proteinler viral replikasyondan ve viral transkripsiyondan sorumludur. Aksesuar proteinlerin enfeksiyona karşı konakçı tepkilerinin modüle edilmesine katkıda bulundukları ve viral patojenitenin belirleyicileri oldukları düşünülmektedir. [8, 9]

Virüs Spike proteini S1 alt biriminin RBD'si ACE-2 reseptörünün peptid alanına bağlanır. Bu etkileşimle, furin veya endozomal proteazlar gibi hücre proteazlar S1/S2 birleşiminde S1'in hazırlanmasını tetikler. Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından bölünerek S2 alt birimi ortaya çıkar. Bölünme, S proteininin yapısını geri dönüşümsüz şekilde değiştirir ve S2 alt biriminin konakçı hücre membranına girmesine, viral ve hücre membranların füzyonuna neden olur. [7, 10]

SARS-CoV-2 TMPRSS2 ko-faktörüne SARS-CoV'a göre yaklaşık 10-20 kat daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Viral giriş büyük ölçüde TMPRSS2 ifadesine bağlı olabilir, çünkü neredeyse saptanamayan miktarlarda ACE-2 reseptörü TMPRSS2 mevcut olduğu sürece hala SARS-CoV-2 girişini sağlamaktadır.[11] TMPRSS2 geninin transkripsiyonu için androjen reseptör aktivitesi gereklidir. Hem androjen reseptör hem ACE-2 gen lokusları X kromozomu üzerindedir. Bu durum erkeklerde hastalığın daha ağır seyretmesinde etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

COVID-19 hastalarının akciğerlerinden elde edilen lenfositlerin ACE-2 reseptörü bulundurmamaları halde enfekte oldukları saptanmıştır. Meplazumab ile CD147 bloke

edilerek virüsün çoğalması engellenebilmektedir. [12]Nöropilin-1 de ACE-2 aracılı SARS-CoV-2 enfeksiyonunda rol oynayan ko-faktör olarak tanımlanmıştır. [13]

Akut immün cevapta glikozile edilmiş spike proteini ACE-2 reseptörü yoluyla konak immün cevabın esas indükleyicisidir. Endositozdan sonra, viral RNA sırasıyla endozomal ve sitoplazmik sensörleri, TLR2/4 ve mitokondriyal antiviral sinyal proteini (MAVS)'yi aktive eder. Bu reseptörler, interferon düzenleyici faktörleri ve nükleer faktör kapp B'yi aktive ederek interferonları dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinleri indükler. Dentritik hücreler antijeni alır ve adaptif bağışıklığı en üst düzeye çıkarmak için lenfoid organlara göç eder. CD8 T hücreleri, dentritik hücrelerdeki veya enfekte hücrelerdeki antijeni tanır ve etkilenen akciğer epitel hücrelerinde apoptozu indükler. [14]

Doğal immunité, enfeksiyona karşı birincil önlemdir ve hava yolu epitelinde bulunan dentritik hücreler, doğal lenfoid hücreler ve alveolar makrofajlar gibi çeşitli hücre tipleri tarafından sağlanır. Bu hücrelerin patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) virüslerin patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP'ler) tanınmasıyla çeşitli hücre sinyal yolları uyarılır. Dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından antijen sunumu, T hücre yanıtını başlatır. Tip 1 ve 3 interferon (IFN) ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu gerçekleşir. [15]

IFN-a özellikle plazmasitoid adının verilen dentritik hücre alt grubundan diğer hücrelere göre yaklaşık 1000 kat daha fazla sekrete edilebilir. IFN-b fibroblastlar dahil birçok virüs enfekte hücreden indüklenebilir. Bunlar dentritik hücre stimülasyonu, naive T hücre aktivasyonu, B hücre gelişimi ve antikör sentezi için kritiktir. [16] Tip 1 IFN'lar çok yaygın eksprese olan IFNa reseptörüne bağlanır, otokrin/parakrin etki ile yüzlerce ISG (interferonla uyarılmış genler) aktive olur. Tip 3 IFN'lar özellikle mukozal epitelde bulunur ve özellikle bazı myeloid hücrelerde eksprese olan IFN L reseptörüne bağlanır. Tip 1 IFN Tip 3'e kıyasla ISG ekspresyonunu hem daha hızlı ve büyük çapta tetikler. Bu ISG'ler genel olarak güçlü anti-viral durumu tetikler, viral replikasyonun neredeyse her basamağı ile interferans oluşturur. [17] IFN sinyalizasyonunun sonucunu hem viral, hem konak faktörleri belirler. Özellikle Tip 1 IFN sistemik, proinflamatuvar etkileri ile zarar verici nitelik gösterebilir.

Başlangıç inflamasyonu ile PNL, makrofaj, monosit, NK gibi hücreler alana çekilir. Dentritik hücreler apoptotik hücre artıklarını fagosit ederek spesifik T-hücre aktivasyonu ile adaptif immüniteyi başlatır. Bu kısım genellikle ciddi bir hastalık tablosu oluşturmadan, enfeksiyonun giderilmesi, viral klirens için yeterlidir. [18]

Özellikle ve yoğun olarak ilk fazlarda olmak üzere, inflamatuvar hücre ölümü hastalık tablosunun tüm süreçlerinde gözlenir. SARS-CoV-2'nin yoğun replikasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. [19]

Adaptif İmmünite: SARS-CoV-2'nin immün klirensi, çoğunlukla IL-2, IL-10, IFN-gama, TNF-alfa/beta'nın kapsamlı salgılanması yoluyla Th1 hücrelerinin aktivitesine dayanır. Bu sitokinler, makrofajları aktive eder ve sitotoksik T hücre proliferasyonuna neden olarak patojen temizlenmesini başlatır. Viral antijenlerin antijen sunan hücreler üzerinden sunulmasının ardından, humoral yanıt, antikor nötralizasyonu yoluyla gelecekteki enfeksiyonları sınırlama görevi görür. Uygun adaptif bağışıklık, erken CD8+ ve CD4+ yanıtlarını gerektirir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, doğal immün cevaptan virüsün kaçması, sitokin üretiminde artışa ve geç CD4+/CD8+ yanıtına yol açar, bu da yüksek viral yükü olan hastalarda patojenik inflamasyona yol açar. [15]

IFN'lerin indüksiyonunu inhibe eden birçok yapısal olmayan protein (örn nsp1, nsp3) üretir. Nsp1 tip 1 interferon yanıtını engelleyebilir. Endoplazmik retikulumdan türetilen çift membran vezikülleri (DMV)'lerinde dsRNA'nın endozomal yapıların içine saklanması, enfeksiyona karşı IFN yanıtının düzeyini ve zamanlamasını bozabilir. Koronavirüs S proteinleri, epitoplari nötralize edici antikorlardan korumak için yoğun şekilde glikozile edilir. Koronavirüs replikasyonu sırasında virüs aksesuar proteinleri, TLR-3 aktivasyonunu engelleyerek immün yanıttan kaçabilir. Geç ve uygunsuz zamanlanmış IFN cevabı ise sitokin fırtınasının nedenlerinden biridir. [18]

ACE-2 reseptörleri Renin-Anjiotensin-Aldosteron-Sisteminin düzenlenmesinde önemlidir. ACE-2 reseptörlerinin virüs girişı sırasında hücre içine alınması ve parçalanması RAAS'i etkileyerek Anjiotensin-2 artışına sebep olmaktadır. Anjiotensin-2 artışı vazokonstrüksiyon, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, hiperinflamasyon ile ilişkilidir. ACE:ACE-2 dengesinin bozulması iskemi, ödem, hiperkoagülabilité ve diğér birçok organ bozukluğuna yol açar. Ayrıca ACE-2 reseptör kaybı vasküler geçirgenlik artışı ile akciğér ödemini artırarak ciddi akciğér hasarının patogeneziné katkıda bulunur. [19]

D. Tanı

Yeni başlayan ateş ve/veya solunum semptomları COVID-19 hastalığını düşündürmelidir. Hastalarda öksürük, dispne, boğaz ağrısı gibi solunum yolu semptomlarının yanı sıra miyalji, koku ve tat bozuklukları, ishal gibi semptomlar da bulunabilmektedir.

Tablo 1. COVID-19 İlişkili Semptomlar [20]

COVID-19 Hastalığında Görülen Semptomlar
Öksürük
Ateş
Miyalji
Baş ağrısı
Dispne
Boğaz ağrısı
İshal
Bulantı/kusma
Anosmi ve koku bozuklukları
Aguzi ve tat bozuklukları
Burun akıntısı /burun tıkanıklığı
Üşüme/titreme
İştahsızlık
Konfüzyon
Göğüs ağrısı

COVID-19 hastalığını diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayıran spesifik bir klinik bulgu bulunmamaktadır. [21] Bununla birlikte tat-koku kaybı semptomlarının ve başlangıcından birkaç gün içinde ilerleyen dispne pozitif SARS-CoV-2 testiyle ilişkili bulunmuştur. [22] Yeni başlayan pernio benzeri lezyonlar da COVID-19 hastalığı açısından dikkat çekicidir. [23] Hastalar beklenen solunum semptomları haricinde kardiyak yetersizlik, iskemik inme, tromboembolik hadiseler gibi ekstrapulmoner komplikasyonlarla başvurabilirler. Geniş bir yelpazeye sahip klinik tablolarla başvurabilen hastalarda COVID-19 enfeksiyonu tanısı için kesin tanıya yönelik mikrobiyolojik testler yapılmalıdır. Semptomatik tüm hastalarda mikrobiyolojik testlerin yapılması önerilmiştir. Test

kaynaklarının kısıtlı olmasından dolayı IDSA, ECDC, WHO gibi birçok kurum çeşitli test stratejileri geliştirmiştir. Asemptomatik bireylerin COVID-19 yakın temas hali, immunsupresif tedavi öncesi, cerrahi girişim öncesi, prevalansı yüksek yerlerde hastane yatışları, ciddi hastalık riski taşıyan bireylerin bulunduğu bakımevleri, hapishaneler gibi yerlerde bulunanlar enfeksiyonun erken tanısı, izolasyon ve hastalığın önlenmesi stratejileri gereği test edilmeleri uygundur. [24]

SARS-CoV-2 RNA dışkı, kan, oküler örneklerde de saptanmasına karşın COVID-19 tanısında kullanımı sınırlıdır. [25, 26]

COVID-19 hastalığında semptomlar patognomik değildir. Tanı algoritmasında anamnezle birlikte klinik semptom ve bulguların değerlendirilmesi, biyokimyasal testler, radyolojik inceleme, polimeraz zincir reaksiyonunu gösteren nükleik asit tabanlı testler veya serolojik testler bulunur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yaygın kullanılan tanı metodu transkripsiyon sonrası gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) teknolojisidir.

COVID-19 hastalığında semptomların başlamasından ortalama 5-8 gün sonra dispne başlayarak 10-12. günlerde kritik hastalığa dönüşebilir. Sıddıqi ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada akut COVID-19 spektrumunu evrelere ayırmıştır. Evre 1 erken fazda hafif konstitüsyonel semptomlar, ateş, kuru öksürük, lenfopeni görülür. Evre 2 pulmoner faz, evre 2A ve 2B olarak ayrışır; evre 2B hipoksi ile seyredir. Evre 3 hiperinflamasyon fazıdır, CRP, LDH, IL-6, D-Dimer, ferritin gibi inflamatuvar belirteçler yükselmiştir ve ARDS kliniği gelişebilir. [27]

Tablo 2. COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflandırması [28]

Hafif hastalık		Viral Pnömoni veya hipoksi kanıtı olmayan COVID-19 vaka tanımını karşılayan semptomatik hastalar (Tablo 1)
Orta düzey hastalık	Pnömoni	Pnömoninin klinik belirtileri (ateş, öksürük, dispne, hızlı soluma) mevcut fakat şiddetli pnömoni belirtileri yok, oda havasında $SpO_2 \geq 90\%$ Tanı klinik zeminde koyulabilirken radyolojik incelemeler tanıya yardımcıdır ve pulmoner komplikasyonları

		değerlendirme fırsatı verir.
Şiddetli hastalık	Şiddetli pnömoni	Pnömoni bulgularıyla birlikte en az biri: solunum sayısı $>30/\text{dk}$, ciddi solunum sıkıntısı, oda havasında $\text{SpO}_2 < 90\%$
Kritik hastalık	Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)	Bilinen klinik duruma 1 hafta içinde eklenen yeni veya kötüleşen solunum semptomlarıyla birlikte; Toraks görüntülemeye yüklenme, akciğer kollapsı veya nodüller ile açıklanamayan bilateral nodüler opasiteler; Pulmoner infiltratların kardiyak yetersizlik veya aşırı volüm yüklenmesi ile açıklanamaması (ödem hidrostatik nedenlerinin dışlanması için ekokardiyografi gibi objektif değerlendirme gerekir. Oksijenizasyon bozukluğu Hafif ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile) Orta ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile) Şiddetli ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile)

	Sepsis	Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit edici akut organ disfonksiyonu (delirium, zorlu veya hızlı solunum, düşük oksijen satürasyonu, taşikardi, zayıf nabız, idrar çıkışında azalma, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, ciltte beneklenme, laboratuvar kanıtlı koagülopati, yüksek laktat, hiperbilirubinemi, trombositopeni, asidoz)
	Septik şok	volüm resüstasyonuna rağmen dirençli hipotansiyon, MAP $\geq$ 65 mmHg devam ettirebilmek için vazopressör ihtiyacı serum laktat düzeyi > 2 mmol/L.
	Akut tromboz	Akut venöz tromboembolizm, akut koroner sendrom, akut inme
	MIS-C	0-19 yaş arası 3 günden uzun süren ateş Artmış inflamatuvar belirteçler (ESR, CRP, prokalsitonin) Diğer mikrobiyal sebeplerle açıklanamaması COVID-19 tanısı veya temas öyküsü En az ikisi: raş veya bilateral pürülan olmayan konjunktivit veya mukokütanöz inflamasyon bulguları (el, ayak veya ağızda);

		hipotansiyon veya şok; koagülopati kanıtı; akut gastrointestinal problemler;
--	--	--

Oda havasında %90'lık oksijen satürasyon eşiği dikkatle yorumlanmalıdır. Pulmoner fonksiyonları normal olan bir kişide spO₂:%90-94 olması anormaldir ve oda havası oksijen satürasyonu düşüş eğilimindeyse şiddetli hastalığın erken belirtisi olabilir. Klinik şüphe varlığında şiddetli hastalık lehine yorumlanarak tedavi verilmesi önerilir. [28]

Şiddetli COVID-19 hastalarında ana semptomlarının miyalji, halsizlik, öksürük, dispne ve ateş olduğunu bilinmektedir. Ayrıca hastalığı şiddetli geçirenlerde diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler daha sık görülmektedir. Şiddetli hastalıkta hemogram anormallikleri olarak artmış beyaz küre ve nötrofil hücre sayısı ile azalmış lenfosit ve trombosit sayılarının görülmesi belirgindir. Şiddetli hastalıkta ALT, AST, LDH, ferritin, üre, D-dimer ve CRP düzeyleri daha yüksek görülmektedir.

COVID-19 salgınının seyrini değiştiren gelişmelerden biri yeni varyantların ortaya çıkması olmuştur. İlk defa Eylül 2020'de İngiltere'de Alfa varyantı ortaya çıkmıştır. Sıkı kapanma önlemlerine rağmen hızla yayılarak baskın hale gelen bu varyant DSÖ tarafından 18 Aralık 2020'de endişe edici varyant (VOC) olarak sınıflanmıştır. [29] Beta varyantı 18 Aralık 2020'de Güney Afrika'da, Gamma varyantı 11 Ocak 2021'de Brezilya'da ortaya çıkmıştır. İlk olarak Hindistan'da görülen Delta varyantı diğer üç varyantın önüne geçerek Mayıs 2021'den sonra baskın varyant haline gelmiştir. [30] Aynı zamanda DSÖ tarafından dikkat çekici varyantlar (VOI) olarak sınıflandırılan pandemi seyrinde yaygınlığı ve etkisi daha az olan fakat klinik seyri, bulaşıcılığı, tedavi direncini etkileme olasılığına neden olan mutasyonları taşıyan varyantlar da bulunmaktadır.

Tablo 3: COVID-19 Endişe Verici Varyantlar (VOC) [31]

Varyant Adı	Beta	Gamma	Delta	Omicron
Mutasyon	B.1.351	P.1	B.1.617.2	B.1.1.529
İlk kez	Güney Afrika	Brezilya	Hindistan	Güney Afrika ve Bostwana

saptanan ülke				
Takip edilen spike mutasyonlar	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y	L452R, T478K, D614G, P681R	(x)
İlk saptanan tarih	Eylül 2020	Aralık 2020	Aralık 2020	Kasım 2021
Bulaş etkisi	Artmış	Artmış	Artmış	Artmış
İmmüniteye etkisi	Artmış	Artmış	Artmış	Artmış
Hastalık şiddeti	Artmış	Artmış	Artmış	Azalmış

(x: A67V, Δ69-70, T95I, G142D, Δ143-145, N211I, Δ212, ins215EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F)

Omicron varyantı delta varyantına kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek bulaşma hızına sahiptir ve ikiye katlanma süresi ortalama 2-4 gün (bir Fransız çalışmasında 1.6 gün). Kuluçka süresi daha kısadır (3-4 gün) Özellikle aşılarda indüklenen nötralizan antikorlara karşı bağışıklıktan kaçma yanıtı fazladır. mRNA aşılarının 3. dozları ile semptomatik enfeksiyona karşı koruyuculuk %80 e kadar çıkabilmektedir. Son çalışmalar inaktif aşılarda ve adenovirus vektör aşılarının Omicron varyantına karşı yeterli korumayı sağlamadığını göstermiştir. Hastalığın seyri karşılaştırıldığında Delta varyantına kıyasla Omicron varyantında asemptomatik/hafif semptomatik enfeksiyonların oranının %90 civarı olduğu düşünülmektedir. Hastaların hastaneye yatış ve oksijen gereksinim oranı düşüktür. Aşılanmamış ve COVID-19 hastalığı geçirmiş kişilerin Alfa, Beta, Delta varyant enfeksiyonundan korunma olasılığı %90'lar civarındayken, Omicron varyantında bu oran

%60'a inmektedir. [32]

E. Tedavi

Nirmatrelmir: Virusun ana proteazı olan NSP5 inhibitörüdür. Klinik çalışmalarda Paxlovid adı altında nirmatrelvir ve ritonavir kombinasyonu şeklinde kullanılmıştır. [33]Yüksek riskli, hastane yatışı olmayan yetişkinlerde tüm alt kollarda plasebo koluna göre etkili bulunmuştur; ayrıca disguzi ve ishal şikayetleri plasebo koluna göre daha fazladır. [34]

4'-florouridin: RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Hayvan bazlı çalışmalarda enfeksiyondan 12-24 saat sonra, günde bir kez oral 20 mg/kg uygulanan 4'-florouridin, farklı SARS-CoV-2 varyantlarıyla infekte edilmiş gelinciklerde oldukça yüksek etkinlik göstermiştir. Klinik çalışmaları devam etmektedir. [35]

Molnupiravir: RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. SARS-CoV-2 dahil RNA viruslarına geniş spektrumlu etkinlik göstermektedir. MOVE-Out çalışmasında ayaktan hastalarda klinik iyileşme ve viral klirens belirgin olarak daha hızlı bulunmuş, hastane başvurusunda %70 lik azalma saptanmıştır. Hastane yatışı ve ölüm birlikte değerlendirildiğinde %30 luk bir azalma saptanmıştır. [36] FDA, İngiltere, EMA, Japonya molnupiravir için kullanım onayı vermiştir. Türkiye'de Şubat 2022'de Sağlık Bakanlığı rehberlerine girmiştir. 800 mg/gün oral yol ile 5 günlük kullanımı mevcuttur. İn vitro çalışmalarda aktif metabolitinin memelilerde mutajenik etkiler göstermesi sebebiyle gebelerde, emzirenlerde ve çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Omicron varyantı da dahil olmak üzere SARS-CoV-2'nin tüm varyantlarında in vitro çalışmalarda etkinliği görülmüştür. [37]

Kortikosteroid tedavi: Yapılan bir metaanalizde şiddetli seyir gösteren COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu metaanalizde düşük doz steroid kullanımının SARS-CoV-2 viral yükünde artışa yol açtığına dair bir bulgu saptanmamıştır. WHO tarafından şiddetli ve kritik hastalıkta 6 mg oral veya intravenöz deksametazon kullanımı 7-10 gün süreyle önerilmektedir. [38]

Favipravir: Geniş spektrumlu viral RNA polimeraz inhibitörüdür. İlaç Türkiye'de de kullanılmıştır. Son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hastalığın ağırlaşması ve ölümü üzerine olumlu etkisi olmadığı görülmüştür.

Remdesivir: Yatan hastalarda çelişkili randomize kontrollü çalışma sonuçları mevcuttur ve metaanalizde etkisiz olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ayaktan

izlenen riskli hastalarda 3 gün iv remdesivir uygulanması hastane yatışı ve ölümü plaseboya göre %83 azaltmıştır. Bu çalışma sonrası EMA oksijen almayan ama ağır COVID-19 riski olan hastalarda da remdesiviri onaylamıştır. İlacın oral formu geliştirilmeye çalışılmaktadır. B hücre eksikliği olan bir hastada remdesivir tedavisi sonrası yineleyen enfeksiyondan izole edilen suşta invitro remdesivir direnci tanımlanmıştır. [39]

Ensovibep: SARS-CoV-2 yi büyük oranda nötralize eden üç ayrı DARPın (türetilmiş ankirin tekrar proteinleri) bölgesi içermektedir. Virusun reseptör bağlanma bölgesinin oldukça potent ve koopere bir bağlanmayla bloke edebilmektedir. [40]

Hidroksiklorokin: Klorokinle birlikte hidroksiklorokinin koronavirüs enfeksiyonlarında MERS-CoV ve SARS-CoV-1'e karşı etkinlikleri in vitro ortamda gösterilmiş olup hidroksiklorokin pandemi başlangıcında Türkiye dahil SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde kullanılmıştır. [41]Bu in vitro etkinlik yapılan büyük randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiş, mortalitede azalma ya da klinik bulgulara iyileşme saptanmamıştır. [42] FDA tarafından Haziran 2020, Türkiye'de ise Mayıs 2021'de kılavuz ve önerilerden çıkarılmıştır.

Azitromisin: Antiviral ve antiinflamatuvar etkileri de olan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Bir çalışmada tek doz oral kullanımın plasebo kıyasla 14. Günde semptomları baskılamada üstünlüğü gösterilmemiştir. [43] Hidroksiklorokinle kombine kullanımı gerek hastanede yatış süresi ve mortalite üzerinde etkisinin gösterilememesi gerek QT uzaması ve kardiyak yan etki profili nedeniyle günümüz tedavi kılavuzlarından çıkarılmıştır. [44]

Monoklonal antikorlar: Ayaktan, ağır hastalık riski olanlarda ilk 7-10 günde bamlavinimab/etesevimab, kasirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdenvimab ve B220-296/B220-198 ölüm ve hastane yatışını %70-85 azaltmaktadır. Temas sonrası profilakside kasirivimab-imdevimabın semptomatik hastalığı %92 azalttığı gösterilmiştir. Temas öncesi profilakside tixsagevimab-silgavimab (AZD7442) ilk 6 ayda SARS-Cov-2 RT-PCR pozitif semptomatik hastalık riskini %77 azalttığı gösterilmiştir. Tedavide ilk 5-7 günde verilen tixsagevimab-silgavimab ağır hastalık ve ölümü %67-50 azaltmaktadır. Omicron varyantıyla yapılan son çalışmalarda sotrovimab harici monoklonal antikorlarla yeterli yanıt alınamadığı görülmüştür. [45] Omicron BA.2 ile yapılan çalışmada sotrovimab dahil çalışmaya dahil edilen monoklonal antikorlar etkin bulunmamıştır. [46]

Yeni monoklonal ajan bebtelovimabın reseptör bağlayan domain'in oldukça korunmuş bir bölgesine bağlanarak mevcut endişe veren varyantların tümüne etkili olduğu

gösterilmiş ve 11 Şubat 2022’de FDA’dan acil kullanım onayı almıştır. [47]

Konvelesan plazma: 11 782 hasta içeren 10 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalizde mortalite, hastane yatış süresi ve mekanik ventilasyon oranı üzerine etkisiz bulunmuştur. Bir randomize kontrollü çalışma ve bir gözlemsel çalışmada yüksek S antikoru olan donörden ilk 3 günde etkili olduğu gösterilmesi üzerine erken dönemde (ilk 4 gün) ve yüksek Nab titreli (ort: 1/641) konvelesan plazma vs plasebo verilen 511 hastalık randomize kontrollü çalışmada hastalığın progresyonu ve mortaliteye etkisiz bulunmuştur.

Rivaroksaban: Bir açık etiketli, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmada (MICHELLE) hastanede yatarken VTE riski yüksek (IMPROVE VTE skoru büyük eşit 4 veya 2-3 ve D-Dimer 500 ng/ml üzerinde olan COVID-19 hastalarında taburculuktan sonra rivaroksaban verilen 10 mg/gün (35 gün) ve verilemeyen hastalar karşılaştırıldığında semptomatik veya fatal tromboembolizm, asemptomatik venöz tromboembolizm, semptomatik arteriyel tromboembolizm, kardiyovasküler ölüm birleşik sonlanımı karşılaştırıldığında rivaroksaban grubunda RR 0.33 (0.13-0.90; p=0.0293) saptanmıştır. Riskli hastalara taburculuk sonrası 35 gün rivaroksaban kullanımı önerilir. [48]

F. Post-akut COVID-19 Sendromu (PACS)

Long COVID veya Post-akut COVID-19 sendromu olarak isimlendirilen bu tablo uzamış COVID-19 semptomlarının başka bir nedene bağlanamayışı, dalgalı bir seyir göstermesi, sistemik etkilenme varlığı ve birden fazla semptom içermesi şeklindedir. DSÖ Delphi konsensusuna dayanan bir klinik vaka tanımı önermesine rağmen henüz kesin tanı kriterleri oluşturulmuş değildir. [49, 50] 50 yaş üzeri, akut hastalığın ağır seyretmesi, zeminde kronik hastalık varlığı, erkek cinsiyet ve obezite risk faktörleri olarak gösterilmiştir. PASC olan kişilerde immün yanıtların analizleri, PASC olmayan nekahet kontrollerine göre önemli ölçüde yükselen temel inflamatuvar sitokinleri ve hücresel aktivasyon fenotiplerini ortaya koymaktadır. [51, 52]

PACS’ın mekanizması araştırılmaktadır. Yaygın hipotezler persistan virüs veya viral antijenlerin dokuda kronik inflamasyonu sürdürmesi, akut viral enfeksiyon sonrası tetiklenen otoimmünite, organizmadaki mikrobiyotanın bozulması ve onarılamayan doku hasarını içermektedir. [53] Ayrıca aşılanmış bireylerde daha az sıklıkta PACS görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. [54, 55]

Tablo 4. Post-akut COVID-19 [53]

Organ sistemi	İlgili Klinik
Solunum	Dispne, öksürük, isterstisyel akciğer hastalığı
Sistemik	Ateş, yorgunluk, egzersiz sonrası halsizlik
Sinir sistemi	Hafıza problemleri, konsantrasyon kaybı, uyku güçlüğü, duygudurum bozuklukları, parestezi, myelopati, nöropati, anosmi, aguzi, bulanık görme, tinnitus, baş ağrısı
Kardiyovasküler sistem	Göğüs ağrısı, palpasyonlar, hipertansiyon, angina, myokardit, perikardit, kardiyak aritmiler, postural ortostatik sendrom
Gastrointestinal sistem	Diyare, kusma, bulantı, iştah kaybı, hepatit
Cilt	Saç kaybı
Kas ve iskelet	Miyalji, artralji, güçsüzlük
Endokrin	Sıcak/soğuk hassasiyeti, tiroit anormallikleri, diyabet, hormonal bozukluklar

G. COVID-19 ve İnflamasyon

Nötrofil, makrofaj, dentritik hücreler gibi boğal immüitenin elemanları hasar ilişkili moleküler paternler (DAMPs) ve patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMPs) tanıyan patern tanıma reseptörleri (PRR) içerirler. Bu tanıma, inflamatuvar sinyal yolağını ve immün yanıtı indükler. NLRP3 inflamazomu SARS CoV-2 enfeksiyonunda IL-1beta ve IL-18 salınımı yoluyla piroptosiste rol alır.

SARS-CoV-2'nin sahip olduğu ORF3a ve E proteinleri aynı zamanda porin özelliğine sahiptir. E proteini golgiden kalsiyumun sitozole çıkışını, ORF3a ise sitozolden hücre dışına potasyum kaçışı üzerine oluşan elektrolit imbalansı ve mitokondri hasarı ile oluşan ROS, NLRP3 inflamazomunu tetikler. ORF3a dışında ORF8b, E protein ve viral RNA'nın da patojen ilişkili moleküler patern (PAMPs) görevi görerek NLRP3 inflamazomunu tetiklediği gösterilmiştir. [56-59]

Bazı SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında bozulmuş immünite nedeniyle viral klirens bozulmakta ve bu sırada verilen immün yanıt nedeniyle organizmada doku-organ hasarı gelişmektedir. Makrofaj aktivasyon sendromu bazı enfeksiyonlar, maligniteler, bazı otoimmün hastalıklarda görülebilen sistemik hiperinflamasyonun hakim olduğu bir klinikidir. COVID-19'da görülen hiperinflamatuvar tablo, makrofaj aktivasyon sendromu gibi sitokin fırtınası sendromu, sekonder hemofagositik lenfositosis, sepsisin makrofaj aktivasyon benzeri sendromuna benzer.

PANoptozis, TNF ve IFN-gamanın sinerjistik etkisiyle kaspaz 8 in aktive olması ve hücre ölümüyle sonuçlanan doğal immünitenin programlanmış inflamatuvar hücre ölümüdür.

MIS-C COVID-19 enfeksiyonu sonrası çocuklarda bildirilen hiperinflamatuvar süreçlerin yer aldığı Kawasaki hastalığı benzeri bir tablodur. Mart 2020 de MIS-C (çocukta multisistemik inflamatuvar sendrom) bildirildikten sonra Haziran 2020'de benzer tablonun erişkinlerde de görülebildiği fark edilmiş ve MIS-A (erişkinde multisistemik inflamatuvar sendrom) olarak isimlendirilmiştir. Erişkinlerde COVID-19 hastalığı sırasında solunum bulguları kötüleşmeden MIS-A görülen hastalar mevcuttur. Bu durum bozulmuş renin anjiotensin aldosteron sistemi, bozulmuş immün yanıt, viral yapıların akciğer dışı organlarda da bulunabilmesi, endotel hasarı ve tromboinflamasyon ile açıklanabilir. [60, 61]

Tablo 5: Hiperinflamatuvar Sendromlar ve COVID-19 [62]

	Sekonder HLH	MAS	Sitokin Salınım Sendromu	COVID-19
Ateş (>38.0°C)	Orta-yüksek	Orta-yüksek	Orta-yüksek	Orta-yüksek
Hepatosplenomegali	Çok yüksek	Orta-yüksek	Orta-yüksek	Veri yok
Ensefalopati	Orta-yüksek	Orta-yüksek	Çok yüksek	Orta-yüksek
Hemoglobin, g/dL	Çok düşük	Orta-düşük	Çok düşük	Hafif düşük-normal

Trombosit, 10 ⁹ hücre/L	Çok düşük	Hafif düşük- normal	Çok düşük	Hafif düşük- normal
WBC, 10 ⁹ hücre/L	Çok düşük	Hafif düşük- normal	Çok düşük	Hafif düşük- normal
Lenfosit, 10 ⁹ hücre/L	Çok düşük	Hafif düşük- normal	Çok düşük	Çok düşük
Nötrofil/lenfosit	Hafif düşük- normal	Orta-yüksek	Veri yok	Orta-yüksek
Ferritin, ng/mL	Orta-yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek	Orta-yüksek
LDH, U/L	Orta-yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek	Orta-yüksek
D-dimer, µg/mL	Çok yüksek	Orta-yüksek	Orta- yüksek	Çok yüksek
Trigliserit, mg/dL	Çok yüksek	Çok yüksek	Hafif düşük- normal	Orta-yüksek
Fibrinojen, mg/dL	Çok düşük	Orta-düşük	Çok düşük	Çok yüksek
AST, U/L	Orta-yüksek	Orta-yüksek	Orta- yüksek	Orta-yüksek
İnterlökin-6, pg/mL	Çok yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek	Orta-yüksek
Çözünür interlökin-2 reseptörü-α (sCD25), pg/mL	Çok yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek	Hafif düşük- normal
CRP , mg/L	Çok yüksek	Orta-yüksek	Çok yüksek	Çok düşük

Tablo 6: COVID-19 İlişkili Hiperinflamatuvar Sendrom Kriterleri [62]

Ateş	>38.0 C
Makrofaj Aktivasyonu	Ferritin > 700 µg/L
Hematolojik disfonksiyon	Nötrofil/lenfosit oranı ≥ 10 veya Hemoglobin ≤ 9.2 g/dL ve trombosit $\leq 110 \times 10^9$ hücre/l
Koagülopati	D-dimer ≥ 1.5 µg/mL
Hepatik hasar	LDH ≥ 400 U/L veya AST ≥ 100 U/L
Sitokinemi	İnterlökin-6 ≥ 15 pg/mL veya Trigliserit ≥ 150 mg/dL veya CRP ≥ 15 mg/dL

BÖLÜM III

AMAÇLAR

Bu çalışmada COVID-19 hastalık şiddeti ile serum sitokin ve kemokin düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konulması amaçlanmıştır.



BÖLÜM IV

HASTALAR VE YÖNTEMLER

A. Hasta Grubu

Bu çalışma kesitsel olarak kurgulanmış tek merkezli bir çalışmadır. Ocak 2022 ile Mart 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiştir. COVID-19 şüphesi ile başvuran ve kombine boğaz ve burun sürüntüsü yöntemiyle alınan numunede SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği saptanan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Toplam 78 COVID-19 hastası çalışma kapsamına alındı. Hastalar acil servise başvuru sırasındaki klinik, laboratuvar, radyolojik bulgulara göre değerlendirildi. WHO COVID-19 hastalık şiddeti sınıflandırmasına göre 46 ağır, 32 hafif şiddetli olmak üzere sınıflandırıldı. [28] Takip edilen hastalardan rutin tetkiklerin yanı sıra sitokin düzeyleri tayini için 10 cc kan örneği alındı.

Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. (Ek-1) Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü. [63]

B. İnflamatuvar Belirteçleri Ölçümü

Numuneler 1000 xg'de 15 dakika 4 C'de santrifüjlendi, ardından plazma kısmı polipropilen tüplere aktarıldı. Plazma örneklerinden trombosit ve presipitatları tamamen uzaklaştırmak amacıyla 4000 xg'de 4 C'de 15 dakika tekrar santrifüj işlemi uygulandı. Ardından plazma örnekleri 1:4 oranında dilüe edilerek ayrıldı, analize kadar -80C'de saklandı. Serum sitokin ve kemokin düzeyleri Bio-Plex Pro İnsan Sitokin Tarama Paneli (Bio-rad, Hercules, CA, ABD) kullanılarak tespit edildi. Panel kiti ile TNF-alfa, IFN-gama, IL-13, MCP-1, MIP-1 beta düzeyleri ölçüldü. Ölçümler için Bio-Plex 200 Multipleks Sistem platformu kullanıldı. Serum numuneleri, mikro boncuklar, standart eğriler ve reaktifler hazırlandı ve üreticinin protokolüne göre multipleks immünolojik testler yapıldı. Sitokinlerin ve kemokinlerin konsantrasyonları standart eğriye referansla hesaplandı. Sonuçlar hastalık şiddetine göre ayrıldı.

C. İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS (SPSS versiyon 28.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli ve kategorik değişkenler sırasıyla medyan (IQR) ve n (%) olarak sunuldu. Normallik varsayımı için Shapiro-Wilk ve kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Normal ve normal dağılmayan bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasını değerlendirmek için sırasıyla bağımsız grup t testleri ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. P- değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



BÖLÜM V

BULGULAR

I. Demografik ve Klinik Özellikler

Tablo 7: Hastaların Demografik Özellikleri

	Tümü (n=78)	Şiddetli (n=46)	Hafif (n=32)	P Değeri
Yaş	51.7±16.1 (18-92)	58±15 (35- 92)	43.1±13.3 (18-65)	<0.001
Cinsiyet				
Erkek	54 (69.2%)	36 (78.3%)	18 (56.2%)	0.048
Kadın	24 (30.8%)	10 (21.7%)	14 (43.8%)	
Komorbiditeler				
Diyabet	11 (14.1%)	10 (21.7%)	1 (3.1%)	0.021
Hipertansiyon	26 (33.3%)	24 (52.2%)	2 (6.2%)	<0.001
Kardiyovasküler Hastalıklar	11 (14.1%)	11 (23.9%)	-	0.002
KOAH	7 (9%)	7 (15.2%)	-	0.037
Malignite	1 (1.3%)	1 (2.2%)	-	1
Kronik Karaciğer Hastalıkları	1 (1.3%)	1 (2.2%)	-	1

Doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan toplam 78 COVID-19 hastasından (54 erkek ve 24 kadın) 46 hasta (%59) ciddi vakalar olarak kategorize edildi. Ortalama yaş, hafif ve şiddetli gruplarda sırasıyla 43.1 ± 13.3 (aralık: 18 - 65) ve 58.2 ± 15 (aralık: 35 - 92) idi. Hafif semptomatik hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli hastalar önemli ölçüde daha yaşlıydı ve erkek baskındı.

Tablo 8: Hastaların Klinik Özellikleri

Semptom ve Bulgular	Tümü (n=78)	Şiddetli (n=46)	Hafif (n=32)	P değeri
Ateş	27 (34.6%)	27 (58.7%)	-	<0.001
Öksürük	36 (46.3%)	31 (39.7%)	5 (15.6%)	<0.001
Miyalji veya iştahsızlık	53 (67.9%)	36 (78.3%)	17 (53.1%)	0.027
Baş ağrısı	14 (17.9%)	3 (6.5%)	11 (34.4%)	0.003
Diyare	4 (5.1%)	3 (6.5%)	1 (3.1%)	0.64
Dispne	28 (35.9%)	27 (58.7%)	1 (3.1%)	<0.001
Bulantı ve Kusma	6 (7.7%)	6 (13%)	-	0.038
Boğaz Ağrısı	12 (15.4%)	4 (8.7%)	8 (25%)	0.062

En sık görülen semptomlar miyalji veya yorgunluk (%67.9) ve öksürük (%46.2) idi, bunu dispne (%35.9) ve ateş (%34.6) izledi. Hastaların yarısından fazlasında komorbiditeler mevcuttu ve hipertansiyon (%33.3) en yaygın olanıydı, bunu kardiyovasküler hastalık (%14.1) ve diyabet (%14.1) izledi. Şiddetli hastalarda komorbiditeler hastalık insidansı anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca sekiz hasta (%17.4) yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı ve bunların altısında (%75) birden fazla komorbidite vardı (Tablo 8).

II. Laboratuvar Özellikleri

Tablo 9: Hastaların Laboratuvar Bulguları

	Tümü(78) Ortalama ± SD	Şiddetli (46) Ortalama ± SD	Hafif (32) Ortalama ± SD	P değeri
Laboratuvar Bulguları				
Beyaz küre sayısı. (x 10 ⁹ / L, 3.7-10.4)	6.8±3.4	7.8±3.7	5.4±2.2	0.002
Nötrofil sayısı (x 10 ⁹ / L, 1.8-7.8)	5.1±3.2	6.1±3.7	3.7±1.9	0.001
Lenfosit sayısı (x 10 ⁹ / L, 0.9-3.7)	1.2±0.6	1±0.6	1.5±0.6	<0.001
Trombosit sayısı (x 10 ⁹ / L, 149-371)	240±85.7	216.2±52.6	257.4±100.6	0.045
Protrombin zamanı (s, 9.7-13.9)	13.3±3.7	13.1±3.9	13.8±2.9	0.549
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (s, 22-45)	33.8±11	33.4±9.5	35.1±14.6	0.616
INR (0.8-1.24)	1,1±0.2	1±0.1	1.2±0.2	0.002
D-dimer (ng/L, 0-500)	1.3±2.8	1.8±3.4	0.5±0.7	0.042
ALT (U/L, 0-41)	47.1±47.9	57.5±55.3	32.4±29.9	0.03
AST (U/L, 0-40)	44.7±42.5	57.3±50.9	26.6±11.5	0.002
CK (IU/L, 0-190)	142.1±125.7	154.7±137.3	108.5±82.1	0.228
LDH (U/L, 135-225)	305.8±154.9	373.3±165.3	203.3±40.6	<0.001
Total bilirubin (mg/dL, 0-1.2)	0.6±0.3	0.6±0.3	0.5±0.2	0.3
Potasyum düzeyi (mmol/L, .5-5.1)	6.1±15.9	7.5±20.8	4.1±0.4	0.384
Sodyum düzeyi (mmol/L, 136-145)	135,4±16.7	132.6±20.9	139.7±3.1	0.089
Üre (mg/dL, 10-50)	41.5±21.7	46.7±24.7	33.3±12.6	0.013
Kreatinin (mg/dL, 0.7-1.2)	1.1±0.6	1.1±0.7	1±0.3	0.323
Ferritin (ng/mL, 30-400)	844±870.3	1303.3±860.4	171.4±147.3	<0.001

CRP (mg/dL, 0-0.5)	52.1±84.1	139.2±84.1	1±2.6	<0.001

İki grup arasında hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar bulgularında önemli farklılıklar gözlemlendi. Ağır hastalarda nötrofil ve beyaz küre (WBC) sayıları anlamlı olarak yüksek iken, bu hastalarda lenfosit ve trombosit sayıları daha düşüktü. Hafif hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli hastalarda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), D-dimer, ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve üre düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 6).

Başvuru sırasında, tüm ağır hastalarda göğüs bilgisayarlı tomografisinde (BT) anormallikler görüldü. Ayrıca, 42 (%91,3) hastada bilateral multilobar periferik olarak dağılmış buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon alanları vardı, bunların 19'unda (%41,3) akciğer parankiminde %50'den fazla infiltrasyon ve dört (%8,7) hastada bir veya iki lobda az sayıda subplevral küçük buzlu cam alanları vardı.

III. Ölçülen İnflamatuvar Sitokin ve Kemokin Düzeyleri

Tablo 10: Ölçülen İnflamatuvar Sitokin/Kemokin Düzeyleri

	Şiddetli (n=46)		Hafif (n=32)		
İmmün Mediatör	Ortalama ± SD	[Q1:Q3] Ortanca	Ortalama ± SD	[Q1:Q3] Ortanca	P değeri*
TNF- α , pg/mL	48±53.9	[19.28:66.00] 35.94	30.7±11.6	[29.34:45.85] 35.98	0.644
IFN- γ , pg/mL	14.3±26.3	[3.71:11.49] 5.82	6.5±7.1	[3.01:5.47] 3.01	0.271
IL-13, pg/mL	1.6±0.7	[1.14:1.63] 1.63	1.3±0.3	[1.14:1.14] 1.14	0.119
MCP-1, pg/mL	159.5±262.8	[91.92:286.97] 107.35	86,4±51.7	[65.32:126.36] 99.03	0.533
MIP-1 β , pg/mL	54.1±89.2	[29,51:75,93] 53	38.6±15.6	[41,07:53,33] 43.96	0.854

IFN- γ , IL-13, MIP-1 β ve MCP-1'in medyan seviyeleri ciddi hastalarda daha yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P = 0.271, P = 0.119, P = 0.854 ve P = 0,533, sırasıyla). Ayrıca TNF- α düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P = 0.644).

BÖLÜM VI

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

SARS-CoV-2'nin hızlı ve kontrolsüz viral replikasyonu, başlangıçta konağın doğal immün aktivasyonundan kaçmasına yol açmaktadır.

Ağır seyirli COVID-19, virüs tarafından kodlanmış işlevlerin ve gecikmiş interferon yanıtların bir sonucudur ve düzensiz bağışıklık yanıtları ve immünopatolojilerle ilişkilidir. SARS-CoV-2'nin patogenezi ile ilgili bilgilerin artması yeni ve etkili ilaçların bulunması için umut oluşturmaktadır.

Tablo 11: Literatürde yer alan COVID-19 ile Sitokin Düzeylerini İnceleyen Çalışmalar

Yazar, yıl	Ülke	Hasta grupları	Yöntem	Sitokinler
Liu ve ark. 2020 [64]	Çin	27 ağır 13 hafif	Flow sitometri	IL-6, IL-10, IL-2, IFN-gama
Liu ve ark. 2021 [65]	Çin	30 ağır 46 hafif	NA	IL-2R, IL-6, IL-8
Zhang ve ark. 2020 [66]	Çin	14 ağır 29 hafif	Flow Sitometri	IL-6, IL-10
Wan ve ark. 2020 [67]	Çin	21 ağır 102 hafif	NA	IL-6, IL-10
Tan ve ark. 2020 [68]	Çin	25 ağır 31 hafif/orta	Flow Sitometri	IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alfa
Chen ve ark. 2020 [69]	Çin	11 ağır 10 orta	NA	IL2R, IL-6, IL-10, TNF-alfa

Li ve ark. 2020 [70]	Çin	269 ağır 279 ağır olmayan	NA	IL2R, IL-6, IL-10, TNF-alfa
Qin ve ark. 2020 [71]	Çin	286 ağır 166 ağır olmayan	NA	IL2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa
Yang ve ark. 2020 [72]	Çin	24 ağır 69 ağır olmayan	Flow Sitometri	IL2R, IL-6, IL-8, IL-10
Huang ve ark. 2020 [1]	Çin	13 YBÜ 28 YBÜ dışı	Multiplex Immunoassay	IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP1, MIP1A, TNF- alfa

TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 ve IL-2 dahil olmak üzere dolaşımdaki proinflatuvar sitokinlerdeki artış hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülen sitokin fırtınasına neden olur. [72] Bu nedenle, son çalışmalarda COVID-19'un şiddeti ile inflamatuvar cevap arasındaki ilişkiyi belirlemeye odaklanıldığı görülmektedir. Bu çalışmadaki bulgular şiddetli COVID-19 hastalarının başlıca klinik semptomlarının miyalji, yorgunluk, öksürük, dispne ve ateş olduğunu göstermiştir. Ağır hastaların hafif hastalardan anlamlı olarak daha yaşlı olduğu ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabetes mellitus gibi komorbiditeleri olduğu görülmüştür. Ağır hastalar artmış lökosit ve nötrofil sayıları ile azalmış lenfosit ve trombosit sayıları gibi önemli laboratuvar anormallikleri ile karakterize edilmiştir. Ağır hastalarda ALT, AST, LDH, üre, ferritin, D-dimer ve CRP düzeyleri daha yüksek görülmüştür. Buna göre, ileri yaş, komorbid durumların varlığı, hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar anormallikleri ve daha yüksek inflamatuvar sitokin seviyeleri, önceki bazı raporların sonuçlarıyla tutarlı olan COVID-19 hastalığının ilerlemesi ile yakından ilişkilidir. [72]

İleri yaş, komorbiditelerin varlığı, hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar

anormallikleri ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin COVID-19 hastalık progresyonuyla yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. [73] İlginç olarak, yaygın olarak grip enfeksiyonu riski taşıyan bebekler ve küçük çocuklar, genellikle şiddetli hastalıktan korunurlar. [74] Erkek hastalar, kadınlara kıyasla gelişmiş doğal bağışıklığın ve bozulmuş T hücresi aktivasyonunun ve/veya daha yüksek afukosillenmiş anti-SARS-CoV-2 antikor düzeylerinin bir sonucu olabilecek ciddi COVID-19 geliştirme riski altındadır. Diyabet, hipertansiyon, obezite ve kronik böbrek hastalıkları da şiddetli COVID-19 için önemli risk faktörleridir. Bu koşullar, inflamatuvar döngüyü artırabilen ve sürdürebilen kronik inflamatuvar lezyonları içerebilir. Diyabetik ve obez hastalarda sıklıkla insülin direnci ile ilişkili olan metabolik sendrom da vasküler hasara ve doku onarımının bozulmasına yol açar. Gecikmiş viral klirensin, bağışıklık hücrelerinin aleni bir şekilde toplanmasına ve aktivasyonuna, vasküler hasara ve doku onarımının bozulmasına yol açması daha muhtemel olduğundan, enfeksiyonun ilk aşaması sırasındaki bağışıklık tepkilerinin terapi ve kalitesinin bu hastalarda özellikle kritik olması muhtemeldir.

Bugüne kadar neden bazı SARS-CoV-2 enfekte hastaların asemptomatik olduğu neden diğer hastaların hafif, orta, şiddetli, kritik olacak şekilde geniş bir semptom yelpazesinde bulunduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Önceki çalışmalar, immün sistem tarafından proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin kontrolsüz ve aşırı üretilmesinin MERSCoV, SARS-CoV ve SARS CoV-2 enfeksiyonlarının şiddetinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür. [75, 76] SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarına benzeyen COVID-19 hastalarında IL6, IL-8, IFN- γ ve TNF- α gibi yüksek proinflamatuvar sitokin / kemokin düzeylerinin hastalık şiddeti veya mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. [64] Önceki çalışmalar, IL-1, TNF- α , IL-6, TGF β ve IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin belirgin yükselmesinin MERS-CoV hastalarında pulmoner inflamasyon ve ciddi akciğer bozukluğu ile korele olduğunu göstermiştir. SARS-CoV enfeksiyonunun da IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, INF- γ ve TNF- α gibi yüksek oranda eksprese edilen proinflamatuvar sitokinlerle ARDS'yi indüklediği bildirilmiştir.

Yapılan bir meta-analizde COVID-19 hastalarının %7'sinde sıklıkla Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae gibi bakterilerin etken olduğu koenfeksiyon varlığı saptanmıştır. [77] Çalışmamıza dahil edilen örneklerde hastaların prokalsitonin düzeyi 0,5 ng/l altındadır ve yatan hastalarda ateş kliniği durumunda alınan kan ve idrar kültürlerinde bir üreme saptanmamıştır.

Önceden geçirilmiş insan koronavirüsü enfeksiyonlarında gelişen hafıza T lenfositlerin, COVID-19 temaslarında SARS-CoV-2 enfeksiyonunu engellemesinde katkısı olabilir. [78]

MCP-1 prokoagülan özellik gösteren bir kemokindir. Romatoid artrit, psöriasis, ateroskleroz gibi monosit infiltrasyonu ile karakterize hastalıkların patogeneğinde yer alır. MCP-1 aynı zamanda venöz tromboz ile ilişkilidir. [79] Yu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yüksek düzey MCP-1 ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında ilişki bulmuştur. [80] Şiddetli COVID-19'da hiperkoagülasyon, endotelyal hasar ve tromboemboliler çok yaygındır. COVID-19'da hiperkoagülasyonun kesin mekanizmaları henüz bilinmemekle birlikte, damar duvarına direkt viral hasara yanıt olarak verilen inflamatuvar yanıtla birlikte trombosit, monosit ve makrofajların indüklediği doku faktörü, von Willebrand faktör, faktör VII pıhtı oluşumuna yol açar. [81]

D-dimer fibrin çapraz bağlarının oluştuğunu, plazminin devreye girdiğini göstererek pıhtı oluşumunu gösteren bir parametredir. COVID-19 hastalarının %46'sında D-dimer yüksek bulunup, bu oranın ölen hastalarda %81'e yükseldiği görülmüştür. [82] Özellikle bronkovasküler alanda görülen koagülopatinin hastalık seyrinde görülebilen ARDS'de etkin olduğu düşünülmektedir. [83] Bir otopsi serisinde akciğerlerde COVID-19 ilişkili büyük damar trombozları görülmüştür. Başka otopsi çalışmaları SARS-CoV-2'nin doğrudan endoteli enfekte ederek endotelyopati ya de endolitise yol açtığını ve bu durumun sadece akciğer endotelinde değil, koroner arterler dahil her damar endotelinde görülebileceğini göstermiştir. COVID-19 hastalığı DİK benzeri ve trombotik mikroanjiyopatik koagülopati bulgularıyla birlikte. [84, 85] Şiddetli COVID-19 hastalığı için tanımlanan risk faktörlerinden erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon, diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların aynı zamanda endotel disfonksiyonu risk faktörleri olması dikkat çekicidir.

Nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NET), antimikrobiyal özellikteki maddelerle hücre dışına doğru gelişen mikroorganizmayı fiziksel olarak yakalayarak yayılımını önleyen ağısı çıkıntılardır. NET, oksidatif patlama ile ilişkilidir, patojen uyarısının 2-4. saatinde PNL'in %20-60'ından salınır. COVID-19 seyrinde tromboz gelişimi yüksek seviyede NET ve kalprotektin (antimikrobiyal sitozolik protein kompleks) ile ilişkili bulunmuştur. [86]

IL-13 akciğerlere eozinofil ve makrofajların alınması, goblet hücre metaplazisi, düz kas hücre hiperproliferasyonu ve fibroblastların uyarılması yoluyla akciğerde görülen patolojik yanıtlarda önemli rol oynayan bir sitokindir. [87]

Bir IL-4/IL-13 antagonisti olan dupilumab kullanan atopik dermatitli hastalarda daha düşük COVID-19 insidansı ve semptomlarda azalma görülmüştür. [88]

Artmış doku ACE-2 ekspresyonunun genç insanlar, menopoz öncesi kadınlar ve Asya kökenli olanlarda koruyucu rolü olabilir. ACE-2 reseptörlerin ekspresyonunu Tip 1 IFN'lar artırır, IL-13 ise azaltır. [89]

Bir araştırmada 65 yaş ve üzeri COVID-19 hastalığı nedeniyle hastanede tedavi gören hastalarda solunum, kardiyovasküler, nörolojik, nefrolojik, metabolik bozukluklar gibi enfeksiyon sonrası sekel ihtimalinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. [90]

COVID-19 hastalığı için mevcut tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde, baricitinib ve tocilizumab immunmodülatör stratejilerde ve sistemik steroidler SARS-CoV-2'nin indüklediği inflamasyonu azaltmada kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisi ile viral enfeksiyonlarda klirensin gecikmesine neden olduğu ve viremiyi şiddetlendireceği düşünülse de sitokin fırtınasının yol açabileceği hasardan daha zararlı olması beklenmemektedir. RECOVERY çalışması sistemik steroid (deksametazon) kullanımının sadece mekanik ventilasyon veya oksijen desteği ihtiyacı bulunan hastalarda faydalı olduğunu göstermiştir. [91]

COVID-19 patogenezinde inflamazom bağımlı sitokinlerin önemi gösterildikten sonra anti-IL1 tedavileri denenmiştir. Bir IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra ilk çalışmalarda başarısız bulunsa da bir açık etiketli çalışmada inflamatuvar belirteçleri azalttığı, bir retrospektif analizde erken tedavide mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. [92-94]Yine kanakimumab ile yapılan bir gözlemsel çalışmada etkili görülmesi ancak bir faz 3 çalışmada ventilasyonsuz sağ kalımda farklılığa yol açmaması durumu, faz 3 çalışmada tek doz, gözlemsel çalışmada ise iki doz infüzyon uygulanmasından dolayı olabilir. [95, 96]

IL-6 gen ekspresyonu ve sinyal yolları kontrolü ile viral enfeksiyonlarda hem koruyucu hem patolojik rol oynar. Bu nedenle klinik çalışmalarda tocilizumab denenmiştir. Tocilizumab bazı COVID-19 çalışmalarında mortaliteyi azaltmada başarısız bulunmuştur. [97, 98]Benzer şekilde sarilumab Kevzara ve SARTRE çalışmalarında klinikte iyileşme ve mortalitede azalmayı gösterememiştir. [99, 100]Buna karşın Gordon ve arkadaşlarının sunduğu REMAP-CAP çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde organ desteği alan kritik COVID-19 hastalarında, IL-6 reseptör antagonistleri tocilizumab ve sarilumab ile uygulanan tedavi, sağkalım da dahil olmak üzere olumlu sonuçları göstermiştir. [101]IL-6, membranöz IL-6 reseptörü eksprese eden immün hücrelerde antikor üretimini

arttırırken, IL-6 reseptörü bulunmayan hücrelerde proinflamatuvar etki gösterir. IL-6 reseptörü bulunmayan hücrelerde IL-6 transsinyalizasyonu, dökülen çözünür IL-6 reseptörü ile bir membran proteini olan glikoprotein 130 (gp 130) dimerizasyonu ile gerçekleşir. Çözünür rekombinant gp 130 ile IL-6'nın proinflamatuvar etkisini inhibe ederek tocilizumabın etkinliğini artırabilir. [102]

Romatolojik hastalığı nedeniyle anti-TNF kullanan SARS-CoV-2 enfekte hastalarda hastaneye yatış oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. [103]

Emapalumab FDA tarafından hemofagositik lenfositosis tedavisi için onaylanmış bir anti-IFN-gama monoklonal antikordur.

Bir hayvan deneyinde anti-TNF ve anti-IFN-gama kombine tedavisiyle ölüm oranının azaldığı gösterilmiştir. [104] Bu kombine tedavi yaklaşımı PANoptosis mekanizmasıyla aktive olan sitokin fırtınasının baskılanması için güzel bir örnek olabilir.

Al-Aly ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirdikten sonraki 12 ay içinde yapılan takiplerde bireylerde kardiyovasküler problemlerin hiç enfekte olmayanlara göre %4 daha fazla olduğu ve bu artan riskin hafif COVID-19 vakalarında da görüldüğü ifade edildi. [105] Bu çalışmada veriler Mart 2020 ile Ocak 2021 arasında toplandığı için aşıli bireylerin enfekte olduktan sonra kardiyovasküler risk durumlarıyla ilgisini göstermek açısından belirleyici değildir.

Obezite hastalarında COVID-19'un artan virölansını çeşitli patofizyolojik mekanizmalar açıklayabilir. Obezite, hastaları şiddetli COVID-19'un sitokin fırtınası özelliğine yatkın hale getirebilen kronik, düşük dereceli sistemik bir inflamasyon durumudur. Ek olarak, yağ dokusu, ACE-2'nin yüksek düzeyde ekspresyonu nedeniyle diğer organlara yayılmayı sürdüren SARS-CoV-2 için bir rezervuar görevi görebilir. Önleme ve tedavi stratejileri için daha fazla araştırma gerekmektedir. [106-108]

Hayvan modeli çalışmasında IFN-λ'nın viral enfeksiyona yanıt olarak akciğer epitel bariyer hasarını indüklediği gösterilmiş ve ardından yapılan gözlemsel çalışmalarda yüksek serum IFN-λ1 ve IFN-λ2 düzeylerinin COVID-19 hastalarında iyi prognozla ilişkisi olduğu bulunmuştur. [109, 110] Literatürde bulunan Peginterferon Lambda-1a tedavisiyle ilişkili iki faz 2 çalışması tedavinin avantajları hususunda çelişkili fikir verdiğinden ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. [111, 112]

Virüsle enfekte hücrelerin eliminasyonunda önemli rol oynayan doğan immünite elemanı NK hücrelerinin şiddetli COVID-19 hastalarında azaldığı ve TGF-beta yanıtı

nedeniyle fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. [113]

MIS-A COVID-19 hastalarında semptomların başlangıcından 2-4 hafta sonra görülebilmektedir. Özellikle risk grubundaki hastaları inflamasyon, hiperkoagülabilité, organ hasarı yönünden CRP, ferritin, D-dimer, karaciğer enzimleri, kreatinin, kardiyak enzimler ile takip etmek faydalı olabilir.

Uzamış COVID için henüz kabul edilmiş medikal bir tedavi bulunmamakla birlikte egzersizin enfeksiyondan sonra görülen diyabet ve depresyon gelişimine yol açabilecek inflamasyon döngüsünü kırabileceği düşünülmektedir. [114]

Abers ve ark., hastaneye yatan hastalarda, 12 sitokin ve çözünür proteinin düzeylerini araştırmışlar, IL-15, IL-2, NGAL, CCL2, MMP-9, çözünür ST2, sTNFRSF1A, IL-10, CXCL9, düzeylerindeki artmanın ve IL-1 α seviyesindeki artışın mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. [115]

NLRP3 inflamazomunun piroptozisi indüklemesiyle salınan IL-1beta ve IL-18 düzeyleri COVID-19 hastalık şiddetiyle korele olarak artmış bulunmuştur. [116]

Sonuç olarak birçok klinik çalışmada şiddetli COVID-19 hastalığında dolaşımda artmış inflamatuvar sitokin/kemokin ilişkisi gösterilse de araştırmamızda çalışılan sitokin/kemokinlerin hastalık şiddetiyle korele şekilde anlamlı düzeyde artışa ulaştığı gösterilememiştir.

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlamaları mevcuttur. Birincisi hastalığın seyri virüsün varyantlarıyla değişmekte olduğundan hastaların örneklerinden varyant analizi yapılabilirdi. Fakat maliyet-etkin bulunmadı ve çalışma yapılırken ülkede hakim olan varyantın Omicron varyantı olduğu bilinmekteydi. İkincisi serum örnekleri hastaların ilk başvurdıkları sırada alındı. Özellikle riskli kabul edilerek hastanede yatırılan orta şiddetli hastaların takibi sırasında mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacı olanlar oldu. Hastalardan kontrol amacıyla ikinci bir serum örneği alınarak yeniden hastalık şiddet değerlendirmesi ile inflamatuvar sitokin/kemokinlerin düzeyleri ölçülerek çalışma daha güçlü hale getirilebilirdi. SARS-CoV-2 bir solunum virüsü olduğundan inflamatuvar belirteçlerin periferik kan yerine doku örneklerinde çalışılması daha açıklayıcı sonuçlar verebilir.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
2. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard.
3. Havers, F.P., et al., Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. JAMA Intern Med, 2020.
4. Mack, C.D., et al., SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. JAMA Intern Med, 2021. **181**(7): p. 960-966.
5. Hecht, J.L., et al., SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. Mod Pathol, 2020. **33**(11): p. 2092-2103.
6. Forman, R., et al., COVID-19 vaccine challenges: What have we learned so far and what remains to be done? Health Policy, 2021. **125**(5): p. 553-567.
7. Bakhiet, M. and S. Taurin, SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2021. **58**: p. 16-29.
8. Alanagreh, L.a., F. Alzoughool, and M. Atoum, The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. Pathogens, 2020. **9**(5): p. 331-331.
9. Fehr, A.R. and S. Perlman, Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. 2015. p. 1-23.

10. Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020. **181**(2): p. 271-280.e8.
11. Shulla, A., et al., A Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry. *Journal of Virology*, 2011. **85**(2): p. 873-882.
12. Bian, H., et al., Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021. **6**(1): p. 1-11.
13. Cantuti-Castelvetri, L., et al., Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, 2020. **370**(6518): p. 856-860.
14. Majumder, J. and T. Minko, Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*, 2021. **23**(1): p. 14-14.
15. Khalaf, K., et al., SARS-CoV-2: Pathogenesis, and Advancements in Diagnostics and Treatment. *Frontiers in Immunology*, 2020. **11**(October): p. 1-20.
16. Li, S.-f., et al., Type I Interferons: Distinct Biological Activities and Current Applications for Viral Infection. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018. **51**(5): p. 2377-2396.
17. Park, A. and A. Iwasaki, Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host & Microbe*, 2020. **27**(6): p. 870-878.
18. Seyed Hosseini, E., et al., The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 2020. **551**: p. 1-9.
19. Arnold, R.H., COVID-19 – Does This Disease Kill Due to Imbalance of the Renin

- Angiotensin System (RAS) Caused by Genetic and Gender Differences in the Response to Viral ACE 2 Attack? Heart Lung and Circulation, 2020. **29**(7): p. 964-972.
20. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
 21. Struyf, T., et al., Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020.
 22. Tostmann, A., et al., Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. Eurosurveillance, 2020. **25**(16).
 23. Daneshjou, R., et al., Pernio-like eruption associated with COVID-19 in skin of color. JAAD Case Reports, 2020. **6**(9): p. 892-897.
 24. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/testing/expanded-screening-testing.html>.
 25. Cheung, K.S., et al., Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology, 2020. **159**(1): p. 81-95.
 26. Azzolini, C., et al., SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. JAMA Ophthalmology, 2021. **139**(9): p. 956-956.
 27. Siddiqi, H.K. and M.R. Mehra, COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020. **39**(5): p. 405-407.
 28. Living guidance for clinical management of COVID-19.

29. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
30. Khan, A., et al., SARS-CoV-2 new variants: Characteristic features and impact on the efficacy of different vaccines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021. **143**: p. 112176-112176.
31. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.
32. Altarawneh, H.N., et al., Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*, 2022.
33. Owen, D.R., et al., An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*, 2021. **374**(6575): p. 1586-1593.
34. Hammond, J., et al., Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2022.
35. Sourimant, J., et al., 4'-Fluorouridine is an oral antiviral that blocks respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2 replication. *Science*, 2022. **375**(6577): p. 161-167.
36. Jayk Bernal, A., et al., Molnupiravir for Oral Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*, 2021.
37. Takashita, E., et al., Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against COVID-19 Omicron Variant. *New England Journal of Medicine*, 2022.
38. Cano, E.J., et al., Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes. *Chest*, 2021. **159**(3): p. 1019-1040.
39. Gottlieb, R.L., et al., Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe COVID-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*, 2022. **386**(4): p. 305-315.
40. Schilling, J., et al., Thermostable designed ankyrin repeat proteins (DARPs) as building blocks for innovative drugs. *Journal of Biological Chemistry*, 2022. **298**(1).

41. Liu, J., et al., Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 2020. **6**(1): p. 16-16.
42. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(21): p. 2030-2040.
43. Oldenburg, C.E., et al., Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 2021. **326**(6): p. 490-490.
44. Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2020. **382**(13): p. 1199-1207.
45. Gupta, A., et al., Early Treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *New England Journal of Medicine*, 2021. **385**(21): p. 1941-1950.
46. Zhou, H., et al., Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 by Therapeutic Monoclonal Antibodies. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2022.
47. Westendorf, K., et al., LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2022.
48. Ramacciotti, E., et al., Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 2022. **399**(10319): p. 50-59.
49. Wisk, L.E., G. Nichol, and J.G. Elmore, Toward Unbiased Evaluation of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: Challenges and Solutions for the Long Haul Ahead. <https://doi.org/10.7326/M21-4664>, 2022.
50. Soriano, J.B., et al., A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet. Infectious diseases*, 2021.

51. Nalbandian, A., et al., Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 2021. **27**(4): p. 601-615.
52. Groff, D., et al., Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA network open*, 2021. **4**(10).
53. Merad, M., et al., The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*, 2022. **375**(6585): p. 1122-1127.
54. Antonelli, M., et al., Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet. Infectious diseases*, 2022. **22**(1): p. 43-55.
55. Simon, M.A., R.D. Luginbuhl, and R. Parker, Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After. *medRxiv*, 2021: p. 2021.11.17.21263608-2021.11.17.21263608.
56. Siu, K.L., et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *Faseb j*, 2019. **33**(8): p. 8865-8877.
57. Shi, C.S., et al., SARS-Coronavirus Open Reading Frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes. *Cell Death Discov*, 2019. **5**: p. 101.
58. Nieto-Torres, J.L., et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*, 2015. **485**: p. 330-9.
59. Campbell, G.R., et al., SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, and HIV-1 derived ssRNA sequences activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages through a non-

- classical pathway. *iScience*, 2021. **24**(4): p. 102295.
60. Feldstein, L.R., et al., Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*, 2020. **383**(4): p. 334-346.
 61. Morris, S.B., et al., Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. **69**(40): p. 1450-1456.
 62. Webb, B.J., et al., Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2020. **2**(12): p. e754-e763.
 63. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Cardiovascular research*, 1997. **35**(1): p. 2-3.
 64. Liu, J., et al., Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 2020. **55**: p. 102763-102763.
 65. Liu, Y., et al., Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunology*, 2021. **34**(5): p. 330-335.
 66. Zhang H, Wang X, Fu Z, Luo M, Zhang Z, Zhang K, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020;Preprint. doi: 10.1101/2020.03.20.20039818.
 67. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020;Preprint. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
 68. Tan, M., et al., Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*, 2020. **160**(3): p. 261-268.

69. Chen, G., et al., Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, 2020. **130**(5): p. 2620-2629.
70. Li, X., et al., Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020. **146**(1): p. 110-118.
71. Qin, C., et al., Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. **71**(15): p. 762-768.
72. Yang, A.-P., et al., Infection with SARS-CoV-2 causes abnormal laboratory results of multiple organs in patients. *Aging*, 2020. **12**(11): p. 10059-10069.
73. Zeng, F., et al., Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020. **96**: p. 467-474.
74. Williamson, E.J., et al., Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 2020. **584**(7821): p. 430-436.
75. Chien, J.-Y., et al., Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*, 2006. **11**(6): p. 715-722.
76. Chu, H., et al., Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology*, 2014. **454-455**(1): p. 197-205.
77. Lansbury, L., et al., Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2020. **81**(2): p. 266-275.
78. Kundu, R., et al., Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in COVID-19 contacts. *Nature Communications*, 2022. **13**(1): p. 1-8.

79. van Aken, B.E., et al., Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost*, 2000. **83**(4): p. 536-9.
80. Chen, Y., et al., IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med*, 2020. **26**(1): p. 97.
81. Mazzeffi, M.A., J.H. Chow, and K. Tanaka, COVID-19 Associated Hypercoagulability: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Shock*, 2021. **55**(4): p. 465-471.
82. Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
83. Gralinski, L.E., et al., Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*, 2013. **4**(4).
84. Wichmann, D., et al., Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2020. **173**(4): p. 268-277.
85. Ackermann, M., et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*, 2020. **383**(2): p. 120-128.
86. Zuo, Y., et al., Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*, 2021. **51**(2): p. 446-453.
87. Donlan, A.N., et al., IL-13 is a driver of COVID-19 severity. *JCI Insight*, 2021. **6**(15).
88. Ungar, B., et al., COVID-19 Symptoms Are Attenuated in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022. **10**(1): p. 134-142.
89. Sokolowska, M., et al., Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and

Clinical Immunology (EAACI). Vol. 75. 2020. 2445-2476.

90. Cohen, K., et al., Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*, 2022: p. e068414-e068414.
91. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2021. **384**(8): p. 693-704.
92. Mariette, X., et al., Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2021. **9**(3): p. 295-304.
93. Kyriazopoulou, E., et al., An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *eLife*, 2021. **10**.
94. Pontali, E., et al., Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2021. **147**(4): p. 1217-1225.
95. Generali, D., et al., Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: A prospective case-control study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2021. **104**: p. 433-440.
96. Caricchio, R., et al., Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021. **326**(3): p. 230-239.
97. Rosas, I.O., et al., Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2021. **384**(16): p. 1503-1516.
98. Rosas, I.O., et al., Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine*, 2021.

47(11): p. 1258-1270.

99. Lescure, F.X., et al., Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2021. **9(5): p. 522-532.**
100. Sancho-López, A., et al., Efficacy and Safety of Sarilumab in patients with COVID19 Pneumonia: A Randomized, Phase III Clinical Trial (SARTRE Study). *Infectious diseases and therapy*, 2021. **10(4): p. 2735-2748.**
101. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2021. **384(16): p. 1491-1502.**
102. Jostock, T., et al., Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *European journal of biochemistry*, 2001. **268(1): p. 160-167.**
103. Gianfrancesco, M., et al., Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020. **79(7): p. 859-866.**
104. Karki, R., et al., Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*, 2021. **184(1): p. 149-168.e17.**
105. Xie, Y., et al., Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*, 2022.
106. Chen, L., et al., The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research*, 2020. **116(6): p. 1097-1100.**
107. Muscogiuri, G., et al., Commentary: Obesity: The "Achilles heel" for COVID-19?

Metabolism: clinical and experimental, 2020. **108**.

108. Sattar, N., I.B. McInnes, and J.J.V. McMurray, Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation*, 2020. **142**(1): p. 4-6.
109. Broggi, A., et al., Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science*, 2020. **369**(6504): p. 706-712.
110. Shahbazi, M., et al., Linkage of Lambda Interferons in Protection Against Severe COVID-19. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2021. **41**(4): p. 149-152.
111. Feld, J.J., et al., Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021. **9**(5): p. 498-510.
112. Jagannathan, P., et al., Peginterferon Lambda-1a for treatment of outpatients with uncomplicated COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. *Nature Communications*, 2021. **12**(1): p. 1967-1967.
113. Witkowski, M., et al., Untimely TGF β responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells. *Nature*, 2021. **600**(7888): p. 295-301.
114. Rebello, C.J., et al., Exercise as a Moderator of Persistent Neuroendocrine Symptoms of COVID-19. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2022. **50**(2): p. 65-72.
115. Abers, M.S., et al., An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI insight*, 2021. **6**(1).
116. Laing, A.G., et al., A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med*, 2020. **26**(10): p. 1623-1635.