



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**COVID-19 SEYRİNDE ANTI-İNTERFERON
ALFA OTOANTİKORLARININ ROLÜ**

ÇİĞDEM EROL

İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

MAYIS 2023



**COVID-19 SEYRİNDE ANTI-İNTERFERON ALFA
OTOANTİKORLARININ ROLÜ**

Çiğdem EROL

**DOKTORA TEZİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Çiğdem EROL

25/05/2023

COVID19 SEYRİNDE ANTİ-İNERFERON ALFA OTOANTİKORLARININ ROLÜ
(Doktora Tezi)

Çiğdem EROL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2023

ÖZET

Ağır akut solunum yetmezliği sendromu korona virüs 2'nin neden olduğu, soğuk algınlığından ağır pnömoni tablolarına kadar geniş spektrumda hastalık yapabilen Koronavirüs hastalığı 2019, dünya çapında bugüne kadar 6,5 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmıştır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, ağır COVID 19 hastalarında bozulmuş Tip I interferon salınım defektleri ve Tip I interferonlara karşı otoantikor varlığı bildirilmektedir. Çalışmamızda, 345 COVID-19 tanılı hastada anti-tip I IFN-alfa otoantikor pozitifliği ve ağır hastalık gelişimi için diğer risk faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Tüm hastalarda otoantikor varlığı %12,5 iken, ağır COVID-19 pnömonisi gelişen 101 hastada %20,8 ve asemptomatik seyreden 115 hastada %6,1 bulunmuştur. Bu pozitiflik yaşla anlamlı derecede artarken ($p=0,009$) cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Yetmiş yaş üzerinde otoantikor pozitifliği %19,7 bulunmuştur. Ek hastalıklar açısından yalnızca romatolojik hastalık varlığında otoantikor pozitifliği anlamlı derecede yüksek izlenmiştir ($p=0,045$). Ancak mortalite üzerinde anlamlı fark saptanmamıştır (0,157). Ağır hastalık ve mortalite varlığında otoantikor düzeyleri yüksek saptanmasına karşın bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,313$ ve $p=0,131$). Sonuç olarak bizim popülasyonumuzda otoantikor pozitifliğinin literatürle benzer oranlarda olduğu, otoantikor pozitifliğinin ağır hastalık gelişenlerde anlamlı derecede yüksek olduğu ancak mortalite üzerinde tek başına etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu veriler ışığında hastalığın başlangıcında otoantikor pozitifliği saptanan bireylerin ağır hastalık gelişimi yönünden yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 1039.2

Anahtar Kelimeler : COVID-19, İnterferon- alfa, Otoantikor, Ağır Hastalık

Sayfa Adedi : 88

Danışman : Prof. Dr. Resul KARAKUŞ

THE ROLE OF ANTI-INTERFERON ALPHA AUTOANTIBODIES IN COVID-19

(Ph. D. Thesis)

Çiğdem EROL

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2023

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019, has caused more than 6.5 millions of death worldwide to date. Severe acute respiratory syndrome virus-2 is the responsible culprit and disease can result with a wide spectrum of disease from common cold to severe pneumonia. In recent studies, impaired Type I interferon release defects and presence of autoantibodies against Type I interferons have been reported in severe COVID 19 patients. In our study, anti-type I IFN-alpha autoantibody positivity and its relationship with other risk factors for the development of severe disease were investigated in 345 patients with a diagnosis of COVID-19. While the presence of autoantibodies in all patients was 12.5%, it was found 20.8% in 101 patients with severe COVID-19 pneumonia and 6.1% in 115 patients who were asymptomatic. While this positivity increased significantly with age ($p=0.009$), no difference was found between the genders. Autoantibody positivity over 70 years of age was found 19.7%. In terms of comorbidities, autoantibody positivity was found to be significantly higher only in the presence of rheumatological disease ($p=0.045$). However, no significant difference was found on mortality (0.157). Although autoantibody levels were found to be high in the presence of severe disease and mortality, these differences were not statistically significant ($p=0.313$ and $p=0.131$). As a result, it was determined that autoantibody positivity was at similar rates with the literature in our population, and that autoantibody positivity was significantly higher in those with severe disease, but it had no effect on mortality alone. In the light of these data, it is thought that individuals with autoantibody positivity at the beginning of the disease should be followed closely for the development of severe disease.

Science Code : 1039.2

Key Words : COVID-19, Interferon- alpha, Autoantibody, Severe illness

Page Number : 88

Supervisor : Prof. Dr. Resul KARAKUŞ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimine başlamam konusunda beni destekleyen, eğitim sürecinde ve tüm dünyayı sarsan COVID-19 pandemisi süresince bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan, sabırla tez çalışmamda rehberliğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Resul KARAKUŞ'a; pandeminin ortaya çıkardığı imkansızlıklar nedeniyle bana bu zorlu süreci tamamlama konusunda yeni kapılar açan, uzmanlık eğitimimin ardından doktora süresince de daima destek olan değerli hocam Prof. Dr. Esin Şenol'a; hem doktora eğitimim hem de tez sürecimdeki bu yeni yolda destekleri için değerli hocalarım Prof. Dr. Aşşegül Atak Yücel ve Prof. Dr. Emin Ümit Bağrıaçık'a; bu süreçte hem akademik hem de manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, uzun saatler çalışmalarım sırasında yanımda olan arkadaşım, kardeşim Doç. Dr. Hasan Selçuk Özger'e; hem ders hem de tez döneminde, hazırlık ve laboratuvar süreçlerinde yanımda olan, ne zaman ihtiyaç duysam bana hep destek olan sevgili arkadaşlarım Dr. Öğr.Üyesi Dr. Melek Yaman ve Dr. Öğr.Üyesi Dr. Nihan Örüklü'ye; her ihtiyacım olduğunda bir telefon mesafesinde olan, tüm sıcaklığıyla yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Öğr.Üyesi Dr. Dr. Yeşim Yıldız'a; yoğun günlük çalışma ve akademik hayatımın içinde doktora eğitimimi tamalamam için her daim destek olan, zaman zaman benim sorumluluklarımı yüklenen değerli hocalarım Prof. Dr. Hande Arslan, Prof. Dr. Özlem Azap'a ve can arkadaşlarım Dr. Öğr.Üyesi Dr. Tuğba Yanık Yalçın, Dr. Nuran Sarı Dr. Melike Hamiyet Demirkaya ve Aysun Ünal'a; bu zorlu doktora sürecinde birlikte yürüdüğüm, gece gündüz birlikte sınavlara hazırlandığım, umutsuzluk ve yorgunluk anlarımda hep devam etmemi sağlayan can dostlarım Senem Koçak ve Prof. Dr. Kibriya Fidan'a; ömrümün hatırladığım her anında yanımda olan, sevgisi ve sabırla doktora eğitimimin her aşamasında bana güç veren hayat arkadaşım, sevgili eşim Timuçin Erol'a; hayat ışığım, geleceğe olan umutlarım ve inacım, içimdeki çalışma ve ilerleme azminin kaynağı olan sevgili yavrularım Arhan ve Eylül'e; beni sevgiyle büyüten, çalışmayı ve vazgeçmemeyi öğreten, tüm eğitim hayatım boyunca güç veren canım annem, babam ve diğer yarım, bir tanecik kardeşime; desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen ikinci ailem Nesrin ve Cafer Erol'a ...

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından 2021/7135 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. COVID-19 Epidemiyolojisi	5
2.2.1. Coğrafi yayılım ve vaka sayıları	5
2.2.2. COVID-19 bulaş yolları	6
2.2.3. Viral saçılım ve bulaştırıcılık	6
2.3. SARS CoV-2 Virolojik Özellikleri	8
2.4. COVID-19 İmmünopatogenezi	10
2.4.1. İnnate immün yanıt.....	16
2.4.2. Adaptif immün yanıt	18
2.4.3. Ağır hastalık patogenezi.....	20
2.4.4. SARS CoV-2 immünopatogenezinde bozulmuş Tip I IFN yanıtları	22
2.5. COVID-19 Kliniği.....	26
2.5.1. Asemptomatik infeksiyon.....	27

	Sayfa
2.5.2. Semptomatik hastalık	27
2.5.3. Ağır hastalık	29
2.6. SARS CoV-2 Laboratuvar Tanısı	33
2.7. Ayaktan Hasta Tedavisi	35
2.8. Yatan Hasta Tedavisi	37
3. YÖNTEM	41
3.1. Araç-Gereçler	41
3.1.1. Çalışma grupları	41
3.1.2. Serum örneklerinin toplanması	42
3.1.3. ELISA ile serum sitokin seviyelerinin belirlenmesi.....	43
3.1.4. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler	45
3.1.5. İstatiksel analiz	46
4. BULGULAR	47
4.1. Demografik Veriler	47
4.2. Anti-IFN-alfa Otoantikör Varlığı.....	48
4.3. Ağır COVID-19 Pnömonisi	50
4.4. Mortalite	52
4.5. Laboratuvar Parametreleri.....	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	67
EKLER	85
EK-1. Etik Kurul Onayı	86
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	87
ÖZGEÇMİŞ	90

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. COVID-19 tanısında kullanılan testler	34
Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bulguları	47
Çizelge 4.2. Otoantikör varlığı ile hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin ilişkisi	50
Çizelge 4.3. Ağır pnömoni gelişimi ile hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	51
Çizelge 4.4. Ağır pnömoni gelişimi için risk faktörleri	52
Çizelge 4.5. Mortalite gelişimi ile hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması.....	53
Çizelge 4.6. Mortalite gelişimi için risk faktörleri.....	54
Çizelge 4.7. Laboratuvar parametrelerinin ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi.....	55
Çizelge 4.8. Lojistik regresyon analizi ile ağır pnömoni gelişimi ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	55
Çizelge 4.9. Lojistik regresyon analizi ile mortalite ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	55

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Dünya genelinde olgu sayıları	5
Şekil 2.2. Dünya genelinde ölüm sayıları	5
Şekil 2.3. SARS CoV-2 yapısı	8
Şekil 2.4. SARS CoV-2 varyant- zaman ilişkisi	10
Şekil 2.5. Virus ile konak hücre zarlarının füzyonu ile viral ribonükleoprotein kompleksinin hücre içine girişi	11
Şekil 2.6. Epitel hücreleri dışındaki hücrelerde virusun endozom aracılı hücre içine girişi	11
Şekil 2.7. İnfekte hücrede virus çoğalması ve hücre dışına salınımı	12
Şekil 2.8. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıcında	13
Şekil 2.9. ACE/ ACE2 dengesinde bozulma	14
Şekil 2.10. ACE2'nin fizyolojik şartlarda ve fonksiyon bozukluğu durumunda organlara etkisi	15
Şekil 2.11. Akciğer hücrelerinde SARS CoV-2'ye karşı immün yanıt gelişimi	15
Şekil 2.12. SARS CoV-2'ye karşı gelişen immün yanıt süreçleri	16
Şekil 2.13. SARS CoV-2'nin hücresel ve moleküler patogenezi-Tip I ve III IFN sinyalizasyonu	17
Şekil 2.14. Tip I interferonların biyolojik aktiviteleri.....	18
Şekil 2.15. Viral enfeksiyona yanıtta adaptif immün sistemin major komponentleri	19
Şekil 2.16. Asemptomatik ve hafif, semptomatik COVID-19 seyrinde immün yanıtların seyri.....	19
Şekil 2.17. CD4+ T lenfosit fonksiyonları.....	20
Şekil 2.18. Nötralizan otoantikörlerin Tip I IFN yanıtları üzerine etkileri	23
Şekil 2.19. COVID-19 immünopatogenezinde immün hücre yanıtları	24
Şekil 2.20. Antijen testlerinin kullanımı	34
Şekil 2.21. Ayaktan izlenebilecek COVID-19 hastalarında tedavi algoritması.....	36

Şekil	Sayfa
Şekil 2.22. Hastane yatışı gerektiren COVID-19 hastalarında tedavi algoritması	38
Şekil 2.23. Baricitinib etki mekanizmaları	39
Şekil 2.24. Tocilizumab antiinflamatuvar etki mekanizması.....	39
Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen gruplar	41
Şekil 4.1. Anti-IFN-alfa otoantikor pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	48
Şekil 4.2. Erkek ve kadınlarda anti-IFN-alfa otoantikor pozitiflik oranları	49
Şekil 4.3. Ağır COVID-19 gelişen hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları	51
Şekil 4.4. Mortalite gelişen hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları	53
Şekil 4.5. Ağır hastalık ve mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda IFN-alfa düzeylerinin karşılaştırılması.....	56

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. CDC sanatçıları Alissa Eckert ve Dan Higgins'in, kırmızı ve beyaz virus görüntüsünü tasarlayarak SARS-CoV-2 virusu için oluşturduğu kimlik- 'Spiky Blob'	4
Resim 3.1. Test sonuçları.....	44



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
µl	Mikrolitre
cm²	Santimetrekare
CO₂	Karbondiyoksit
G	Gram
Kısaltmalar	Açıklama
ACE	Angiotensin converting enzyme
AT1	Tip 1 alveol hücreleri
AT2	Tip 2 alveol hücreleri
ATP	Adenozin trifosfat
CDC	Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi
COX2	Siklik oksijenaz2
COVID-19	Koronavirüs hastalığı 2019
DAD	Diffüz alveolar hasar
DAMP	Tehlike aracılı moleküler patern
DPP4	Dipeptidilpeptidaz 4
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E proteini	Zarf proteini
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
HE	Hemaglutinin esteraz
HMGB1	Yüksek mobiliteli grup B protein1
HSP	Isı şok proteini
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IRF	İnterferon Düzenleyici Faktör

iNOS	İndüklenebilir nitrik oksik sentetaz
CoV	Koronavirus
M proteini	Membran proteini
MAVS	Mitokondriyal antiviral sinyal proteini
MDA-5	Melanoma differentiation- associated protein-5
MERS CoV	Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü
N proteini	Nükleokapsit proteini
NAAT	Nükleik asit amplifikasyon testi
NF-kB	Nükleer faktör kB
PRR	Patern tanıma reseptörü
RBD	Reseptor Binding Domain
RLR	RIG-benzeri reseptörler
RNA	Ribonükleik asit
RT-PCR	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
SARS CoV	Ağır akut solunum yetmezliği sendromu korona virüsü
S proteini	Spike proteini
TMPRSS2	Transmembran proteaz serin 2
TLR	Toll benzeri reseptör
TNF	Tümör nekrotize edici faktör
VBM	İzlenmekte olan varyant (Variant Being Monitored)
VOC	Endişe uyandıran varyant (Variant of Concern)
VOI	İlgi çeken varyant (Variant of interest)

1. GİRİŞ

Ağır akut solunum yetmezliği sendromu korona virüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu, bulaşıcılığı oldukça yüksek bir viral hastalık olan Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), dünya demografisi üzerinde ağır bir etkiye sahip olmuş, ilk kez görüldüğü Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinden başlayarak hızla dünyaya yayılmış ve dünya çapında bugüne kadar 6,5 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmıştır. COVID-19 pandemisi, 1918'deki 'İspanyol gribi' salgını döneminden bu yana en önemli küresel sağlık krizi olarak tanımlanmaktadır.

Ağırlıklı olarak solunum yolu viral hastalığının ilk vakalarının Aralık 2019'un sonlarında Wuhan'da rapor edilmesinden sonra, SARS-CoV-2 hızla yayılmış ve sadece 3 ay içerisinde 114 ülkede çok sayıda olgu saptanması üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020'de küresel bir salgın -pandemi- ilan etmek zorunda kalmıştır. Pandemi ilanından bu yana, COVID-19 dünya çapında birçok sağlık sistemini felç etmiş, küresel ekonomi üzerinde dalgalanma etkisi yaratan uzun süreli kapanmalar nedeniyle geçim kaynaklarının kaybına ve global anlamda uzun süreli bir ekonomik krize neden olmuştur . Klinik araştırmalardaki önemli ilerlemeler ve aşı uygulamaları SARS-CoV-2'nin ve COVID-19 yönetiminin daha iyi anlaşılmasına yol açmış olsa da birçok ülkede, esas olarak virusun mutant varyantlarının ortaya çıkması nedeniyle hastalığın yeni dalgaları dünya genelinde Aralık 2022 itibarı ile sorun olmaya devam etmektedir.

Koronaviruslar, *Coronaviridae* ailesinde yer alan, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli RNA (+ssRNA) viruslarıdır. Salgın etkeni olan SARS CoV-2, yine ağır solunum yetmezliği tablosuna neden olan SARS CoV ve MERS CoV gibi betacoronavirus alt cinsinde yer almaktadır. Yapısal olarak SARS CoV ile %79 ve MERS CoV ile yaklaşık %50 oranında genomik sekans benzerliğine sahip olduğu saptanmıştır .

Yapılan çalışmalarda ağır seyirli koronavirüs hastalığı için üç temel risk faktörü erkek cinsiyet, ileri yaş veya ek hastalık varlığı olarak belirtilirken kesin bir genetik ya da epidemiyolojik risk faktörü bulunamamıştır . Tip I interferonlar (IFN), lenfositler ve epitel hücrelerde üretilen, anti-viral etki oluşturan sitokinlerdir. Koronavirüsler bu antiviral-sitokin grubuna karşı, Tip I IFN indüksiyonunu ve sinyalleşmesini baskılayabilmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Channappanavar ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında da SARS-CoV-1'in IFN salınımını in vitro ve in vivo engellediği

gösterilmiştir . Benzer şekilde şiddetli COVID-19'lu hastalarda, hafif veya orta dereceli olgularla karşılaştırıldığında, belirgin şekilde bozulmuş Tip I IFN salınımı görülmektedir . Salınım defektlerinin yanısıra Tip I IFN'lara karşı otoantikor varlığının da anti-viral immün yanıtı azalttığını ve ağır seyirli COVID 19 hastalarında asemptomatik ya da hafif seyirli hastalara göre otoantikor varlığına anlamlı derecede yüksek rastlandığını gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur .

Bu çalışmanın amacı farklı epidemiyolojik özelliklere sahip COVID-19 gelişen hastalarda Tip I IFN otoantikor varlığının hastalığın ağır seyrinde etkisinin araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

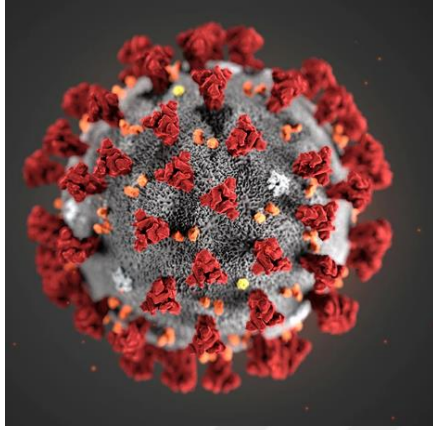
2.1. COVID-19 Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

Koronaviruslar (CoV), hem insanlarda hem de hayvanlarda hastalık yapabilen virus ailesidir. Bu viruslar, toplumda yaygın görülen hafif seyirli soğuk algınlığından ağır solunum yetmezliğine ilerleyen şiddetli pnömoni tablolarına kadar geniş spektrumda hastalık yapabilmektedir. İnsanlar arasında dolaşan ve kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) sıklıkla soğuk algınlığına sebep olurken, hayvanlardan insanlara geçen daha ağır seyirli SARS-CoV 2003 yılında ve MERS-CoV 2012 yılında tanımlanmıştır.

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde Hubei Eyaleti'ndeki bir grup hastada, standart tedavilere iyi yanıt vermeyen atipik pnömoni benzeri bir hastalığın belirtileri gözlenmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Wuhan kentinde meydana gelen, nefes darlığı ve ateş gibi semptomları olan, nedeni bilinmeyen birkaç pnömoni vakası hakkında bilgilendirilmiştir. Olguların %55'i başlangıçta Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile bağlantılı bulunmuştur [7]. Bu pazarda deniz ürünleri dışında yarasalar ve kemirgenler gibi vahşi hayvanların da satışının yapıldığı tespit edilmiştir. Bunun üzerine Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı, Çin'de 2002–2004 SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus veya SARS-CoV-1) salgınının tekrar ortaya çıkacağına dair endişeler nedeniyle kapatılmıştır [8].

Ocak 2020'de hastalık Wuhan'da yayılırken, Çinli halk sağlığı yetkilileri atipik pnömoni virüsü Wuhan-Hu-1'in genetik dizilimini çevrimiçi bir veri tabanı aracılığıyla dünyanın geri kalanıyla paylaşmıştır. Sonrasında da virusun yeni bir koronavirus türü olduğu tespit edilmiştir. 7 Ocak 2020'de bu etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus (2019- nCoV) olarak kabul edilmiş ve sonrasında SARS CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) olarak adlandırılmıştır. Ocak ayının ortalarında laboratuvar olarak doğrulanmış vakalar Çin dışında da Tayland, Japonya, Kore ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülmeye başlamıştır. Ocak ayı sonunda 11 milyon nüfuslu Wuhan şehri hastalık yayılımının önlenmesi amacıyla kapatılmıştır [8].

30 Ocak'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak sınıflandırmış ve 11 Mart'ta yayılım hızı ve hastalık şiddeti göz önünde bulundurularak, 114 ülkede 118.000'den fazla vaka ve 4.291 ölümün ardından DSÖ, COVID-19'u küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır [8]. Ülkemizde de ilk vaka aynı tarihte 11 Mart'ta saptanmıştır. SARS CoV-2 insanlarda hastalık yapan yedinci koronavirus türüdür. Ağır solunum yetmezliğine neden olan diğer koronaviruslar SARS CoV ve MERS CoV'a göre başlangıçta infektivitesi daha yüksek olmasına karşın olgu fatalite oranı daha düşük seyretmiştir [9].



Resim 2.1. CDC sanatçıları Alissa Eckert ve Dan Higgins'in, kırmızı ve beyaz virus görüntüsünü tasarlayarak SARS-CoV-2 virusu için oluşturduğu kimlik-‘Spiky Blob’ [10]

Aşı çalışmaları 2020 yılı ortalarında başlamış ve faz 3 çalışmaları tamamlanan mRNA aşıları, vektör aşıları ve inaktive aşılar Aralık 2020 itibariyle ardı ardına dünya genelinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) acil onayıyla birlikte uygulanmaya başlanmıştır. İlk onay alan Pfizer/ Biontech mRNA aşısının 11 Aralık 2020, Moderna mRNA aşısının 22 Aralık 2020 ve ilk vektör aşısı Astra Zeneca aşısının 4 Ocak 2021'de ilk dozları yapılmaya başlanmıştır. Ülkemizde ulaşılabilir ilk aşı olan inaktive Sinovac/ Coronavac aşısı 14 Ocak 2021'de sağlık çalışanlarına, 65 yaş üzeri bireylere, bakım evlerinde kalanlar ile bağışıklık yetmezliği olanlara uygulanmaya başlanmıştır [11].

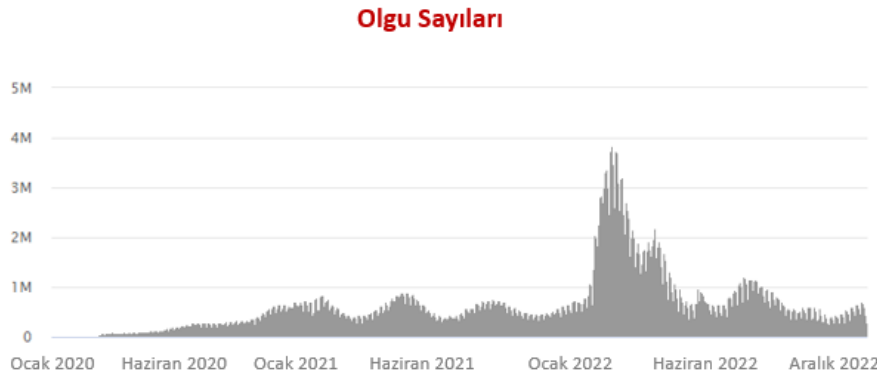
COVID-19, dünya demografisi üzerinde ilk olguların bildirildiği Aralık 2019 itibariyle yıkıcı bir etkiye sahip olmuş ve bugüne kadar dünya çapında 650 milyon olgu ve 6.5 milyondan fazla ölüm, ülkemizde ise 17 milyon olgu ve 100 binden fazla ölümle sonuçlanmıştır [12, 13]. COVID-19 pandemisi, 1918'deki grip salgını döneminden bu yana en önemli küresel sağlık krizi olarak tanımlanmaktadır.

2.2. COVID-19 Epidemiyolojisi

2.2.1. Coğrafi yayılım ve vaka sayıları

Çin’de 2019’un sonunda ilk vaka bildirimlerinden bu yana tüm kıtalara yayılan COVID-19 pandemisi, bugüne dek tekrarlayan dalgalarla ve ortaya çıkan varyant viruslarla hayatımızın merkezinde yer almaya devam etmektedir.

Akut infeksiyonların yalnızca bir kısmı tanı alıp rapor edilebildiğinden, bildirilen vaka sayılarının gerçek sayıların oldukça altında olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’daki seroprevalans araştırmaları, seropozitiflik sonuçlarına göre önceden SARS-CoV-2’ye maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansının yaklaşık 10 kat veya daha fazlası olduğunu vurgulamaktadır [14-16]. Aralık 2022 tarihine geldiğinde dünya genelinde yaklaşık 655 milyon olgu ve 6,5 milyonun üzerinde ölüm bildirilmiştir (Şekil 3 a ve b) [17].



Şekil 2.1. Dünya genelinde olgu sayıları



Şekil 2.2. Dünya genelinde ölüm sayıları

2.2.2. COVID-19 bulaş yolları

Başlangıçta hayvanlardan bulaşan bir virus olduğu düşünülse de (yarasa, pangolin gibi) bugün artık SARS CoV-2'nin en temel bulaş yolunun insandan insana solunum yoluyla olduğu bilinmektedir [18]. İnfeksiyonu olan bir kişinin öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında havaya salınan virus, solunması veya mukoza ile doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilmektedir. Bir kişinin elleri bu salgılarla kontamine olduğunda veya kontamine yüzeylere temas ettikten sonra gözlerine, burnuna veya ağızına dokunduğunda da infeksiyon gelişebilmekte, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir [19]. Hem DSÖ hem de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) son olarak COVID-19 bulaşında ana etkeni, hem kısa hem de uzun mesafelere yayılım için virus yüklü aerosollerin solunması olarak tanımlamıştır [20, 21]. Yapılan çalışmalarda özellikle restoranlar, toplu taşıma araçları, iş yerleri gibi kapalı alanlarda yetersiz hava değişimi, tek yönlü hava akımı ve artmış solunum emisyonu ile ilişkili faaliyetler (yüksek sesle konuşmak veya şarkı söylemek gibi) varlığında uzun mesafelerde hava yolu ile bulaşların gözlemlendiği bildirilmektedir [21]. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin genel bulaşma ve ikincil atak oranları, uzun mesafelere hava yoluyla bulaşmanın birincil bir yol olmadığını düşündürmektedir [22, 23].

SARS-CoV-2 dışkı, kan, göz salgıları ve semen dahil olmak üzere solunum örnekleri dışında da vücut sıvılarında tespit edilmiştir; ancak, bu bölgelerin bulaşmada kesin önemi bilinmemektedir [24]. Dışkı ile bulaşın daha ziyade hijyenik olmayan bölgelerde çevrenin virus içeren dışkı ile kontaminasyonu ve bu yerlere temas sonrası ağız ve burun ile alınması ile ya da kontamine suların aerosol haline geldikten sonra inhalasyonu ile olabileceği belirtilmektedir [25].

2.2.3. Viral saçılım ve bulaştırıcılık

Virusun bulaşma potansiyeli, hastaların semptomlarının gelişmesinden önce başlamaktadır. Hastalığın ilk haftasında, üst solunum yolu örneklerinden alınan viral RNA seviyeleri en yüksekken virus büyük olasılıkla tespit edilebilecek en yüksek seviyeye ulaşmakta, sonrasında bulaşma riski azalmaktadır. Semptomların onuncu gününden sonra, özellikle hafif infeksiyonu olan ve bağışıklık yetmezliği olmayan hastalarda bulaştırıcılık

beklenmemektedir [26-28]. Bu süreler, Delta ve Omicron varyantı için de yapılan çalışmalarda da benzer bulunmuştur [29, 30].

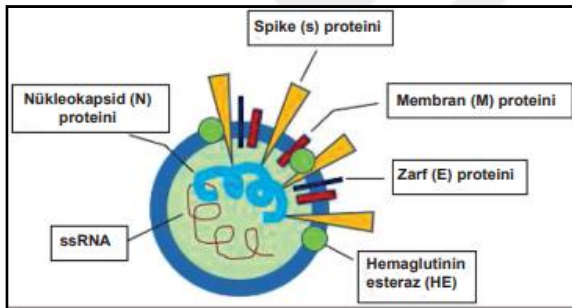
Viral RNA saçılma süresi, yaş ve hastalık şiddeti ile değişkenlik gösterebilmektedir. Saptanabilir viral RNA, her zaman infeksiyöz virusun varlığını göstermemekte ve bulaşıcılığın olası olmadığı eşik değerinin altında bir viral RNA seviyesine ya da canlı olmayan viral partiküllerin varlığına bağlı olarak görülebilmektedir [31, 32]. İmmün yetmezlikli hastalarda solunum örneklerinde infeksiyöz virus aylarca izole edilebilmektedir [33, 34].

SARS-CoV-2 infeksiyonu olan bir kişiden hastalığın bulaşma riski, maruziyet türüne, maruziyet süresine, bulaş önlemlerinin uygulanmasına ve olası bireysel faktörlere göre (solunum sekresyonlarındaki virus yükü gibi) değişiklik göstermektedir. Bulaş riski, temasın yakınlığı ve süresi ile artmakta ve en yüksek riskin kapalı ortamlarda uzun süreli temas (aile içi temas; uygun kişisel koruyucu ekipmanın kullanılmadığı hastane ve bakımevlerinde sağlık hizmeti ilişkili temas; toplu olarak yaşanan veya çalışılan yerlerde temas; toplu taşıma araçlarında uzun süreli seyahat gibi) olduğu bildirilmektedir [35-37]. Solunum yollarında daha yüksek viral yük varlığı, daha yüksek oranda bulaştırıcılık ile ilişkili bulunmuştur. Tek bir indeks vakadan kaynaklanan büyük grupların infekte olduğu 'süper yayılım' durumlarının pandeminin ana itici güçleri olduğu düşünülmektedir. Bu yayılımlar kalabalık, kapalı ortamlarda ve yoğun virus saçılımına neden olan aktiviteler (sesli konuşma, şarkı söyleme gibi) içeren grup maruziyetleri sonrasında tanımlanmıştır [35, 38, 39]. Dış mekanlarda ise SARS CoV-2 bulaşı yakın temas dışında oldukça nadir gelişmektedir [40].

Semptomatik ve yüksek viral yüke sahip bireylerin dışında, asemptomatik ya da presemptomatik kişilerin de bulaştırıcı olabildiği bilinmektedir. Henüz semptomlar başlamadan günler önce solunum sekresyonlarında virusun saptanabildiği ve asemptomatik bireylerde de hastalık gelişenler düzeyinde ve süresinde viremi olduğu bildirilmiştir [41-43]. Ancak bulaştırıcılık riski semptomatik bireylere kıyasla daha düşüktür [44, 45]. Bununla birlikte, asemptomatik veya presemptomatik bireyler hastalık belirtileri taşımadıklarından kendilerini diğer insanlardan daha az izole etmektedir ve bu bireylerin bulaştırıcılık açısından pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Bir CDC modelleme çalışması, bulaşmanın en az %50'sinin asemptomatik bireylere atfedilebileceğini tahmin etmektedir [45].

2.3. SARS CoV-2 Virolojik Özellikleri

Ağır akut solunum yetmezliği sendromu korona virus 2 (SARS-CoV-2), genetik dizisi %80 oranında SARS-CoV-1'e ve %96,2 oranında yarasa koronavirüsü RaTG13'e benzeyen zarflı bir β -koronavirustur [46, 47]. Tam genom dizilimi ve filogenik analizler, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı bir sınıfta yer alan bir betakoronavirus olduğunu göstermiştir. Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi'nin *Coronavirus* Çalışma Grubunun önerisiyle, virus ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır [48]. Diğer bir betakoronavirus olan Orta Doğu solunum sendromu (MERS) virüsü daha uzaktan ilişkili görünmektedir [49]. En yakın RNA sekansı benzerliği olan iki yarasa koronavirüsü nedeniyle yarasaların birincil kaynak olduğu düşünülmüştür; ancak, SARS CoV-2'nin doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı (örneğin, bir ara konak yoluyla) bulaştığı bilinmemektedir [49].



Şekil 2.3. SARS CoV-2 yapısı

Virus, yüzeyinde glikoprotein yapıdaki spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsit (N) proteinleri olmak üzere dört yapısal protein bulundurur (Şekil 2.2). 'S' proteini konak hücre zarına bağlanmadan, 'M' proteini hücreye şeklini vermektten, 'E' proteini virüsün toparlanması ve salınmasından ve 'N' proteini virionun paketlenmesi ve hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünün korunmasından sorumludur [50]. Hem SARS-CoV hem de SARS CoV-2 için 'S' proteini konak tropizmi ve patojenite açısından büyük öneme sahiptir. İki alt üniteden oluşmaktadır. S1, reseptör tanımadan sorumlu iken S2 alt ünitesi, reseptöre bağlanmayı ve füzyonu gerçekleştirmektedir. Koronavirüslerden NL63, SARS CoV ve SARS CoV-2 konak reseptörü olarak ACE (angiotensin converting enzyme) 2'yi kullanırken MERS CoV DPP4'ü (dipeptidilpeptidaz 4) kullanmaktadır [51] ve SARS CoV-2'nin ACE2'ye affinitesi SARS CoV'dan 10-20 kat daha fazladır. S1 bölgesinde yer alan reseptör bağlama alanı (Reseptör Binding Domain- RBD) konak hücre

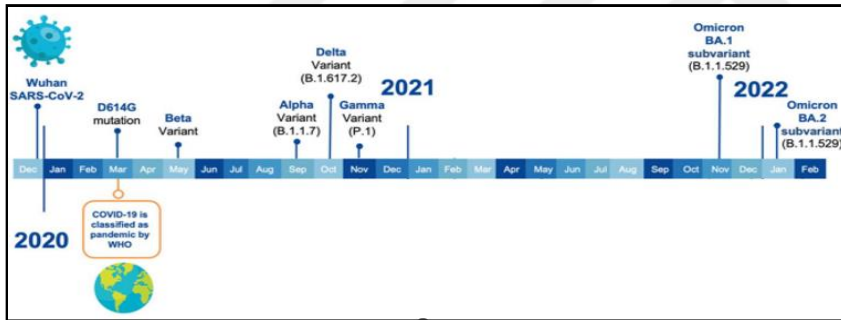
reseptörüne spesifik olarak bağlanır, virus tropizmini ve patojenitesini bu bölge belirler. Bu bölge virus genomunun en değişken bölgesidir [52].

N proteini, viral RNA'ya bağlanıp bir kapsül içinde muhafaza ederek RNA replikasyonuna yardımcı olmaktadır. Ayrıca konak yanıtını, hücre döngüsünü ve gen transkripsiyonunu modifiye ederek RNA replikasyonu sonrası viral membran proteinlerine yeni virus oluşumu için kılavuzluk etmektedir [53]. Virus membran proteini (M), virusun yapısının korunmasında ve virus zarfının şeklinin oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır. Bu protein tüm diğer yapısal proteinlerle bağlanabilmekte ve tüm yapıların stabilizasyonunu sağlamaktadır [54]. Bir diğer yapısal protein olan hemaglutinin esteraz (HE), hücre yüzeyinde yer alan sialik asit yapısına bağlanarak virusun tutunma kabiliyetini arttırmakta ve virulans faktörü olarak görev yapmaktadır [51].

SARS-CoV-2 gibi viruslar, genomun replikasyonu sırasında genetik kodda değişiklikler (genetik mutasyonların veya viral rekombinasyonun neden olduğu) meydana geldikçe sürekli olarak gelişmektedir. **Soy**, ortak bir atadan türetilen, genetik olarak yakından ilişkili bir virus varyantları grubudur. *Varyant*, onu SARS-CoV-2 viruslarının diğer varyantlarından ayıran bir veya daha fazla mutasyona sahiptir. Bazı durumlarda, bir soy veya soy grubu gibi benzer genetik değişikliklere sahip bir varyant grubu, halk sağlığı kuruluşları tarafından halk sağlığı eylemlerini gerektirebilecek nitelikler ve özellikler nedeniyle, izlenmekte olan varyant (Variant Being Monitored-VBM), endişe uyandıran varyant (Variant of Concern-VOC) veya ilgi çeken varyant (Variant of interest-VOI) olarak sınıflanmaktadır. *Rekombinant*, iki farklı varyanttan genetik materyalin kombinasyonu ile oluşan bir varyanttır [55].

İzlenmekte olan varyantlar, başlangıçta hastalık ve yüksek oranda bulaş ile ilişkilendirilen ancak artık tespit edilmeyen ya da düşük seviyelerde dolaşan varyantları içermektedir. Bu varyantlar, halk sağlığı için önemli bir risk oluşturmamaktadır. Öncesinde VOI ya da VOC olarak sınıflanan varyantlar, zaman içinde etkilerinin azalması sonrasında bu gruba alınmaktadır. Örneğin, Nisan 2022 öncesinde VOC olarak değerlendirilen Delta varyantı, bu tarihten sonra dünya genelinde etkisinin azalması nedeniyle VBM grubuna dahil edilmiştir. *İlgi çeken varyantlar*, Reseptör bağlanmasındaki değişiklikler, önceki

infeksiyona veya aşılamaya karşı üretilen antikorların nötralizasyonunun azalması, tedavilerin etkinliğinin azalması, tanı koymada zorluk, bulaşıcılıkta veya hastalık şiddetinde öngörülen artışla ilişkilendirilen spesifik genetik belirteçlere sahip varyantlardır. *Endişe uyandıran varyantlar* ise popülasyonda hızlı bir şekilde ortaya çıkan, artmış bulaşıcılık, daha şiddetli hastalık (örneğin, artan hastaneye yatışlar veya ölümler), önceki infeksiyon veya aşılama sırasında üretilen antikorlar tarafından nötralizasyonda önemli azalma, tedavilerin veya aşuların etkinliğinde azalma veya tanı koymada başarısızlıklara dair kanıt bulunan varyantlardır. Kasım 2021’de birçok ülkede (seyahat geçmişi olmayanlar da dahil) Omicron'a atfedilen vakaların tespiti, ‘S proteini yapısında değişiklik saptanması, aşıli veya hastalık geçirmiş kişilerin serumlarında var olan antikorlarda izlenen azalmış nötralizasyon kapasitesi ve varolan varyantlara etkili olan monoklonal antikor tedavilerine duyarlılığın azaldığını gösteren veriler nedeniyle Omicron VOC olarak sınıflandırılmıştır [55]. Şekil 2.4’te pandemiyin başlangıcı itibariyle ortaya çıkan varyantlar gösterilmektedir.



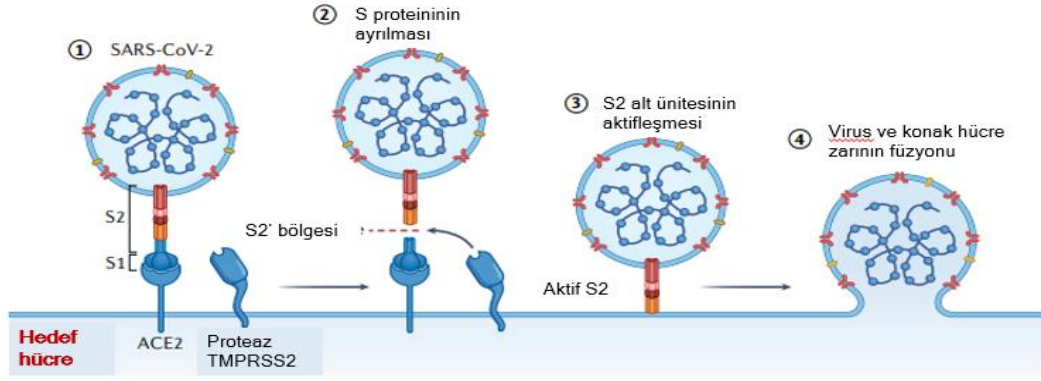
Şekil 2.4. SARS CoV-2 varyant- zaman ilişkisi [56]

2.4. COVID-19 İmmünopatogenezi

COVID-19 immünopatogenezi, direkt olarak SARS CoV-2’nin etkisine ek olarak, immün sistemin bu virusa olan yanıtı ve yanıt verme şeklinin sonucunda konakta ortaya çıkan patolojik durumu anlamak için ifade edilmektedir.

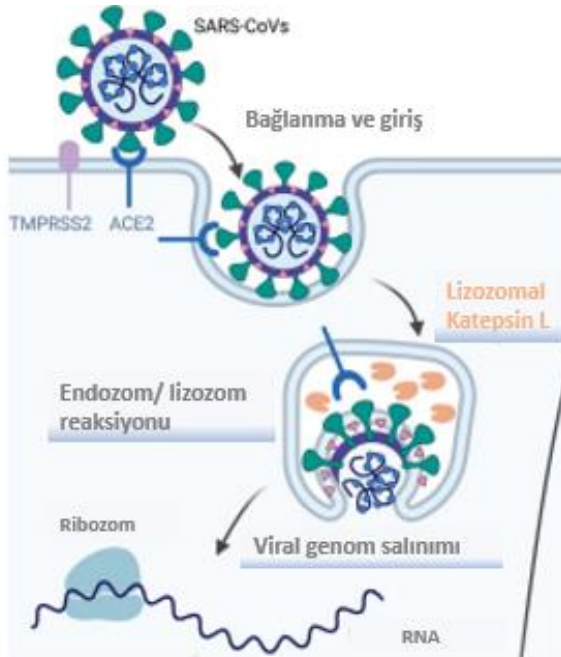
Doğal infeksiyon sırasında SARS CoV-2 ‘nin ilk hedefleri nazofarenks ve trakeanın mukosilyer epitel hücreleri ya da burun olfaktör mukozasında yer alan destek (sustentaküler) hücrelerdir [57]. Virusun yüzeyinde bulunan glikoprotein yapıdaki ‘S’ proteininin S1 alt ünitesi konak hücre zarındaki ACE2 reseptörüne bağlanmakta, S2 alt ünitesi membran füzyonunu sağlamaktadır. S1 ve S2 alt üniteleri arasındaki ayrılmayı sağlayan polibazik bağlanma bölgesi, SARS CoV ve MERS CoV’dan farklıdır [58]. Konak

hücre yüzeyinde ACE2'ye bağlanma sonrasında 'S' proteini serin proteaz TMPRSS2 aracılığıyla S2' bölgesinden ayrılmaktadır. Bu bölünme ile S2 alt ünitesi-aktifleşmekte, virus ile konak hücre zarlarının füzyonu gerçekleşmekte ve viral ribonükleoprotein kompleksi hücre içine girmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Virus ile konak hücre zarlarının füzyonu ile viral ribonükleoprotein kompleksinin hücre içine girişi [60]

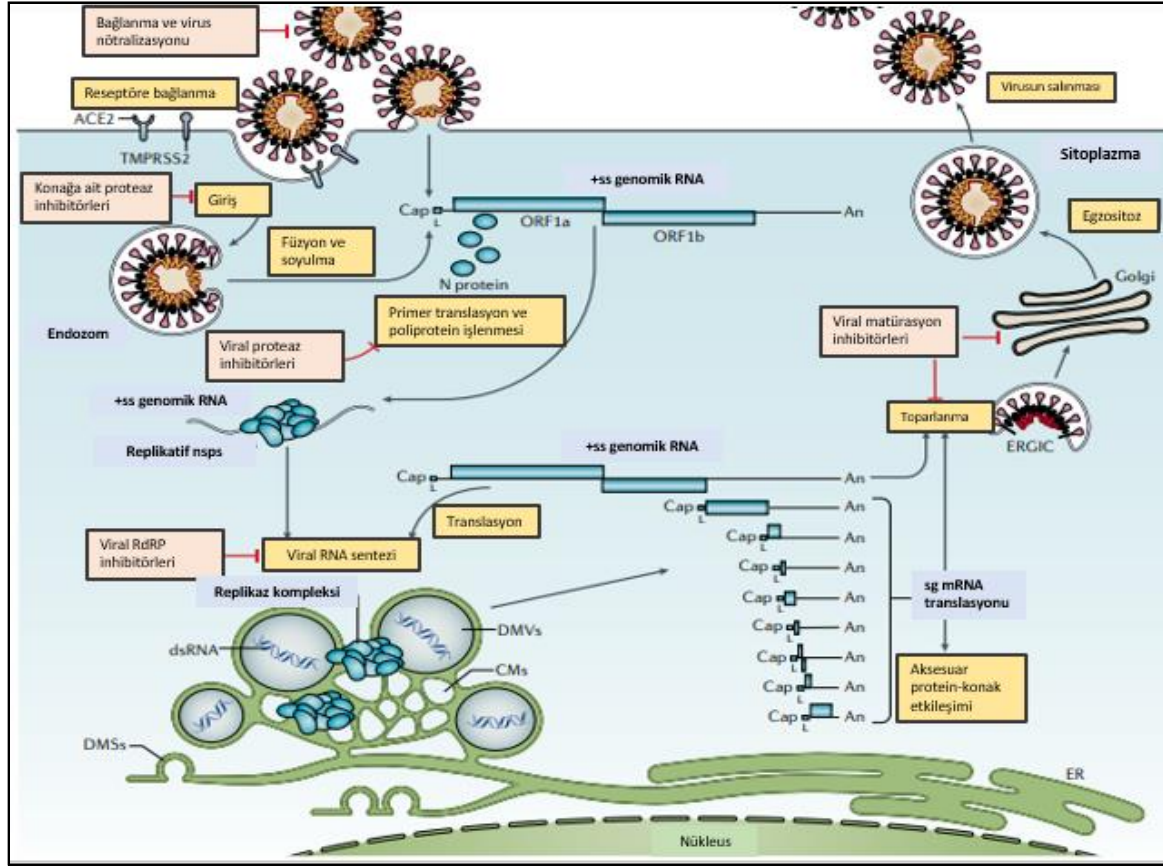
Epitel hücreleri dışındaki hücrelerde virus kimi zaman endozomlar aracılığıyla da hücre içine girebilmekte, burada S proteininin ayrılması katepsinin aracılık ettiği bir mekanizma ile gerçekleşmektedir [59, 60] (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Epitel hücreleri dışındaki hücrelerde virusun endozom aracılı hücre içine girişi [61]

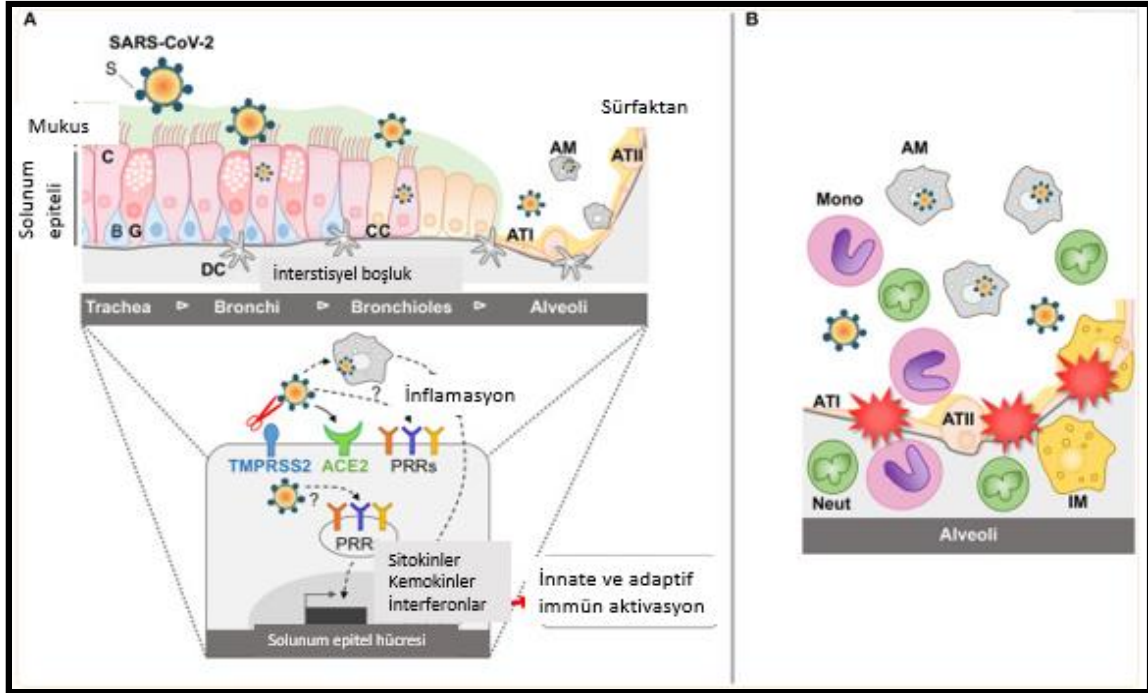
Hücre girişinin ardından viral genom adeta bir virus fabrikası gibi yapısal proteinleri üretmeye başlamaktadır. Endoplazmik retikulum kaynaklı çift zarlı veziküller içerisinde

transkripsiyon meydana gelmekte ve virus bu yapılar içerisinde immün sistemden korunabilmektedir (Şekil 2.6) [62].



Şekil 2.7. İnfekte hücrede virus çoğalması ve hücre dışına salınımı [62]

Virus doğal immün bariyerler aracılığıyla temizlenemezse üst solunum yollarından trakeobronşiyal ağaç boyunca kademeli olarak alt solunum yollarına yayılabilmektedir. Bazen de ilk infeksiyon bölgesi alt solunum yolu olabilmektedir. Sonuçta her iki durumda da alveollerin infeksiyonuna yol açarak inflamasyon gelişmekte ve gaz değişimi sınırlanmaktadır. Alveollerde ilk olarak tip 2 alveol hücreleri (AT2) infekte olmaktadır. Alveoler yüzeyin büyük kısmı tip 1 alveol hücrelerinden (AT1) oluşsa da AT2 hücreleri sürfaktan sentezini, AT1 hücreleri yetişkin akciğerinde progenitör hücreler olarak rejenerasyonu sağlamaktadır (Şekil 2.7) [63-65].

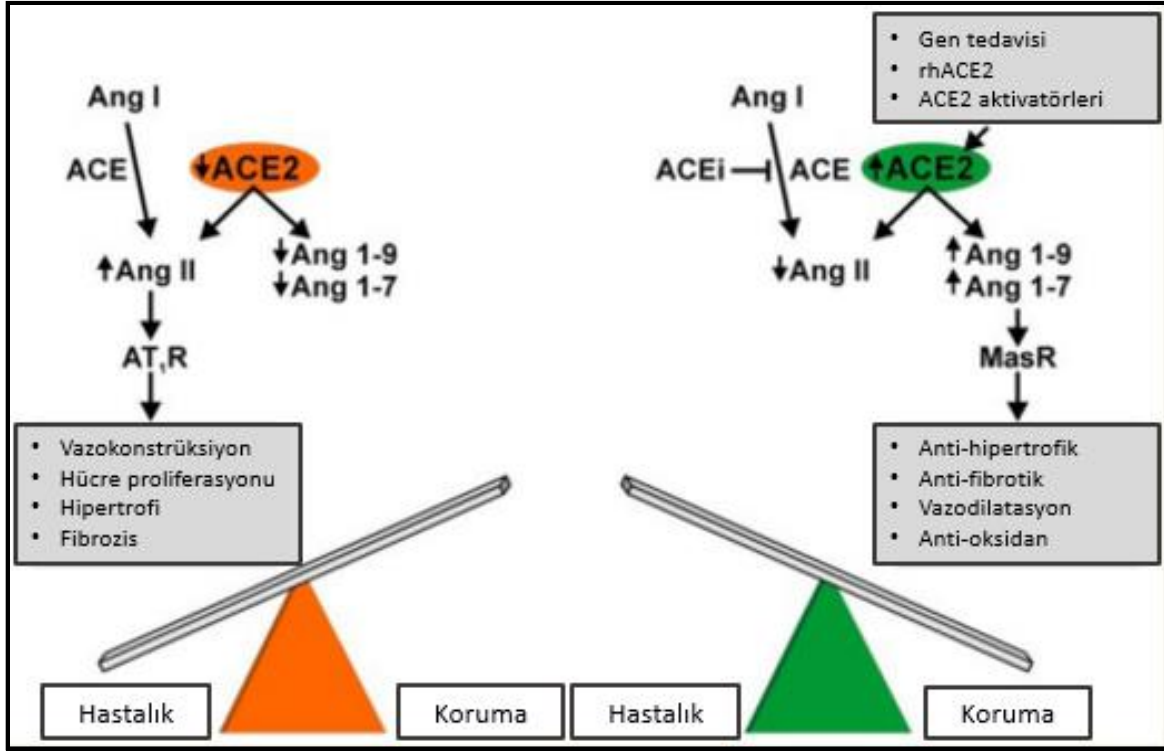


Şekil 2.8. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıcında (a) ve ağır solunum yetmezliği safhasında (b) hava yolu ve akciğer inflamasyonu [66]

ACE2 reseptörleri AT2 hücreleri dışında alveoler monosit ve makrofajlarda, nazal ve bronşiyal epitel hücrelerinde, duodenum ve ince barsak enterositlerinin apikal yüzlerinde, vasküler endotel hücrelerinde, kalp, böbrek ve testis hücrelerinde bulunmaktadır [66].

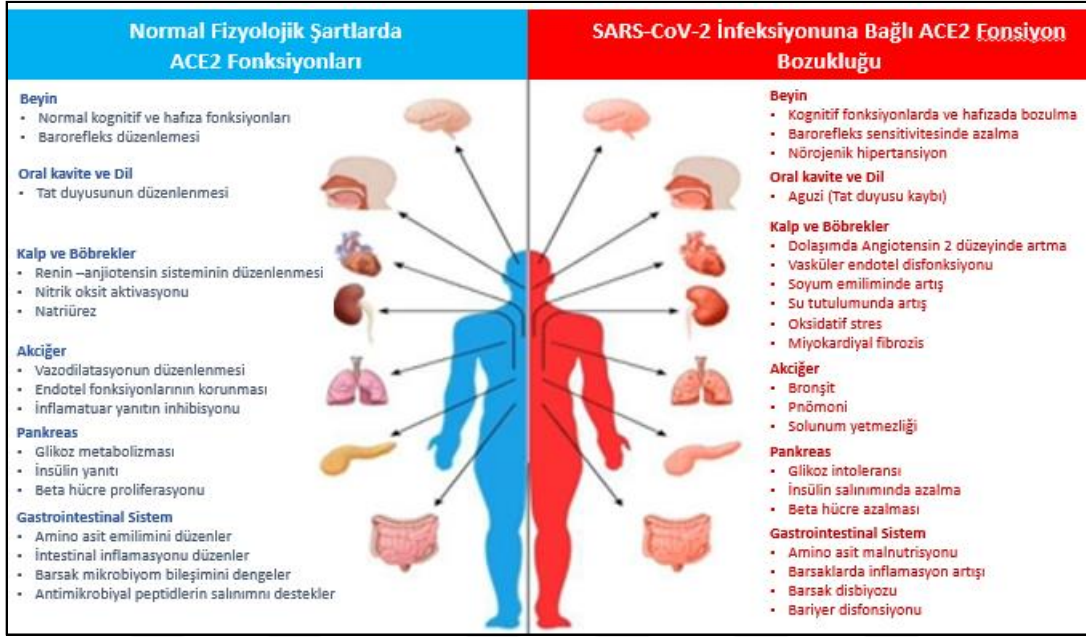
Yüzeylerinde solunum sistemi hücrelerinden daha yüksek oranda ACE2 reseptörü taşıyan barsak hücreleri (enterosit) de SARS CoV-2 tarafından infekte edilmekte, hastalığın seyrinde gastrointestinal semptomlar görülebilmekte ve dışkı ile sıklıkla viral saçılım saptanabilmektedir [67, 68]. Ayrıca olfaktör mukozada yer alan sustentaküler hücrelerin enfeksiyonunun da COVID-19 ilişkili 'anozmi'nin nedeni olduğu düşünülmektedir [69].

SARS CoV-2, ACE2 reseptörlerine bağlandığında ACE2 reseptörleri sayıca azalmakta, anjiyotensin II aktivitesi artmakta, buna bağlı olarak da vasküler geçirgenlik artışı ve akciğer ödeminin artışıyla birlikte akciğer hasarı daha da ilerlemektedir (Şekil 2.8) [70].



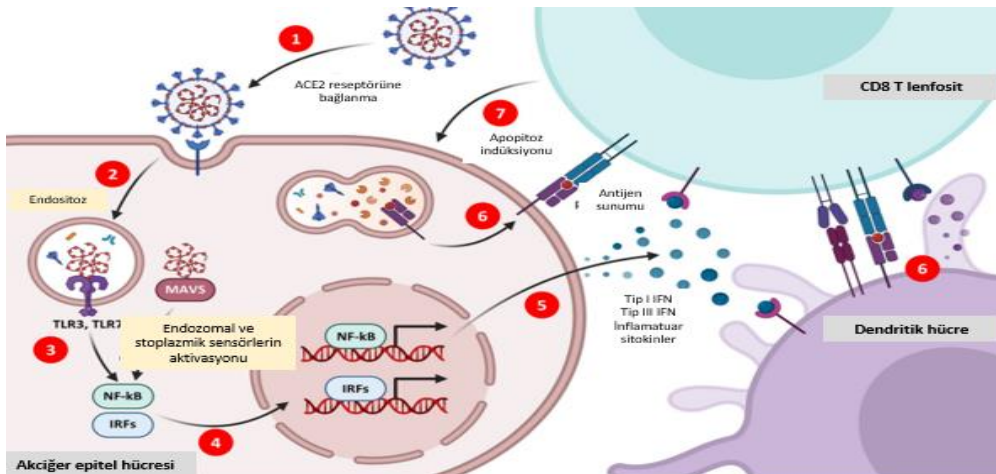
Şekil 2.9. ACE/ ACE2 dengesinde bozulma [70]

ACE2 fonksiyonlarında ortaya çıkan dengesizlik, akciğerler ile birlikte normal fizyolojik fonksiyonların yerine getirilmesi için ACE2'yi kullanan çok sayıda sistem için kısa ve uzun vadede patolojik sonuçlara neden olabilir (Şekil 2.9) [70, 71]. ACE2 reseptör sayısını etkileyen faktörler arasında cinsiyet, yaş, etnik köken gibi faktörler sayılabilmektedir. ACE2 gen lokusu X kromozomu üzerinde yer aldığından erkekler, ACE2 düzenlemesini etkileyen genetik değişikliklere daha duyarlıdır. Yine ilerleyen yaş ile birlikte, ACE2 reseptör artışını sağlayan cinsiyet hormonlarındaki çekilme ile birlikte azalan reseptör sayısı koruyucu etkinin de azalmasına neden olmaktadır. Tip I IFN'lar da ACE2 reseptör sayısını arttıran etkenler arasındadır [71].



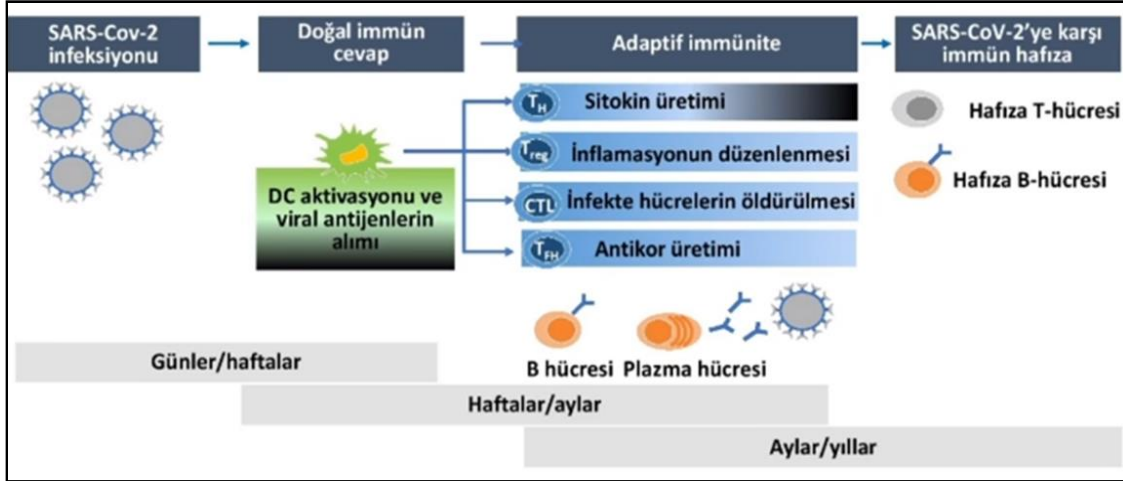
Şekil 2.10. ACE2'nin fizyolojik şartlarda ve fonksiyon bozukluğu durumunda organlara etkisi [71]

Endozitoz ile virusun akciğer epitel hücrelerine girişini, viral RNA tarafından endozomal ve stoplazmik patern tanıma reseptörlerinin (TLR3/7 ve MAVS) aktivasyonu izlemektedir. Bunun sonucunda IRF ve MAVS (mitokondriyal antiviral sinyal proteini) gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi, başta tip I ve tip III interferonlar ile birlikte proinflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır. Bu sırada dendritik hücreler de alveol yüzeyinde antijen örneklemeleri yaparak adaptif immün yanıtı başlatmak üzere en yakın lenfoid yapıya göç etmektedir. CD8⁺ T lenfositler de infekte hücre ya da dendritik hücre üzerinde sunulan antijenleri tanıyarak etkilenen hücrenin apoptozunu indüklemektedir (Şekil 2.11) [50].



Şekil 2.11. Akciğer hücrelerinde SARS CoV-2'ye karşı immün yanıt gelişimi [50]

Virusun girişi sonrasında ilk olarak devreye innate immün yanıt girmekte, süreç olması gerektiği gibi ilerlediğinde sonraki günler/ haftalar içerisinde adaptif immün sistem hastalığı sınırlayarak kontrol altına almakta ve devamında hafıza B ve T hücrelerinin oluşmasıyla SARS CoV-2'ye karşı immün hafıza gelişmektedir (Şekil 2.12) [72].



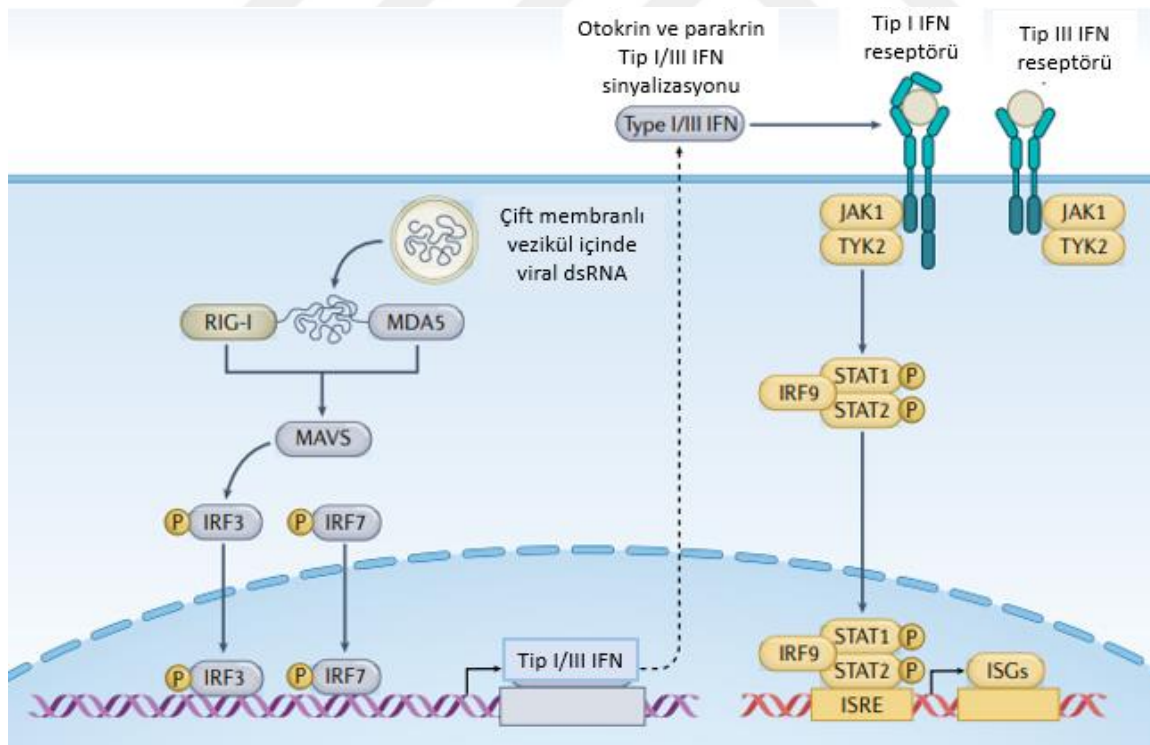
Şekil 2.12. SARS CoV-2'ye karşı gelişen immün yanıt süreçleri [72]

2.4.1. İnate immün yanıt

İnate immün sistem, coronaviruslar gibi RNA viruslarını tanıyabilmek için çeşitli patern tanıma reseptörleri (Pattern recognition receptors-PRR) kullanmaktadır. Plazmasitoid dendritik hücreler gibi özelleşmiş hücreler, serbest viral RNA'yı Toll-benzeri reseptör (Toll-like receptors-TLR)-7 ile tanırken, diğer hücre tipleri endozomal TLR3 ve TLR8 (myeloid hücrelerde) eksprese ederek viral RNA'yı tanımaktadır. Alveolar makrofajlar, solunum sistemi lümenini tarayarak innate immün sistemin ilk savunma hattını oluştururlar. Bunun yanında infekte hücrelerde de viral replikasyon sırasında çift sarmallı RNA, sitozolik reseptörler olan RIG-benzeri reseptörler (RLR) ile tanınmaktadır. Akciğer epitel hücrelerinde SARS CoV-2'yi tanımadan sorumlu ana PRR'nin, uzun dsRNA tanıyan ve IFN I ve III transkripsiyonunu sağlayan sinyalizasyon yollarını başlatan, RLR ailesine ait MDA-5 (melanoma differentiation- associated protein-5) olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [73]. Patern tanıma reseptörlerinin yanısıra enfeksiyon sırasında hasarlanan hücrelerden açığa çıkan, tehlike ilişkili moleküler paternler (danger associated molecular patterns-DAMP) olarak bilinen HMGB1 (high mobility group B protein1- yüksek mobiliteli grup B protein1), HSPs (heat shock protein-ısı şok proteinleri), serbest ATP (adenozin trifosfat) gibi yapılar da yine PRR'ler aracılığı ile tanınmaktadır [74].

Viral infeksiyonlar ile mücadelede en önemli yapılar tip I (IFN- α ve IFN- β) ve tip III (IFN- λ 1- λ 4) interferonlardır. Tip I IFN- α , en fazla dendritik hücrelerden olmak üzere sıklıkla lökositlerden, Tip I IFN- β ise fibroblastlar gibi virus ile infekte hücrelerden salınmaktadır. Tip I IFN'lar çok çeşitli hücre için otokrin ve parakrin etkiler gösterirken Tip III IFN'lar ise reseptörleri olan IFNLR'nin doku kısıtlılığı nedeniyle daha çok mukozal epitel hücrelerinde etki göstermektedir. Her iki grup da benzer gen kümelerini (IFN Stimulated Genes-ISG'ler) indüklemekte, ancak tip I IFN'ların etkisi daha hızlı ve güçlü olarak gelişirken aynı zamanda oluşan reaksiyonu da sınırlama özelliği taşımaktadır [75].

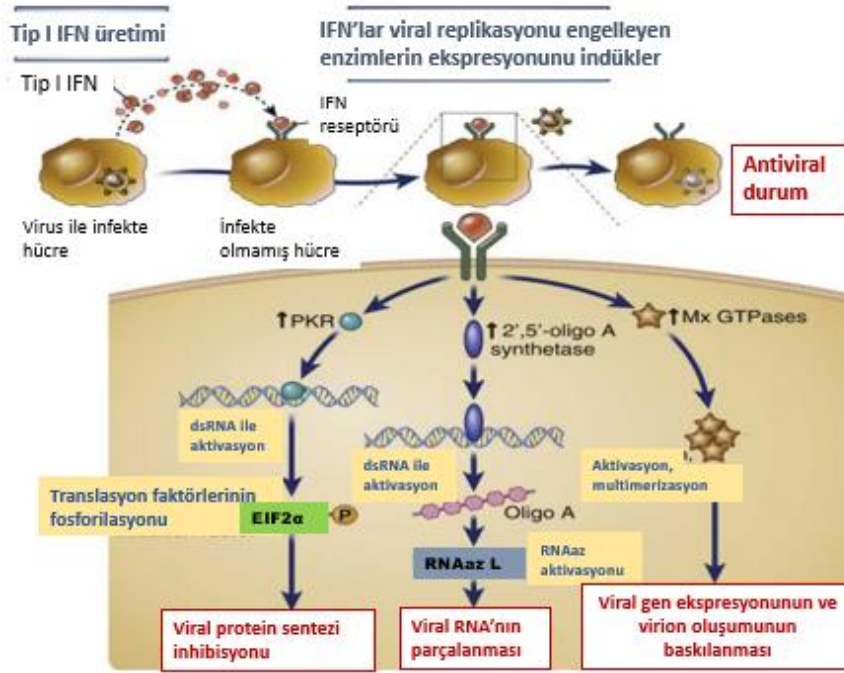
TLR ve RLR'ler ile tanıma sonrası tip I ve tip III interferonlar, IRF3/ IRF7 bağımlı sinyal yolları aracılığı ile uyarılmakta; bunun yanında nükleer faktör kB (NF-kB) üzerinden de proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-1 β , TNF- α) ve kemokinler (IL-8/ CXCL8) salınmaktadır. Yine IRF3/IRF7 üzerinden antimikrobiyal peptidlerin, iNOS (indüklenebilir nitrik oksik sentetaz) ve COX2 (siklik oksijenaz2) gibi indüklenebilir enzimlerin oluşumu da tetiklenmektedir (Şekil 2.13) [76].



Şekil 2.13. SARS CoV-2'nin hüresel ve moleküler patogenezi-Tip I ve III IFN sinyalizasyonu [76]

Tip I ve tip III IFN'lar tarafından ISG'ler aktiveleştirilmekte, komşu hücrelerden de IFN üretimi uyarılmakta ve güçlü bir antiviral durum oluşumu sağlanmaktadır. Tip I ve Tip III

IFN uyarımı ile viral genlerin ekspresyonu, viral proteinlerin sentezi ve virion oluşumu engellenerek infeksiyonun yayılımı sınırlandırılmaktadır (şekil 2.14). Ancak interferon sinyalizasyonunun sonucu her zaman konak yararına olmayabilir. Özellikle viral ve konak faktörlerine bağlı olarak kimi zaman sonuç zarar verici nitelikte olabilmektedir [75].

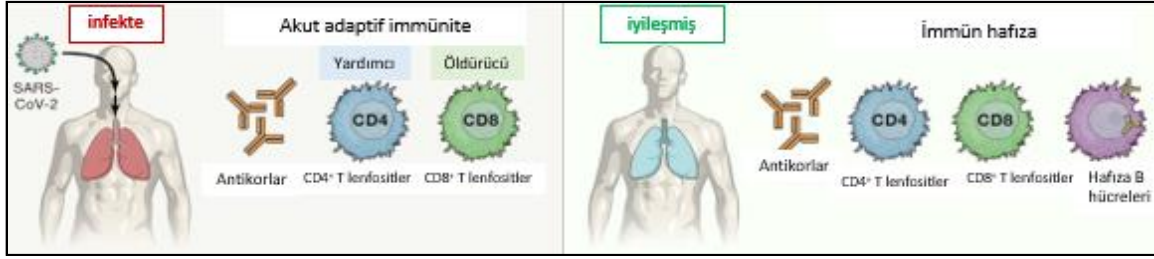


Şekil 2.14. Tip I interferonların biyolojik aktiviteleri [74]

Kemokinlerin salınımının da uyarılmasıyla diğer inflamatuvar hücrelerin infeksiyon alanına göçü sağlanmaktadır. Başlangıç inflamasyonu sırasında salınan kemokinlerin etkisi ile ortama çekilen inflamatuvar hücreler ile hücre artıkları temizlenmektedir. Dendritik hücreler antijenleri alarak lenfoid dokulara göç etmekte, spesifik T hücrelerin aktivasyonu ve B lenfositler ile etkileşimleri gerçekleşmektedir [77].

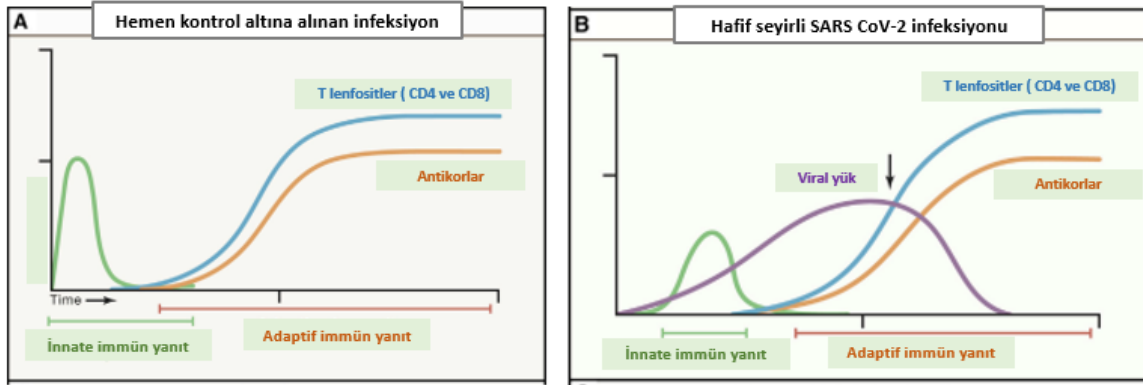
2.4.2. Adaptif immün yanıt

Adaptif immüitenin temel yapı taşları olan humoral ve hücresel yanıtlar, hastalığın sınırlanması ve uzun süreli bağışıklığın gelişimi için asıl faktörlerdir. Başlangıçtaki viral yük ve özellikle tip I interferonların aracılık ettiği innate immün yanıtın etkinliği, hem sonraki adaptif yanıt hem de klinik sonuç için önemlidir. Adaptif immün sistemin üç ana komponenti olan B lenfositler antikoları (nötralizan antikor kaynakları) üretirken, CD4⁺ T lenfositler bir dizi yardımcı ve efektör fonksiyon sergilemekte ve CD8⁺ T lenfositler virus ile infekte hücreleri öldürmektedir (şekil 2.15).



Şekil 2.15. Viral infeksiyona yanıtta adaptif immün sistemin major komponentleri

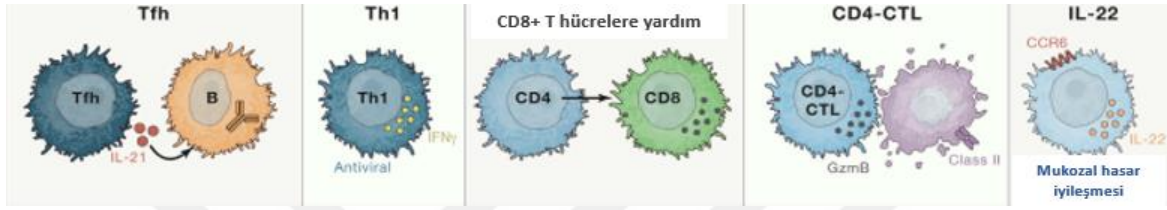
Geniş bir çeşitliliğe sahip hücre havuzunun içerisinde virusa özgü T ve B hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyon gerekliliği nedeniyle, innate immün yanıtla göre adaptif yanıtlar daha yavaş ve geç ortaya çıkmaktadır [78]. İnfeksiyonun başlangıcından ortalama 6-10 gün sonrasında efektör T lenfositler (yardımcı ve sistotoksik T hücreleri) ve B lenfositler çoğalarak farklılaşmakta ve birlikte hızlı ve spesifik bir yanıt oluşturmaktadır. Asemptomatik ya da hafif seyirli COVID-19 olgularında, innate immün yanıtta geçici gecikmeye rağmen T hücre ve antikor yanıtları nispeten hızlı ortaya çıkmakta ve enfeksiyon kontrol altına alınabilmektedir (şekil 2.16). Nötralizan antikorların gelişimi yanında etkin spesifik T hücre yanıtlarının da hastalığın hafif seyri ile ilişkisi bildirilmektedir [79, 80].



Şekil 2.16. Asemptomatik ve hafif, semptomatik COVID-19 seyrinde immün yanıtların seyri [79]

Virusa spesifik CD4+ T hücre yanıtları primer enfeksiyonun kontrolünde büyük öneme sahiptir. SARS CoV-2 spesifik CD4+ T-lenfositler semptomların başlangıcından 2-4 gün sonra saptanabilmekte ve antikor varlığı ya da CD8+ T lenfosit varlığına göre hastalığın hafif seyri ile daha anlamlı ilişkilendirilmektedir. Ağır seyirli hastalarda semptomların başlangıcından yaklaşık 22 gün sonrasına kadar spesifik CD4+ T lenfositlerin saptanamadığı bildirilmektedir. Bunun yanında erken dönemde oluşan CD4+ T lenfosit indüksiyonu hızlı viral klirensi de sağlamaktadır [78].

Virus spesifik CD4+ T hücreler sıklıkla Th1 ve Tfh (foliküler yardımcı T lenfosit) hücrelere dönüşmektedir. Th1 lenfositler IFN gamma ve diğer sitokinleri salgılayarak makrofaj aktivasyonunu sağlarken Tfh lenfositler ise B lenfositlerin indüklenmesini ve nötralizan antikor üretimini sağlamaktadır [78, 80]. Ayrıca Tfh hücrelerinden kaynaklandığı bilinen IL-21 aracılığıyla CD8+ T lenfosit yanıtlarının gelişimine de yardımcı olmaktadır (şekil 2.17) [81, 82]. Yine SARS CoV-2 spesifik CD4+ T lenfositler salgıladıkları CXCL3/4/5 ve XCL1 gibi kemokinler aracılığıyla immün sistemin diğer efektör hücrelerinin de infeksiyon bölgesine toplanmasına aracılık etmektedir [83].



Şekil 2.17. CD4+ T lenfosit fonksiyonları [82]

SARS CoV-2 spesifik CD8+ T lenfositlerin varlığı da akut COVID-19 sırasında hastalığın hafif seyri ile ilişkili bulunmuştur. CD4+ spesifik yanıtlarla benzer olarak, spesifik CD8+ T lenfosit yanıtları da semptomların başlangıcından 1-2 gün sonrasında hızla ortaya çıkmakta, granzim B ve perforin salınımı ile infekte hücrelerin hızla ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır [84].

B lenfositlerin uyarılma, olgunlaşma ve çoğalmalarının ardından SARS CoV-2 ile infekte bireylerde semptomların başlangıcından 5-15 gün sonrasında (olguların %90'ında 10 gün) serokonversiyon gerçekleşmektedir [78]. Oluşan nötralizan antikorlar ana hedef olarak viral 'S' proteininin reseptör bağlayıcı altbirimine (RBD) bağlanarak SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne bağlanmasını engeller ve kompleman yanıtının oluşumunu sağlar. Bu antikorların az bir kısmı da NTD'ye (N-terminal domain) bağlanabilmektedir. Antikor yanıtının niceliği ve niteliği, antijen miktarı ve germinal merkez reaksiyonunun sürdürülebilmesi ile ilişkilidir [85]. İmmün yetmezlik durumunda bu yanıt genellikle daha zayıftır ve buna bağlı gelişen virus persistansı yeni varyantların seçilimine katkıda bulunmaktadır [86].

2.4.3. Ağır hastalık patogenezi

İnfeksiyon geliştikten sonra bazı durumlarda inflamasyon olması gerektiği gibi seyretmemektedir. SARS CoV-2 tarafından indüklenen hücre hasarı ve hücre ölümü,

gecikmiş tip I IFN aktivitesi ve aşırı inflamasyona yol açabilmekte; başka etmenlerin yanı sıra, bu da hastalığın ağır seyriyle sonuçlanabilmektedir. Özellikle virusun yoğun replikasyonuna bağlı olarak ilk fazlarda inflamatuvar hücre ölümünün daha fazla olduğu, ancak tüm fazlarda görülebildiği bildirilmektedir [87].

Hızlı viral replikasyon apoptoz yanında, inflamatuvar bir hücre ölümü türü olan piropitozu da tetiklemektedir. Piropitoz, inflamazom oluşumu ile tetiklenmektedir. İnflamazom aktivasyonu, viral infeksiyonlar sırasında doku hasarına sebep olan etkenlerden biridir. Viroporinlerin oligomerize olması sonrası oluşan iyon kanalları, iyon akışına bağlı olarak inflamazom kompleksinin derlenmesine neden olmaktadır. SARS CoV-2 proteinleri olan protein E (hücre içinde) ve ORF 3a (hücre membranında) porin özelliği göstererek NLRP3 inflamazom aktivasyonuna neden olabilmekte, IL-1b ve gasdermin-N oluşumu ile birlikte inflamatuvar hücre ölümü tetiklenmektedir. Hücre ölümü ile ortaya çıkan hücre yapıları diğer hücreler tarafından (dendritik hücre, makroafajlar gibi) tanınarak inflamasyonun artmasına ve yoğun sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin salınımına neden olarak inflamatuvar dalganın giderek şiddetlenmesine neden olmaktadır [88].

Akciğerde gelişen inflamasyon kontrol altına alınamadığında havalanan akciğer dokusunun kaybına ve hipoksiye yol açmaktadır. Hipoksik solunum yetmezliği gelişen COVID-19 olgularında hiperinflamasyonun göstergesi olarak interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve tümör nekrotize edici faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinlerde ve D-dimer, ferritin ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerde artış saptanmaktadır ve IL-6, IL-8 ve TNF serum düzeylerinin hastalığın seyrinde güçlü ve bağımsız faktörler olduğu bildirilmiştir [76, 89].

Daha önce ağır hastalık için yüksek risk faktörü olarak tanımlanmış olan ileri yaş, obezite, erkek cinsiyet ve kronik akciğer hastalığı, kalp ve böbrek yetmezliği ek hastalıkların yanında artık bazı genetik faktörlerin de ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi bildirilmektedir [90-92]. Yapılan genetik çalışmalarda pulmoner fibrozis ile ilişkilendirilmiş DPP9 ve FOXP4 gibi gen bölge varyasyonları ve yine CXCR6 ve CCR9 gibi kemokin reseptör gen varyasyonları ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili bulunmuştur [93, 94].

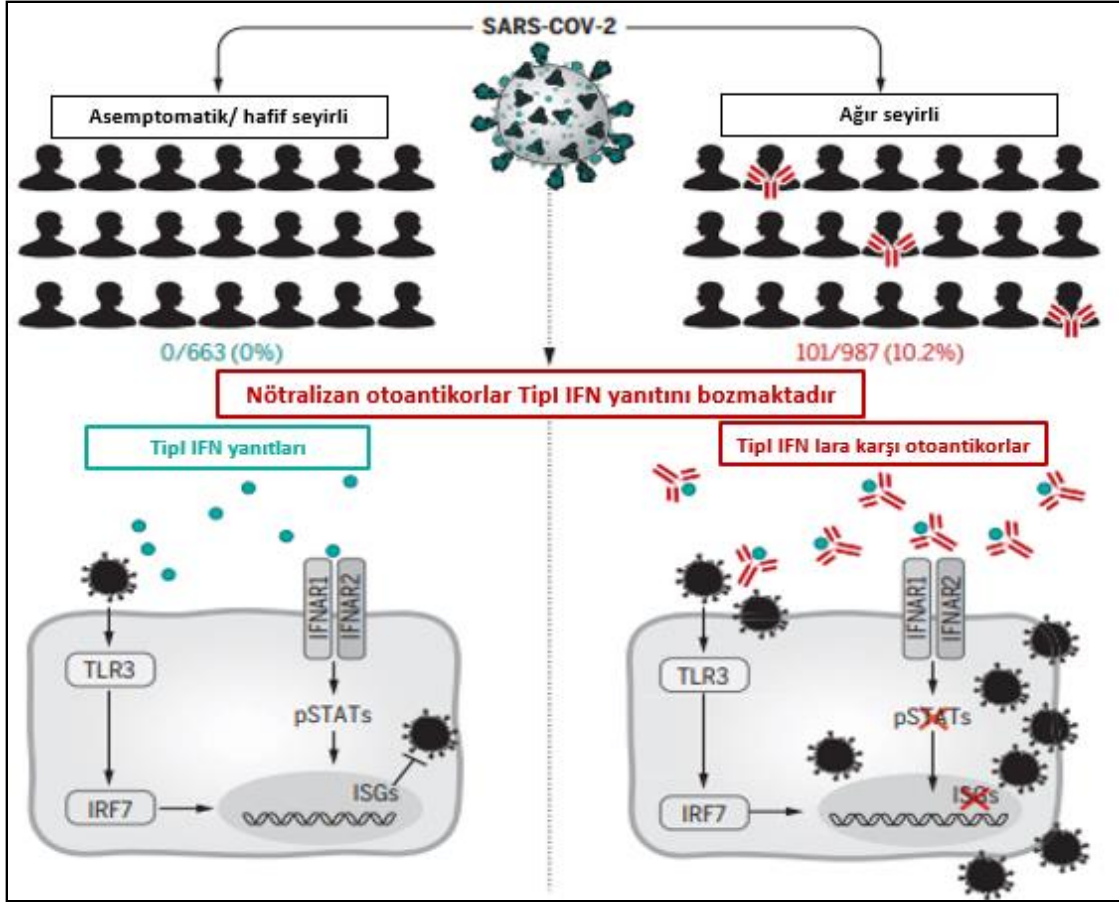
2.4.4. SARS CoV-2 immünoopatogenezinde bozulmuş Tip I IFN yanıtları

SARS-CoV-2 tarafından eksprese ettirilen viral proteinler; tanınma, sinyalizasyon, IFN uyarımı ISG aktivitesinden bu yolları çeşitli basamaklarda inhibe ederek immün sistemden kaçabilmeyi sağlamaktadır [85].

Konak tarafında da Tip I IFN uyarımında ve sinyalizasyonunda rol alan genlerdeki (TLR3 ve TLR7 üzerinden tip I IFN indüksiyonu ve amplifikasyonu ile tip I IFN tanınmasını sağlayan genler gibi) mutasyonlar ağır hastalık için yatkınlık oluşturmaktadır. Bununla beraber, özellikle yaşla birlikte sıklığı artan IFN-alfa otoantikor varlığı da ağır COVID-19 seyrinde önemli bir etken olarak bildirilmiştir . Yapılan çalışmalarda Ağır COVID-19 gelişen hastaların yaklaşık %10'unda Tip I IFN'lara karşı otoantikor pozitifliği ve %3,5-4'ünde de tip I IFN fonksiyonlarını etkileyen kalıtsal mutasyonlar saptanmıştır [74]. Nötralizan otoantikorların COVID-19 ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %20'inde rolü olduğu tahmin edilmektedir [96].

Covid-19 pandemi öncesi dönemde yapılmış çalışmalarda, sitokin ya da reseptörlerini kodlayan genetik defektlere benzer şekilde; IFN- γ 'ya karşı nötralizan otoantikor varlığında mikobakteriyel hastalıklara, IL-6'ya karşı otoantikor varlığında stafilokokkal infeksiyonlara, IL 17-A/ IL 17-F'ye karşı otoantikor varlığında mukokutanöz hastalıklara, GM-CSF'ye karşı otoantikor varlığında kriptokokkoz ve nokardiyoza ve tip I IFN'lara karşı otoantikor varlığında viral infeksiyonlara (influenza, varicella zoster gibi) yatkınlığın ve ağır seyrin arttığı bildirilmektedir [97-100].

İlk olarak Bastard ve arkadaşları, nötralizan antikorların Tip I IFN'ların reseptörlerine bağlanmalarını ve sinyal iletimini bozarak ağır COVID-19 seyrine neden olabileceğini düşünerek 1650 hasta ve örnekleri pandemi öncesinde alınan 1227 sağlıklı bireyin serumlarında Tip I IFN alfa otoantikor varlığını araştırmıştır. Ağır COVID-19 pnömonisi gelişen 987 hastanın %10,2'sinde (101 hasta) tip I IFN lara karşı (IFN- α ve IFN- ω) otoantikor saptanmış, yine bu hastaların hastalık sırasında alınan kan örneklerinde Tip I IFN seviyeleri ya çok düşük bulunmuş ya da hiç saptanamamış; hafif seyirli- ya da asemptomatik 663 olguda ise otoantikor tespit edemediğini bildirmişlerdir (şekil 2.18) [3] . Fransa'dan Chauvineau-Grenier ve arkadaşlarının çalışmaları da ağır hastalık gelişen olguların %7,9'unda otoantikor pozitifliği saptanırken, ölümlle sonuçlanan vakalarda bu oran %21 olarak bildirilmektedir [101].



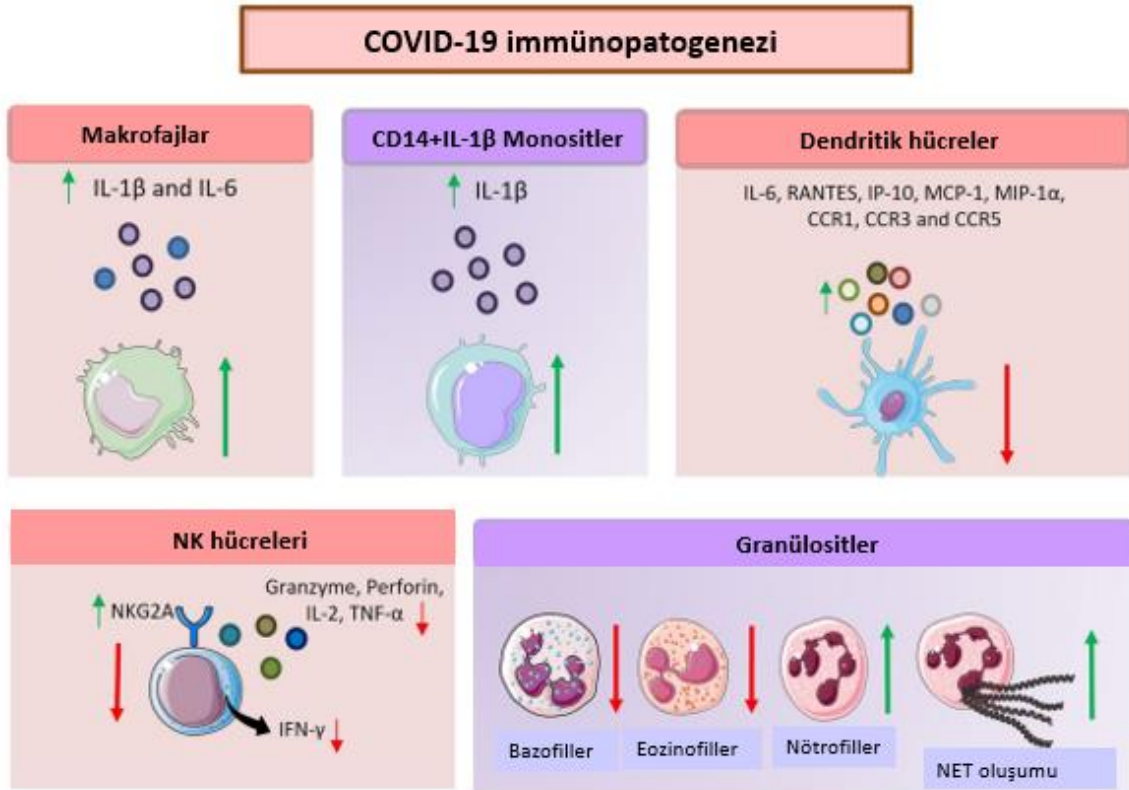
Şekil 2.18. Nötralizan otoantikorların Tip I IFN yanıtları üzerine etkileri [3]

IFN-III (IFN- λ 1 ve IFN- λ 3) ve ISG'ler düşük riskli ya da hafif/ orta şiddette hastalık gelişen hastaların üst hava yollarında tespit edilirken, IFN- λ 2 ve tip I IFN'ların ise ağır hastalık gelişen hastaların üst hava yollarında daha fazla eksprese edildiği izlenmiştir. Hastalığın geç döneminde uzamış IFN salınımı artmış inflamatuvar aktivite nedeniyle ağır seyir ile ilişkili bulunmuştur [85]. Yine ağır seyirli COVID-19 olgularında kan ve akciğer dokusunda immün sistemin temel hücrelerinden olan dendritik hücrelerin sayılarının azaldığı, viral klirensten sorumlu doğal öldürücü (natural killer-NK) hücrelerin sayı ve fonksiyonlarında azalma izlendiği ve antiviral aktivitenin bozulduğu birçok çalışmada vurgulanmaktadır [85, 102]. Oluşan yoğun inflamatuvar yanıt proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine yol açmakta ve monosit/ makrofajların sayısında kontrolsüz artış görülmekte; başta IL-6 ve IL-1 β olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin makrofajlardan salınımı daha da artmaktadır. Tip I IFN yanıtlarında gecikme ya da baskılanma ortaya çıkarken, dendritik hücrelerde sayı azalmasının yanında, uyarımlarında ve lenf nodlarına göçlerinde gecikme ortaya çıkmakta ve dendritik hücre-lenfosit etkileşimi sonrası lenfositlerde apoptoza yol açan TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) ekspresyonu artmaktadır. Doğal öldürücü hücrelerde NKGA ekspresyonunda artış ve TNF- α , IL-2, CD107a, garanzim B ve IFN- γ ekspresyonu azalmaktadır. Perforin ve

garanzim sekresyonunun azalmasına bağlı sitotoksisite de azalmaktadır. Buna karşın periferik kanda NK aktivitesi artmakta ve doku hasarına katkıda bulunmaktadır [103].

Nötrofiller temelde viral hastalıklara karşı savunmada başlıca hücre grubu olmasa da salgıladıkları çeşitli kemokinler, sitokinler ve antimikrobiyal bileşiklerle virus savunmasına katkıda bulunmaktadır. COVID-19 seyrinde nötrofillerin hem sayısında hem de nötrofil/lenfosit oranında belirgin artış görülebilmekte ve bu da hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir. Yine nötrofiller tarafından üretilen hücre dışı tuzaklar (neutrophile extracellular traps- NETs) bakteri, mantar ve parazitlerin yanında virusların da yakalanarak nötralize edilmesiyle enfeksiyonun sınırlandırılmasına katkıda bulunmaktadır [103]. İmmünopatogeneizde rol oynayan doğal immün sistem hücreleri şekil 2.19’de gösterilmiştir.

Akciğerlerde alveoler makrofaj sayıları azalırken buna bağlı antiviral aktivite de belirgin derecede düşmektedir . Tip I ve tip III IFN’lara bağlı antiviral aktivitenin azalmasına karşın proinflamatuvar sitokin ve kemokinler belirgin derecede artmakta ve doku hasarını indüklemektedir [85].



Şekil 2.19. COVID-19 immünopatogeneziinde immün hücre yanıtları [103]

Bir diğerk etken de SARS CoV-2'ye bağı kompleman aktivasyonudur (lektin yolağı- C5a yıkımı ile nötrofillerde TF ekspresyonu artışı) [105]. Kompleman aktivasyonu ile uyarılan CD16+ T lenfositlerde immün kompleks aracılı degranülasyon ve sitotoksisite ortaya çıkmakta, bu durum da endotel hücre hasarını arttırmaktadır. Pıhtı oluşumunu arttıran bir diğerk faktör, epitel hücrelerinden karaciğerde pıhtılaşıma faktörlerinin ve endotelde TF'nin transkripsiyonunu uyaran IL-6 salgılanmasıdır. Dolaşımda artmış IL-6 düzeyleri ağır hastalık belirteci olarak kabul edilmektedir. İnterlökin-6 antagonistleri ağır hastalık tedavisinde kullanılmaktadır [89, 106, 107].

Fibrin trombüs oluşumunu sınırlayan fibrinoliz yolağı ise plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1 ya da SERPINE1) ile inhibe edilmektedir. Yani PAI1 varlığında trombüs oluşumu sınırlanamamakta ve devamlı hale gelmektedir. Yapılan çalışmalarda PAI1 düzeyinin arttığı ve yüksek düzeylerin ağır solunum yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu durumun COVID-19'da gözlenen pıhtılaşıma dengesinin bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, alt solunum yollarındaki SARS CoV-2 çoğalması, alveoler epitel ve endotel hasarına yol açarak fibrin oluşumu, sitokinler, kemokinler, trombositler, monositler, nötrofiller, NETs, kompleman aktivasyonu ve PAI1 etkisiyle koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengeyi bozmaktadır [76].

COVID-19 nedeniyle ölümlerin en önemli nedeni akciğer hasarı ve hipoksidir. Ölen bireylerin akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde, 'diffüz alveolar hasar'ın (DAD) en sık görülen patoloji olduğu saptanmıştır . 'Diffüz alveolar hasar' terimi ilk kez 1976'da Katzenstein tarafından, sıvı birikimi ve hücrel eksudasyona neden olan ve bazı bireylerde geniş interstisyel fibrozise ilerleyen endotelial ve alveoler yüzey hücre hasarı olarak tanımlanmıştır [109]. COVID-19'a bağı ölenlerin akciğer dokusunda da interstisyel ve alveoler ödem, ölü pnömositler, hiyalin membranlar, mikrovasküler tromboz, kapiller konjesyon ve AT2 hiperplezisi ile birlikte exudatif ve proliferatif özellikler izlenmiştir [108, 110].

Alveoler epitel hasarı, koagülasyon aktivasyonu ile fibrinoliz arasındaki dengeyi de bozmakta ve oluşan hiyalin membranlar oksijen alışverişini engellemektedir. Benzer mekanizma, çoğu ağır COVID-19 olgularında izlenen küçük arteriollerdeki fibrin trombüs oluşumundan da sorumludur [76]. Bu hastalarda D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin

düzeyleri artmaktadır ve artmış D-dimer düzeyleri COVID-19'un ölümcül seyri ile ilişkili bulunmuştur [111, 112]. Tüketime bağlı olarak da trombosit sayıları azalmaktadır. Hastalığın erken döneminde başlanan antikoagülan tedavilerin ağır hastalıktan koruyucu etkisi gösterildiğinden, koagülasyonun SARS CoV-2 patofizyolojisinde büyük önem taşıdığı [113] ve immün sistem ile koagülasyon sisteminin birlikte oluşturduğu 'immünotromboz' sürecinin bir örneği olduğu düşünülmektedir [114].

Doku hasarı sonrası hücre içi yapılar (RNA, DNA and kollojen) faktör XII üzerinden intrinsik koagülasyon yolağının tetiklenmesine neden olmaktadır [115]. Trombositler epitel hasarının üzerini örterek, sitokin ve kemokinler tarafından aktive edilen immün hücreler ile beraber pıhtı oluşumunu sağlamaktadır [116]. Patern tanıma reseptörleri aracılığıyla aktive olan monositler yüzeyinde TF sunarak, nötrofiller direkt olarak faktör XII aktivasyonu yapabilen nötrofil hücre dışı tuzakları (neutrophil extracellular traps-NETs) oluşturarak bu duruma katkıda bulunmaktadır. Ağır COVID-19 olgularında nötrofillerin pıhtılaşmayı arttıran yüksek oranlarda TF eksprese ettiği ve TF ile kaplı NETs oluşturduğu, bunun da trombositleri bölgeye çekerek koagülasyonu arttırdığı bildirilmiştir [117].

2.5. COVID-19 Kliniği

Hastalık etkeni SARS-CoV-2, damlacık ve aerosoller aracılığıyla bulaşmakta ve virusa maruz kalımdan 2-14 gün sonra hastalık belirtileri ortaya çıkmaktadır [118]. İnfeksiyon, bazı kişilerde asemptomatik seyredebilirken çoğunlukla hafif-orta şiddette solunum semptomları ile izlenmektedir.

İnkübasyon periyodu maruziyet sonrası çoğunlukla 4-5 gün olarak bildirilmekte iken, bu süre varyantlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Pandeminin başlangıcında inkübasyon periodunun 14 güne kadar devam edebileceği düşünülmekte ise de Wuhan'dan doğrulanmış 1099 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada inkübasyon periyodunun ortanca değeri dört gün olarak bildirilmiş; yine Çin'den yapılmış bir çalışmada bu süre 5 gün olarak raporlanmıştır [119, 120]. Norveç'ten bildirilen 81 Omicron olgusunda ise semptomların maruziyetten ortanca 3 gün sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir [121].

2.5.1. Asemptomatik infeksiyon

İnfekte bireylerin yaklaşık üçte birinde hiç semptom gelişmediği öngörülmektedir [122]. Ma ve arkadaşlarının geniş popülasyon bazlı meta-analizinde bireylerin PCR pozitifliği saptandığı anda %46'sının (43%-77%) asemptomatik olduğu ve pozitiflik saptanan asemptomatik kişilerin %73'ünün de izlem süresi boyunca herhangi bir semptom geliştirmediği bildirilmiştir [123]. Ancak, asemptomatik hastalar da hastalığın yayılımında rol aldığından PCR pozitifliği izolasyon gerekliliği açısından önemlidir. Özellikle genç popülasyonda asemptomatik seyir daha sık bildirilmektedir [124]. Bazı bireyler ise, tanı anında asemptomatik olmalarına karşın, ilerleyen günlerde semptom geliştirebilmekte, bu presemptomatik grupta semptomlar ortalama 4-5 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır [125].

Asemptomatik hastaların görüntülemelerinde de radyolojik bulgular saptanabilmektedir [126]. Asemptomatik hastaların irdelendiği çalışmalarda bilgisayarlı tomografi ile yaklaşık %70 oranında COVID-19 için tipik olan buzlu cam görünümleri ya da atipik radyolojik tutulumlar izlendiği bildirilmektedir [127].

2.5.2. Semptomatik hastalık

Stroke ve arkadaşlarının 373.883 doğrulanmış COVID-19 olgusunu irdelediği çalışmalarında, olguların %70'inde ateş, öksürük ve nefes darlığı görülürken sadece %36'sında kas ağrısı ve %34'ünde baş ağrısı bildirilmektedir [128]. Zaman içerisinde baskın hale gelen varyantlarla gelişen hastalıkta semptomlar açısından belirgin farklılık saptanmazken, Omicron ve Delta varyantları ile gelişen hastalıkta nazal konjesyon, burun akıntısı, boğaz ve baş ağrısı gibi hafif belirtilerin daha sık görüldüğü ve yine Omicron varyantı için bulaştırıcılığın artmış ve inkübasyon süresinin kısalmış olduğu belirtilmektedir [129, 130]. Tat ve koku bozuklukları gibi semptomlar diğer solunum virusları ile gelişen infeksiyonlardan daha sık görülse de COVID-19'a spesifik görülen ayırt edici bir semptom bulunmamaktadır [131, 132]. Wuhan ve Delta varyantları ile daha sık olarak bildirilen tat ve koku bozuklukları, Omicron varyantı ile gelişen hastalıkta daha nadir görülmektedir [130, 133, 134]. Bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlar da hastalığın seyri sırasında %10-20 oranında görülebilmekte, kimi zaman başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkabilmektedir [129].

COVID-19 hastalarında makülopapüller lezyonlardan veziküler döküntülere, ürtikerden retiküler lezyonlara kadar farklı şekillerde cilt bulguları gözlenebilmektedir. Adölesan ve genç erişkinlerde daha sık tariflenen, ‘COVID parmağı’ olarak da adlandırılan kırmızı-mor renkli nodüler lezyonlar, hastalığın başlangıç semptomlarından haftalar sonra bile ortaya çıkabilmektedir [135, 136]. Yine ağır seyirli hastalarda tromboembolik komplikasyonlara nekrotik cilt lezyonları eşlik edebilmektedir.

En sık görülen ağır hastalık tablosu olarak ateş, öksürük, solunum sıkıntısı ve akciğer görüntülemelerinde iki taraflı infiltrasyonla seyreden pnömoni izlenmektedir [129].

Başlangıçta klinik tablolar temel olarak;

1. Hafif hastalık (pnömoni gelişmeyen ya da hafif pnömoni varlığı) olguların %81’inde;
2. Ağır hastalık (solunum sıkıntısı, hipoksi ya da akciğer görüntülemesinde %50 ve üzeri tutulum olması) olguların %14’ünde ve
3. Kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok tablosu ve çoklu organ yetmezliği) olguların %5’inde bildirilmiştir [137].

Fatalite oranı %2,3 olarak saptanırken kritik olmayan olgularda ölüm görülmediği belirtilmektedir [137].

Hafif seyirli COVID-19 hastalarında laboratuvar bulguları tamamen normal olabileceği gibi lenfopeni (hastaneye yatış gerektiren hastaların yaklaşık %90’ında), aminotransferaz düzeylerinde (ALT ve AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik (ferritin, C-reaktif protein-CRP ve eritrosit sedimentasyon oranı-ESR) ve koagülasyon testlerinde anormallikler saptanabilmektedir [129, 138]. Prokalsitonin düzeyi genellikle normal olmakla birlikte yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda yüksek bulunabilmektedir [139].

Hafif hastalıkta ve hastalığın erken dönemlerinde akciğer grafisi normal olabilir. En sık izlenen bulgular; akciğer alt zonlarında bilateral periferik buzlu cam görünümü ve konsolidasyonlardır. Bu bulgular, en sık hastalığın ağırlığı ile orantılı olarak semptomların

başlangıcından sonraki 10-12. günlerde ortaya çıkmaktadır [140]. Bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer grafisinden daha spesifiktir ve bazı radyolojik bulgular COVID-19 için tipiktir. Amerikan Radyoloji Koleji, bilgisayarlı tomografinin hastalığın taranması ya da tanısı için değil, yalnızca hastanede yatan hastaların yönetiminde kullanılmasını önermektedir [141]. Kuzey Amerika Radyoloji Derneği tarafından BT bulguları tipik, belirsiz ve atipik olmak üzere üç gruba ayrılmıştır [142]. Tipik bulgular; bilateral, periferik yerleşimli, intralobüler çizgilerin ya da konsolidasyonun eşlik edebildiği buzlu cam görünümü; intralobüler çizgilerin ya da konsolidasyonun eşlik edebildiği yuvarlak yerleşimli multifokal buzlu cam görünümü ve ters halo işareti ya da diğer organize pnömoni bulguları olarak sıralanmaktadır. Radyolojik düzelme, klinik düzelmeden çok daha geç izlenmektedir [129].

2.5.3. Ağır hastalık

Ağır hastalık gelişme riski yaş, altta yatan kronik hastalıklar, genetik yatkınlık, bağışıklama durumu ya da hastalık etkeni olan varyantlara göre değişkenlik göstermektedir. Omicron varyantı, daha önce baskın olan Wuhan ya da Delta varyantından daha hafif seyretmektedir [95, 129]. COVID-19 bağışıklaması, ciddi hastalık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır; ancak, 80 yaşından büyük yetişkinler, bağışıklığı baskılanmış kişiler ve komorbiditesi olanlar (örneğin, kronik böbrek hastalığı) gibi bazı hasta gruplarında, aşılama nedeniyle azalmakla birlikte ağır hastalık için risk devam etmektedir [143].

Ağır hastalık tablosu genellikle semptomların başlamasından 1 hafta sonra gelişmekte (ortanca 5-8 gün sonra) ve hastaneye başvuruların semptomların ortanca yedi gün sonrasında gerçekleştiği bildirilmektedir [129]. Solunum sıkıntısı ve hipokseminin başlamasından kısa bir süre sonra, şiddetli COVID-19 hastalarında ilerleyici solunum yetmezliği ile birlikte, genellikle kalp yetmezliği veya aşırı sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanamayan, ciddi hipoksemi ve bilateral radyografik opasiteler olarak tanımlanan ARDS (Akut respiratuar disstres sendromu) gelişmektedir. Akut respiratuar disstres sendromu enflamasyon, pulmoner vasküler kaçak ve sonuç olarak fonksiyonel akciğer dokusu kaybı ile karakterize bir akciğer hasarı şeklidir. COVID-19'a bağlı viral pnömoni, hipoksemik solunum yetmezliği ve ARDS tablosu yoğun bakım ihtiyacının en önemli nedenleri olarak bildirilmektedir [76, 144]. Bu hastaların %8'inde bakteriyel ya da fungal etkenlerle sekonder infeksiyonlar gelişebilmekte ve bu infeksiyonların yaklaşık yarısı mortal seyretmektedir [145].

Ağır COVID-19 gelişimi için CDC tarafından belirtilen risk faktörleri [129];

- İleri yaş (≥ 65 yaş)
- Astım ve diğer kronik akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner tromboemboli, pulmoner hipertansiyon, bronşiektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Kanser
- Serebrovasküler hastalık
- Kronik böbrek ve karaciğer hastalığı
- Kistik fibrozis
- Diabetes mellitus (tip 1 ve 2)
- Serebral palsi, konjenital anomaliler, omurilik yaralanmaları
- Kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler
- Primer immün yetmezlikler
- HIV enfeksiyonu
- Nörolojik ve mental sağlık bozuklukları (demans, duyuğu durum bozuklukları, şizofreni
- Obezite ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ya da kilolu olma ($BMI 25 \text{ to } 29 \text{ kg/m}^2$), ya da çocuklarda ≥ 95 persentil
- Fiziksel aktivite yokluğu
- Gebelik
- Sigara
- Orak hücreli anemi ya da talasemi
- Solid organ ya da kök hücre nakli
- Madde kullanımı
- Tüberküloz
- Kortikosteroidler ve diğer immünosüpresif ilaç kullanımı

SARS CoV-2 enfeksiyonu her yaşta görülebilirken orta yaş ve üzerinde daha şiddetli seyretmektedir. Hastaneye yatış gereksinimi olan hastaların ortanca yaşları 49-56 aralığında bildirilmektedir [129]. Yine Çin verilerine dayanan bir modelleme çalışmasında 20-29 yaş aralığında hospitalizasyon ihtiyaı %1 iken, 50-59 yaş arası %4 ve 80 yaş

üzerinde %18 olarak saptanmıştır [137]. Mortalite oranları da ileri yaşla artmakta ve ölümlerin yaklaşık %80'inin 65 yaş üzerinde gerçekleştiği belirtilmektedir [129].

İrk ve cinsiyet farklılıkları da hastalığın ağır seyri ile ilişkili bulunmuştur. Erkek cinsiyet tüm dünyada ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunurken; Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmalarda siyahilerde, Hispanik ve Asyalı bireylerde sosyoekonomik durumla da ilişkili olarak daha yüksek oranda enfeksiyon ve ölüm bildirilmektedir [129].

Ağır hastalık tablosu gelişen hastalarda sıklıkla birden fazla komorbid durum bir arada bulunmaktadır. İtalya'dan 355 ağır COVID-19 olgusunun irdelendiği çalışmada, ağır seyirli hastalarda ortalama 2,7 komorbidite saptanmış ve sadece üç hastada herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır [146]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 300,000 doğrulanmış COVID-19 olgusunda en az bir komorbid duruma sahip hastalarda mortalite oranının 12 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir [128]. Fiziksel aktivitenin kısıtlı olması da hem ağır hastalık gelişimi hem de hastalığın kötü seyri ile ilişkili bulunmuştur. Haftada 150 dakika ve üzeri fiziksel aktiviteye sahip bireylerin, 60 dakikadan daha az aktif olanlarla karşılaştırıldığı ve yaklaşık 65.000 kişinin dahil edildiği çalışmada, daha aktif olan grupta hastane yatışı, yoğun bakım gereksinimi ve mortalitenin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmektedir [147].

Laboratuvar sonuçlarında lenfopeni ($<800/\text{microL}$ /normal aralık $1000-4800/\text{microL}$), trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği, LDH yüksekliği ($>245 \text{ U/L}$ /normal aralık $110 - 210 \text{ U/L}$), CRP ($\geq 75 \text{ mg/L}$ /normal sınır $<8,0 \text{ mg/L}$) ve ferritin ($>500 \text{ mcg/L}$ (normal aralık kadınlarda $10- 200 \mu\text{g/L}$; erkeklerde $30 -300 \mu\text{g/L}$) gibi inflamatuvar belirteçlerin ve IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksekliği, D-dimer düzeyinin $>1 \text{ mcg/mL}$ olması, protrombin zamanı artışı, troponin ve kreatin fosfokinaz (CPK) artışı ve akut böbrek hasarı da ağır hastalık ile ilişkili bulunmuştur [89, 148]. Özellikle D vitamini eksikliği gibi bazı vitamin eksikliklerinin de hastalığın ağır seyri ile ilişkisi bildirilmişse de hastalık sürecinde vitamin desteklerinin COVID-19 gidişatını iyileştirdiğine dair kanıt mevcut değildir [129].

2.5.4. Akciğer dışı bulgular ve komplikasyonlar

COVID19 ile yoğun bakıma kabul edilen hastaların %20'sinden fazlasında aritmiler (atrioventriküler blok, bradikardi, supraventriküler ve ventriküler taşikardiler), akut koroner sendrom (AKS), kalp yetmezliği ve miyokardit görülmektedir [144]. Elektrolit dengesindeki bozulmalar, sistemik inflamasyon ve altta yatan kalp hastalıkları nedeniyle

QT uzamaları görülebilmekte ve buna bağlı olarak da ‘Torsades de pointes’ gelişebilmektedir. Akut koroner sendrom gelişimi, plak rüptürü ve ST elevasyonlu miyokard infarktı ile sonuçlanan yoğun inflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Sol kalp yetmezliği artmış mortalite ile ilişkilendirilirken, sağ kalp yetmezliği daha çok akciğer hasarı ve ARDS yanında hiper inflamatuvar durum, trombotik olaylar ve viral hasar ile birlikte gelişmektedir [112, 149, 150]. Altta yatan kalp hastalığı olmayan kişilerde gelişen kalp yetmezliği ve şok tablosu ise daha çok miyokardit gelişimine bağlanmaktadır ve %7 hastada mortal seyrettiği bildirilmektedir [112]. Kardiyak tutulum ağır seyirli COVID-19 olgularının yanında, asemptomatik ya da hafif seyirli hastalarda da yaklaşık %80 oranında saptanmıştır. Hafif seyirli hastalıkta kardiyak MR ile saptanan en sık tutulum kardiyak inflamasyon ve ödem olarak belirtilmektedir [144].

Nörolojik belirtiler ise başağrısından inme, konvülsyon ve ensefalopati gibi ağır tablolara kadar değişen spektrumda hastaların %80’inde görülmektedir. İleri yaştaki hastalarda ensefalopatiye bağlı mental durum değişikliklerine daha sık rastlanmaktadır [151, 152]. Direkt olarak santral sinir sistemi invazyonu ya da COVID-19’a bağlı gelişen sistemik inflamasyona ikincil meningoensefalit tablosu da görülebilmektedir. Yine immün aracılı komplikasyonlar içerisinde Guillain-Barre Sendromu ve Myastenia Gravis olguları bildirilmektedir [144]. Serebrovasküler olay çoğunlukla semptomların başlangıcını takip eden ilk haftalarda görülmektedir. Daha nadir de olsa serebral venöz tromboz da görülebilmekte ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir . Bunların yanında hastaların duygu durum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, insomnia ve psikotik bozukluklar gibi psikiyatrik komplikasyonlar için risk altında oldukları da bildirilmektedir [154].

Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlara sık rastlanırken ağır seyirli COVID-19 olgularında akut karaciğer hasarı, kolesistit, pankreatit, ileus, pseudoobstrüksiyon ve mezenterik iskemi geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [155].

Hematolojik komplikasyonlar içerisinde kritik hastalarda en sık sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen venöz trombotik olaylara rastlanmaktadır. Kritik hastalarda bu oran %30’lara kadar ulaşmaktayken, tüm hastalar içerisinde %1’in altında bildirilmektedir. Bu nedenle venöz tromboemboli profilaksisi yalnızca hastanede yatış gerektiren ve antikoagülan kullanımı için kontrendikasyonu bulunmayan COVID-19 olgularında;

pulmoner emboli taraması da yalnızca hipoksi, taşikardi, ya da başka bir nedenle açıklanamayan hipotansiyon gibi ilişkili semptomların varlığında önerilmektedir [144,156].

2.6. SARS CoV-2 Laboratuvar Tanısı

Yeni başlayan ateşi ve/veya solunum semptomları (öksürük ve nefes darlığı, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı) ile koku veya tat alma bozuklukları, miyaljiler ve diyare gibi COVID-19 için yaygın olarak bildirilen semptomlar varlığında ve başka bir belirgin nedeni olmayan ciddi alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda COVID-19 düşünülmelidir. Ancak bu belirtilerin hiçbiri COVID-19'u diğer viral solunum yolu infeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik klinik özellikler taşımamaktadır [157]. Tat ve koku kaybı ile birlikte ilk semptomların başlamasından birkaç gün sonra nefes darlığının gelişmesi daha yüksek olasılıkla COVID-19'u düşündürse de bu bulguların hiçbiri mikrobiyolojik test yapılmadan COVID-19 tanısını kesin olarak sağlamamaktadır [158].

Kesin tanı için mümkünse tüm semptomatik hastalar mikrobiyolojik olarak test edilmeli; kaynak sınırlılığı durumunda öncelikli olarak hastaneye yatış gereken hastalar, sağlık çalışanları, bakım evi çalışanları ya da ağır hastalık gelişimi için risk taşıyan bireyler öncelikli olarak değerlendirilmelidir [158].

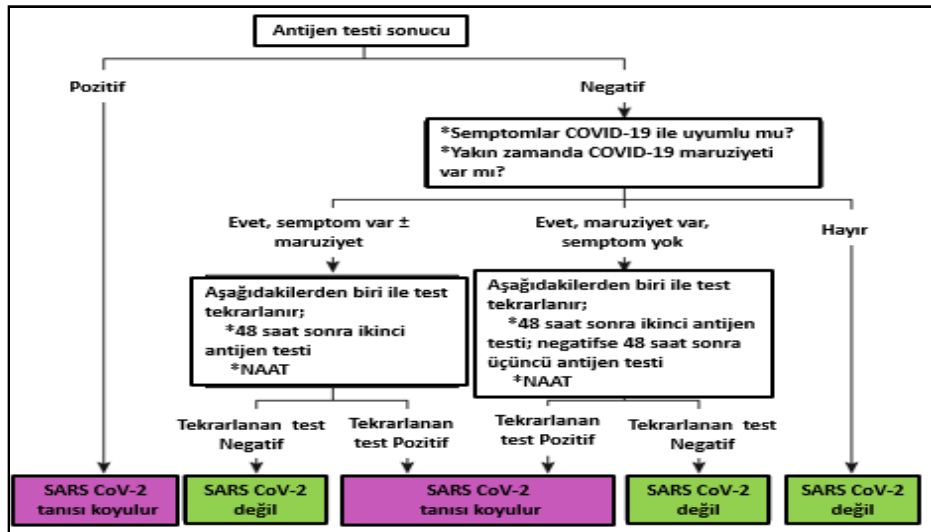
Asemptomatik bireylerde COVID-19 vakası ile yakın temas sonrası test yapılabilir. Maruziyet sonrası kesin RNA pozitifleşme zamanı bilinmemekle birlikte CDC, son temastan beş gün sonrasında NAAT yapılmasını önermektedir. Bunun yanında ağır hastalık riski taşıyan bireylerin bulunduğu bakımevleri, hapisaneler, evsiz barınakları gibi toplu yaşam alanlarında infeksiyonun erken tespiti amacıyla; hastalık prevalansının yüksek olduğu bölgelerde (PCR pozitifliği >%10) hastanelerde cerrahi ya da aerosol oluşturabilecek invazif işlemler öncesinde; immünoşüpresif tedavi alacak hastalarda maruziyet öyküsünden bağımsız olarak da test yapılması önerilmektedir [158].

Kesin tanı için seçilmesi gereken testler NAAT, RT-PCR ya da antijen testleri gibi viral testlerdir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. COVID-19 tanısında kullanılan testler

Tam Testi	Klinik Kullanımı	Örnek Türü	Test Performansı	Öneriler
Nükleik asit amplifikasyon testleri (RT-PCD dahil)	Mevcut infeksiyonun tanısı	Solunum yolu örnekleri (üst ve alt solunum örnekleri)	<ul style="list-style-type: none"> İdeal koşullarda yüksek analitik duyarlılık ve özgüllük Klinik performans, örnek türü ve kalitesi ile örneğin alınma zamanına bağlıdır Kullanılan teste göre yalancı negatiflik oranı %5-40 	<ul style="list-style-type: none"> Test süresi 15 dk ile 8 saat Geri dönüş zamanı kullanılan teste ve laboratuvar yoğunluğuna bağlı
Serolojik testler (antikor tayini)	Geçirilmiş infeksiyon tanısı (ya da en az 3-4 haftalık infeksiyon)	Kan	<ul style="list-style-type: none"> Duyarlılık ve özgüllük değişken Santanabilir antikorların gelişmesi genellikle birkaç gün-birkaç hafta; IgG genellikle semptomların başlamasından 14 gün sonra gelişir. Diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyonlar bildirilmiş Seroprevalans düşükken bireysel sonuçlar dikkatle yorumlanmalı; pozitif prediktif değeri düşük 	<ul style="list-style-type: none"> Test süresi 15 dk ile 2 saat Geri dönüş zamanı kullanılan teste ve baboratıvar yoğunluğuna bağlı Hala pozitif antikor sonucunun gelecek infeksiyonlara karşı koruyuculuğu net değil
Antijen testleri	Mevcut infeksiyonun tanısı	Nazofarengeal ya da nazal sürüntü örneği	<ul style="list-style-type: none"> Nükleik asit testlerine göre duyarlılığı daha düşük Duyarlılığın en yüksek olduğu dönem semptomatik bireylerde semptomların ilk 5-7 günü 	<ul style="list-style-type: none"> Test süresi < 1 saat

Antijen testleri daha ulaşılabilir, daha kullanışlı, daha düşük maliyetli ve daha kısa sürede sonuçlanabilir olmasına karşın, daha yüksek sensitiviteye sahip olması nedeniyle kesin tanı için genellikle nükleik asit amplifikasyon testleri önerilmektedir. Semptom ve maruziyet durumunda negatif sonuçların doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır. Antijen testleri temel olarak nükleokapsid proteini baz alınarak üretilmektedir. Bu nedenle yeni ortaya çıkan varyantlarda gelişen bağlanma bölgesi mutasyonlarından etkilenmemektedir. Omicron varyantında nükleokapsid bölgesinde sınırlı sayıda mutasyon saptanmış olup, mevcut antijen testlerinin halen Omicron ve alt varyantlarında kullanılabilceği belirtilmektedir Antijen testlerinin kullanımı Şekil 2.20’de özetlenmiştir [158].



Şekil 2.20. Antijen testlerinin kullanımı

Nükleik asit amplifikasyon testleri, hasta örneklerinde düşük düzeylerde dahi SARS-CoV-2 RNA'yı saptayabilir ve oldukça spesifiktir; hasta başı testler de bulunmakla birlikte genellikle laboratuvar ortamına ihtiyaç duyulmaktadır. Testin duyarlılığı alınan örnek tipine ve kalitesine, test sırasındaki hastalık süresine ve testin kendisine bağlıdır [158]. Pozitif test sonucu tanıyı doğrulamakta ve ileri test gereksinimi bulunmamaktadır. COVID-19 tanısıyla izlenen hastalarda üst solunum yolu örneklerinde haftalarca SARS CoV-2 pozitifliği saptanabilmektedir. Ancak uzamış test pozitifliği her zaman virusun canlılığını göstermemektedir. Bu durum yatarak izlenen hastalarda, izolasyon önlemlerinin süresinin tayininde önem taşımaktadır [27, 159].

Semptomatik hastaların büyük bir kısmında tek NAAT negatifliği hastalığı ekarte etmek için yeterlidir. Ancak; COVID-19 şüphesi yüksek ve tanının doğrulanması enfeksiyon kontrolü için önem arz ediyorsa test tekrarı önerilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda alt solunum yolu örnekleri ile ya da iki haftadan daha uzun süredir semptomatik olan hastalarda serolojik testlerle tanı desteklenebilir [158].

SARS-CoV-2 PCR Döngü Eşik (Ct) Değeri: Döngü eşiği (Ct), saptanabilir bir düzeye ulaşmak için viral RNA'yı çoğaltmak için gereken bir RT-PCR testindeki döngü sayısını ifade etmektedir. Ct değeri bu nedenle bir numunedeki viral RNA seviyesini göreceli olarak gösterebilir. Düşük Ct değeri daha yüksek viral yük anlamına gelmektedir., Ancak, Ct değerleri RT-PCR testleri için standardize edilmemiştir, bu nedenle sonuçlar farklı testler arasında karşılaştırılamamaktadır. Yine yapılan birçok çalışmanın sonucunda, Ct değerinin hastalığın ağır seyrinin öngörülmesinde ya da tedavinin seyrinde katkısı saptanamamıştır [160, 161].

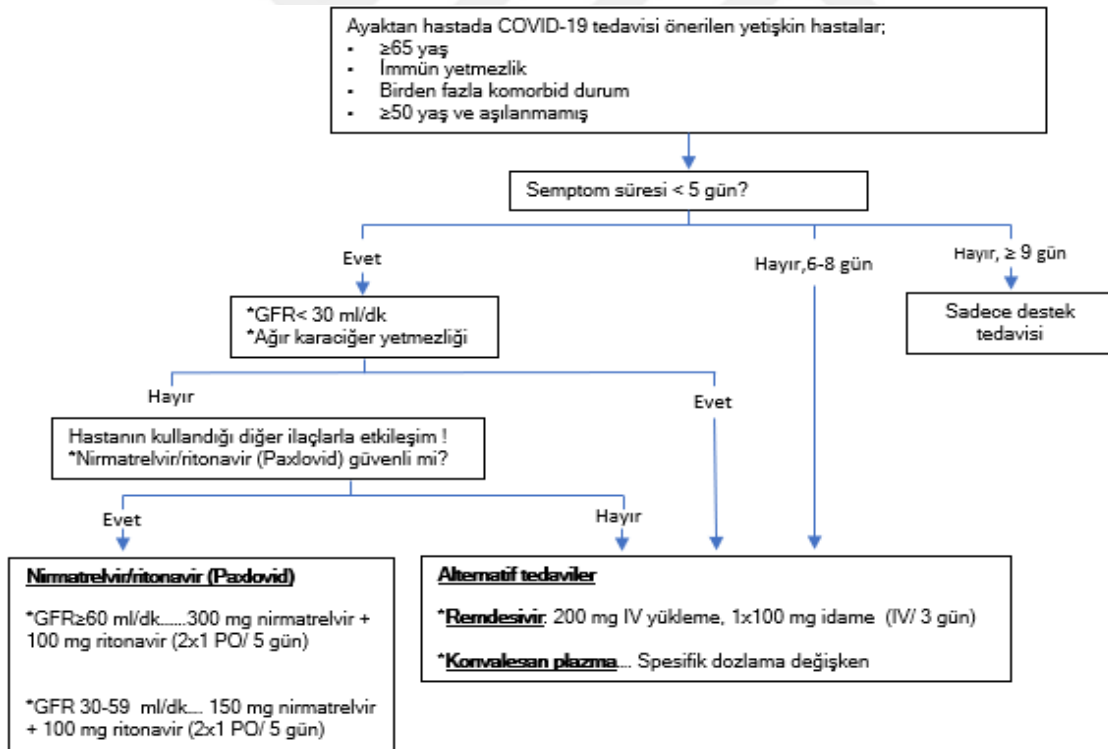
SARS-CoV-2'ye karşı antikor tespit eden testler, COVID-19 geçirmiş hastaların tanınmasına yardımcı olabilir. Ölçülebilir düzeyde antikorların oluşması günler, haftalar aldığından akut enfeksiyonların yönetiminde yeri sınırlıdır. Özellikle bağışıklama sonrası değerlendirme daha da sorunlu hale gelmektedir.

2.7. Ayaktan Hasta Tedavisi

COVID-19 hastalarının büyük bir kısmı semptomatik ve destek tedavilerle iyileşmektedir. Pandeminin erken dönemlerinde önerilen monoklonal antikor tedavileri, yeni ortaya çıkan

varyantlara karşı nötralizasyon kapasiteleri azaldığından ya da ortadan kalktığından artık önerilmemektedir. Spesifik antiviral tedaviler ise hastaneye yatış gerektirmeyen ayaktan izlenebilecek hastalarda, NIH tarafından belirlenen öncelik sıralamasına göre aşağıdaki gruplara önerilmektedir (Şekil 2.21) [162]:

1. İmmün yetmezlikli bireyler (aşı durumundan bağımsız olarak altta yatan hastalık nedeniyle COVID-19 aşısı veya SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı yeterli bir immün yanıt beklenmeyen) ya da aşılanmamış bireyler (75 yaş ve üzeri bireyler ile 65 yaş ve üzerindeki ek risk faktörleri bulunanlar)
2. Birinci grupta yer almayan aşılanmamış 65 yaş üzeri bireyler ya da 65 yaş altında klinik risk faktörleri bulunan bireyler
3. Aşı takvimi tamamlanmış, ağır hastalık gelişimi için risk taşıyan 65 yaş üzeri bireyler ya da 65 yaş altında klinik risk faktörleri bulunan bireyler



Şekil 2.21. Ayaktan izlenebilecek COVID-19 hastalarında tedavi algoritması

Asemptomatik SARS CoV-2 enfeksiyonunda ve ağır hastalık riski taşımayan semptomatik bireylerde COVID-19 spesifik tedaviler önerilmemektedir [163].

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) tedavisi hafif ve orta şiddette hastalıkta önerilmektedir. Nirmatrelvir, viral replikasyon için gerekli olan SARS-CoV-2-3CL proteaz aktivitesini bloke ederken ritonavir, nirmatrelvir metabolizmasını yavaşlatarak daha uzun süre aktivitesinin devam etmesini ve daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamaktadır. Bu kombinasyon Omicron ve alt varyantlarına etkilidir [164]. Ancak, kardiyovasküler sistem ilaçları, anti kanser tedaviler ve antitüberküloz tedaviler gibi birçok ilaç ile etkileşime sahip olduğu akılda tutulmalı ve tedavi öncesinde mutlaka gerekli değerlendirme yapılmalıdır. Nirmatrelvir/ritonavir tedavisi sonrası başlangıçtaki düzelmenin ardından birkaç hafta sonra yeniden semptom ve viral pozitifliğin ortaya çıktığı 'rebound' tablosu bildirilmektedir ve sıklığı tam olarak bilinmemektedir [163].

Nirmatrelvir/ritonavir tedavisi erişilebilir değilse ya da uygulanamıyorsa, *remdesivir* ve *konvalesan plazma* tedavileri uygulanabilmektedir. Hafif ve orta hastalık tablosu için yüksek riskli gruplar için acil kullanım onayı almış olan nükleozid analoglarından *molnupravir*, bazı kılavuzlarda önerilmesine karşın hospitalizasyon ve ölüm oranları üzerinde etkisi bilinmemektedir. Başlangıçta tedavi seçenekleri içerisinde yer alan monoklonal antikor tedavileri de yeni ortaya çıkan ve baskın suş haline gelen Omicron varyantlarına etkisiz olduğundan önerilmemektedir [163].

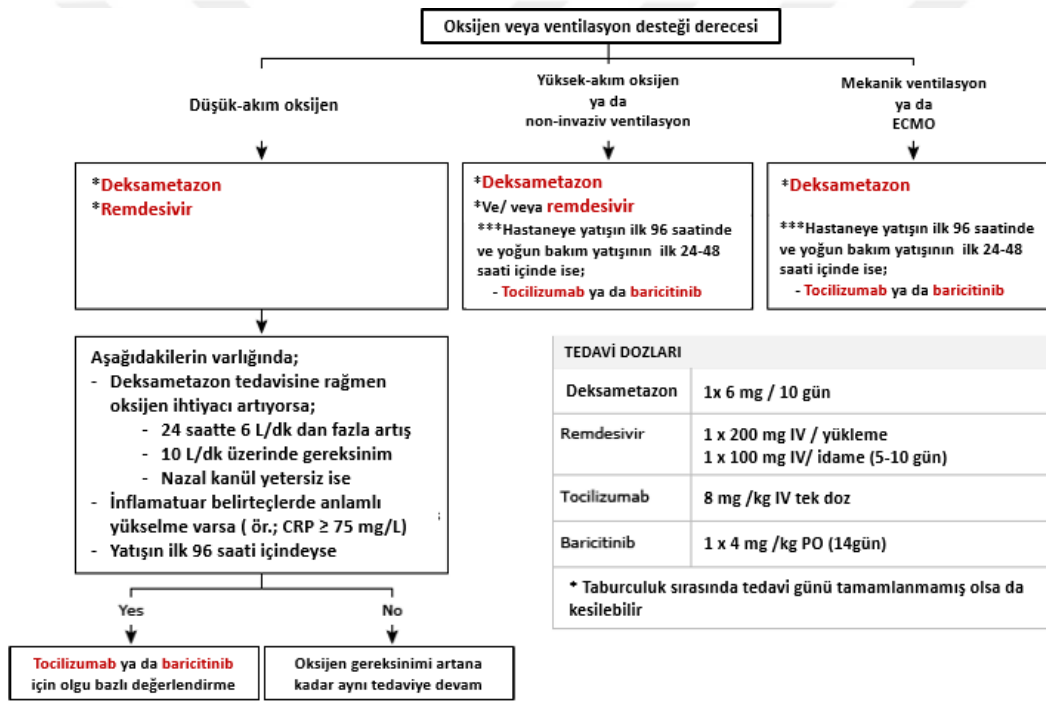
2.8. Yatan Hasta Tedavisi

Tedavide en önemli noktalardan biri de hastalığın hangi döneminde olduğudur. COVID-19 patogenezi gözönüne alındığında infeksiyonun erken döneminde amaç virusun çoğalmasını ve yayılımını durdurmakken, ilerleyen dönemde immün yanıtın düzenlenmesidir. Solunum sıkıntısı gelişen hastalar, hastane yatışı yönünden değerlendirilmelidir. Akciğer grafisinde infiltrasyonu olan hastada gelişen hipoksemi ve oksijen gesteği gereksinimi olması ağır hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Klinik ve laboratuvar verileri ile ağır hastalık gelişimi açısından risk taşıyan ancak oksijen ihtiyacı gelişmemiş hastalarda ilk aşamada remdesivir tedavisi önerilirken, oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda, hastalığın seyrini kötüleştirebileceği için deksametazon tedavisi önerilmemektedir [165-167]. Oksijen ihtiyacı ve ağır hastalık riski olmayan bireyler, yalnızca destek tedavisi ile yakın takip edilmelidir.

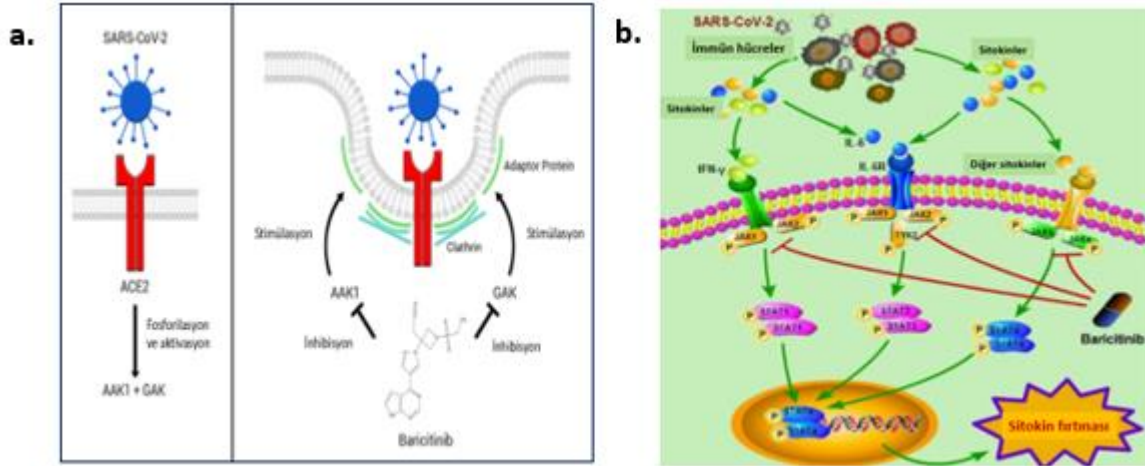
Oksijen desteği gerektiren hastalarda 6 mg/gün deksametazon tedavisi 10 gün süreyle ya da taburculuğa kadar önerilmektedir. Deksametazon tedavisine erişilemediğinde alternatif olarak diğer glukokortikoidler (150 mg/gün hidrokortizon, 32 mg/gün metilprednizolon ya da 40 mg/gün prednizon) kullanılabilir, ancak deksametazon tedavisine kıyasla veriler sınırlıdır. Glukokortikoidler, ağır COVID-19 hastalarında gelişen refrakter şok tedavisinde de endikedir [168]. Glukokortikoidler dışında, hastalığın ikinci evresinde görülen hiperinflamasyona engel olabilmek amacıyla Janus kinaz (JAK) ve IL-6 inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır.

Oksijen gereksinimi olan hastada tedavi yaklaşımı şekil 2.22’de belirtilmiştir [168].



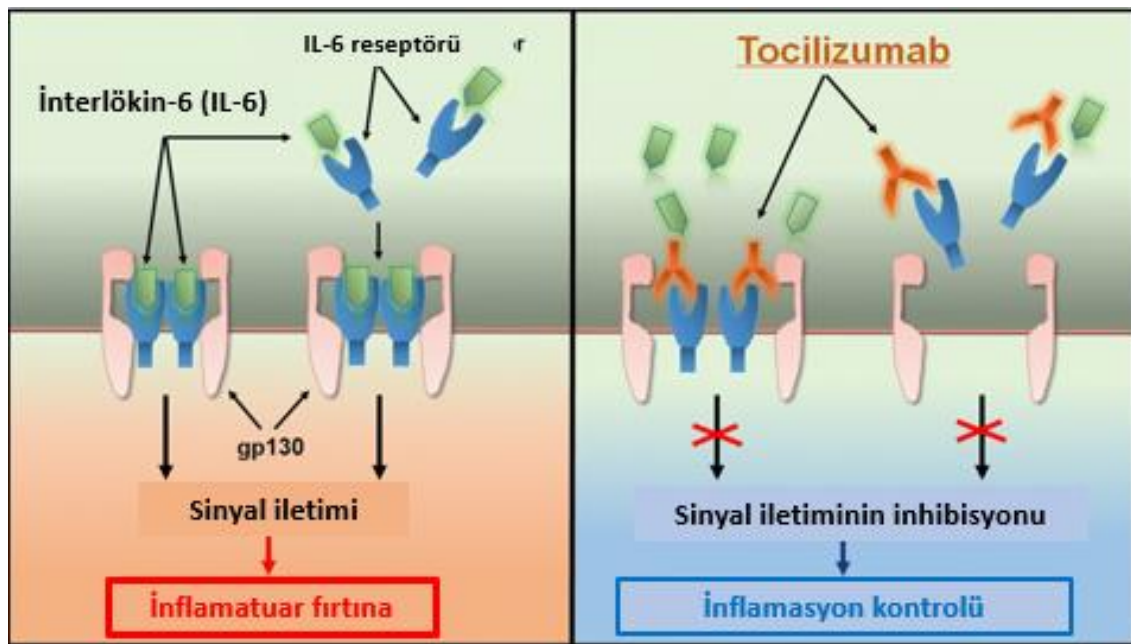
Şekil 2.22. Hastane yatışı gerektiren COVID-19 hastalarında tedavi algoritması

Baricitinib, romatolojik hastalıklar için onay almış oral selektif bir JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilerine ek olarak, virusun hücre içine girişini engellemek yoluyla potansiyel antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Diğer JAK inhibitörleri gibi JAK1/2 kinazı inhibe ederek çoklu sitokin sinyalinin (IL-2, IL-6, IL-12 ve interferonlar gibi) downregülasyonu aracılığıyla da antiinflamatuvar etki göstermektedir (Şekil 2.23) [169].



Şekil 2.23. Baricitinib etki mekanizmaları (a) Virusun hücre içine girişinin engellenmesi; (b) Antiinflamatuvar etki

Tocilizumab gibi IL-6 reseptör blokörleri de kritik hastalık ile ilişkilendirilebilen D-dimer, ferritin gibi inflamatuvar belirteçlerin ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yüksekliğinde, inflamasyonu sınırlandırabilmek amacıyla kullanılmaktadır [170]. Yüksek akımlı veya daha yoğun oksijen desteği gereken hastalarda deksametazon tedavisine rağmen yeterli oksijenizasyon sağlanamıyorsa ve inflamatuvar belirteçlerdeki (CRP, ferritin gibi) yükselme devam ediyorsa, 8 mg/ kg tek doz intravenöz yolla kullanımı önerilmektedir. Baricitinib kullanan hastalarda, birlikte kullanımları ve güvenlik ile ilgili yeterli veri olmadığından tedaviye eklenmesi önerilmemektedir [168]. Tocilizumab etki mekanizması Şekil 2.24'da gösterilmektedir.



Şekil 2.24. Tocilizumab antiinflamatuvar etki mekanizması



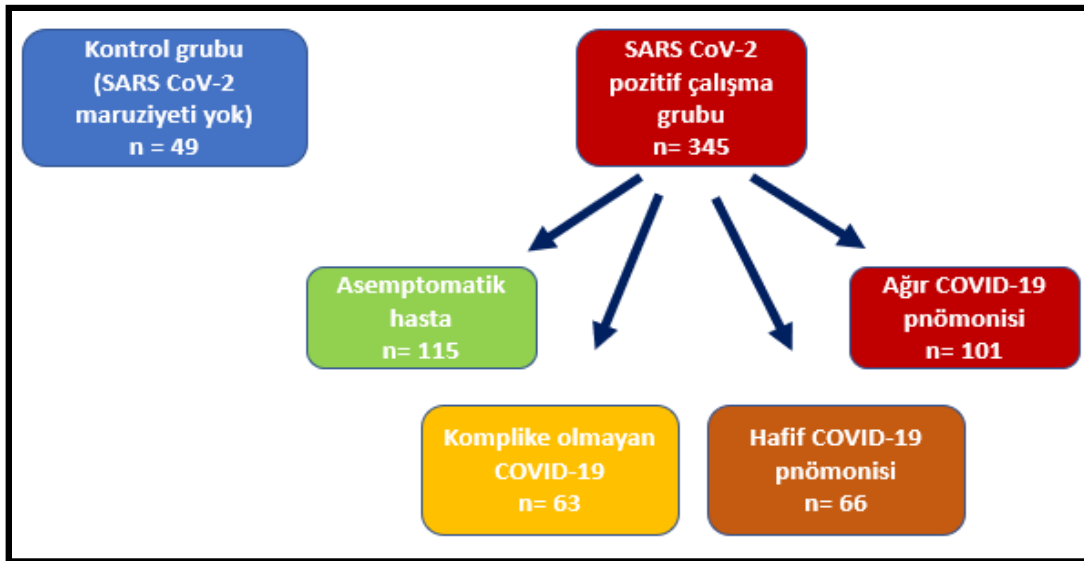
3. YÖNTEM

3.1. Araç-Gereçler

3.1.1. Çalışma grupları

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından ayaktan poliklinik şartlarında ya da izolasyon servislerinde yatarak izlenen kesin COVID-19 tanısı olan hasta örneklerinin analizi ile yürütülmüştür. COVID-19 için kesin vaka tanımına uyan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Kontrol grubu olarak, virus maruziyetinden bağımsız olarak interferon alfa otoantikör varlığını araştırmak amacıyla, pandemi öncesi dönemde SARS CoV-2 maruziyeti olmadığı bilinen sağlıklı kişilerden alınmış serum örnekleri kullanılmıştır. Başlangıçta 346 SARS CoV-2 PCR pozitifliği saptanan hasta serumu çalışmaya dahil edilmiş, ancak bir hastanın klinik ve diğer laboratuvar verilerinde eksiklik nedeniyle bu hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma grubunda 345 hastanın verileri analiz edilmiştir (Şekil 3.1).

Etik onamı, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.02.2021 tarihli 114 numaralı kararı ile alınmıştır.



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen gruplar

Hastalar klinik ve radyolojik bulgularına göre 4 grupta toplanmıştır;

1. Asemptomatik COVID-19
2. Komplike olmamış COVID-19
3. Hafif COVID-19 pnömonisi
4. Ağır COVID-19 pnömonisi

Kesin vaka tanımları T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 ulusal rehberi tanımları doğrultusunda oluşturulmuştur .

1. Asemptomatik-komplike olmamış COVID-19: Kesin vaka kriterlerini karşılayan ve radyolojik değerlendirmesinde (PA grafi ve/veya Toraks BT) pnömoni bulgusu saptanmayan hastalar bu grupta değerlendirilmiştir.
2. Hafif ve Ağır Pnömoni: Kesin vaka kriterlerini karşılayan ve radyolojik değerlendirmesinde (PA grafi ve/veya Toraks BT) pnömoni bulgusu saptanan hastalar bu grupta değerlendirilmiştir.

T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 ulusal rehberine göre (Son güncelleme:12 Nisan 2022)

- Hafif pnömoni
 - a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO₂>90 üzerinde olan, VE
 - b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar
- Ağır pnömoni
 - a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥30/dakika) ve oda havasında SpO₂ düzeyi ≤%90'ın altında olan, VE
 - b. Akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

3.1.2. Serum örneklerinin toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan yatış anında rutin alınan kan örnekleri ile birlikte Anti-IFN α antikoru çalışılmak üzere 3-4 ml venöz kan örneği, jelli biyokimya tüpüne alınarak

toplanmıştır. Uygun kişisel koruyucu ekipman ile alınan kan örnekleri Enfeksiyon hastaları laboratuvarına ulaştırılmıştır. (Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi önerileri doğrultusunda, üçlü paketleme sistemi ile taşınmıştır). Toplanan kan örnekleri B Blok 3. Kat Enfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarında sağlık bakanlığı rehberi önerileri doğrultusunda uygun kişisel koruyucu ekipman kullanılarak, oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra, 3000 rpm hızda 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırılmıştır. Serumlar 2 ml'lik kriyovial tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar Enfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarında -80 derecede dolapta dondurularak saklanmıştır.

3.1.3. ELISA ile serum anti IFN alfa otoantikor seviyelerinin belirlenmesi

ELISA Test Kiti: Human Anti-IFN-alpha ELISA /Sandwich ELISA, HRP-labelled antibody (BioVendor / R&D® Czech Republic)

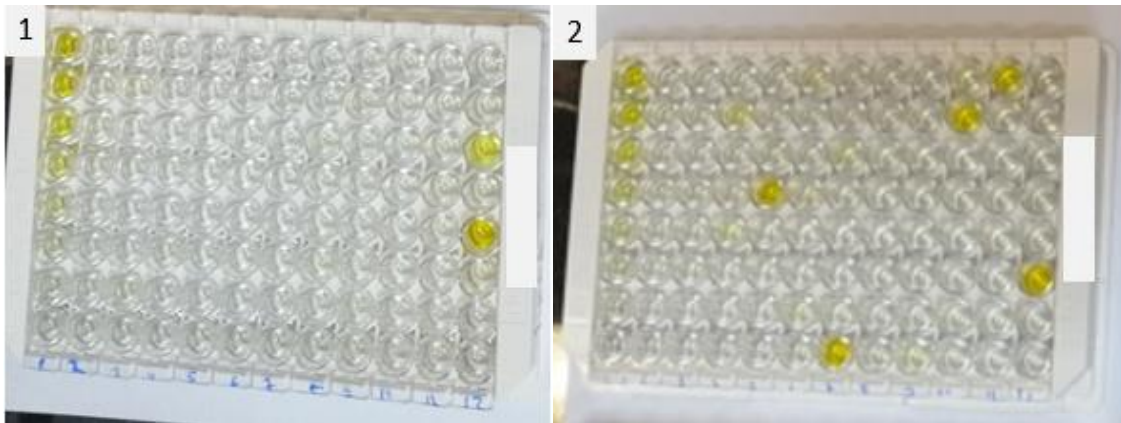
- Alüminyum folyo içerisinde antijen olarak rekombinant insan IFN-alfa molekülü kaplı mikrokuyucuk dizilmiş stripler (1 plak – 12 strip)
- 1 şişe (200 µl) HRP (Horseradish peroxidaz)-insan IFN-alfa protein konjugat
- 2 şişe (500 µl) insan anti-IFN-alfa standart solüsyonu (200 ng/ml)
- 1 şişe (5 ml) konsantre test tamponu 20x (%1 Tween 20 solüsyonu içeren PBS-Phosphate buffered saline ve %10 BSA-Bovine serum albumin)
- 1 şişe (50 ml) konsantre yıkama tamponu 20x (%1 Tween 20 solüsyonu içeren PBS)
- 1 şişe (15 ml) substrat solüsyonu (tetrametil benzidin)
- 1 şişe durdurma (stop) solüsyonu (fosforik asit)
- Yapışkan bant (plakları kapatmak için)

Serum örnekleri -80°C'de buldukları dolaptan çıkarılarak oda sıcaklığında çözünmeleri sağlanmış; ELISA Kiti kullanılarak serum anti-Interferon Alfa otoantikor varlığı ve seviyeleri belirlenmiştir. Test çalışma basamakları:

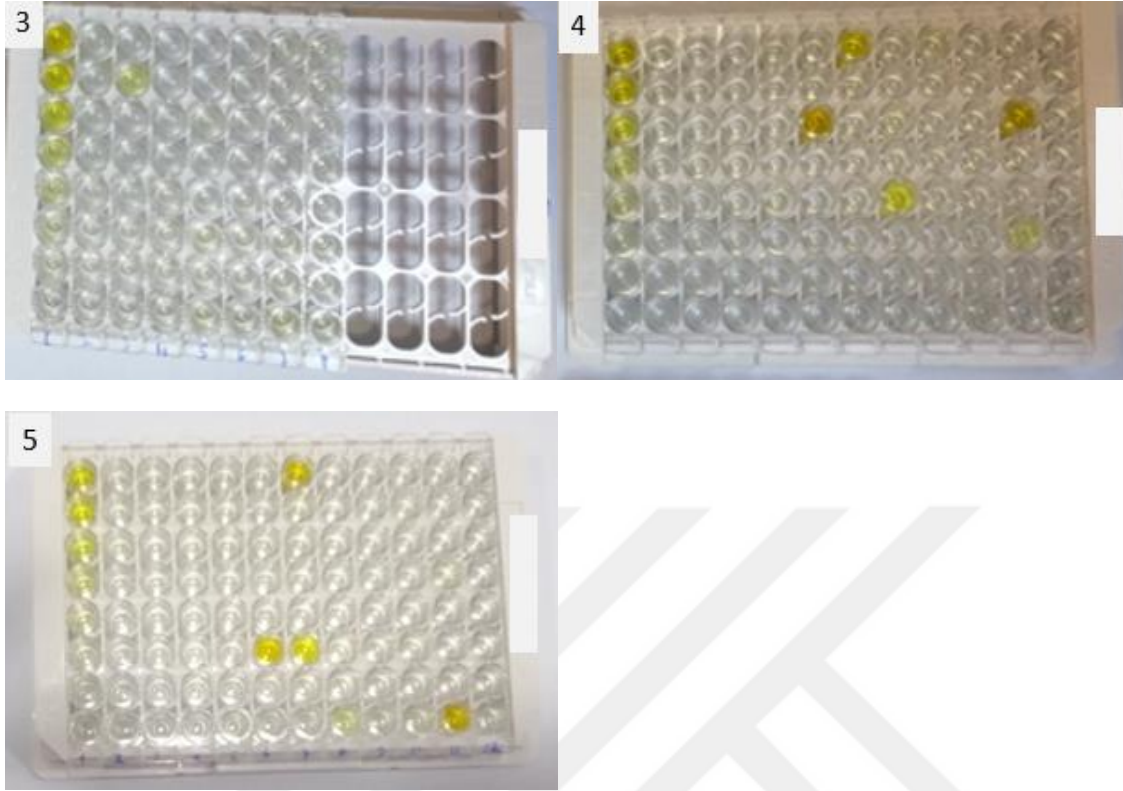
- Hazırlık olarak yıkama (wash buffer) ve test tampon (assay buffer) solüsyonları hazırlanmıştır.

- Gerekli mikro kuyucuk sayısı belirlenerek mikrokuyucuklar yıkama tamponu ile otomatik ELISA plak yıkayıcı ile iki kez yıkanmıştır.
- Standart dilüsyonlar test tüplerinde hazırlanmış, 7 adet standart dilüsyon hazırlanarak ilk yedi kuyucuğa aktarılmış ve son kuyucuklar boş bırakılmıştır.
- Blank kuyucuklara 100 µl Test Tamponu (1x) eklenirken örnek kuyucuklarına 80 µl Test Tamponu (1x) eklenmiştir.
- Belirlenen numune kuyucuklarına test tamponu üzerine 20 µl numune eklenmiş ve mikrokuyucukların üzeri kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında (18° ila 25°C) çalkalayıcı inkübatör üzerinde inkübe edilmiştir.
- İnkübasyon süresinin sonunda mikrokuyucuklar yıkama tamponu ile ELISA yıkayıcı ile 3 kez yıkanmış ve hazırlanan HRP-Konjugat çözeltisinden tüm kuyucuklara 100'er µl HRP-Conjugate eklenmiştir.
- Mikrokuyucukların üzeri yeniden kapatılarak 1 saat daha oda sıcaklığında (18° ila 25°C) çalkalayıcı üzerinde inkübe edilmiştir.
- Bu süre sonunda mikrokuyucuklar yıkama tamponu ile 3 kez yıkandıktan sonra tüm kuyucuklara 100'er µl TMB (tetramethyl-benzidine) Substrate çözeltisi eklenmiş ve 15 dakika daha oda sıcaklığında (18° ila 25°C) karanlıkta inkübe edilmiştir.
- Karanlıkta 15 dakika inkübe edilen plaklardaki tüm kuyucuklara 100'er µl durdurma solüsyonu (Fosforik asit) eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır.
- 450 ve 620 nm'de ELISA okuyucu cihazda dansite ölçülmüş, sonrasında bilgisayar ortamında pozitif değerler ve anti-IFN-alfa antikör düzeyleri hesaplanmıştır.

Çalışmada kullanılan ELISA plakları Resim 3.1'de gösterilmiştir.



Resim 3.1. Test sonuçları



Resim 3.1. (devam) Test sonuçları

3.1.4. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler

- Derin dondurucu (-80°C) – Sanyo/Ultra low, Kanada
- Distile su cihazı
- Vortex cihazı- Heidolph/ REAX top, Almanya
- Otomatik pipet
- ELISA plak yıkayıcı – Tecan Hydro FLEX, İsviçre
- Çalkalayıcı inkübatör
- ELISA plak okuyucu – BioTek Synergy HT, ABD
- Kriyo vial (2 ml) – GREINER
- Eppendorf tüp (1.5 ml)- GREINER
- Falcon tüpü (15 ml)- GREINER
- Falcon tüpü (50 ml)- GREINER
- Steril pipet ucu (10-200 µl)- GREINER

- Steril pipet ucu (200-1000 µl)- GREINER
- Sıvı aktarım kabı- Isolab, Türkiye
-

3.1.5. İstatiksel analiz

Tüm veriler IBM SPSS Statistics, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, histogram ve Q-Q grafikleri ile belirlenmiştir. Hastaların kategorik değerleri sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş ve Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Devam eden değerler, ortalama ve standart sapma (SD) veya medyan değerler ve %25-75'lik çeyreklikler arası aralık (IQR) olarak sunulmuştur. Parametrik olmayan değerler Mann-Whitney U kullanılarak ve parametrik değerler Student t-testi ile analiz edilmiştir. Güven aralığı %95 düzeyine göre p değeri <0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tekli varyant analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler lojistik regresyon analizi ile yeniden değerlendirilmiş; demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri analiz sonrasında %95 güven aralığı için p değeri <0,05 olduğunda ağır hastalık ve mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır [67].

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmada, dahil edilme koşullarını sağlayan 345 hasta ve COVID-19 pandemisi öncesi SARS CoV-2 maruziyeti olmadığı bilinen 49 sağlıklı gönüllünün kontrol serumunda IFN-alfa otoantikor varlığı araştırılmış, hasta grubunda ayrıca demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının dağılımları ile IFN-alfa otoantikor varlığının ağır hastalık ve mortalite ile olan ilişkileri analiz edilmiştir.

Katılımcıların ortalama yaşı 50 (İnter Quartile Range-IQR 38-66) ve kontrol grubun ortalama yaşı 32 (IQR 22-42) olarak saptanmıştır. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında %58'inin (200) erkek, %42'sinin (145) kadın olduğu görülmüş, kontrol grubu için kadın erkek oranı 1.8 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama semptom süresi 5 (IQR 3-8) gün olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 101'i (%29,3) ağır pnömoni tanısı almış ve oksijen desteği gereksinimi olan hasta sayısı 66 (%19,1) olarak izlenmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı 33 (%9,6) bulunmuş ve takip süresi boyunca (SARS CoV-2 pozitifliği saptandıktan sonraki 30 gün) 17 (%4,9) hasta kaybedilmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bulguları

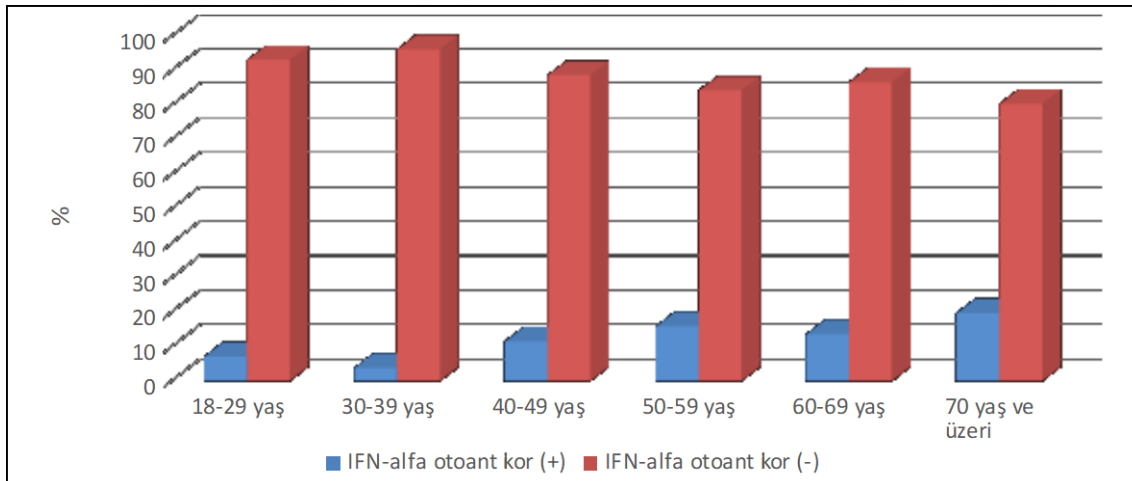
Ortanca yaş (IQR)	50 (38-66)
Cinsiyet N (%)	
Kadın	145 (42,0)
Erkek	200 (58,0)
Ek hastalıklar N (%)	103 (29,9)
Tanı grupları N (%)	
Asemptomatik- COVID- 19	115 (33,3)
Komplike olmayan hafif COVID-19	63 (18,3)
Hafif/ orta COVID-19 pnömonisi	66 (19,1)
Ağır COVID-19 pnömonisi	101 (29,3)
Ortanca semptom süresi (IQR)	5 (3-8)
Yoğun bakım ünitesi yatışı N (%)	33 (9,6)
Oksijen desteği gereksinimi N (%)	
Yüksek akımlı oksijen desteği	38 (11,0)
İnvazif olmayan mekanik ventilasyon	11 (3,2)
İnvazif mekanik ventilasyon	17 (4,9)
Mortalite N (%)	17 (4,9)

IQR; Inter quartile range

4.2. Anti-IFN-alfa Otoantikor Varlığı

COVID-19 geçiren hastaların %12,5'inde (43/345) ve kontrol grubunda yer alan kişilerin %8,1'inde (4/49) serumda IFN-alfa otoantikor varlığı saptanmıştır.

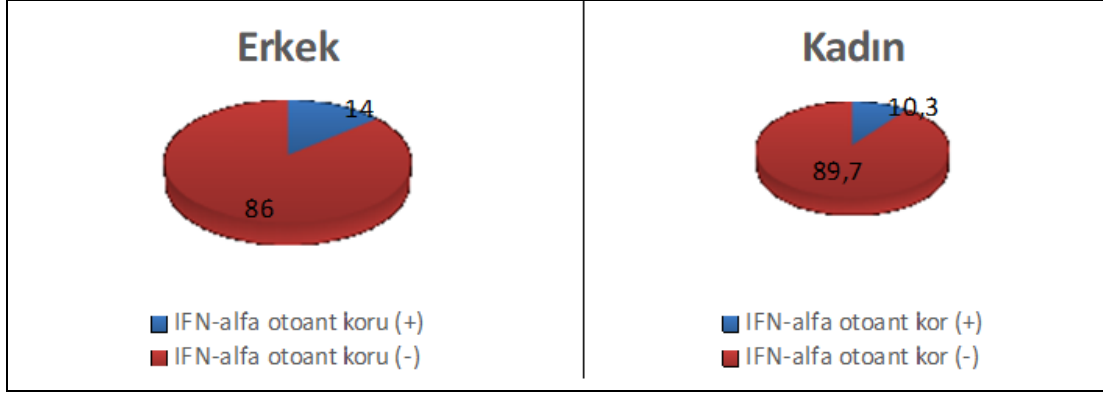
Serumda otoantikor varlığı ile demografik, klinik ve ağır hastalık kriterleri olarak tanımlanan laboratuvar verileri arasında ilişkiler araştırıldığında ortalanca yaş ve yaş grupları ile IFN-alfa otoantikor varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Otoantikor pozitifliği olan grupta ortalanca yaş 59 (IQR 47-71) olarak saptanırken, otoantikor bulunmayan hastaların ortalanca yaşı 48,5 (IQR 37-65) bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0,009$). Hastaların yaşları dekadlara göre gruplandırıldığında en düşük otoantikor pozitifliği 30-39 yaş aralığında saptanırken (%3,8) en yüksek pozitiflik 70 yaş ve üzerinde izlenmiştir (%19,7) ve yine yaş grupları arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$) (Şekil 4.1).



*IFN; interferon

Şekil 4.1. Anti-IFN-alfa otoantikor pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş ile anti-IFN-alfa otoantikor pozitifliği arasında izlenen anlamlı ilişki, kadın ve erkek cinsiyetler arasında saptanmamıştır. Her ne kadar erkeklerde pozitiflik oranı kadınlardan 1,4 kat daha yüksek bulunmuş olsa da (%14,0 ile %10,3) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,310$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Erkek ve kadınlarda IFN-alfa otoantikör pozitiflik oranları

Ek hastalık varlığı ile otoantikör pozitifliği arasında ilişki araştırıldığında sadece romatolojik hastalık varlığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p=0,045$; 95% CI 1,146-44,973) ve otoantikör pozitifliğinin 7,2 kat daha fazla olduğu izlenmiştir. Buna karşın diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi diğer ek hastalıkların varlığı ile otoantikör pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İnterferon-alfa otoantikör pozitifliği ile klinik seyir arasındaki ilişki değerlendirildiğinde otoantikör pozitifliği saptanan hastalarda pnömoni gelişimi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Asemptomatik seyirli hastaların sadece %6,1'inde otoantikör saptanırken bu oran ağır COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda %20,8'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). Ancak IFN-alfa otoantikör varlığı ile ağır hastalık gelişimi arasındaki anlamlı ilişki, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite arasında saptanamamıştır ($p=0,574$ ve $0,157$). Mortalite oranı otoantikör pozitifliği olan hastalarda 2,3 kat fazla saptanmasına karşın (otoantikör pozitifliğinde % 9,3- negatif hastalarda %4,3) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,157$).

Daha önce literatürde ağır hastalıkla ilişkili olduğu bildirilen lenfosit sayısı, C-reaktif protein, ferritin, d-dimer, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar parametreleri ile IFN-alfa otoantikör pozitifliği arasında da ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

Otoantikör varlığı ile hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin ilişkileri Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Otoantikor varlığı ile hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin ilişkisi

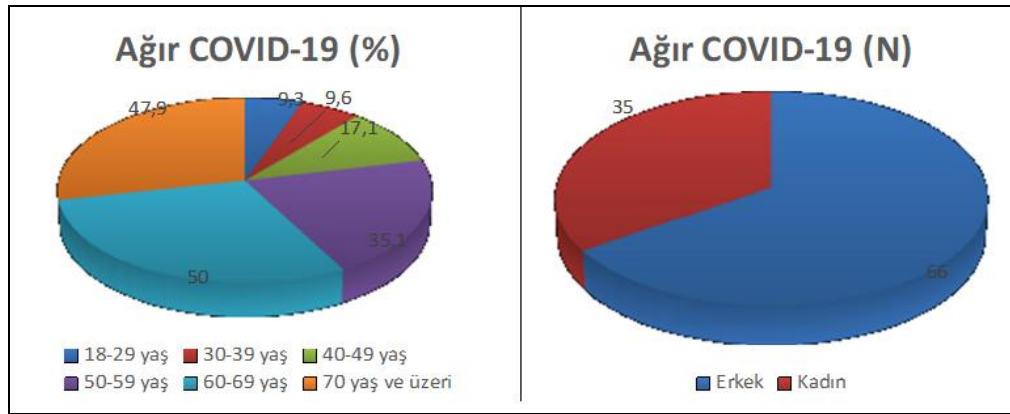
	IFN- alfa otoantikoru (+) (n=43)	IFN- alfa otoantikoru (-) (n=302)	P
Ortanca yaş	59,0 (IQR 47-71)	48,5 (IQR 37-65)	0,009
Yaş grupları N (%)			0,007
18-29	3/43 (7,0)	40/43 (93,0)	
30-39	2/52 (3,8)	50/52 (96,2)	
40-49	8/70 (11,4)	62/70 (88,6)	
50-59	9/57 (15,8)	48/57 (84,2)	
60-69	7/52 (13,5)	45/52 (86,5)	
≥70	14/71 (19,7)	57/71 (80,3)	
Cinsiyet, N (%)			0,402
Kadın	15/145 (10,3)	130/145 (89,7)	
Erkek	28/200 (14,0)	172/200 (86,0)	
En az bir ek hastalık varlığı N (%)	21 (70,0)	82 (60,3)	0,321
Diabetes mellitus	5 (16,1)	32 (23,5)	0,371
Hipertansiyon	12 (38,7)	61 (44,9)	0,534
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3 (9,7)	3 (2,2)	0,078
Astım	4 (12,9)	11 (8,1)	0,483
Malignite	7 (22,6)	16 (11,8)	0,115
Kronik böbrek yetmezliği	1 (3,2)	6 (4,4)	0,766
Kronik karaciğer hastalığı	1 (3,2)	0	-
Koroner arter hastalığı	3 (9,7)	20 (14,7)	0,575
Konjestif kalp yetmezliği	3 (9,7)	4 (2,9)	0,120
Romatolojik hastalık	3 (9,7)	2 (1,5)	0,045
Pnömoni varlığı N (%)	31 (72,1)	136 (45,0)	0,001
Tanı grupları N (%)			0,006
Asemptomatik- COVID- 19	7 (6,1)	108 (93,9)	
Komplike olmayan hafif COVID-19	5 (7,9)	58 (92,1)	
Hafif/ orta COVID-19 pnömonisi	10 (15,2)	56 (84,8)	
Ağır COVID-19 pnömonisi	21 (20,8)	80 (79,2)	
Yoğun bakım ünitesi yatışı N (%)	5 (16,1)	28 (20,6)	0,574
Mortalite N (%)	4 (9,3)	13 (4,3)	0,157
Lökosit sayısı (x10 ³ /µl) (ortanca)	6.48 (IQR 4.97-9.47)	6.25 (IQR 4.52-8.43)	0,572
Lenfosit sayısı (x10 ³ /µl) (ortanca)	1.10 (IQR0.61-1.28)	1.08 (IQR0.76-1.60)	0,279
Nötrofil/ lenfosit oranı (ortanca)	4.86 (IQR3.31-7.72)	3.85 (IQR2.69-7.00)	0,168
C-reaktif protein (mg/L) (ortanca)	74 (IQR22.14-106.0)	49 (IQR15.55-108.75)	0,307
Ferritin (µg/L) (ortanca)	286 (IQR80-662)	287 (IQR98-510)	0,495
D-dimer (mg/L) (ortanca)	0.70 (IQR0.50-1.67)	0.67 (IQR0.43-1.26)	0,561
Prokalsitonin (µg/L) (ortanca)	0.13 (IQR0.09-0.28)	0.09 (IQR0.06-0.19)	0,064
Kreatinin (mg/dl) (ortanca)	0.99 (IQR0.25-1.23)	0.89 (IQR0.69-1.11)	0,195
Alanin aminotransferaz (U/L) (ortanca)	28 (IQR19-45)	25 (IQR16-45)	0,411
Aspartat aminotransferaz (U/L) (ortanca)	35 (IQR 27-53)	31 (IQR 23-47)	0,204

* IFN; İnterferon, **IQR; Inter quartile range

4.3. Ağır COVID-19 Pnömonisi

Ağır pnömoni gelişimi ile yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı ve otoantikor pozitifliği arasında ilişki olup olmadığı analiz edildiğinde ileri yaş, en az bir ek hastalık ve IFN-alfa otoantikoru varlığında ağır pnömoni gelişiminin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla; p=0,001, p=0,023 ve p=0,004). Ağır pnömoni gelişen hastalarda ortanca yaş 64 (IQR 51,5-71) iken asemptomatik/ hafif seyirli hastalık geçirenlerde ortanca

yaş 45 (IQR 34-60) bulundu ($p=0,0001$). Dekadlara göre yaş grupları incelendiğinde, beşinci dekad (40-49 yaş) sonrası ağır pnömoni sıklığının arttığı (%17,1), en yüksek ağır hastalık oranlarının 60 yaş ve üzerinde olduğu (%50,0 ve %47,9) ve yaş grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Çalışmaya dahil edilen kadın hastalarda ağır pnömoni %24,1 (35/145) oranında saptanırken, bu oran erkek hastalarda %33,0 (66/200) olarak izlenmiş; ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,074$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Ağır COVID-19 gelişen hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları

En az bir ek hastalık varlığı ağır pnömoni riskini anlamlı derecede arttırırken, ek hastalık gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde hiçbir komorbid durum (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, malignite, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve romatolojik hastalık) tek başına etkili bulunmamıştır (Çizelge 4.3). Tekli varyant analizlerinde ağır pnömoni gelişimi için anlamlı bulunan yaş, ek hastalık varlığı ve otoantikör pozitifliğinden hiçbiri lojistik regresyon analizi sonrası bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır. (Sırasıyla; $p=0,451$; OR 1,034; 95% CI 0,948-1,127; $p=0,173$; OR 1,664; 95% CI 0,801-3,457 ve $p=0,483$; OR 1,357; 95% CI 0,578-3,184) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.3. Ağır pnömoni gelişimi ile hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Ağır COVID-19 (+)	Ağır COVID-19 (-)	P
Ortanca yaş (IQR)	64 (IQR 51,5-71)	45 (IQR 34-60)	0,001
Yaş grupları N (%)			0,001
18-29	4/43 (9,3)	39/43 (90,7)	
30-39	5/52 (9,6)	47/52 (90,4)	
40-49	12/70 (17,1)	58/70 (82,9)	
50-59	20/57 (35,1)	37/57 (64,9)	
60-69	26/52 (50,0)	26/52 (50,0)	
≥70	34/71 (47,9)	37/71 (52,1)	

Çizelge 4.3. (devam) Ağır pnömoni gelişimi ile hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Ağır COVID-19 (+)	Ağır COVID-19 (-)	P
Ortanca yaş (IQR)	64 (IQR 51,5-71)	45 (IQR 34-60)	0,001
Cinsiyet N (%)			0,074
Kadın	35(24,1)	110 (75,9)	
Erkek	66 (33,0)	134 (67,0)	
En az bir ek hastalık varlığı N (%)	69 (67,0)	34 (51,5)	0,023
Diabetes mellitus	26 (25,7)	66 (16,7)	0,167
Hipertansiyon	47 (46,5)	26 (39,4)	0,63
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4 (4,0)	2 (3,0)	1,000
Astım	8 (7,9)	7 (10,6)	0,553
Malignite	16 (15,8)	7 (10,6)	0,337
Kronik böbrek yetmezliği	6 (5,9)	1 (1,5)	0,246
Kronik karaciğer hastalığı	1 (1,0)	0	-
Koroner arter hastalığı	13 (12,9)	10 (15,2)	0,676
Konjestif kalp yetmezliği	4 (4,0)	3 (4,5)	0,854
Romatolojik hastalık	3 (3,0)	2 (3,0)	1,00
IFN-alfa otoantikor varlığı N (%)	21 (20,8)	23 (9,4)	0,004

* IFN; Interferon, **IQR; Inter quartile range

Çizelge 4.4. Ağır pnömoni gelişimi için risk faktörleri

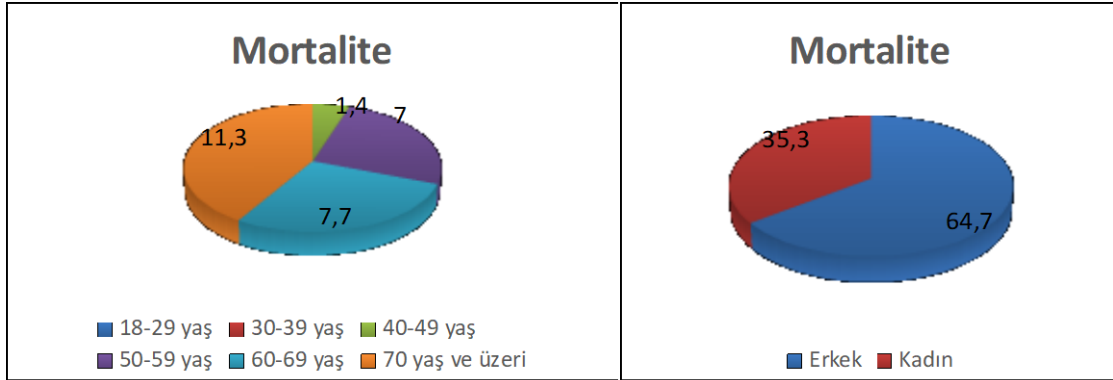
	B	S.E.	wald	p value	OR	95% C.I.	
						Lower	Upper
Yaş	,033	,044	,569	,451	1,034	,948	1,127
Yaş grupları	-,209	,451	,215	,643	,811	,335	1,965
En az bir ek hastalık varlığı	,509	,373	1,860	,173	1,664	,801	3,457
Otoantikor varlığı	,305	,435	,492	,483	1,357	,578	3,184
Constant	-,986	,825	1,429	,232	,373		

Referans gruplar: Yaş grupları, 18-29 yaş; otoantikor, otoantikor yokluğu; ek hastalık, ek hastalık olmaması; cinsiyet, kadın cinsiyet.

Kısaltmalar: CI, confidence interval; OR, odds ratio; S.E., standart error

4.4. Mortalite

Çalışmaya dahil edilen hastaların 17'si (%4,9) SARS CoV-2 PCR pozitifliğini takiben 30 gün içerisinde kaybedilmiştir. Mortalite gelişen hastaların ortanca yaşı 68 (IQR 59-78,5) iken sağ kalan hastalarda ortanca yaş 45 (IQR 38-65) bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001). Yaş gruplarına göre bakıldığında 40 yaş altında mortalite saptanmazken, 70 yaş üzerinde mortalite hızı %11.3 bulunmuştur (p=0,001). Ancak, cinsiyet ve IFN-alfa otoantikor varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erkek hastalarda mortalite hızı kadınlara göre yaklaşık 1.5 kat yüksek bulunmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,564) (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Mortalite gelişen hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları

Yine IFN-alfa otoantikör pozitifliği saptanan hastalarda mortalite hızı 2,3 kat yüksek saptanmış; ancak, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,157$). Altta yatan hastalıklara göre değerlendirildiğinde sadece malignite varlığında mortalite anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,007$) (Çizelge 4.5).

Lojistik regresyon analizi sonrasında ise ileri yaş ve malignite varlığı mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur ($p=0,024$; OR: 1,05; %95 CI 1,006-1,089 ve $p=0,014$; OR: 4,26; %95 CI 1,347-13,467) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.5. Mortalite gelişimi ile hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite (+)	Mortalite (-)	P
Ortanca yaş (IQR)	68 (IQR 59-78,5)	45 (IQR 38-65)	0,001
Yaş grupları N (%)			0,001
18-29	0/43 (0)	43/43 (100,0)	
30-39	0/52 (0)	47/52 (100,0)	
40-49	1/70 (1,4)	69/70 (98,6)	
50-59	4/57 (7,0)	53/57 (93,0)	
60-69	4/52 (7,7)	48/52 (92,3)	
≥70	8/71 (11,3)	63/71 (88,7)	
Cinsiyet N (%)			0,564
Kadın	6 (35,3)	139 (42,4)	
Erkek	11 (64,7)	189 (57,6)	
En az bir ek hastalık varlığı N (%)			
Diabetes mellitus	6 (35,3)	31 (20,7)	0,169
Hipertansiyon	10 (58,8)	63 (42,0)	0,185
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	2 (11,8)	4 (2,7)	0,056
Astım	1 (5,9)	14 (9,3)	1,00
Malignite	6 (35,3)	17 (11,3)	0,007
Kronik böbrek yetmezliği	2 (11,8)	5 (3,3)	0,151
Kronik karaciğer hastalığı	0	1 (0,7)	-
Koroner arter hastalığı	4 (23,5)	19 (12,7)	0,259
Konjestif kalp yetmezliği	1 (5,9)	6 (4,0)	0,535
Romatolojik hastalık	1 (5,9)	4 (2,7)	0,419
IFN-alfa otoantikörü varlığı N (%)	4 (23,5)	39 (11,9)	0,157

* IFN; Interferon, **IQR; Inter quartile range

Çizelge 4.6. Mortalite gelişimi için risk faktörleri

	B	S.E.	wald	p value	OR	95% C.I.	
						Lower	Upper
Yaş	,046	,020	5.095	,024	1,047	1.006	1,089
Malignite varlığı	1.449	,587	6.084	,014	4.259	1.347	13.467
Constant	-,986	,825	1,429	,232	,373		

4.5. Laboratuvar Parametreleri

Anti-interferon alfa otoantikor düzeyleri ile birlikte COVID-19 hastalığı için ağır hastalık ve mortalite için risk faktörü olarak tanımlanan laboratuvar parametreleri çalışma hastalarının ilk tanı sırasındaki laboratuvar veri tabanından alınmıştır. Ağır COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, CRP düzeyi, ferritin, D-dimer, prokalsitonin ve AST düzeyleri ağır pnömoni gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış; ancak, IFN-alfa otoantikor düzeyi, lenfosit sayısı, keratinin ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Çizelge 4.7). Lojistik regresyon analizi sonrası ise ağır pnömoni gelişimini predikte ettirici faktör olarak yalnızca CRP düzeyi belirlenmiştir ($p=0,033$, OR: 1,007; %95 CI 1,001-1,014) (Çizelge 4.8).

Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında ise ortanca IFN-alfa otoantikor düzeyi, mortal seyreden hastalarda yaklaşık 35 kat yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.131$). Lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, ferritin, D-dimer, prokalsitonin ve kreatinin düzeyleri mortalite gelişen hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanırken; ortanca lenfosit sayısı, ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Çizelge 4.7). Mortaliteyi predikte ettirici faktör olarak ise lojistik regresyon analizi sonrasında lökositoz saptanmıştır ($p=0,007$, OR: 1,285; %95 CI 1,072-1,541) (Çizelge 4.9).

Ağır pnömoni ve mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların IFN-alfa otoantikor düzeyleri Şekil 4.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Laboratuvar parametrelerinin ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi

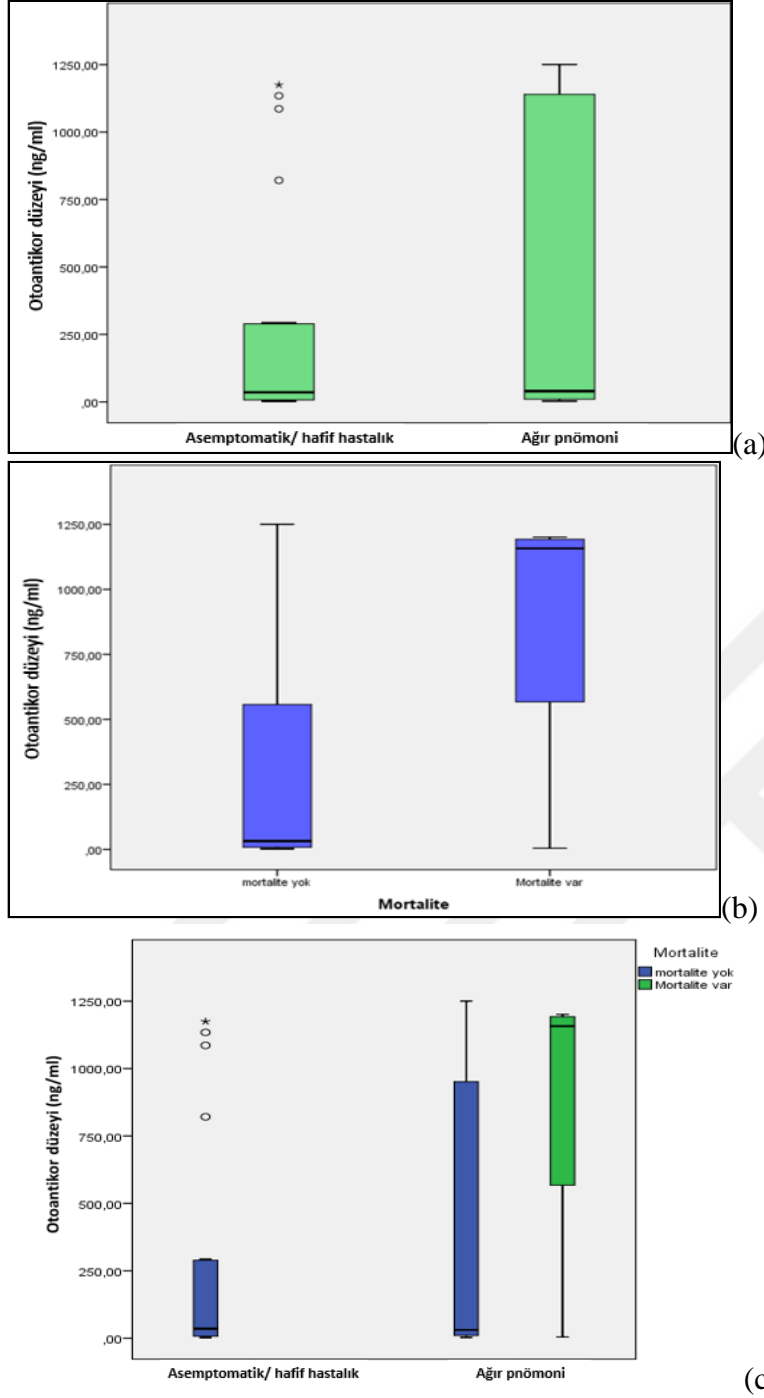
	Ağır COVID-19 (+)	Ağır COVID-19 (-)	P	Mortalite (+)	Mortalite (-)	P
IFN-alfa otoantikör düzeyi (ng/μl)	39,7 (8,6-1145,8)	35,1 (6,64-290,07)	0,313	1157,3 (286,0-1197,1)	31,9 (7,6-821,0)	0,131
Lökosit sayısı (x10 ³ /μl) (ortanca/ IQR)	7,385 (5,150-9,270)	5,360 (4,18-7,69)	0,002	9,300 (6,160-12,720)	6,090 (4,530-8,265)	0,002
Lenfosit sayısı (x10 ³ /μl) (ortanca/ IQR)	1,075 (0,780-1,445)	1,100 (0,690-1,620)	0,717	1,170 (0,750-1,500)	1,080 (0,755-1,535)	0,694
Nötrofil/ lenfosit oranı (ortanca/ IQR)	4,64 (3,31-8,20)	3,29 (2,36-6,01)	0,003	5,78 (3,70-13,40)	3,85 (2,74-6,78)	0,045
C-reaktif protein (mg/L) (ortanca/ IQR)	72,5 (29,5-127,0)	22 (11,0-79,5)	0,0001	97,3 (70,0-122,5)	45,0 (15,2-107,5)	0,007
Ferritin (μg/L) (ortanca/ IQR)	372 (132,0-640,5)	183 (50,0-422,0)	0,0001	706 (188,0-1191,5)	261,0 (94,5-489,5)	0,005
D-dimer (mg/L) (ortanca/ IQR)	0,74 (0,52-1,43)	0,57 (0,4-1,22)	0,045	1,82 (0,57-3,47)	0,66 (0,43-1,15)	0,005
Prokalsitonin (μg/L) (ortanca/ IQR)	0,13 (0,08-0,30)	0,06 (0,04-0,11)	0,0001	0,41 (0,18-1,35)	0,09 (0,06-0,14)	0,0001
Kreatinin (mg/dl) (ortanca/ IQR)	0,92 (0,73-1,16)	0,92 (0,70-1,13)	0,502	1,05 (0,89-2,17)	0,91 (0,70-1,11)	0,035
Alanin aminotransferaz (U/L) (ortanca/ IQR)	26 (17,5-49,5)	25 (14,5-41,0)	0,256	26 (13,0-55,0)	26 (17,0-45,5)	0,732
Aspartat aminotransferaz (U/L) (ortanca/ IQR)	34 (26,0-52,5)	28 (21,0-47,0)	0,018	42 (23,5-77,0)	32 (23,0-46,5)	0,253

Çizelge 4.8. Lojistik regresyon analizi ile ağır pnömoni gelişimi ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	B	S.E.	wald	p değeri	OR	95% C.I.	
						Lower	Upper
Wbc	,136	,072	3,600	,058	1,146	,996	1,318
NLR	-,036	,043	,704	,402	,964	,886	1,050
AST	-,001	,004	,014	,905	,999	,991	1,008
CRP	,007	,003	4,549	,033	1,007	1,001	1,014
Prokalsitonin	-,063	,069	,830	,362	,939	,821	1,075
DDIMER	-,064	,074	,756	,385	,938	,811	1,084
Ferritin	,001	,000	1,933	,164	1,001	1,000	1,001
Constant	-,804	,478	2,822	,093	,448		

Çizelge 4.9. Lojistik regresyon analizi ile mortalite ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	B	S.E.	wald	p değeri	OR	95% C.I.	
						Lower	Upper
Wbc	,251	,093	7,347	,007	1,285	1,072	1,541
NLR	,018	,056	,099	,753	1,018	,912	1,135
CRP	-,002	,005	,112	,738	,998	,990	1,007
Prokalsitonin	-,124	,118	1,103	,294	,884	,701	1,113
DDIMER	,046	,071	,428	,513	1,047	,912	1,203
Ferritin	,001	,000	7,186	,007	1,001	1,000	1,002
Kreatinin	,003	,034	,009	,923	1,003	,938	1,073
Constant	-4,749	,824	33,236	,000	,009		



Şekil 4.5. Ağır hastalık ve mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda IFN-alfa düzeylerinin karşılaştırılması (a) Asemptomatik/ hafif pnömoni ile seyreden hastalar ile ağır hastalık gelişen hastaların IFN-alfa antikoru düzeylerinin karşılaştırılması (b) Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların IFN-alfa antikoru düzeylerinin karşılaştırılması (c) Hem hafif hem de ağır seyirli hastalık geçiren gruplarda ölen ve hayatta kalan hastaların IFN-alfa antikoru düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi, 2019 yılının Aralık ayı itibariyle tüm dünyada 650 milyondan fazla insanın hastanlanmasına ve 6,5 milyonun üzerinde ölüme neden olmuştur. Dünya genelinde uygulanan bağışıklama çalışmalarına ya da geçirilmiş enfeksiyona bağlı ortayan çıkan doğal bağışıklığa, bilgi birikimindeki artışa ve tedavide elde edilen gelişmelere rağmen ortaya çıkan yeni varyantlar ve COVID-19'un uzun dönem etkileri nedeniyle hala bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Asemptomatik hastalıktan yoğun bakım gereksinimi ve ölüme neden olabilen ağır pnömoni tablosuna kadar geniş spektrumda klinik tablolara neden olabilen enfeksiyonun, hangi durumlarda daha ağır seyrettiğine yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet ve ek hastalık varlığı ile bozulmuş IFN yanıtlarına yol açan genetik defektler ya da Tip I interferonlara karşı otoantikor varlığı da ağır hastalık için risk oluşturan faktörler arasında tanımlanmıştır [3, 95, 173].

Tip I IFN'lar viral enfeksiyonlara karşı gelişen immün yanıtın en önemli bileşenlerinden biridir. Hastalığın erken döneminde antiviral yanıtı güçlendirmek ve hastalığın tedavisi amacıyla interferon tedavileri de gündeme gelmiş ancak yapılan çalışmaların bir kısmında hastalığın erken döneminde viral yük artışı ve inflamatuvar faz öncesi koruyucu etki sunabileceği gösterilse de hastalığın inflamatuvar evresi ve ağır evrelerinde kullanılmasının immün hasara ve uzun dönem patolojilere neden olabileceği vurgulanmıştır [174]. Pandeminin başlangıç döneminde 30 ülkeden 405 hastanenin katıldığı, toplam 11330 erişkin hastanın dahil edildiği randomize kontrollü 'Solidarity' çalışmasında, 2023 IFN-beta tedavisi uygulanan hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yatış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve sağkalım açısından anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir [167]. Troya ve arkadaşlarının 47 yatış gereksinimi olan hastada yaptıkları çalışmalarında da IFN-beta tedavisinin klinik iyileşme üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı, bu durumun IFN-alfa otoantikor varlığından bağımsız olduğu raporlanmıştır [175].

Çalışmamızda, IFN yanıtlarının bozulmasına yol açan sebeplerden biri olan tip I IFN-alfa otoantikor pozitifliği ve ağır hastalık gelişimi için diğer risk faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde otoantikor bulunma oranı %12,5 olarak saptanmıştır. Ağır COVID-19 pnömonisi gelişen grupta otoantikor pozitifliği %20,8 bulunmuşken asemptomatik grupta yalnızca %6,1 oranında pozitiflik saptanmıştır. İlk kez Bastard ve arkadaşlarının farklı ülkelerden hastaların dahil edildiği, çok merkezli, tip I

IFN'lara karşı (IFN- α ve ω) otoantikor varlığını araştırdıkları çalışmalarında ağır pnömoni gelişen grupta IgG tipi otoantikorlarda %13,7 oranında pozitiflik saptanmış, nötralizan aktiviteye sahip olanların oranı da %10,2 bulunmuştur. Buna karşın asemptomatik ya da hafif seyirli hastaların hiçbirinde otoantikor izlenmediği bildirilmiştir [3]. Bu çalışmanın ardından aynı araştırmacılar tarafından 38 ülkeden 3595 hastanın dahil edildiği uluslararası kohort çalışmasında kritik hastalık gelişen hastaların %12,7'sinde orta düzeyde ve %6,9'unda yüksek düzeyde otoantikor pozitifliği saptandığı, nötralizan otoantikor pozitifliğinin de yaklaşık %10 oranında izlendiği bildirilmiştir [96]. İtalya'da, Frasca ve arkadaşlarının tek merkezli çalışmalarında ise SARS CoV-2 pozitifliği saptanan hastalarda tip I IFN'lara (α , β , ω) karşı bağlı ve nötralizan otoantikor düzeyleri analiz edilmiş, anti IFN alfa pozitifliği %7,5 oranında saptanırken bu oran anti IFN beta için %10,3 olarak bildirilmiştir. İspanya'dan Troya ve arkadaşları da pandeminin erken döneminde IFN-beta tedavisi alan 47 ağır COVID-19 pnömonisi hastasında IFN -alfa ve omega için toplam %10,6 nötralizan otoantikor pozitifliği saptamış ve 118 asemptomatik olgunun hiçbirinde otoantikor saptanmadığını bildirmiştir. Farklı popülasyonlarda bildirilen bu oranlarla çalışmamızdaki otoantikor pozitiflik oranları karşılaştırıldığında, yalnızca IFN-alfa otoantikor düzeyleri araştırılmasına karşın benzer oranlar saptanmıştır.

Literatürde interferonlar gibi birçok sitokine karşı otoantikor varlığı ve ilişkili oldukları sendromlar bildirilmiştir. Farklı sitokinlere karşı bulunan otoantikorlar immünyetmezlikler, otoimmün hastalıklar gibi durumlarla ilişkili olarak giderek artan sıklıkta raporlanmaya başlanmıştır [98, 99, 176]. Sağlıklı bireylerde bu otoantikorların varlığının spesifik mikroorganizmalar (*M. tuberculosis*, *Varicella zoster*, *influenza*, *Candida spp.*, gibi) ile gelişen infeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Antisitokin antikorların varlığının gösterilmesi, bu spesifik infeksiyonların tedavisinde antimikrobiyal ilaçlarla birlikte immünomodülatör ilaçların kombine edilmesi seçeneğini gündeme getirmektedir [178]. Çalışmamızda daha önce virüs ile karşılaşmamış kontrol grubunda IFN alfa otoantikor oranı %8,1 bulunmuştur. Benzer çalışmalarda da SARS CoV-2 ile enfekte olmadığı bilinen gruplarda otoantikor varlığının gösterilmesi, antisitokin antikorların gelişiminin SARS CoV-2 maruziyetinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir [3, 96, 179]. Hasta popülasyonumuzda Tip I IFN'lara karşı saptanan otoantikor oranı literatürde bildirilmiş oranlardan relatif yüksek bulunmuştur. Bu durum genel anlamda otoantikorların toplum ve coğrafyalara, incelenen grupların yaş aralığına, kullanılan testlerin farklı analitik aralıklarına bağlı olarak açıklanabilir [3, 180-182].

Literatürde IFN-alfa otoantikör pozitifliğinin yaşla birlikte giderek arttığı birçok çalışmada vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da yaş ilerledikçe diğer çalışmalarla benzer şekilde otoantikör pozitifliğinde anlamlı artış saptanmış; örneğin, 30-39 yaş aralığında pozitiflik oranı %3.8 iken 70 yaş üzerinde bu oran %19,7 bulunmuştur Bastard ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmalarında 65 yaş altı hastalarda %8,5 olan pozitiflik oranı, 65 yaş üzerinde %13 bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir [3]. Manry ve arkadaşları da yaklaşık 34 bin hastalık geniş çalışma grubunda 70 yaş üzerinde otoantikör pozitifliğinin 4 kata kadar arttığını saptamıştır [183]. Troya ve arkadaşlarının çalışmaları ile Frasca ve arkadaşlarının çalışmalarında yaş gruplarına göre belirgin farklılık saptanmamıştır, ancak bu çalışmalara dahil edilen hastaların ortanca yaşlarının oldukça yüksek olduğu ve yaş aralıklarının karşılaştırma yapabilecek genişlikte olmadığı görülmektedir [173, 175]. İleri yaş aynı zamanda COVID-19 seyrinde hastalığın ağırlığını belirleyen faktörler arasında yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da ağır COVID-19 gelişen hastalarda ortanca yaş, asemptomatik ya da hafif seyirli olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte 40 yaş altı olgularda ölüm görülmezken, 70 yaş üzerinde mortalite oranı %11,3 bulunmuştur ($p=0,0001$). Verity ve arkadaşlarının 60 yaş altı hastalarda %1,4 iken 60 yaş üzerinde %4,5 buldukları mortalite oranları da bu veriyi desteklemektedir. Aynı çalışmada 80 yaş üzerinde mortalitenin %13,4'e kadar yükseldiği bildirilmektedir [184]. Yaşlılarda görülen morbidite ve mortalite artışı otoantikör artışı yanında yaş ilişkili hücresel değişiklikler, antiviral sinyal yollarında defektler ve gecikmiş tip I IFN salınımı gibi innate immün yanıtın önemli basamaklarında bozulmalara bağlı gelişmektedir [179].

Geçmiş çalışmalarda IFN-alfa otoantikör pozitifliğinin cinsiyetler arasında da farklı olduğu ve erkeklerde daha sık izlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda erkeklerde otoantikör pozitifliği tüm çalışma grubunda 1,4 kat ve ağır pnömoni grubunda 2,6 kat fazla saptanmışsa da aradaki farklılıklar örneklem genişliğinin kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$). Bastard ve arkadaşları da ağır COVID-19 pnömonisi geçiren hastalar içerisinde otoantikör pozitifliğinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek izlendiğini ($p=2,5\times 10^{-6}$), pozitiflik oranlarının erkeklerde %12,5 ve kadınlarda %2,6 (OR 5,22) olduğunu bildirmişlerdir [3]. Roning ve arkadaşlarının ise Amsterdam'da yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, ağır COVID-19 hastalarında nötralizan aktivite göstermeyen IFN-alfa atıklarının %62'sinin, nötralizan IFN-alfa

otoantikörlerinin ise tamamının erkek hastalarda saptandığı raporlanmıştır [185]. Vasquez ve arkadaşları, COVID-19 geçiren bireylerden alınan konvelesan plazma örneklerinde IFN-alfa otoantikör varlığını araştırdıkları raporlarında, hastane yatışı gereken kişilerin %3'ünde otoantikör saptandığını ve tüm olguların erkek olduğunu bildirmişlerdir [186]. Bizim çalışmamızda da oransal olarak otoantikör pozitifliği hem tüm SARS CoV-2 pozitif hastalarda, hem de ağır COVID-19 pnömonisi geçiren grupta erkeklerde daha fazla saptanmış; ancak, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeninin örneklem sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Cinsiyetler arasında otoimmünite ve antiviral davranış arasındaki farklılıklar uzun yıllardır bilinmektedir. Otoantikör sıklığının yanında, IFN alfa üretiminde ve yanıtlarında da bu farklılık erkeklerde hastalığın ağır seyrine katkıda bulunmaktadır. Anti viral yanıtların gelişimini sağlayan genler genellikle cinsiyet kromozomlarında yer almakta ya da hormon yanıt elemanları (HRE) içermekte, yani bu genlerin ekspresyonu cinsiyet hormonları ve cinsiyet kromozomları tarafından düzenlenmektedir [179]. Yapılan kontrollü çalışmalarda, östrojen ve testosteron düzeylerinin kadınlarda ve erkeklerde innate immün sistemin antiviral bağışıklıktaki ana bileşenlerinden olan TLR'leri ve interferonları (IFN) kodlayan genlerin ekspresyonunu farklı şekilde değiştirdiği ve böylece viral enfeksiyonlarda cinsel dimorfizme katkıda bulunduğu öne sürülmektedir [187]. Seillet ve arkadaşları tarafından farelerde 17 β -östradiolün (E2) dalak pDC'leri tarafından CpG-B kaynaklı IFN-alfa üretimini arttırdığı bildirilmiş; yine Li ve arkadaşları tarafından postmenapozal kadınlarda E2 tedavisinin, TLR7/9 aktivasyonu sonrası primer olarak pDC tarafından IFN alfa üretimini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir [179, 188, 189]. Bir diğer etken de X kromozomu sayısı olarak bildirilmekte, birçok çalışmada kadınlarda bulunan çift X kromozunun immünolojik olarak avantaj sağladığı vurgulanmaktadır. Sağlıklı kadınların, X kromozom eksikliği bilinen Turner sendromlu (X kromozom eksikliği-defekti) olguların, sağlıklı erkeklerin ve hormon terapisi altındaki cinsiyet değiştiren erkeklerin dahil edildiği, X kromozom sayısı ve cinsiyet hormonlarının TLR7 aracılı IFN-alfa yanıtlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; Tip I IFN ilişkili antiviral yanıtın sağlıklı kadınlarda erkeklerden ve Turner sendromlu bireylerden daha belirgin olduğu, buna karşın cinsiyet hormonlarının anlamlı etkisine rastlanmadığı bildirilmiştir [190]. X kromozomunda kodlanan TLR7'nin sadece kadınların (XX) değil, Klinefelter sendromlu (XXY) erkeklerin de pDC'lerinde, B hücrelerinde ve monositlerinde bialelik olarak eksprese edildiği ve bialelik TLR7 ekspresyonuna sahip immün hücrelerin monoalelik hücrelere kıyasla daha fazla transkripsiyonel aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [179]. Bizim çalışmamızda da

erkek hastalarda ağır pnömoni gelişimi %33,0, kadınlarda %24,1 oranında saptanmıştır ($p=0,074$). Mortalite oranlarına bakıldığında, COVID-19 için erkeklerde bu oranın 1,7 kat fazla olduğu ve bu farkın 30 yaş üzerinde daha da belirgin hale geldiği yakın zaman içerisinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [179, 191]. COVID-19 hastalarının uzun süreli takip edildiği bir kohort çalışmasında kadınlarda IFN-alfa düzeylerinin daha yüksek seyrettiği, bu durumun da daha düşük mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [192].

Çalışmamızda ayrıca hastalar, altta yatan kronik hastalıklarına göre hem otoantikör pozitifliği hem de ağır hastalık gelişimi açısından incelenmiştir. Tüm kronik hastalıklar içerisinde romatolojik/ otoimmün hastalık varlığında otoantikör pozitifliği 7,2 kat daha yüksek saptanmış ($p=0,045$), diğer komorbid durumlar açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Mathian ve arkadaşlarının tekmerkezli, uzun dönem çalışmalarında 609 Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanılı hasta izlenmiş ve bu hastalarda nötralizan otoantikörler %3,3, nötralizan olmayan antikörler %8,4 oranında saptanmıştır. Nötralizan aktiviteye sahip otoantikör saptanan bireylerde Herpes zoster ve ağır COVID-19 pnömonisi gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Primer hastalık aktivitesini sınırlamaya yarayan bu antikörlerin viral infeksiyonlara yatkınlığı ve ağır seyri arttırdığı, bu nedenle bu hasta grubunda SARS CoV-2 bağışıklamasının daha da önemli olduğu vurgulanmaktadır [193]. Uzun yıllardır SLE hastalarında tip I ve tip II interferonlara karşı otoantikör varlığı bilinmektedir. Slavikova ve arkadaşları, 100 SLE hastasında ELISA yöntemi ile farklı rekombinant IFN türlerini antigen olarak kullanarak otoantikör varlığı araştırmış, hastaların %45'inde tip I ve tip II IFN'lara karşı otoantikör saptamış ve bunların yarısından fazlasının (%56) tip I IFN'lara karşı olduğunu bildirmişlerdir [194]. Bastard ve arkadaşları, 7 ülkeden 22 otoimmün poliendokrin sendrom tip I hastasında (APS-1) IFN alfa ve omega otoantikör varlığını araştırmış, 21 hastada en az birinin pozitif olduğunu saptamıştır. Bu hastaların 19'unun (%85) COVID-19 pnömonisi nedeniyle hospitalize edildiği, 15'inde (%68) yoğun bakım ihtiyacı geliştiği ve 4 (%18) hastanın da kaybedildiği bildirilmiştir [195].

Romatolojik hastalıklarda artmış otoantikör sıklığının yanında hastalığın tedavisi amacıyla kullanılan immünosupresif tedaviler de COVID-19 seyrini etkilemektedir. Kortikosteroidler, mikofenolat mofetil gibi antimetobolit ilaçlar ya da baricitinib gibi immünomodülatör ilaçlar, tip I IFN üretimi ve dendritik hücre fonksiyonlarını etkileyerek ağır viral infeksiyonların gelişimine neden olabilmektedir [179]. Bizim çalışmamızda da romatolojik hastalığı olan 5 hastanın 2'sinde hafif-orta pnömoni, 3'ünde ağır pnömoni gelişmiş ve 1 hasta kaybedilmiştir, ancak kullandıkları immünosupresif tedavi bilgileri eksiktir.

Literatürde diyabet, hipertansiyon, obezite gibi altta yatan diğer kronik sorunların da mortalite riskini önemli derecede arttırdığı bildirilmektedir. Primer ya da sekonder immün yetmezlikler, maligniteler, kronik böbrek yetmezliği, organ ya da doku nakli de COVID-19 seyrini ağırlaştırıcı durumlardandır. Bizim çalışmamızda da en az bir ek hastalık varlığı durumunda ağır pnömoni gelişimi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her ne kadar çalışmamızda yalnızca diyabet, hipertansiyon böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde COVID-19 ya da mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmasa da Yan ve arkadaşları, 193 ağır COVID-19 olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında diyabeti olan hastaların daha fazla komorbiditeye sahip olduğunu ve bunun hastalığın ağırlığını daha da arttırdığını vurgulamış, diyabeti olan hastalarda mortalitenin de daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (%81,3' e %47,6) [196]. Bir diğer retrospektif çalışmada 7337 COVID-19 hastası içerisinde diyabetik hasta oranı %13 bulunmuş, genel olarak semptomlar açısından farklılık saptanmamış olsa da tıbbi bakım gereksinimi, hastaneye yatış ve ölüm oranlarının özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır [197]. Yapılan birçok çalışmada en net vurgulanan nokta, başvuru anında kontrol altında olmayan diyabet ve yüksek kan şekeri düzeyinin, hastalığın ağır seyri ve mortalite ile ilişkili olduğudur [198]. Yine hipertansiyon varlığı ve COVID-19 ağır seyri arasında pandeminin başlangıcından itibaren birçok yayında ilişki olduğu belirtilmektedir. Hipertansiyon varlığı ile sıklıkla birliktelik gösteren ileri yaş ve diğer komorbiditelerin karıştırıcı faktör olarak el alınması gerekliliğine karşın, yapılan çalışmalar hipertansiyonun hem ağır COVID-19 gelişimi hem de artmış mortalite ile ilişkisi olduğunu göstermektedir [198]. Pranata ve arkadaşlarının meta-analizlerinde vurguladıkları üzere yaş, cinsiyet, ek kardiyovasküler hastalık varlığı, diyabet ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi karıştırıcı faktörler varlığında dahi hipertansiyon ve COVID-19'un kötü seyri ilişkili bulunmaktadır [198, 199]. Ancak, bizim çalışmamız için hipertansiyon varlığı ile ağır COVID-19 pnömonisi gelişimi ya da mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Geçmiş çalışmalarda, kronik böbrek yetmezliğine bağlı immünosupresyonun hastalarda mortaliteyi arttırdığı, yine kanser hastalarında COVID-19 nedeniyle yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilasyon ihtiyacının 3,5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir [179, 200]. Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda, hem immün sistem hücrelerinin malign hücreler ile etkileşimindeki bozulma ve anergi gelişimine bağlı olarak, hem de daha potent kemik iliği supresyonu yapan antineoplastik tedavilerin kullanılması nedeniyle ağır

hastalık ve mortalite riski solid organ tümörlerine göre daha fazla artmakta; hospitalizasyon oranları %50 üzerinde ve mortalite oranları %30 seviyelerinde bildirilmektedir [201, 202]. Bir başka çalışmada, genel popülasyonda COVID-19 ilişkili mortalite %2,3 iken kanser hastaları arasında %5,6 olarak bildirilmektedir [203]. Bizim çalışmamızda da malignite varlığı mortaliteyi 4,3 kat arttırırken lojistik regresyon analizi sonrası, ileri yaş ile birlikte mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu nedenle özellikle malignitesi olan hastalarda normal popülasyona göre azalmış yanıtlar bildirilmesine karşın uygun primer şema ve ek dozlar ile mortalite ve morbiditeyi önemli derecede azalttığından aşılamanın bu hasta grubunda dikkatle tamamlanması; COVID-19 semptomlarının erken tanınarak tedavi planlanması son derece önemlidir.

Çalışmamızda ayrıca ağır hastalık için belirleyici olan laboratuvar parametreleri ile ağır hastalık ve mortalite ilişkisi de değerlendirilmiştir. Hem ağır hastalık hem de mortalite gelişen bireylerde lökosit sayısı, NLR, CRP, ferritin, d-dimer ve prokalsitonin düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanırken, kreatin yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak regresyon analizi sonrası yalnızca ağır hastalık ile CRP yüksekliği ve mortalite ile lökositoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Liao ve arkadaşlarının pandeminin başlangıç döneminde 380 COVID-19 hastası dahil ettikleri çalışmalarında, kritik hastalarda trombositopeni, lenfositopeni, d-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin anlamlı derecede yüksek izlendiği ve çoklu varyasyon analizleri sonucunda da NLR, uzamış protrombin zamanı, trombositopeni ve d-dimer yüksekliğinin mortaliteyi predikte ettiren parametreler oldukları raporlanmıştır [148]. Literatürde bunun gibi birçok çalışmada özellikle CRP yüksekliği, lökositoz, NLR artışı, d-dimer ve ferritin artışı gibi laboratuvar parametrelerinin ağır hastalık ve mortalite açısından belirleyici olduğu bildirilmektedir [111, 112, 204, 205]. Tüm bu laboratuvar parametrelerindeki bozulma temel olarak hiperinflamasyonun göstergeleri olduğundan hipoksi, yaygın akciğer infiltrasyonu ya da genel durum bozukluğu olan yatarak izlenmesi gereken hastalarda klinik kötüleşmenin belirteçleri olarak yakından izlenmesi ve inflamasyonu kontrol amacıyla kullanılan interlökin antagonistleri (tosiluzimab) ya da JAK1/ 2 inhibitörlerinin (baricitinib) tedaviye eklenmesi sürecinde dikkate alınması gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak tez çalışmamız ile,

Dünya genelinde 6,5 milyondan fazla insanın ölümüne neden olan COVID-19 seyrinde ağır hastalık için risk faktörleri içerisinde yer alan IFN alfa otoantikor varlığının klinik ve laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirmesi yapılmış, otoantikor pozitifliği olan hastalarda ileri yaş ile birlikte önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, uzun dönem hasta takibinin olmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve anti-interferon alfa otoantikor düzeyinin yalnızca total antikor düzeyi olarak bakılabilmesi ve nötralizan antikor çalışması yapılamaması olarak sıralanabilir.

İlerleyen dönemlerde özellikle izlem ve tedavi planlanması amacıyla IFN-alfa otoantikor varlığı araştırılarak hastaya özgü yaklaşım geliştirilmesi planlanabilir. Dünyanın farklı bölgelerinden tek ya da çok merkezli çalışmalar sonucunda da ağır hastalık ve ölüm için risk faktörleri arasına yerleşen IFN alfa otoantikor varlığının farklı epidemiyolojik özelliklere sahip COVID-19 hastalarında sıklığının bilinmesi topluluklara özgü tarama yaklaşımlarını beraberinde getirebilir.



KAYNAKLAR

1. Kaye, A. D., Okeagu, C. N., Pham, A. D., Silva, R. A., Hurley, J. J., Arron, B. L., and Cornett, E. M. (2021). Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 35(3), 293-306.
2. Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., and Qin, Q. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 568-576.
3. Bastard, P., Rosen, L. B., Zhang, Q., Michailidis, E., Hoffmann, H. H., Zhang, Y., and Casanova, J. L. (2020). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515), eabd4585.
4. Channappanavar, R., Fehr, A. R., Vijay, R., Mack, M., Zhao, J., Meyerholz, D. K., and Perlman, S. (2016). Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host and Microbe*, 19(2), 181-193.
5. Trouillet-Assant, S., Viel, S., Gaymard, A., Pons, S., Richard, J. C., Perret, M., and Walzer, T. (2020). Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 206-208.
6. Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., and Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724.
7. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., and Xiang, N. (2020). Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 382, 1199-207.
8. İnternet: Centers for Disease Control and Prevention. (2022). CDC museum COVID-19 timeline. *CDC*. Web: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html> adresinden 10 Aralık 2022'te alınmıştır.
9. Pormohammad, A., Ghorbani, S., Khatami, A., Farzi, R., Baradaran, B., Turner, D. L., and Idrovo, J. P. (2020). Comparison of confirmed COVID-19 with SARS and MERS cases-Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 30(4), e2112.
10. İnternet: Eckert, A. and Higgins, D. (2020). MAMS – Details. *CDC Public Health Image Library*. Web: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=23312> adresinden 27 Kasım 2022'te alınmıştır.
11. İnternet: Sert-Karaaslan, Y. (2021, 24 Şubat). Turkey completes 1st stage of COVID-19 vaccination. *Anadolu Ajansı*. Web: <https://www.aa.com.tr/en/latest-on-coronavirus-outbreak/turkey-completes-1st-stage-of-covid-19-vaccination/2155537> adresinden 15 Kasım 2022'de alınmıştır.

12. İnternet: Worldometer. (2022). Covid-19 coronavirus pandemic. Web: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> adresinden 5 Aralık 2022’de alınmıştır.
13. İnternet: Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., Di Napoli, R. (2022). *Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> adresinden 17 Aralık 2022’de alınmıştır.
14. Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G., Azman, A. S., Lauer, S. A., Baysson, H., De Ridder, D., Petrovic, D., Schrempft, S., Marcus, K., Yerly, S., Vernez, I. A., Keiser, O., Hurst, S., and Posfay-Barbe, K. M. (2020). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*, 396(10247), 313-319.
15. Havers, F. P., Reed, C., Lim, T., Montgomery, J. M., Klena, J. D., Hall, A. J., and Thornburg, N. J. (2020). Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *The Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, 180(12), 1576-1586.
16. Clarke, K. E., Jones, J. M., Deng, Y., Nycz, E., Lee, A., Iachan, R., and MacNeil, A. (2022). Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies-United States, September 2021–February 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(17), 606-608.
17. İnternet: Worldometer. (2022). Web: [coronavirus/worldwide-case-timeline](https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-case-timeline) adresinden 27 Aralık 2022’de alınmıştır.
18. Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., and Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69-79.
19. Marr, L. C., and Tang, J. W. (2021). A paradigm shift to align transmission routes with mechanisms. *Clinical Infectious Diseases*, 73(10), 1747-1749.
20. Wang, C. C., Prather, K. A., Sznitman, J., Jimenez, J. L., Lakdawala, S. S., Tufekci, Z., and Marr, L. C. (2021). Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*, 373(6558), eabd9149.
21. Duval, D., Palmer, J. C., Tudge, I., Pearce-Smith, N., O’connell, E., Bennett, A., and Clark, R. (2022). Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *British Medical Journal*, 377, e068743.
22. Chagla, Z., Hota, S., Khan, S., Mertz, D., and International Hospital and Community Epidemiology Group. (2021). Re: it is time to address airborne transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), e3981-e3982.
23. Bahl, P., Doolan, C., De Silva, C., Chughtai, A. A., Bourouiba, L., and MacIntyre, C. R. (2022). Airborne or droplet precautions for health workers treating coronavirus disease 2019?. *The Journal of Infectious Diseases*, 225(9), 1561-1568.
24. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., and Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *The Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1843-1844.

25. Mehraeen, E., Salehi, M. A., Behnezhad, F., Moghaddam, H. R., and SeyedAlinaghi, S. (2021). Transmission modes of COVID-19: a systematic review. *Infectious Disorders Drug Targets*, 21(6), 27-34.
26. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., and Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177-1179.
27. He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., and Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672-675.
28. Jones, T. C., Biele, G., Mühlemann, B., Veith, T., Schneider, J., Beheim-Schwarzbach, J., and Drosten, C. (2021). Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*, 373(6551), eabi5273.
29. Jang, Y. R., Kim, J. M., Rhee, J. E., Kim, D., Lee, N. J., Lee, H., and Kim, J. Y. (2022). Clinical features and duration of viral shedding in individuals with SARS-CoV-2 omicron variant infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 9(7), ofac237.
30. Bouton, T. C., Atarere, J., Turcinovic, J., Seitz, S., Sher-Jan, C., Gilbert, M., White, L., Zhou, Z., Hossain, M. M., Overbeck, V., Doucette-Stamm, L., Platt, J., and Landsberg, H. E. (2022). Viral dynamics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *medRxiv*, PMID, 35411341.
31. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., and Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469.
32. Fontana, L. M., Villamagna, A. H., Sikka, M. K., and McGregor, J. C. (2021). Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 42(6), 659-668.
33. Choi, B., Choudhary, M. C., Regan, J., Sparks, J. A., Padera, R. F., Qiu, X., and Li, J. Z. (2020). Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2291-2293.
34. Tarhini, H., Recoing, A., Bridier-Nahmias, A., Rahi, M., Lambert, C., Martres, P., and Visseaux, B. (2021). Long-term severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectiousness among three immunocompromised patients: from prolonged viral shedding to SARS-CoV-2 superinfection. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(9), 1522-1527.
35. Cevik, M., Marcus, J. L., Buckee, C., and Smith, T. C. (2021). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission dynamics should inform policy. *Clinical Infectious Diseases*, 73(2), S170-S176.
36. Khanh, N. C., Thai, P. Q., Quach, H. L., Thi, N. A. H., Dinh, P. C., Duong, T. N., and Anh, D. D. (2020). Transmission of SARS-CoV 2 during long-haul flight. *Emerging Infectious Diseases*, 26(11), 2617-2624.

37. Hu, M., Lin, H., Wang, J., Xu, C., Tatem, A. J., Meng, B., and Lai, S. (2021). Risk of coronavirus disease 2019 transmission in train passengers: an epidemiological and modeling study. *Clinical Infectious Diseases*, 72(4), 604-610.
38. Adam, D. C., Wu, P., Wong, J. Y., Lau, E. H., Tsang, T. K., Cauchemez, S., and Cowling, B. J. (2020). Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nature Medicine*, 26(11), 1714-1719.
39. Marks, M., Millat-Martinez, P., Ouchi, D., Roberts, C., Alemany, A., Corbacho-Monné, M., and Mitjà, O. (2021). Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(5), 629-636.
40. Bulfone, T. C., Malekinejad, M., Rutherford, G. W., and Razani, N. (2021). Outdoor transmission of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: a systematic review. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(4), 550-561.
41. Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., and Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 970-971.
42. Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L., and Wang, M. (2020). Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *The Journal of the American Medical Association*, 323(14), 1406-1407.
43. Qian, G., Yang, N., Ma, A. H. Y., Wang, L., Li, G., Chen, X., and Chen, X. (2020). COVID-19 transmission within a family cluster by presymptomatic carriers in China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 861-862.
44. Sayampanathan, A. A., Heng, C. S., Pin, P. H., Pang, J., Leong, T. Y., and Lee, V. J. (2021). Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *The Lancet*, 397(10269), 93-94.
45. Johansson, M. A., Quandelacy, T. M., Kada, S., Prasad, P. V., Steele, M., Brooks, J. T., and Butler, J. C. (2021). SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *The Journal of the American Medical Association Network Open*, 4(1), e2035057-e2035057.
46. Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., and Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444-1448.
47. Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., and Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *British Medical Journal*, 371, 3862.
48. Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., and Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536-544.
49. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., and Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.

50. Majumder, J., and Minko, T. (2021). Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*, 23, 1-22.
51. Felsenstein, S., Herbert, J. A., McNamara, P. S., and Hedrich, C. M. (2020). COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 215, 108448.
52. Huang, Y., Yang, C., Xu, X. F., Xu, W., and Liu, S. W. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), 1141-1149.
53. Stancioiu, F., Papadakis, G. Z., Kteniadakis, S., Izotov, B. N., Coleman, M. D., Spandidos, D. A., and Tsatsakis, A. (2020). A dissection of SARS-CoV2 with clinical implications (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 46(2), 489-508.
54. Astuti, I. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412.
55. İnternet: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. (2022). SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. CDC. Web: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105817> adresinden 15 Aralık 2022'de alınmıştır.
56. Almagro, J. C., Mellado-Sánchez, G., Pedraza-Escalona, M., and Pérez-Tapia, S. M. (2022). Evolution of anti-SARS-CoV-2 therapeutic antibodies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9763.
57. Ahn, J. H., Kim, J., Hong, S. P., Choi, S. Y., Yang, M. J., Ju, Y. S., and Koh, G. Y. (2021). Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(13), e148517.
58. Örd, M., Faustova, I., and Loog, M. (2020). The sequence at Spike S1/S2 site enables cleavage by furin and phospho-regulation in SARS-CoV2 but not in SARS-CoV1 or MERS-CoV. *Scientific Reports*, 10(1), 16944.
59. Mykytyn, A. Z., Breugem, T. I., Riesebosch, S., Schipper, D., van den Doel, P. B., Rottier, R. J., and Haagmans, B. L. (2021). SARS-CoV-2 entry into human airway organoids is serine protease-mediated and facilitated by the multibasic cleavage site. *eLife*, 10, e64508.
60. Lamers, M. M., Mykytyn, A. Z., Breugem, T. I., Wang, Y., Wu, D. C., Riesebosch, S., and Haagmans, B. L. (2021). Human airway cells prevent SARS-CoV-2 multibasic cleavage site cell culture adaptation. *eLife*, 10, e66815.
61. Harrison, A. G., Lin, T., and Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100-1115.
62. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., and Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.

63. Salahudeen, A. A., Choi, S. S., Rustagi, A., Zhu, J., van Unen, V., de la O, S. M., and Kuo, C. J. (2020). Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. *Nature*, 588(7839), 670-675.
64. Lamers, M. M., van der Vaart, J., Knoops, K., Riesebosch, S., Breugem, T. I., Mykytyn, A. Z., and Haagmans, B. L. (2021). An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells. *The EMBO Journal*, 40(5), e105912.
65. Barkauskas, C. E., Counce, M. J., Rackley, C. R., Bowie, E. J., Keene, D. R., Stripp, B. R., and Hogan, B. L. (2013). Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(7), 3025-3036.
66. Sallenave, J. M., and Guillot, L. (2020). Innate immune signaling and proteolytic pathways in the resolution or exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: key therapeutic targets?. *Frontiers in Immunology*, 11, 1229.
67. Chen, Y., Chen, L., Deng, Q., Zhang, G., Wu, K., Ni, L., and Cheng, Z. (2020). The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 833-840.
68. Lamers, M. M., Beumer, J., Van Der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T. I., and Clevers, H. (2020). SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369(6499), 50-54.
69. Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brünink, S., Greuel, S., Lehmann, M., Hassan, O., Aschman, T., Schumann, E., Chua, R. L., Conrad, C., and Eils, R. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*, 24(2), 168-175.
70. Arnold, R. H. (2020). 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*, 29(7), 964-972.
71. Ashraf, U. M., Abokor, A. A., Edwards, J. M., Waigi, E. W., Royfman, R. S., Hasan, S. A. M., and Koch, L. G. (2021). SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological Genomics*, 53(2), 51-60.
72. Cox, R. J., and Brokstad, K. A. (2020). Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(10), 581-582..
73. Yin, X., Riva, L., Pu, Y., Martin-Sancho, L., Kanamune, J., Yamamoto, Y., and Chanda, S. K. (2021). MDA5 governs the innate immune response to SARS-CoV-2 in lung epithelial cells. *Cell Reports*, 34(2), 108628.
74. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., and Pillai, S. (2022). *Cellular and molecular immunology* (10th Edition). New York: Elsevier
75. Park, A., and Iwasaki, A. (2020). Type I and type III interferons—induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host and Microbe*, 27(6), 870-878.

76. Lamers, M. M., and Haagmans, B. L. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 20, 270-84.
77. Li, S. F., Gong, M. J., Zhao, F. R., Shao, J. J., Xie, Y. L., Zhang, Y. G., and Chang, H. Y. (2018). Type I interferons: distinct biological activities and current applications for viral infection. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 51(5), 2377-2396.
78. Sette, A., and Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861-880.
79. Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., and Sette, A. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.
80. Moderbacher, C. R., Ramirez, S. I., Dan, J. M., Grifoni, A., Hastie, K. M., Weiskopf, D., and Crotty, S. (2020). Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 183(4), 996-1012.
81. Buchholz, V. R., and Busch, D. H. (2019). Back to the future: effector fate during T cell exhaustion. *Immunity*, 51(6), 970-972.
82. Zander, R., Schauder, D., Xin, G., Nguyen, C., Wu, X., Zajac, A., and Cui, W. (2019). CD4+ T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8+ T cell subset that protects against chronic infection and cancer. *Immunity*, 51(6), 1028-1042.
83. Meckiff, B. J., Ramírez-Suástegui, C., Fajardo, V., Chee, S. J., Kusnadi, A., Simon, H., and Vijayanand, P. (2020). Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+ T cells in COVID-19. *Cell*, 183(5), 1340-1353.
84. Schulien, I., Kemming, J., Oberhardt, V., Wild, K., Seidel, L. M., Killmer, S., and Neumann-Haefelin, C. (2021). Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells. *Nature Medicine*, 27(1), 78-85.
85. Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F., and Iwasaki, A. (2022). The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 375(6585), 1122-1127.
86. Kemp, S. A., Collier, D. A., Datir, R. P., Ferreira, I. A., Gayed, S., Jahun, A., and Visualization Johnson Rob 82. (2021). SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*, 592(7853), 277-282.
87. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., and Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
88. Yap, J. K., Moriyama, M., and Iwasaki, A. (2020). Inflammasomes and pyroptosis as therapeutic targets for COVID-19. *The Journal of Immunology*, 205(2), 307-312.
89. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., and Gnjjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636-1643.

90. O'Driscoll, M., Ribeiro Dos Santos, G., Wang, L., Cummings, D. A., Azman, A. S., Paireau, J., and Salje, H. (2021). Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*, 590(7844), 140-145.
91. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., and Douglas, I. J. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430-436.
92. Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., and Busse, R. (2020). Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(9), 853-862.
93. Pairo-Castineira, E., Clohisey, S., Klaric, L., Bretherick, A. D., Rawlik, K., Pasko, D., and Princess of Wales Hospital, Llantrisant, UK Sathe S. 133 Davies E. 133 Roche L. 133. (2021). Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*, 591(7848), 92-98.
94. Fingerlin, T. E., Murphy, E., Zhang, W., Peljto, A. L., Brown, K. K., Steele, M. P., and Schwartz, D. A. (2013). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature genetics*, 45(6), 613-620.
95. Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z., Le Pen, J., Moncada-Velez, M., Chen, J., Ogishi, M., Sabli, I. K. D., Hodeib, S., Korol, C., Rosain, J., Bilguvar, K., Ye, J., Bolze, A., Bigio, B., Yang, R., Arias, A. A., Zhou, Q., Zhang, Y., Onodi, F., Korniotis, S., Karpf, L., Philippot, Q., Chbihi, M., Bonnet-Madin, L., and Dorgham, K. (2020). Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515), eabd4570.
96. Bastard, P., Gervais, A., Le Voyer, T., Rosain, J., Philippot, Q., Manry, J., and St. James's Hospital SARS CoV2 Interest group. (2021). Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in~ 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for~ 20% of COVID-19 deaths. *Science Immunology*, 6(62), eabl4340.
97. Ansari, R., Rosen, L. B., Lisco, A., Gilden, D., Holland, S. M., Zerbe, C. S., and Cohen, J. I. (2021). Primary and acquired immunodeficiencies associated with severe Varicella-Zoster virus infections. *Clinical Infectious Diseases*, 73(9), e2705-e2712.
98. Knight, V., Merkel, P. A., and O'Sullivan, M. D. (2016). Anticytokine autoantibodies: association with infection and immune dysregulation. *Antibodies*, 5(1), 3.
99. Cheng, A., and Holland, S. M. (2022). Anticytokine autoantibodies: Autoimmunity trespassing on antimicrobial immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(1), 24-28.
100. Zhang, Q., Pizzorno, A., Miorin, L., Bastard, P., Gervais, A., Le Voyer, T., and Casanova, J. L. (2022). Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. *Journal of Experimental Medicine*, 219(11), e20220514.

101. Chauvineau-Grenier, A., Bastard, P., Servajean, A., Gervais, A., Rosain, J., Jouanguy, E., and Rossi, B. (2022). Autoantibodies neutralizing type I interferons in 20% of COVID-19 deaths in a French hospital. *Journal of Clinical Immunology*, 42(3), 459-470.
102. Witkowski, M., Tizian, C., Ferreira-Gomes, M., Niemeyer, D., Jones, T. C., Heinrich, F., and Diefenbach, A. (2021). Untimely TGF β responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells. *Nature*, 600(7888), 295-301.
103. Bhardwaj, A., Sapra, L., Saini, C., Azam, Z., Mishra, P. K., Verma, B., and Srivastava, R. K. (2022). COVID-19: immunology, immunopathogenesis and potential therapies. *International Reviews of Immunology*, 41(2), 171-206.
104. Delorey, T. M., Ziegler, C. G., Heimberg, G., Normand, R., Yang, Y., Segerstolpe, Å., and Regev, A. (2021). COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*, 595(7865), 107-113.
105. Kambas, K., Markiewski, M. M., Pneumatikos, I. A., Rafail, S. S., Theodorou, V., Konstantonis, D., and Ritis, K. D. (2008). C5a and TNF- α up-regulate the expression of tissue factor in intra-alveolar neutrophils of patients with the acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Immunology*, 180(11), 7368-7375.
106. Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., von Bergwelt-Baildon, M., and Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 128-136.
107. Galván-Román, J. M., Rodríguez-García, S. C., Roy-Vallejo, E., Marcos-Jiménez, A., Sánchez-Alonso, S., Fernández-Díaz, C., and Montes, N. (2021). IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(1), 72-80.
108. Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R. S., Pellegrinelli, A., Zerbi, P., and Nebuloni, M. (2020). Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(10), 1135-1140.
109. Katzenstein, A. L., Bloor, C. M., and Leibow, A. A. (1976). Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *The American Journal of Pathology*, 85(1), 209-228.
110. Menter, T., Haslbauer, J. D., Nienhold, R., Savic, S., Hopfer, H., Deigendesch, N., and Tzankov, A. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, 77(2), 198-209.
111. Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C., Fogerty, A. E., Waheed, A., and Rosovsky, R. P. (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 136(4), 489-500.
112. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., and Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062.

113. Rentsch, C. T., Beckman, J. A., Tomlinson, L., Gellad, W. F., Alcorn, C., Kidwai-Khan, F., and Freiberg, M. S. (2021). Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *British Medical Journal*, 372, n311.
114. Bonaventura, A., Vecchié, A., Dagna, L., Martinod, K., Dixon, D. L., Van Tassell, B. W., and Abbate, A. (2021). Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 21(5), 319-329.
115. Kenawy, H. I., Boral, I., and Bevington, A. (2015). Complement-coagulation cross-talk: a potential mediator of the physiological activation of complement by low pH. *Frontiers in Immunology*, 6, 215.
116. Lee, Y. H., Hong, C. M., Lee, T. H., Hwang, Y. J., Kim, D. H., and Lee, J. (2022). Factors associated with prolonged viral detection in asymptomatic and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(2), 291-297.
117. Skendros, P., Mitsios, A., Chrysanthopoulou, A., Mastellos, D. C., Metallidis, S., Rafailidis, P., and Ritis, K. (2020). Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(11), 6151-6157.
118. İnternet: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) DoVD. (2022). Symptoms of COVID-19. CDC. Web: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> adresinden 17 Kasım2022'de alınmıştır.
119. Eastin, C., and Eastin, T. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020 Feb 28 [Online ahead of print. *Journal of Emergency Medicine*, 58(4), 711-712.
120. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., and Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577-582.
121. Brandal, L. T., MacDonald, E., Veneti, L., Ravlo, T., Lange, H., Naseer, U., and Madslie, E. H. (2021). Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*, 26(50), 2101147.
122. Oran, D. P., and Topol, E. J. (2021). The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 174(5), 655-662.
123. Ma, Q., Liu, J., Liu, Q., Kang, L., Liu, R., Jing, W., and Liu, M. (2021). Global percentage of asymptomatic SARS-CoV-2 infections among the tested population and individuals with confirmed COVID-19 diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association Network Open*, 4(12), e2137257-e2137257.
124. İnternet: McIntosh, K. M. (2020). COVID-19: Clinical features. CMIM, *UpToDate*. Web: https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf adresinden 01 Ocak 2023'te alınmıştır.

125. Sakurai, A., Sasaki, T., Kato, S., Hayashi, M., Tsuzuki, S. I., Ishihara, T., Iwata, M., Morise, Z., and Doi, Y. (2020). Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *The New England Journal of Medicine*, 383(9), 885-886.
126. Wang, Y., Liu, Y., Liu, L., Wang, X., Luo, N., and Li, L. (2020). Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(11), 1770-1774.
127. Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., Xu, X., and Shen, H. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*, 63, 706-711.
128. Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., Felix, S. E. B., and Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–may 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759-765.
129. İnternet: McIntosh, K. M. (2020). COVID-19: Clinical features. CMIM, *UpToDate*. Web: https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf adresinden 30 Aralık 2022’de alınmıştır.
130. Menni, C., Valdes, A. M., Polidori, L., Antonelli, M., Penamakuri, S., Nogal, A., and Spector, T. D. (2022). Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*, 399(10335), 1618-1624.
131. Zayet, S., Lepiller, Q., Zahra, H., Royer, P. Y., Toko, L., Gendrin, V., and Klopfenstein, T. (2020). Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes and Infection*, 22(9), 481-488.
132. Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., and Leeflang, M. M. (2020). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD013665.
133. Coelho, D. H., Reiter, E. R., French, E., and Costanzo, R. M. (2023). Decreasing incidence of chemosensory changes by COVID-19 variant. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 168(4), 704-706.
134. Cardoso, C. C., Rossi, Á. D., Galliez, R. M., Faffe, D. S., Tanuri, A., and Castiñeiras, T. M. P. P. (2022). Olfactory dysfunction in patients with mild COVID-19 during gamma, delta, and omicron waves in Rio de Janeiro, Brazil. *The Journal of the American Medical Association*, 328(6), 582-583.
135. Galván Casas, C., Catala, A. C. H. G., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., and García-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 183(1), 71-77.

136. de Masson, A., Bouaziz, J. D., Sulimovic, L., Cassius, C., Jachiet, M., Ionescu, M. A., and Lavallée, I. (2020). Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 667-670.
137. Wu, Z., and McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *The Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239-1242.
138. Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., and Safford, M. M. (2020). Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372-2374.
139. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., and Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061-1069.
140. Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H. T., Leung, S. T., Chin, T. W. Y., Lo, C. S. Y., and Ng, M. Y. (2020). Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), 72-78.
141. Internet: American College of Radiology. (2020). ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. ACR. Web: [https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection#:~:text=\(Updated%20March%2022%2C%202020\),caution%20in%20taking%20this%20approach. adresinden 15 Aralık 2022'de alınmıştır](https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection#:~:text=(Updated%20March%2022%2C%202020),caution%20in%20taking%20this%20approach. adresinden 15 Aralık 2022'de alınmıştır).
142. Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., and Chung, M. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *Journal of Thoracic Imaging*, 35, 219-227.
143. Agrawal, U., Bedston, S., McCowan, C., Oke, J., Patterson, L., Robertson, C., and Sheikh, A. (2022). Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *The Lancet*, 400(10360), 1305-1320.
144. Long, B., Carius, B. M., Chavez, S., Liang, S. Y., Brady, W. J., Koyfman, A., and Gottlieb, M. (2022). Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *The American Journal of Emergency Medicine*, 54, 46-57.
145. Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., and Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2459-2468.

146. Onder, G., Rezza, G., and Brusaferro, S. (2020). Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *The Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1775-1776.
147. Steenkamp, L., Saggars, R. T., Bandini, R., Stranges, S., Choi, Y. H., Thornton, J. S., and Patricios, J. (2022). Small steps, strong shield: directly measured, moderate physical activity in 65 361 adults is associated with significant protective effects from severe COVID-19 outcomes. *British Journal of Sports Medicine*, 56(10), 568-576.
148. Liao, D., Zhou, F., Luo, L., Xu, M., Wang, H., Xia, J., and Hu, Y. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 7(9), e671-e678.
149. Szekely, Y., Lichter, Y., Taieb, P., Banai, A., Hochstadt, A., Merdler, I., and Topilsky, Y. (2020). Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation*, 142(4), 342-353.
150. Argulian, E., Sud, K., Vogel, B., Bohra, C., Garg, V. P., Talebi, S., and Narula, J. (2020). Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *Cardiovascular Imaging*, 13(11), 2459-2461.
151. Liotta, E. M., Batra, A., Clark, J. R., Shlobin, N. A., Hoffman, S. C., Orban, Z. S., and Koralnik, I. J. (2020). Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(11), 2221-2230.
152. Frontera, J. A., Sabadia, S., Lalchan, R., Fang, T., Flusty, B., Millar-Verneti, P., and Galetta, S. (2021). A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology*, 96(4), e575-e586.
153. Al-Mufti, F., Amuluru, K., Sahni, R., Bekelis, K., Karimi, R., Ogulnick, J., and Gandhi, C. (2021). Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study. *American Journal of Neuroradiology*, 42(7), 1196-1200.
154. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., and Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 416-427.
155. Kaafarani, H. M., El Moheb, M., Hwabejire, J. O., Naar, L., Christensen, M. A., Breen, K., and Velmahos, G. C. (2020). Gastrointestinal complications in critically ill patients with COVID-19. *Annals of surgery*, 272(2), 61.
156. İnternet: Cuker, A., and Peyvandi, F. (2023). COVID-19: Hypercoagulability. Web: *UpToDate*. Web: <https://www.scribd.com/document/476537976/Coronavirus-disease-2019-COVID-19-Hypercoagulability-UpToDate-pdf#> adresinden 27 Aralık 2022'de alınmıştır.
157. Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M. M., and Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2022). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD013665.

158. İnternet: Caliendo, A. M., and Hanson, K. E. (2022). COVID-19: Diagnosis. *UpToDate*. Web: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis> adresinden 30 Aralık 2022'de alınmıştır.
159. İnternet: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.) Division of Viral Diseases. (2020). Diseases. NCfIaRDUSDoV. Symptom-based strategy to discontinue isolation for persons with COVID-19: decision memo. *CDC*. Web: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/88537> adresinden 4 Aralık 2022'de alınmıştır.
160. Punchoo, R., Bhoora, S., and Bangalee, A. (2022). Laboratory considerations for reporting cycle threshold value in COVID-19. *Ejifcc*, 33(2), 80-93.
161. Sağlık, I., Ener, B., Akalin, H., Ozdemir, B., Ocakoglu, G., Yalcin, B., and Karadag, M. (2022). Association of SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values with clinical course and serum biomarkers in COVID-19 patients. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(3), 445-452.
162. İnternet: National Institute of Health. (2022). Prioritization of anti-SARS-CoV-2 therapies for the treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients when there are logistical constraints. *NIH*. Web: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prioritization-of-therapeutics/> adresinden 29 Aralık 2022'de alınmıştır.
163. İnternet: Cohen, P., and Gebo, K. (2022). COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting. *UpToDate*. Web: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/139068> adresinden 27 Aralık 2022'de alınmıştır.
164. Takashita, E., Yamayoshi, S., Simon, V., Van Bakel, H., Sordillo, E. M., Pekosz, A., and Kawaoka, Y. (2022). Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA. 2.12. 1, BA. 4, and BA. 5 subvariants. *New England Journal of Medicine*, 387(5), 468-470.
165. Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., and Jaki, T. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704.
166. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., de Castilla, D. L., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., and Short, W. R. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813-1826.
167. Pan, H., Peto, R., Henao-Restrepo, A. M., Preziosi, M. P., Sathiyamoorthy, V., Abdool-Karim, Q., Alejandria, M. M., Garcia, C. H., Kieny, M. P., Malekzadeh, R., Murthy, S., Reddy, K. S., Periago, M. R., Hanna, P. A., Ader, F., Al-Bader, A. M., Alhasawi, A., Allum, E., and Alotaibi, A. (2021). Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. *The New England Journal of Medicine*, 384(6), 497-511.

168. İnternet: Kim, A. Y., and Gandhi, R. T. (2023). COVID-19: Management in hospitalized adults. *UpToDate*. Web: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults> adresinden 29 Aralık 2022'de alınmıştır
169. Jorgensen, S. C., Tse, C. L., Burry, L., and Dresser, L. D. (2020). Baricitinib: a review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(8), 843-856.
170. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., and Manson, J. J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033-1034.
171. Fu, B., Xu, X., and Wei, H. (2020). Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1-5.
172. İnternet: T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). Covid-19 rehberi: Erişkin hasta yönetimi ve tedavi. Web: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> adresinden 27 Aralık 2022'de alınmıştır.
173. Frasca, F., Scordio, M., Santinelli, L., Gabriele, L., Gandini, O., Criniti, A., and Scagnolari, C. (2022). Anti-IFN- α / ω neutralizing antibodies from COVID-19 patients correlate with downregulation of IFN response and laboratory biomarkers of disease severity. *European Journal of Immunology*, 52(7), 1120-1128.
174. Sodeifian, F., Nikfarjam, M., Kian, N., Mohamed, K., and Rezaei, N. (2022). The role of type I interferon in the treatment of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 94(1), 63-81.
175. Troya, J., Bastard, P., Planas-Serra, L., Ryan, P., Ruiz, M., de Carranza, M., and Pujol, A. (2021). Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in > 10% of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain. *Journal of Clinical Immunology*, 41, 914-922.
176. Cappellano, G., Orilieri, E., Woldetsadik, A. D., Boggio, E., Soluri, M. F., Comi, C., and Dianzani, U. (2012). Anti-cytokine autoantibodies in autoimmune diseases. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*, 1(2), 136.
177. Puel, A., Bastard, P., Bustamante, J., and Casanova, J. L. (2022). Human autoantibodies underlying infectious diseases. *Journal of Experimental Medicine*, 219(4), e20211387.
178. Merkel, P. A., Lebo, T., and Knight, V. (2019). Functional analysis of anti-cytokine autoantibodies using flow cytometry. *Frontiers in Immunology*, 10, 1517.
179. Bencze, D., Fekete, T., and Pázmándi, K. (2022). Correlation between Type I Interferon Associated Factors and COVID-19 Severity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10968.
180. Haller-Kikkatalo, K., Alnek, K., Metspalu, A., Mihailov, E., Metsküla, K., Kisand, K., and Uibo, R. (2017). Demographic associations for autoantibodies in disease-free individuals of a European population. *Scientific Reports*, 7(1), 1-12.

181. Dillon, C. F., Weisman, M. H., and Miller, F. W. (2020). Population-based estimates of humoral autoimmunity from the US National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960–2014. *Plos One*, 15(1), e0226516.
182. de Moel, E. C., Trouw, L. A., Terao, C., Govind, N., Tikly, M., El-Gabalawy, H., and van der Woude, D. (2023). Geo-epidemiology of autoantibodies in rheumatoid arthritis: comparison between four ethnically diverse populations. *Arthritis Research & Therapy*, 25(1), 1-11.
183. Manry, J., Bastard, P., Gervais, A., Le Voyer, T., Rosain, J., Philippot, Q., Michailidis, E., Hoffmann, H. H., Eto, S., Garcia-Prat, M., Bizien, L., Parra-Martinez, A., Yang, R., Haljasmagi, L., Migaud, M., Sarekannu, K., Maslovskaja, J., de Prost, N., Tandjaoui-Lambiotte, Y., Luyt, C. E., Amador-Borrero, B., Gaudet, A., and Poissy, J. (2022). The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119,(21), e2200413119.
184. Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., and Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 669-677.
185. Koning, R., Bastard, P., Casanova, J. L., Brouwer, M. C., and van de Beek, D. (2021). Autoantibodies against type I interferons are associated with multi-organ failure in COVID-19 patients. *Intensive Care Medicine*, 47, 704-706.
186. Vazquez, S. E., Bastard, P., Kelly, K., Gervais, A., Norris, P. J., Dumont, L. J., and DeRisi, J. L. (2021). Neutralizing autoantibodies to type I interferons in COVID-19 convalescent donor plasma. *Journal of Clinical Immunology*, 41(6), 1169-1171.
187. Ghosh, S., and Klein, R. S. (2017). Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *The Journal of Immunology*, 198(5), 1782-1790.
188. Seillet, C., Laffont, S., Trémollières, F., Rouquié, N., Ribot, C., Arnal, J. F., and Guéry, J. C. (2012). The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(2), 454-464.
189. Li, X., Xu, Y., Ma, L., Sun, L., Fu, G., and Hou, Y. (2009). 17 β -estradiol enhances the response of plasmacytoid dendritic cell to CpG. *PloS One*, 4(12), e8412.
190. Webb, K., Peckham, H., Radziszewska, A., Menon, M., Oliveri, P., Simpson, F., and Ioannou, Y. (2019). Sex and pubertal differences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration. *Frontiers in Immunology*, 9, 3167.
191. Scully, E. P., Haverfield, J., Ursin, R. L., Tannenbaum, C., and Klein, S. L. (2020). Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 442-447.
192. Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., and Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), 315-320.

193. Mathian, A., Breillat, P., Dorgham, K., Bastard, P., Charre, C., Lhote, R., and Gorochov, G. (2022). Lower disease activity but higher risk of severe COVID-19 and herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus with pre-existing autoantibodies neutralising IFN- α . *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(12), 1695-1703.
194. Slavikova, M., Schmeisser, H., Kontsekova, E., Mateička, F., Borecky, L., and Kontsek, P. (2003). Incidence of autoantibodies against type I and type II interferons in a cohort of systemic lupus erythematosus patients in Slovakia. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 23(3), 143-147.
195. Bastard, P., Orlova, E., Sozaeva, L., Lévy, R., James, A., Schmitt, M. M., and Lionakis, M. S. (2021). Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *Journal of Experimental Medicine*, 218(7), 1-15.
196. Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., and Dong, K. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *British Medical Journal, Open Diabetes Research and Care*, 8(1), e001343.
197. Zhu, L., She, Z. G., Cheng, X., Qin, J. J., Zhang, X. J., Cai, J., and Li, H. (2020). Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metabolism*, 31(6), 1068-1077.
198. Müller-Wieland, D., Marx, N., Dreher, M., Fritzen, K., and Schnell, O. (2022). COVID-19 and cardiovascular comorbidities. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 130(3), 178-189.
199. Pranata, R., Lim, M. A., Huang, I., Raharjo, S. B., and Lukito, A. A. (2020). Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 21(2), 1470320320926899.
200. Gosain, R., Abdou, Y., Singh, A., Rana, N., Puzanov, I., and Ernstoff, M. S. (2020). COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Current Oncology Reports*, 22, 1-15.
201. Langerbeins, P., and Hallek, M. (2022). COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood*, 140, 236-252.
202. Mohseni-Afshar, Z., Hosseinzadeh, R., Barary, M., Ebrahimpour, S., Alijanpour, A., Sayad, B., Hosseinzadeh, D., Miri, S. R., Sio, T. T., Sullman, M. J. M., Carson-Chahhoud, K., and Babazadeh, A. (2022). Challenges posed by COVID-19 in cancer patients: A narrative review. *Cancer Medicine*, 11(4), 1119-1135.
203. Afshar, Z. M., Dayani, M., Naderi, M., Ghanbarveisi, F., Shiri, S., and Rajati, F. (2020). Fatality rate of COVID-19 in patients with malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), e114-e116.
204. Keykavousi, K., Nourbakhsh, F., Abdollahpour, N., Fazeli, F., Sedaghat, A., Soheili, V., and Sahebkar, A. (2022). A review of routine laboratory biomarkers for the detection of severe COVID-19 disease. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2022, 9006487.

205. Moutchia, J., Pokharel, P., Kerri, A., McGaw, K., Uchai, S., Nji, M., and Goodman, M. (2020). Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 15(10), e0239802.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU						
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara				
	TELEFON					
	FAKS					
	E-POSTA					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 Klinik Seyrinde Interferon Alfa Otoantikorlarının Rolü				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Rusul KARAKUŞ				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI/BULUNDUĞU MERKEZ	İmmünoloji Anabilim Dalı / GÜTF				
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)					
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Uzm.Dr.Çiğdem Erol,Dr.Öğr.Üyesi Hasan Selçuk Özger,Dr.Öğr.Üyesi Yeşim Yıldız,Prof.Dr.Esin Şenol,,Dr.Öğr.Üyesi Nihan Örtöklü, Öğr.Gör.Dr.Melek Yaman, Prof.Dr.Emin Ümit Bağrıaçık				
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, tükürük, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tabii ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Taramaya yönelik olarak genetik materyalde yapılacak araştırmalar(tamamı tedavi klinik araştırmaları dışında kalan dışında) – Doktora tez					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dil		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.01.2021	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	16.01.2021	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: <u>114</u>		Toplantı tarihi: <u>17.02.2021</u>			
	<p>COVID-19 Klinik Seyrinde Interferon Alfa Otoantikorlarının Rolü başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p>					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İstisnai Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI			Prof. Dr. D. Berni GÜNAYDIN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Ünvanlık Alanı	Karar no	Cinsiyet	Araştırma ile ilgili	Katılım	İmza

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: COVID-19 Klinik Seyrinde Interferon Alfa Otoantikolarlarının Rolü
Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Resul Karakuş
Diğer Araştırmacıların Adı: Dr.Çiğdem Erol, Dr. Selçuk Özger, Dr. Yeşim Yıldız, Dr. Nihan Örüklü, Dr. Melek Prof. Dr. Emin Ümit Bağrıaçık, Prof. Dr. Esin Şenol

“COVID 19 Klinik Seyrinde Interferon Alfa Otoantikolarlarının Rolü” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde COVID-19 hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi İmmünoloji Anabilim Dalında, Dr.Resul Karakuş’un sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Bu araştırmanın amacı COVID-19 seyri sırasında hastalığın ağırlığına kanınızda bulunan ve bağışıklık sisteminin virüs enfeksiyonları ile mücadelesinde en temel elemanlardan biri olan ‘interferon alfa’ adlı yapıya karşı otoantikör varlığını araştırmak ve hastalığın gidişatı ile ilişkisini araştırmaktır.
- Bu çalışma tek merkezli olarak planlanmıştır. Hafif ve belirtisiz seyirli 150 hasta ile ağır seyirli 150 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmamı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Serumunda ELISA yöntemi ile çalışılacaktır
- 3 ay
- *Hastalığınızın nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (10 ml) ‘Interferon alfa otoantikörü’ isimli maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.*

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/3

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu-devamı



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

1. Çalışmada yer almanız herhangi bir riski yoktur, çalışma standart tetkik ve tedavilerinizde herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Bu araştırma sonrasında Tip 1 IFN otoantikör varlığının hastalığın ağır seyrindeki rolü ile ilgili bilimsel literatüre katkı sağlanacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Çiğdem Erol
GÖREVİ : Araştırma yürütücüsü
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Tıbbi İmmünoloji Anabilim dalında, Dr. Çiğdem EROL tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su: 29.05.2013/01	Sayfa 2/3
---------------------------------	---------------------------------------	--------------

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu-devamı



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Çiğdem EROL'u, 0505 7571750 nolu telefondan ve Turan Güneş Bulvarı 636. Cadde Kök Sitesi C/8 Çankaya/ ANKARA adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	3/3

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : EROL, Çiğdem
Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora İhtisas	Gazi Üniversitesi/ İmmünoloji Anabilim Dalı Gazi Üniversitesi/ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD	Devam ediyor 2009
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2003
Lise	Eskişehir Anadolu Lisesi	1997

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2009-2011	Sivas Devlet Hastanesi	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
2011-2012	Eskişehir Acıbadem Hastanesi	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
2012-2013	Özel TDV 29 Mayıs Hastanesi	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
2014-2017	Özel Memorial Ankara Hastanesi	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
2017-2018	Özel Ankara Umut Hastanesi	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
2018- Halen	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enf. Hast. Ve Kl. Mikrob. AD	Dr. Öğr. Üyesi Dr

Yabancı Dil

İngilizce



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...

