



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE OKSİJEN DESTEĞİ
ALAN HASTALARIN OKSİJEN DESTEK DÜZEYLERİ İLE
OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

SALİH ÖZENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE, 2022



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE OKSİJEN DESTEĞİ
ALAN HASTALARIN OKSİJEN DESTEK DÜZEYLERİ İLE
OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

SALİH ÖZENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DOÇ. DR. PINAR YILDIZ

DÜZCE, 2022

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ve bu tezin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımından dolayı çok değerli hocam Doç. Dr. Pınar Yıldız başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Nihat Annakkaya, Prof. Dr. Ege Güleç Balbay, Prof. Dr. Öner Abidin Balbay ve Prof. Dr. Peri Meram Arbak'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri bana desteğini hiç eksik etmeyen, tıp eğitimi, hekimlik hayatım boyunca bana verdiği desteği sürekli hissettiğim sevgili hayat arkadaşım Dr. Zeliha Nur Özenç'e sonsuz teşekkür ederim. Gülüşüyle içimizi ısıtan, göz aydınlığımız oğlumuz Semih'e sonsuz sevgilerimi sunarım. Hayatım boyunca hep arkamda duran, destek olan, dualarını eksik etmeyen, insana değer vermeyi sadece öğretmek değil aynı zamanda yaşamlarında uygulayarak da bana gösteren annem Zeynep Özenç ve babam Süleyman Özenç ile kıymetli kardeşlerime teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca iş arkadaşı olmanın yanında birlikte vakit geçirmekten keyif aldığım ve tecrübelerimizi paylaştığımız, desteklerini her zaman hissettiğim, anlayışları ve yardımseverlikleriyle huzurlu bir çalışma ortamı oluşturan değerli asistan arkadaşlarıma; başta Dr. Şule Yıldız ve Dr. Nevra Ezgi Yaşlı olmak üzere Dr. M. Kemal Kaypak'a, Dr. M. Bekir Altundal'a, Dr. Şeyma Tunç'a, Dr. Uğur Yüregir'e, Dr. Esra Öner'e, Dr. Ş. Yasemin Orhanlı'ya, Dr. M. Semih Nergis'e, Dr. Fırat Kayaner'e, Dr. Hüseyin Coşkuner'e ve göğüs hastalıkları anabilim dalı çalışanı kıymetli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Merve Alpay hocama, biyokimya teknikeri Zeynep Yağmur Hazar'a şükranlarımı sunarım.

26 Nisan 2022

Dr. Salih Özenç

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
KISALTMALAR.....	ix
SİMGELER	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONAVİRÜSLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ	3
2.1.1. N proteini	4
2.1.2. M proteini	4
2.1.3. E proteini.....	4
2.1.4. S proteini	5
2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3. BULAŞ YOLLARI VE KORUNMA.....	6
2.4. PATOGENEZ	6
2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	8
2.6. LABORATUVAR BULGULARI VE DİĞER TANI TETKİKLERİ	9
2.6.1. Moleküler tanı testleri.....	10
2.6.2. Serolojik testler.....	10
2.7. RADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	11
2.7.1. Toraks bilgisayarlı tomografisi.....	12
2.8. TEDAVİ	12
2.8.1. Genel hasta yönetimi.....	12
2.8.1.1. Komplike olmamış hasta yönetimi	13
2.8.1.2. Hafif/orta seyirli pnömoni	13
2.8.1.3. Ağır pnömoni.....	14
2.8.2. Koagülopati yönetimi.....	14
2.8.3. COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2'ye yönelik tedavi.....	15
2.8.3.1. Favipiravir	16
2.8.3.2. Molnupiravir	16
2.8.4. Bağışıklık sisteminin modülasyonuna yönelik kullanılan ilaçlar.....	17
2.8.4.1. Glukokortikoidler	17
2.8.4.2. İnterlökin-6 (IL-6) inhibitörleri	18
2.8.4.3. Anakinra	19
2.8.4.4. İmmün (konvalesan) plazma.....	20
2.9. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR	20
2.9.1. Serbest radikaller	20
2.9.2. Serbest radikallerin kaynağı ve üretimi.....	21
2.9.3. Antioksidanlar	21
2.9.4. Enzimatik antioksidanlar	22
2.9.4.1. Süperoksit dismutaz.....	22
2.9.4.2. Katalaz	23

2.9.4.3. Glutasyon sistemi	23
2.9.5. Nonenzimatik antioksidanlar	23
2.9.5.1. Askorbik asit.....	23
2.9.5.2. Glutasyon(GSH)	24
2.9.5.3. Melatonin.....	24
2.9.5.4. Tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini)	25
2.9.6. Oksidatif stres kavramı	25
2.9.7. Oksidatif stres ile ilişkilendirilmiş hastalıklar.....	25
2.9.8. Oksidatif stres ve DNA hasarı.....	26
2.9.9. Oksidatif stres ve hücrel lipid yapılar üzerine etkisi	26
2.9.10. Malondialdehit (MDA)	27
2.9.11. Oksidatif stres ve hücrel protein yapılar üzerine etkisi	28
2.10. HİPEROKSİNİN AKCİĞERE ETKİSİ	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPÜLASYONU	30
3.2. MALONDİALDEHİT VE GLUTATYON DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ	31
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	33
3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	33
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	43
6. KAYNAKLAR	50

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı	3
Şekil 2: Reaktif oksijen türevlerinin metabolizması ve inaktivasyonundaki hücrel savunma mekanizmaları.....	22
Şekil 3: Oksidatif stres kaynakları ve oksidatif hasar.....	25
Şekil 4: Lipid peroksidasyonu.....	27



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Şiddetli hastalık ve kötü prognoz belirteçleri ve eşik değerleri..	10
Tablo 2: COVID-19 tanısında toraks BT’de görülebilen tipik ve atipik bulgular	13
Tablo 3: Reaktif oksijen türleri.....	26
Tablo 4: Hastaların özellikleri	34
Tablo 5: Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO ₂ olduğu dönemde ölçülen oksidatif stres belirteçleri ve biyokimyasal parametreler.	35
Tablo 6: Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO ₂ olduğu dönemde ölçülen MDA ve GSH düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu.	35
Tablo 7: Ölen ve sağ kalan hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 8: Ölen ve sağ kalan hastaların biyokimyasal parametreleri	41
Tablo 9: Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO ₂ olduğu dönemde ve düşük oksijen konsantrasyonu ile tedavi dönemindeki sonuçların karşılaştırılması	41
Tablo 10: Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO ₂ olduğu dönemde ve düşük oksijen konsantrasyonu ile tedavi döneminde ölçülen MDA ile GSH değerleri.....	42
Tablo 11: Otuz hastanın kullandıkları ilaçlara göre düşük oksijen konsantrasyonu ile tedavi dönemindeki MDA ve GSH düzeyleri	43

KISALTMALAR

AAK1	İlişkili protein kinaz 1
ACE2	Anijotensin dönüştürücü enzim 2
AIDS	Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu
AP2	Adaptör protein kompleksi 2
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
BT	Bilgisayarlı tomografi
COVID-19	Coronavirus Disease-19
CD	Cluster of differentiation
CK	Kreatin kinaz
CRP	C reaktif protein
C-H	Karbon-hidrojen
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
E	Zarf
FIO₂	Solunan havadaki oksijen oranı
GSH	Glutasyon
GSHPx	Glutasyon peroksidaz
GM-CSF	Granülosit monosit-koloni stimülan faktör
H	Hidrojen
HCoV-OC43	Human coronavirus OC43
HCoV-HKU1	Human coronavirus HKU1
HDLc	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HE	Hemaglutinin esteraz
HIV1	İnsan immün yetmezlik virüsü 1
HNE	hidroksinonenal
HT	Hipertansiyon
IFNβ	İnterferon beta
Ig	İmmünglobulin
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IL	İnterlökin
IL1RA	İnterlökin 1 reseptör antagonisti
İKH	İskemik kalp hastalığı
JAK1	Janus kinaz 1
JAK2	Janus kinaz 2
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
LDH	Laktat dehidrojenaz
LDLC	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LOO•	Lipid peroksil radikalleri
M	Transmembran
MAS	Makrofaj aktivasyon sendromu
MCP1	Monosit kemoatraktan protein 1
MDA	Malondialdehit
MERS-CoV	Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs
N	Nükleokapsid
NLRP3	Düğme benzeri reseptör protein 3

OH•	Hidroksil
O₂	Oksijen
PaO₂	Parsiyel oksijen basıncı
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PGF2α	8-izoprostaglandin F2 alfa
PUFA	Poliansature yağ asitleri
RAAS	Renin anijotensi aldosteron sistemi
RdRp	RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
RNA	Ribonükleik asit
ROT	Reaktif oksijen türleri
RT	Ters transkripsiyon
RTPCR	Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
S	Spike
SARS	Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
SOD	Süperoksit dismutaz
SpO₂	Oksijen saturasyonu
Th17	T helper 17
TLR	Toll like reseptör
TMPRSS2	Transmembran serin proteaz 2
TNF	Tümör nekroz faktörü
-CH₂	Metilen

SİMGELER

α	alfa
β	beta
γ	gama
δ	delta
μ l	mikrolitre
μ g/ml	mikrogram/mililitre
Cu	bakır
Cr	krom
IU	Uluslararası ünite
kg/m ²	Kilogram/metrekare
lt/dk	litre/dakika
Mg	magnezyum
mg/l	miligram/litre
ng/ml	nanogram/mililitre
nmol/ml	nanomolar/mililitre
nm	nanometre
Se	selenyum
U/l	Ünite/litre
Umol/l	ünitemolar/litre
Zn	çinko

ÖZET

AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE OKSİJEN DESTEĞİ ALAN HASTALARIN OKSİJEN DESTEK DÜZEYLERİ İLE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Salih ÖZENÇ

Düzce Üniversitesi

Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Pınar YILDIZ

Nisan 2022

Giriş-amaç: Oksijen toksisitesine bağlı akciğer hasarında oksidatif stres belirteçleri artarken, antioksidan belirteçlerin azaldığını gözlemleyen araştırmalar bulunmaktadır. COVID-19 pandemisinde ağır hastalarda yaygın olarak başvuru alan ≥ 60 FiO₂ ile O₂ tedavisine bağlı pulmoner toksite gelişmesi riskini araştıran çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada ≥ 60 FiO₂ ile O₂ tedavisi alan hastaların; oksidatif stres belirteci olarak malondialdehid (MDA) ve antioksidan olarak glutatyon (GSH) ile aynı hastaların iyileşme dönemi sürecinde nazal 2-4 lt/dk oksijen alırken glutatyon ve malondialdehit düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık

Materyal-Metod: Çalışmaya rezervuarlı maske ile ≥ 15 lt/dk, yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) ile ya da noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV) ile ≥ 60 FiO₂ oksijen tedavisi alan COVID-19 pnömoni tanısı alan 50 hasta dahil edildi. Oksijen desteği ≥ 60 FiO₂ olarak başladıktan 48 saat sonra ve oksijen tedavisi nazal 2-4 lt/dk'ya düşüldükten 48 saat sonra GSH ve MDA düzeyleri bakıldı. Yirmi hasta ex olduğu için kontrol GSH ve MDA düzeyleri bakılamadı.

Bulgular: Hastaların %60'ı (n= 30) erkek, %40'ı (n=20) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı $66.0 \pm 15,2$ (min:40, max:93) idi. Altta yatan hastalıklar sıklık sırasına göre; DM %32 (n=16), HT %26 (n=13), iskemik kalp hastalığı %26 (n=13), konjestif kalp yetmezliği %12 (n=6), benign prostat hiperplazisi %10 (n=5), hipotiroidi %10 (n=5), kronik böbrek yetmezliği %8 (n=4) idi.

Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO₂ olduğu dönemde hastaların O₂ satürasyonu %93 civarında, soluk sayısı 23/dk iken, ortalama LDH, ferritin, d-dimer ve CRP değerleri normal referans değerlerin üstündeydi. Altta yatan hastalığı HT olan hastalarda oksijen

desteğinin $\geq$ %60 FiO₂ olduğu dönemde daha yüksek olan MDA düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi aldıkları dönemde anlamlı olarak azalmıştı (0.62'den 0.54'e düştü, p=0.043). Altta yatan hastalığı hipertansiyon olan hastalarda oksijen desteğinin $\geq$ %60 FiO₂ olduğu dönemde daha yüksek olan MDA düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi aldıkları dönemde anlamlı olmasa da azalmıştı (6.26'dan 5.57'ye düştü, p=0.064). Altta yatan hastalığı DM olan hastalarda oksijen desteğinin $\geq$ %60 FiO₂ olduğu dönemde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi aldıkları dönemde anlamlı olarak azalmıştı (3.95'ten 3.05'e düştü, p=0.021). Ağır radyolojik tutulumu olan hastalarda oksijen desteğinin $\geq$ %60 FiO₂ olduğu dönemde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi aldıkları dönemde anlamlı olarak azalmıştı (3.61'den 2.94'e düştü, p=0.039). Cinsiyete, yaş kategorisine, sigara kullanımına, KOAH varlığına, hafif ve orta radyolojik tutulum düzeylerine göre oksijen desteğinin $\geq$ %60 FiO₂ olduğu dönem ile nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi aldıkları dönemde MDA ve GSH düzeylerin anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak; 60 yaş altındakilerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin MDA azalması (7.42'den, 6.23'e, p=0.117), sigara kullanmayanlarda belirgin GSH azalması (4.93'ten 3.09'a, p=0.093), KOAH tanısı bulunmayanlarda belirgin GSH azalması (4.98'den 4.30'a, p=0.153), HT bulunmayanlarda belirgin GSH azalması (5.53'den 4.58'e, p=136) gözlenmiştir. Elli hastanın 20'si ex için kontrol testler 30 hastada yapıldı. Ölen hastaların ortalama MDA düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksekti (10.12'ye 6.65). Ölenlerin GSH düzeyleri sağ kalanlardan düşük olsa da farklılık anlamlı değildi (2.91'e 4.56).

Sonuç: Sonuç olarak oksidatif stres viral enfeksiyonlarda, özellikle COVID-19 enfeksiyonunda önemli bir role sahiptir. COVID-19 hastalığında gerek hastalığın patogenezinin gerekse de tedaviyle ilgili faktörlerin oksidatif stresi artırdığını düşündüğümüz çalışmamızda ölen hastaların yeterli antioksidan yanıt oluşturamadığı sonucuna ulaştık. Artan oksidatif strese vücudun vereceği antioksidan yanıt da mortalitenin belirleyicisi olabilir. COVID-19 pnömonisinde oksidatif stres ile mortaliteyi ilişkili bulduk, ancak oksijen destek düzeyleri ile oksidatif stres ilişkisi gösteremedik. Uzun vadede oksidatif stresi azaltan tedaviler araştırılmalıdır. Antioksidanların ve redoks proteinlerinin rolleri dahil olmak üzere oksidatif stresin COVID-19 enfeksiyonundaki rolünü anlamak, potansiyel terapötikleri yönlendirmeye yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19 enfeksiyonu; glutatyon; malondialdehit; yüksek düzey oksijen ($\geq 60\%$ FiO₂)

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN OXYGEN SUPPORT LEVELS AND OXIDATIVE STRESS LEVELS OF PATIENTS TAKING OXYGEN SUPPORT DUE TO SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

Salih ÖZENÇ

Duzce University

Medicine Faculty, Department of Chest Diseases

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Pınar YILDIZ

April 2022

Introduction-Aim: There are studies observing that while oxidative stress markers increase in lung damage due to oxygen toxicity, antioxidant markers decrease. Studies investigating the risk of developing pulmonary toxicity due to high-flow O₂ therapy, which is widely used in severe patients in the COVID-19 pandemic, are needed. In this study; We aimed to compare malondialdehyde (MDA) as an oxidative stress marker and glutathione (GSH) as an antioxidant and glutathione and malonadialdehyde levels while receiving low flow and high flow oxygen during the recovery period of the same patients.

Material-Method: To work; 50 patients diagnosed with COVID-19 pneumonia who received 15 lt/min oxygen therapy with a reservoir mask, high flow oxygen therapy (HFNO) 60 lt/min, non-invasive mechanical ventilation (NIMV) with $\geq 60\%$ FiO₂ oxygen therapy were included. GSH and MDA levels were measured 48 hours after starting high flow and 48 hours after oxygen therapy was reduced to 4-5 lt/min. Control GSH and MDA levels could not be measured because 20 patients died.

Results: Of the patients 60% (n= 30) were male and 40% (n=20) were female. The mean age of the patients was 66.0 ± 15.2 (min: 40, max: 93). Underlying diseases, in order of frequency; DM 32% (n=16), HT 26% (n=13), ischemic heart disease 26% (n=13), congestive heart failure 12% (n=6), prostatic hypertrophy 10% (n=5), hypothyroidism was 10% (n=5) and chronic renal failure was 8% (n=4).

The O₂ saturation of the patients under high-flow O₂ therapy was around 93%, the breath rate was 23/min, while the mean LDH, ferritin, d-Dimer and CRP values were above the normal reference values. In patients with underlying disease HT, MDA levels, which were higher during the high-flow O₂ treatment period, were significantly decreased during the low-flow O₂ treatment periods (from 0.62 to 0.54, p=0.043).

In patients with underlying disease hypertension, higher MDA levels during the high-flow O₂ treatment period, although not significantly, decreased during the low-flow O₂ treatment period (from 6.26 to 5.57, p=0.064). In patients with underlying disease DM, GSH levels, which were higher during the high-flow O₂ treatment period, were significantly decreased during the low-flow O₂ treatment periods (from 3.95 to 3.05, p=0.021). In patients with severe radiological involvement, GSH levels, which were higher during the high-flow O₂ treatment period, were significantly decreased during the low-flow O₂ treatment periods (from 3.61 to 2.94, p=0.039). No significant difference was observed in MDA and GSH levels during high-flow and low-flow O₂ treatment periods according to gender, age category, smoking, presence of COPD, and mild and moderate radiological involvement levels. However; Although not statistically significant in those under 60 years of age, significant decrease in MDA (from 7.42 to 6.23, p=0.117), significant decrease in GSH in non-smokers (4.93 from 3.09, p=0.093), significant decrease in GSH in those without COPD diagnosis (4.98 to 4.30, p=0.153), significant GSH reduction (5.53 to 4.58, p=0.136) was observed in those without HT.

Control tests for ex were performed in 30 of the 50 patients. Mean MDA levels of patients who died were significantly higher than those who survived (10.12 vs. 6.65). Although the GSH levels of the deceased were lower than those of the survivors, the difference was not significant (2.91 vs 4.56).

Conclusion: Oxidative stress has an important role in viral infections, especially in COVID-19 infection. Understanding the role of oxidative stress in COVID-19 infection, including the roles of antioxidants and redox proteins, can help guide potential therapeutics.

Keywords: COVID-19 infection; glutathione; malondialdehyde; high flow oxygen

therapy





1. GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirus Disease-19 (COVID-19), 2019 Aralık ayında ilk kez Çin'in Wuhan kentinde tanımlandığından bu yana ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve ekonomik, sosyolojik ve psikolojik yönleriyle küresel kriz oluşturmuştur. Dünya Sağlık Örgütü bu salgını 31 Ocak 2020'de "uluslararası endişe veren halk sağlığı acil durumu" olarak ilan etmiştir¹. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılmıştır ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu tarihte resmen pandemi olarak ilan edilmiştir². COVID-19'a ait ilk olgunun Türkiye'de görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden itibaren Türkiye'de gerekli hassasiyet gösterilmiş ve ciddi önlemler alınmış ve hala salgınla mücadele devam etmektedir. Sağlık Bakanlığının bilim kurulu ile oluşturduğu rehberler doğrultusunda hastalar tedavi edilmektedir.

COVID-19'un en korkulan yönü ileri derecede bulaştırıcı olması kadar hastaların %14'ü kadarında ağır hastalık (dispne, hipoksi, 24-48 saat içinde %50'den fazla akciğer tutulumu, solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$, oksijen saturasyonu $\leq 93\%$ gibi bulgular) tablosu yaparken, %5 olguda ise kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya multiorgan yetmezliği) bildirilmiş olmasıdır³. COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi edilmekte olan hastalar klinik olarak ayakta takip edilen hafif hastalık tablosundan yoğun bakım takibi gerektiren ciddi solunum yetmezliği olan hastalara kadar değişkenlik göstermektedir.

Şiddetli COVID-19 pnömonisi tablosunda olan hastaların takiplerinde yüksek konsantrasyon düzeylerinde oksijen desteğine ihtiyaç duydukları görülmektedir. Tamamlayıcı oksijen tedavisi hastane ortamında uygulanan yaygın bir tedavi olarak uzun zamandır kabul edilmektedir ve hastane öncesi acil tıbbi hizmetlerden evde oksijen tedavisine kadar yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Oksijenin yeterli aralıktaki etkili konsantrasyonlarda spesifik biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ile aşırı yüksek konsantrasyonlarda ($\geq 60\% \text{ FiO}_2$) iyi bilinen yan etkilerinin olduğunu hatırlamak son derece önemlidir.

COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi edilmekte olan hastaların tedavileri sırasında yüksek konsantrasyon düzeylerinde oksijen desteği ile hiperoksik oldukları görülmektedir. Hastalara aşırı oksijen uygulandığında akciğerler olası yan etkilerle ilgili ilk organdır. %100 oksijene maruz kalmanın, proinflamatuvar sitokinlerde ve makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin sayısında artışla birlikte, histolojik doku hasarının gösterildiği hayvan akciğerlerinde oksidatif stres ve inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir⁴⁻⁶.

Oksidatif stres, serbest radikal oluşum hızının antioksidan savunma sistemlerini aştığında gelişir ve bu durum serbest radikallerin toksik etkilerine neden olur^{7,8}. Serbest radikal türleri biyolojik homeostazda önemli fizyolojik bileşenlerdir^{9,10}. Ancak üretimleri aşırı derecede arttığında ve vücudun antioksidan kapasitesinden daha fazla arttığında oksidatif stres ortaya çıkar¹⁰.

Bir tedavi olarak verilen oksijenin oksidan ve antioksidan madde düzeylerine etkilerinin incelenmesi, oksidatif stresin COVID-19 pnömonisi iyileşme sürecinde etkilerinin gösterilmesini, hastalara verilen oksijen tedavilerinin yeniden gözden geçirilmesini sağlayabilecektir. Hastalara sağlanacak yararların yanında hastalarda oluşabilecek olumsuz sonuçların da düşünülerek tedavi yaklaşımlarının düzenlenmesine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı tarafından pandemi servislerinde takip ve tedavi edilen hipoksemik hastalardan tedavi sürecinde geri solumasız rezervuarlı maske, yüksek akım nazal kanül oksijen cihazı veya noninvaziv mekanik ventilatör ile $FiO_2 \geq \%60$ olacak şekilde oksijen tedavisi uygulanan hastalarda gelişen oksidan ve antioksidan durumların incelenmesidir. COVID-19 pnömonisi nedeniyle yüksek konsantrasyon düzeylerinde oksijen tedavisi alan hastalarda oksidan ve antioksidan düzeylerinin ölçülmesi ve hastaların klinik durumlarının karşılaştırılarak verilen oksijen tedavilerinin etkileri, hastalarda ortaya çıkabilecek klinik durumların gösterilmesi amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

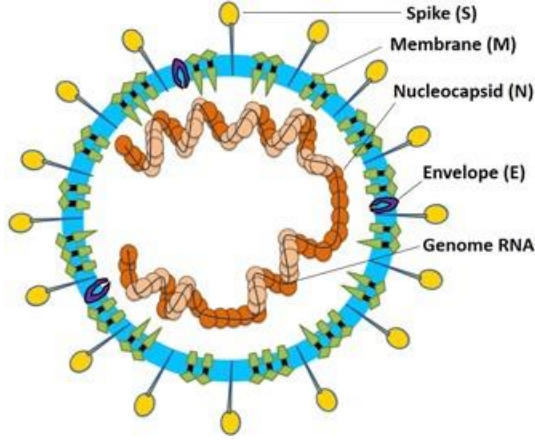
2.1. Koronavirüslerin Genel Özellikleri

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesindeki coronavirinae alt ailesinin üyeleridir. Bu alt aile 4 cinsten oluşur. Alfa Coronavirus, Beta Coronavirus, Delta Coronavirus ve Gama Coronavirus. Beta Koronavirüsler cinsinde Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV), Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) yer almaktadır. Alfa ve Beta Koronavirüsler sadece memelileri enfekte etmektedir. Gama Koronavirüsler ile Delta Koronavirüsler kuşları enfekte eder, ancak bazıları memelileri de enfekte edebilir. Alfa Koronavirüsler ve Beta Koronavirüsler genellikle insanlarda solunum yolu enfeksiyonu yaparken hayvanlarda gastroenterite neden olmaktadır¹¹.

Pozitif polariteli, tek zincirli, ribonükleik asit (RNA) genomu içeren zarflı bir grup virüstür. Sferik şekilli olup 80-120 nanometre (nm) çapları arasında değişmektedir¹². Coronavirusler genomunda RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini kodlarlar¹³.

Koronavirüsler; nükleokapsid (N) proteini, transmembran (M) proteini, zarf (E) proteini ve spike (S) proteini olmak üzere dört ana proteinden oluşur. Koronavirüsün şematik yapısı aşağıdaki gibidir (Şekil 1).

Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı¹⁴



2.1.1. N proteini

Koronavirüs ailesinin tümünde benzer yapıda olan N proteini nükleokapsidi oluşturan temel proteindir. N proteini viral RNA replikasyonu ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde ve konağın virüse karşı vereceği hücresel yanıtta görev alır^{15,16}. Yapılan çalışmalar, viral RNA oluşumu ile genomun virionlara iletilmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir¹⁷. Ayrıca koronavirüs ile enfekte olan konakların serumunda N proteinine karşı oluşan antikorlar görülmüştür. Bu da bize N proteininin klinik tanıda da rolü olabileceğini göstermektedir¹⁸. Viral N proteini genetik sekanslamada en az varyasyon gösteren bölgedir, bu nedenle etkili bir antiviral ilacın geliştirilmesi için olası hedef olabilir.

2.1.2. M proteini

M proteini viral zarfta en bol bulunan yapısal glikoproteindir ve partikül morfolojisinin birincil belirleyicisi olarak görev yapar¹⁹. Viral zarfın şekillenmesinde önemli rolü olan bir proteindir. N proteini ile birlikte virüsün oluşumu ve viral parçacıkların salınımında rol oynayan bir proteindir. Virüsün hücre içi dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde bu protein önemlidir. Toll-like reseptör (TLR) bağımlı mekanizma ile interferon beta (IFN β) yolağının aktive olmasını sağlar²⁰.

2.1.3. E proteini

Major yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Replikasyon döngüsü sırasında, enfekte olmuş hücrelerin içinde bolca eksprese edilir, ancak virion zarfına sadece küçük bir kısmı dahil olur. Proteinin büyük bir kısmı intraselüler tarafta olup; virüs parçalarının bir araya getirilmesi, maturasyonu ve tomurcuklanmasında görev alır. E

proteininin eksik olduğu rekombinant koronavirüslerde viral yükün daha düşük, virüs maturasyonunun ve yeni virüs oluşumunun yetersiz olması; bu proteinin, virüsün çoğalması ve olgunlaşmasındaki önemini göstermektedir²¹.

2.1.4. S proteini

S proteini, glikoprotein yapısında olup virüs yüzeyinde yer alır, yüzeyde çıkıntılar meydana getirerek koronavirüslerin tipik taç yapısını oluşturmaktadır. S1 ve S2 olarak adlandırılan iki alt birimi vardır. Virüsün konak hücreye bağlanmasında ve membran füzyonunda rolü vardır. S proteini anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak hücre ve virüs zarlarının füzyonunu sağlar ve konakçı böylece enfekte olmaktadır. Akciğerde bulunan alveoler tip 2 epitel hücrelerinde yer alan ACE2, koronavirüs için reseptördür. Ayrıca nötralize edici antikor salınmasına neden olmaktadır²².

Bazı koronavirüslerde bu dört esas yapısal proteinden başka o virüse özgü, hemagglütinin estera (HE) proteini, 4a/b proteini, 3a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler kodlanır²³. HE proteini sadece beta koronavirüsleri olan Human Coronavirus-OC43 (HCoV-OC43) ve Human Coronavirus-HKU1 (HCoV-HKU1)'de bulunur. Hemagglutinin kısmı, konakçı hücre yüzeyinde nöraminik aside bağlanıp olasılıkla virüsün hücre membranına absorpsiyonunu sağlarken , estera ise, nöraminik asitten asetil gruplarını ayırmakla görevlidir²⁴. Virüs bu protein ile sialik asit reseptörlerine bağlanabilir. Bu bağlanmanın virüsün hücre tropizmine etkisi olduğu düşünülmektedir. Böylelikle farklı türler arasında virüsün geçişinde etkili olduğu düşünülmektedir²⁵.

2.2. Epidemiyolojisi

2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan kentinden bildirilen, sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları sonrasında 2020 yılı ocak ayında bu vakalarla ilgili çalışmalar başladı. Elde edilen klinik veriler, akciğer görüntülemeleri, laboratuvar testleri ile bu vakaların virüs kaynaklı bir pnömoni olduğu anlaşıldı. Yapılan ilk epidemiyolojik araştırmalarda, vakaların çeşitli vahşi canlı hayvanların da satıldığı Huanan deniz ürünleri marketiyle bağlantılı olduğu düşünüldü. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından, Huanan deniz ürünleri marketinde, SARS-CoV-2 virüsü izole edildi. Ancak, araştırmalar devam ettikçe, daha önce tespit edilmiş olan vakalarda, bu deniz ürünleri marketiyle bağlantı saptanmadı²⁶.

2020 Ocak ayında Amerika ve Avrupa ülkelerinde de COVID-19 vakaları bildirildi. Şubat ayında ise İtalya, İngiltere, İspanya, Brezilya ve İran başta olmak üzere çoğu ülkede salgın başladı. 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edildi. Aynı tarihte Türkiye’de ilk vaka bildirildi. Pandemi ilanından sonra geçen iki yılda hastalık ülkelerin sağlık sistemlerine ciddi yükler getirdi, vaka sayıları çok hızlı bir şekilde artış gösterdi. Pandemi halen devam etmekte olup bu çalışmanın yazıldığı tarihte tüm dünyada vaka sayısı 452.351.650, ölüm sayısı:6.026.071, vaka ölüm oranı %1,33’tür. Aynı tarihte Türkiyede 14.448.046 vaka, 95.928 ölüm bildirilmiştir, vaka ölüm hızı ise %0,66’dır²⁷.

2.3. Bulaş yolları ve korunma

İnsandan insana, doğrudan temas ve enfekte konağın etrafa yaydığı aerosollerin solunması ile bulaşmaktadır. Sağlıklı bireyler hastaların öksürmesi, hapşırması ile ortama ve yüzeylere yayılan sekresyonlar ve damlacıklar ile temas edip, temas ettikleri ellerini ağız, burun veya göz mukozasına dokunmaları ile de enfekte olabilmektedir. SARS-CoV-2, dışkı, oküler sekresyonlar, kan ve semen gibi örneklerde tespit edilmiştir. Ancak bunların bulaştaki rolü belirsizdir^{28,29}. Asemptomatik ve presemptomatik kişiler solunum yollarında virüs taşıyabildikleri için bulaştırıcı kabul edilmektedir. Presemptomatik kişilerden bulaş, semptomlardan 3 gün kadar önce başlamaktadır³⁰. Ayrıca hastalık belirtilerinin başlamasından bir gün öncesinde bulaştırıcılık seviyesinin tepe noktada olduğu ve inkübasyon süresinin 5,2 gün sürdüğü ve 7’nci günde bulaştırıcılık hızının düştüğü çalışmalar sonucu ortaya konmuştur³¹.

2.4. Patogenezi

COVID-19 patogeneziyle ilgili pek çok hipotez bulunmaktadır. Hücresel açıdan incelendiğinde, hastalık süreci üç aşamada değerlendirilebilir³²:

İlk aşama, virüsle karşılaşmış olan kişinin asemptomatik olduğu 1-2 günlük zamandır. Bu aşamada virüs, nazal boşluktaki epitel hücrelerine bağlanır ve burada çoğalmaya başlar. Silli epitel hücrelerinde ACE2 reseptörleri az olmasına rağmen, iletilici hava yollarındaki ilk enfekte olan hücreler olarak görülmektedir. Ancak bunun kanıtlanması gerekmektedir. Bu aşamada virüs nazal sürüntü örnekleme ile gösterilebilir. Bu asemptomatik aşamada da enfekte kişiler bulaştırıcı olabilirler.

İkinci aşama, üst hava yolları ile iletilici hava yollarındaki birkaç günlük süreçtir.

Enfekte olan hastaların büyük bir kısmı (%80) hastalığı bu evrede deneyimler ve semptomatik tedavi ile evde iyileşir. Koronavirüse karşı güçlü immün yanıt bu aşamada gerçekleşir. Hem nazal sürüntü örneklerinde hem de balgam örneklerinde virüs gösterilebilir. Sitokin düzeylerinin tespiti, antikor testleri bu evrede uygulanabilir.

Üçüncü aşamada ise üst solunum yolu ile iletici havayollarından ilerleyen koronavirüsün akciğere tutulumu gerçekleşir. Bu aşamada hipoksi, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) gidiş gibi sorunlar görülebilmektedir. %20 kadar hasta bu aşamaya ilerlemektedir. Ortalama olarak semptomların başlangıcından 8-9 gün sonra ARDS gelişebilir³³. Yine toplam hastaların %5 kadarında mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı gelişebilmektedir.

Virüs birçok hücreyi enfekte ederek apoptoz ile ölmesine neden olur. Eğer virüsün çoğalması ikinci ya da üçüncü aşamada durdurulamaz ise hızla replike olan ve çoğalan virüslerin etkisiyle interferonlar, interlökinler, kemokinler, koloni stimüle edici faktörler, tümör nekrozis faktör gibi çeşitli sitokinler masif bir şekilde artar, sistemik inflamatuvar yanıt tetiklenir. Proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin kontrolsüz salınımı gerçekleşir. Sitokin fırtınası olarak adlandırılan durum gelişir. Tip II pnömositler kaybedildikçe tekrar üretimleri uyarılır ve bu şekilde fibrinden zengin hyalin membranlar ile difüz alveolar hasar ortaya çıkar. Fibrozis ve skar oluşumu gelişir. Vücut kendi immün sistemiyle kendi hücrelerine saldırmaya başlar, bu şekilde ARDS, çoklu organ yetmezliği hatta ölüm gerçekleşebilir³⁴. Bazı hastalarda T hücrelerde oluşan masif aktivasyon sonucunda T helper 17 (Th17) ve sitotoksik CD8+ T hücreleri hipodimmüniteye yol açabilir³⁵.

SARS-CoV-2 virüsünün konakçı hedef hücreye tutunma ve hücre içine girişte kullandığı moleküller SARS-CoV etkeni ile aynıdır. Hücreye ACE2 reseptörleri ile tutunan virüs, hücresel transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) aracılığıyla hücre membranından girerek replike olur. SARS-CoV-2 virüsünün ACE2 afinitesi SARS-CoV'a göre çok daha fazladır, bu durum SARS-CoV-2'nin güçlü infektivitesini açıklamaktadır. SARS-CoV-2, ACE2 ve TMPRSS2 aracılığıyla özellikle tip II pnömosit hücrelerini hedef almaktadır³⁶.

Yapılan postmortem çalışmalarda alveoler duvarı, endoteli ve alveoler boşlukları infiltrate eden yaygın mononükleer hücreler ve makrofajlar gösterilmiştir³⁷. İnterstisyel infiltratlar ve ödem bilgisayarlı tomografide buzlu cam opasiteleri olarak görülmektedir. Alveolar boşlukları hyalin membran oluşumuyla dolduran pulmoner ödem, erken dönem ARDS ile uyumlu görülmüştür. Sonuç olarak, endotel bariyer bozulması,

işlevsiz alveolokapiler oksijen iletimi ve bozulmuş oksijen difüzyon kapasitesi COVID-19'un karakteristik özellikleri olarak bildirilmiştir³⁷.

SARS-CoV-2 kalp damar sistemini direkt etkileyebildiği gibi, solunum sisteminde yaptığı tahribat sonucu oluşabilen hemodinamik bozukluklar, pıhtılaşma sistemi üzerindeki değişiklikler, aşırı immün cevap, sitokin fırtınası, şok tablosu dolaylı yoldan kalbi ciddi olarak etkileyebilmekte ve ölümcül olabilmektedir. Kalp damar sisteminde akut kor pulmonale, taşikardi, ritm-iletim bozuklukları, şok hipotansiyon, arteriel emboli, pulmoner emboli veya miyokardit gelişebilir.

2.5. Klinik belirti ve bulgular

Genel olarak ateş, öksürük, nefes darlığı en sık görülen semptomlardır. Genelde kuru öksürük görülür, balgam eşlik ediyorsa bakteriyel süperenfeksiyondan şüphe edilmelidir. Bunun dışında halsizlik, miyalji, boğaz ağrısı, anosmi, tat kaybı, rinore, konjonktivit ve benzeri semptomlar da görülebilir. Bu belirtiler basit semptomlardır. Solunum sistemindeki ciddi tutulumlara veya kalp damar sistemindeki tutulumlara bağlı olarak daha ciddi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Ciddi semptomlar içinde genel durum bozukluğu, takipne, göğüs ağrısı, dispne yer almaktadır. Ağır hastalıkta ani ölüm tablosu da görülebilir. Hastalar asemptomatik de seyredebilir.

Gastrointestinal sistem tutulumunda, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Bu semptomlar her hastada görülmez.

Nörolojik semptom ve bulgular da görülebilir. Baş ağrısı, şuur bozukluğu, tat duyusunda azalma, akut serebrovasküler hastalık, ensefalit, miyelit, ataksi, okülomotor sinir felci, dengesizlik, kafada sallanma hissi iskelet kası semptomları olarak nöropatik ağrı ile refleks solunum kaybı çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir³⁸.

Erkek cinsiyet, ileri yaş (>60), hipertansiyon, diyabet, obezite, kronik renal yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, başta hematolojik maligniteler olmak üzere malignitesi olan hastalar, immünsüpresif tedavi veya hastalıklar ile organ nakli gibi eşlik eden en az bir komorbid hastalık olması veya sigara kullanımı durumunda COVID-19'un ağır seyretme olasılığı artmaktadır^{26,39}.

Hastalarda hastalığın durumuna göre klinik sınıflandırma hafif, orta, şiddetli ve

kritik hastalık olarak yapılır⁴⁰.

1. Hafif hastalıkta semptomlar ılımlı olup, görüntülemelerde bulgu saptanmaz.
2. Orta şiddetli hastalıkta ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile görüntülemelerde pnömoni bulgusu gözlenebilir.
3. Şiddetli hastalıkta solunum sayısı ≥ 30 /dakika veya oksijen saturasyonu (SpO_2) ≤ 93 veya parsiyel oksijen basıncının solunan havadaki oksijen oranına bölümü (PaO_2 / FiO_2) ≤ 300 mmHg olabildiği gibi, akciğer görüntülemelerinde 1-2 gün içerisinde lezyonlar yarıdan fazla artış gösterir.
4. Kritik hastalıkta şok tablosu, mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ciddi solunum yetmezliği, yoğun bakım takibi gerektiren diğer organ yetmezlikleri gözlenebilir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, hafif enfeksiyonlar için iyileşme süresi yaklaşık iki hafta, şiddetli hastalık için üç ila altı hafta gibi görünmektedir⁴¹.

2.6. Laboratuvar bulguları ve diğer tanı tetkikleri

COVID-19 düşündürülen semptomlar ile hastaneye başvuran hastalar olması halinde hastaların izolasyonu sağlanarak hızlıca vital bulguları değerlendirilir, anamnez ve fizik muayene sonrasında tanısal amaçlı tetkikler yapılır. Laboratuvar değerlendirmeleri tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kardiyak enzimler, elektrolitler, C reaktif protein (CRP), koagülasyon testleri, prokalsitonin, laktat dehidrojenaz (LDH) ve kreatin kinazdan (CK) oluşmaktadır.

COVID-19 tanısında en sık rastlanılan laboratuvar bulguları; lenfopeni (%83,2), trombositopeni (%36,2) ve lökopeni (%33,7) dir²⁶. CRP, karaciğer fonksiyon testleri ve d-dimer düzeylerinde artış sıklıkla bildirilmiştir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe ilk tanıda prokalsitonin düzeyi sıklıkla normal değer aralığındadır, ancak yoğun bakıma yatan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir⁴². Lenfopeni, nötrofili, yüksek LDH, yüksek CRP, yüksek ferritin ve yüksek d-dimer seviyeleri artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir^{26,33}.

Şiddetli hastalık göstergesi olarak kabul edilen belirteçler için net bir eşik değer tesbit edilmemiştir. Çalışmalarda farklı değerler kullanılmış olduğu için bu konuyla ilgili bir görüş birliği yoktur^{33,43,44}. Tablo 1’de şiddetli hastalık ve kötü prognoz tahmininde kullanılabilecek parametreler ile bunların eşik değerleri görülmektedir.

Tablo 1: Şiddetli hastalık ve kötü prognoz belirteçleri ve eşik değerleri

Belirteç	Eşik değer
Lenfosit sayısında azalma	<800 /µl
LDH artışı	>245 U/l
Kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış	>Normalin üst sınırının 2 katı
C-reaktif protein düzeyinde artış	>100 mg/l
Ferritin düzeyinde artış	>500 mikrogram/litre
D-dimer düzeyinde artış	>1000 ng/ml
Troponin düzeyinde artış	>Normalin üst sınırının 2 katı

2.6.1. Moleküler tanı testleri

COVID-19'un kesin tanısı, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 viral RNA'sı veya antijenlerinin saptanmasıyla konulmaktadır⁴⁵. COVID-19 tanısında kullanılmakta olan moleküler testler polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı bir yöntem ya da sekanslama ile virüsü tespit eden genomik tekniklerdir⁴⁶. Moleküler test yaklaşımları, şüpheli vakaları doğrulamak için birinci basamak yöntemlerdir. Laboratuvar teşhisi için ana teknik nükleik asit testidir. Diğer virüslerde olduğu gibi antikorları ve viral antijenleri tespit etme yöntemlerinin geliştirilmesi, viral genomun tanımlanmasından sonra başlamıştır. Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), erken dönemde enfeksiyonun tespitine büyük ölçüde yardımcı olan spesifik, hassas ve basit bir kantitatif tetkiktir. Bu avantajları nedeniyle RT-PCR testi, SARS-CoV-2'nin saptanması için kullanılan en yaygın ve basit yöntemdir. Bu yöntem ile SARS-CoV-2'nin viral kapsidi saran zarfını kodlayan E geninin ve RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) enzim geninin varlığı tespit edilmektedir⁴⁷. Türkiye'de de real time PCR ve RdRp gen fragmanını hedefleyen tek adımlı RT-PCR kitleri ile testler yapılmaktadır⁴⁸.

2.6.2. Serolojik testler

Hastalık teşhisinde SARS-CoV-2'ye karşı oluşmuş antikorları tespit etmek için serolojik testler kullanılabilir. Serolojik testlerle mevcut enfeksiyonu olan bazı hastalar tanımlanabilir. Ancak enfeksiyonun erken döneminde serolojik testlerin reaktif olma ihtimali daha azdır ve tanı koymadaki faydası kısıtlıdır. COVID-19'u geçiren kişilerde virüsle ilgili immünglobulinlerden (Ig) IgM ve IgA antikorlarının saptanma süresi

ortalama 5 gün iken, IgG antikorları ise belirtiler başladıktan 14 gün sonra tespit edilebilmektedir⁴⁸. 73 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada belirtilerin başlamasından antikor saptanmasına kadar geçen ortalama süre IgM için 12 gün ve IgG için 14 gün olarak hesaplanmıştır⁴⁹.

Güvenilir antikor testleri RT-PCR testlerinin negatif olduğu ve COVID-19 enfeksiyonu şüphesinin kuvvetli olduğu olgularda akut ve/veya konvalesan fazda alınan serum örneklerinden çalışılarak tanıyı destekleyebilir, serolojik testler süregiden salgının araştırılmasına yardımcı olur, atak hızı ve salgının şiddetinin retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlayabilir.⁴⁸.

2.7. Radyolojik bulguların değerlendirilmesi

COVID-19 tanısında altın standart test gerçek zamanlı RT-PCR testidir. RT-PCR testinin özgüllüğü çok yüksek olmakla beraber yapılan çalışmalarda özellikle hastalığın başlangıç aşamasında duyarlılığının %30-60 arasında olduğu bildirilmiştir⁵⁰. Alınan solunum sürüntüsü örneğinin niteliğine, hastanın hastaneye başvuru zamanına bağlı olarak tanısal değerinin değişiklik göstermesi, test duyarlılığının düşük olması, yanlış negatif test sonuçlarının ortaya çıkabilmesi gibi nedenlerle günlük göğüs hastalıkları pratiğimizde diğer akciğer hastalıklarında olduğu gibi COVID-19 pnömonisinde de radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Özellikle toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) tipik tutulum paternlerinin tanımlanmış olması önemlidir. Yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısında toraks BT'nin duyarlılığı %98 olarak bildirilmiştir ve yine aynı çalışmada RT-PCR testinin duyarlılığı %71 bulunmuştur⁵¹.

Direk akciğer grafileri ise tanıda sınırlı faydalı olmakla birlikte sıklıkla hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Ayaktan veya yatarak tedavi alan hastalarda hastalığın seyrinin izlenmesinde, olası komplikasyonların saptanmasında kullanılabilmektedir. Bir çalışmada COVID-19 tanısında direk akciğer grafisinin tanısal etkinliğinin değerlendirilmiş, duyarlılık %57 olarak saptanmıştır⁵². Çocuk hastalarda, genç erişkinlerde, hareket kısıtlılığı olan yaşlı hastalarda akciğer grafisi kullanımı daha yaygındır.

Fleischner Cemiyeti'nin önerisine göre COVID-19 şüphesi oluşturan hafif klinik semptomları olan hastalarda, hastalığın progrese olması ile ilgili risk faktörü yoksa radyolojik görüntüleme endikasyonu yoktur. Solunum semptomları kötüleşen olgularda ise görüntüleme yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte klinik şartların

gerektirmesi durumunda orta/şiddetli semptomları olan COVID-19 için yüksek şüpheli olgularda tıbbi triyajı sağlamak için görüntüleme yapılabileceği bildirilmiştir⁵³.

2.7.1. Toraks bilgisayarlı tomografisi

COVID-19 pnömonisi şüphesi ile gelen hastada toraks BT görüntülemesinin yapılması akciğerlerde oluşan tipik COVID-19 bulgularının gösterilmesi açısından oldukça etkilidir. Akciğer grafisinde görülemeyen buzlu cam opasitelerin toraks BT de çok daha hassas bir şekilde görüntülendiğini biliyoruz. Ancak toraks BT için de radyasyon maruziyeti bir dezavantaj olduğundan hastaların toraks BT çekimi açısından iyi seçilmesi önem arz etmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı bilim kurulu COVID-19 rehberlerine göre COVID-19 şüphesi ile gelen hastalara akciğer grafisi çekilmesi ve değerlendirilmesi önerilmektedir. Akciğer grafisi normal ve hastada solunum sıkıntısı, SpO₂ düşüklüğü, dakika solunum sayısı ≥ 24 olması ve solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı gibi ağır hastalık gösteren dört kriterden biri yoksa toraks BT çekilmesine gerek olmadığı önerilmektedir⁵⁴.

Tablo 2: COVID-19 tanısında toraks BT’de görülebilen tipik ve atipik bulgular⁵⁵.

Tipik Bulgular	Atipik bulgular
Buzlu cam-konsolidasyon	Tomurcuklanan ağaç görünümü
Kaldırım taşı manzarası	Plevral efüzyon
Hava kabarcığı görünümü	Kavitasyon
Ters halo işareti	Pnömotoraks
Bilateral-multilober tutulum	Tek taraflı üst lob tutulumu
Orta-alt zon tutulumu	Mediastinal lenfadenomegali
Periferik tutulum	Santral tutulum

2.8. Tedavi

2.8.1. Genel hasta yönetimi

COVID-19 pnömonisi tanısı almış olan hastaların yönetiminde öncelikle hastanın yatırılarak mı yoksa ayaktan mı tedavi edileceğine karar verilir. Yatarak tedavi edilmesi planlanan hastaların ise serviste mi yoksa yoğun bakım ünitesinde mi takip edileceğine karar verilmelidir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan

COVID-19 tanı ve tedavi rehberleri çerçevesinde hastalara uygun tedavi yaklaşımları yapılmaktadır.

COVID-19'a ilişkin olarak yatış kriterleri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Birçok ülkede hastaneye yatış kriterleri; hipoksi (oksijen saturasyonunun %90-94'ün altında olması) ve solunum desteğine ihtiyaç duyulması olarak belirlenmiştir. Bunun dışında takipne ve görüntüleme tetkiklerinde akciğerlerin %50'den fazlasında infiltrasyon görülmesi yatış kriteri olarak değerlendirilmektedir. İmmünsüpresif hastalar, hipotansif hastalar, akut böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış endikasyonu olan hastalar olarak değerlendirilmelidir.

Sağlık Bakanlığı rehberleri hastaları komplike olmamış COVID-19 hastaları, hafif-orta pnömonisi olan hastalar, ağır pnömonili hastalar olarak sınıflandırmaktadır.

2.8.1.1. Komplike olmamış hasta yönetimi

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı<24, oda havasında bakılan parmak ucu oksijen saturasyonu (SpO₂) > %93) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar komplike olmamış hasta olarak değerlendirilir. Bu hastalardan solunum sürüntüsü örnekleri alındıktan sonra evlerinde izole olmaları önerilerek il sağlık müdürlüklerine bilgi verilir. Bu hastalara antibiyotik tedavisi önerilmez⁵⁴.

Solunum sürüntülerinde RT-PCR ile SARS-COV-2 pozitif saptanan hastalar evde ilgili hekimlerce semptomlar açısından takip edilir. Semptomları düzelen hastalara ekstra öneride bulunulmaz. Takip edilen hastalardan solunum semptomlarında artış, nefes darlığı artışı, ateşin devam etmesi, genel durumunda kötüleşme olanlar takip eden hekimin önerisi doğrultusunda yatış açısından değerlendirilmek üzere hastanelere yönlendirilir⁵⁴.

Evde takip edilen PCR pozitif hastalar için takip eden hekimin uygun görmesi halinde ilaç tedavileri düzenlenebilir.

2.8.1.2. Hafif/orta seyirli pnömoni

Ateş, kas-eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı<30, oda havasında SpO₂ >%90 olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar hafif seyirli pnömoni olarak değerlendirilir. Bu hastalardan solunum sürüntüsü örneği alınır, SpO₂ >% 93 olup, dakika solunum

sayısı<24 olan, yapılmış olan kan tetkiklerinde kötü prognostik bulgusu olmayan, akciğer görüntülemesinde<%50 tutulumu olan hastalar evde takip edilebilir. İl sağlık müdürlüklerince belirlenmiş hekimler tarafından evde izole edilerek gerekli durumlarda uygun ilaç tedavileri düzenlenerek tedavi edilebilirler⁵⁴.

Hafif/orta seyirli pnömonisi olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara klinik bulguları doğrultusunda uygun tedaviler başlanır.

2.8.1.3. Ağır pnömoni

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (dakika solunum sayısı $\geq$ 30), oda havasında SpO₂ düzeyi $\leq$ %90 olan ve akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Bu hastalar yoğun bakım ünitesine yatış açısından da değerlendirilmelidir. Bu hastalardan solunum sürüntüsü örneği alınmalı ve tedaviye başlanmalıdır⁵⁴.

Yapılan ilk PCR testinin negatif sonuçlanması durumunda 24 saat sonra test tekrarlanır. İkinci test pozitif saptanırsa COVID-19 tedavisi verilir. İkinci test de negatif saptanırsa olası başka etiyolojiler açısından değerlendirme önerilir⁵⁴.

2.8.2. Koagülopati yönetimi

COVID-19 seyrinde önceden bilinen risk faktörü olmayan pek çok hastada tromboembolik olayların gelişimi dikkati çekmiş ve virüsün çeşitli mekanizmalar üzerinden arteriyel ve venöz trombozu tetikleyebildiği öne sürülmüştür. Artmış koagülopati durumunu açıklamaya çalışan mekanizmalar üç başlık altına toplanmıştır. İlk mekanizma virüsün neden olduğu endotel hasarıdır. İkinci olası mekanizma sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik durum iken üçüncüsü ise hareketsizlik/hastanede yatış ilişkili hastalarda gelişen staz ilişkili mekanizmalardır^{56,57}.

Sağlık Bakanlığınca hazırlanan rehberlerde hastaneye yatırılarak tedavi edilen tüm COVID-19 hastalarına profilaktik dozda antikoagülan verilmesi önerilmektedir. Antikoagülan tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin verilmesi önerilmektedir. Oral antikoagülanlar profilaksiste önerilmemektedir. Enoksaparin sodyum 4000 uluslararası ünite (IU) günde tek doz subkutan uygulama yapılması önerilir. Standart heparin ise 5000 IU günde 3 kez subkutan uygulanması

önerilmektedir. Aktif kanama durumu veya trombositopeni ($<25000-30000/\mu\text{l}$) varlığında profilaktik antikoagülan ilaç önerilmemektedir⁵⁸.

Eğer bir COVID-19 pnömonisi hastasında trombotik bir komplikasyon geliştiği gösterilirse, şüpheli trombotik komplikasyon durumu olup tetkik yapılamıyorsa veya kateterlerin veya damar yollarının tekrarlayan trombozu söz konusu ise tedavi dozunda antikoagülan ilaç verilebilir. Bu durumda tercih edilecek ilaç düşük molekül ağırlıklı heparindir. Düşük molekül ağırlıklı heparin verilememesi durumunda standart heparin uygulanması önerilir⁵⁸.

2.8.3. COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2'ye yönelik tedavi

SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmış olmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır⁵⁴.

Pandemi sürecinin başlangıcında, SARS-COV-2' ye karşı etkili bir antiviral olmaması ve hastalığın mortal seyredebilmesi nedeniyle ülkemizde ve başta Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, daha önce farklı hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, yaygın şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir gibi ilaçların tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır. İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve COVID-19'daki etkinliklerini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir⁵⁴.

Tedavide kullanılmış olan ilaçlardan hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir.

Remdesivir özellikle Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmış olmakla birlikte remdesivir ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı

görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi olması nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir⁵⁴.

Favipiravir ülkemizde yaygın kullanılan ilaçlardan olmuştur. Favipiravir ile ilgili yapılan yeni çalışmalar neticesinde ilaç ülkemizde tedavide yeniden konumlandırılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hastalar değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabilirliği düşünülmüştür⁵⁴.

2.8.3.1. Favipiravir

RNA'ya bağımlı RNA polimerazı selektif bir şekilde inhibe eden pürin nükleotidi antiviral bir ön ilaçtır. İnfluenza dahil birçok virüse karşı etkili olan favipiravirin, az da olsa Ebola virüsüne karşı etkinliği söz konusudur⁵⁹. Bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisinde kullanılan bir antiviraldir.

Favipiravirin COVID-19 için farklı kullanım önerileri mevcuttur. Bazı çalışmalarda ilk gün iki kez 2400-3000 mg oral yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 1200-1800 mg oral gibi yüksek dozlarda kullanımı önerilirken, bazı çalışmalarda ülkemizde Sağlık Bakanlığı rehberinde de önerildiği şekliyle ilk gün iki kez 1600 mg oral yükleme dozunu takip eden dört gün daha ikişer kez 600 mg oral idame olacak şekilde kullanımı önerilmiştir^{78,61}.

Favipiravir ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını inceleyen bir derlemede favipiravirin mortalite ve mekanik ventilasyon kullanımını azalttığına dair kanıt bulunamamıştır⁶². Yapılan başka çalışmalarda favipiravirin ateş kontrolü, öksürüğün kesilmesi gibi semptomları daha erken sonlandırdığı sonucuna varılmıştır^{81,64}. Favipiravir için Sağlık Bakanlığı güncel rehberlerinde semptomların erken sonlanmasını sağladığına dair çalışmalar olması nedeniyle uygun hastalarda kullanılabilirliğini önermektedir⁵⁴.

2.8.3.2. Molnupiravir

Molnupiravir, RNA virüslerinin RNA zincirlerini oluştururken kullandığı sitidin

olarak isimlendirilen doğal bir nükleozid molekülünün analogudur. Ortamda yüksek konsantrasyonda molnupiravir bulunması virüsün sitidin yerine molnupiravire yönelmesine ve RNA zincir oluşumunda hataya yol açar. Hatalı RNA içeren virüs hücreleri enfekte edemez^{83,66}. Ayaktan tedavi edilen hastalarda monupiravir plaseboyla karşılaştırıldığında hastane yatışı ve mortalite açısından anlamlı olarak daha etkilidir⁶⁷. İlaç ile ilişkili yan etki oranları plasebo ile karşılaştırıldığında benzer düzeydedir. En sık diyare (%3), bulantı (%2), baş dönmesi (%1), baş ağrısı (%1) yan etki olarak bildirilmiştir^{68,69}.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberlerinin son güncellemesinde molnupiravirin COVID-19 tanısı PCR ile doğrulanmış hafif veya orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda yer alan 18 yaşından büyük COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılmasını önermektedir. Ağır COVID-19'a ilerleyebilecek hasta gruplarını ise ≥ 65 yaş olanlar, primer immün yetmezliği olanlar, son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları, son 6 ayda radyoterapi almış kişiler, solid organ nakli yapılmış hastalar, kemik iliği nakli yapılmış hastalar, CD4 T lenfosit sayısı 200/ μ l'den az olan kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) hastaları ile son bir yıl içerisinde ritüksimab tedavisi alan ve halen ritüksimab tedavisi devam eden hastalar olarak belirtmektedir⁵⁴.

2.8.4. Bağışıklık sisteminin modülasyonuna yönelik kullanılan ilaçlar

2.8.4.1. Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin ve diğer bağışıklık sistemini modüle edici ilaçların kullanılmasının esas amacı, akciğerlerdeki enflamatuvar yanıtı azaltmak ve böylece aşırı enflamatuvar yanıtın neden olabileceği akut akciğer hasarının ve akut solunum yetmezliği sendromunun gelişmesini önlemektir. Ancak viral klerensdeki azalma veya sekonder enfeksiyon gelişme riski, bu ilaçların terapötik yararlılıklarını kısıtlayan en önemli risklerdir. Dünya Sağlık örgütü COVID-19 hastalarında rutin glukokortikoid kullanımını önermemektedir⁷⁰. Pandeminin erken dönemlerinde glukokortikoid kullanımından kaçınılması önerilirken daha sonraki süreçte Sağlık Bakanlığı rehberlerinde kullanımı önerilmiştir⁵⁸. COVID-19 hastalarında sistemik glukokortikoid kullanımının araştırıldığı beş kohort çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz,

glukokortikoid tedavisinin mortalite riskini azaltmadığı, pnömoni süresi veya COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresi üzerinde de herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya konmuştur⁷¹. Bununla birlikte bu çalışmada, glukokortikoid tedavi alan COVID-19 hastalarında ateş süresinin, almayan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmekle birlikte, elde edilen bulgular COVID-19 tedavisinde sistemik glukokortikoidlerin rutin kullanımının gereksiz olduğunu ortaya koymuştur.

Birden fazla randomize çalışma sistemik kortikosteroid tedavisinin muhtemelen COVID-19'un neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı hafifleterek ek oksijene ihtiyaç duyan COVID-19'lu hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiğini ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir⁷². Buna karşın deksametazon verilen 2104 hasta ile yapılan çalışmada hastanede yatan oksijen gerektirmeyen, standart destek tedavisi verilen COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroidlerin gözlemlenen bir faydası yoktur⁷³.

Dünya Sağlık Örgütü şiddetli ve kritik hastalıkta glukokortikoid kullanımını tavsiye etmektedir. Ancak şiddetli olmayan hastalıkta glukokortikoid kullanılmamasını önermektedir⁷⁰. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberlerinde solunum sıkıntısı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0,5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon olacak şekilde 10 güne kadar glukokortikoid kullanımını önermektedir. Glukokortikoide rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacında artış, akut faz reaktanlarında artış olan hastaların tedavisinde olası riskler de göz önüne alınarak pulse, ≥ 250 mg/gün metil prednizolon tedavisi gibi daha yüksek doz glukokortikoid uygulamaları yapılabilir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon ile tedaviye devam edilmesi önerilirken, en az 3 gün süreyle kullanılan glukokortikoid tedavisine cevap vermeyen ve inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tablolarında anti-sitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir⁵⁸.

2.8.4.2. İnterlökin-6 (IL-6) inhibitörleri

COVID-19 hastalarında ARDS'ye gidiş ve ölümlerin sitokinlerin aşırı üretimi sonucu oluşan sitokin fırtınasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ateş yüksekliği, kandaki hücre sayılarında azalmalar, ferritin düzeyinde yükselme ve akciğer tutulumu ile seyreden tablo sitokin fırtınası olarak tanımlanmaktadır. COVID-19'a bağlı sitokin fırtınası tablosuna neden olan sitokinlerin başında IL-6 gelmektedir⁷⁴.

Tosilizumab, sarilumab, siltuximab gibi IL-6 inhibitörleri mevcuttur. Bunlar

arasında en çok kullanılan tosilizumabdır. Tosilizumab hem membran bağımlı hem de solubl IL-6 reseptörlerine bağlanır^{93,76}. Tosilizumab ile ilgili yapılmış bir derleme ve meta analiz çalışmasında, tosilizumab verilen hastalarda, ölüm oranlarının az olduğu ve mekanik ventilatöre duyulan ihtiyacın azaldığı görülmüştür⁷⁷. İspanya’da yapılan bir kohort çalışmasında, tosilizumab alan grupta özellikle CRP yüksek olan hastalarda, yoğun bakıma yatış olasılığının ve ölüm riskinin daha düşük olduğuna dair veriler elde edilmiştir⁷⁸. Tosilizumab kullanımının yan etkileri olarak baş ağrısı, nazofarenjit, aminotransferaz yüksekliği gibi istenmeyen etkiler bildirilmektedir.

Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberlerinde MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisi önerilmektedir. İlaç dozu 8 mg/kg (en fazla 800 mg) şeklinde uygulanması önerilmektedir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre tek seferde 400 mg ya da 800 mg intravenöz olarak uygulanması önerilmekte olup, ilk uygulamada 400 mg tosilizumab verilen hastalarda klinik bulgulardaki ve laboratuvar değerlerindeki değişimler göz önüne alınarak 24 saat içinde gerekirse 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılması da öneriler arasında yer almaktadır⁵⁸.

2.8.4.3. Anakinra

SARS-CoV-2 enfeksiyonu epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda bulunan sitoplazmik düğme benzeri reseptör protein 3 (NLRP3) aktivasyonuna neden olarak proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β ve IL-18 üretimini tetikler, bu da COVID-19 hastalarında ağır semptomların oluşmasında rol oynar⁷⁹. Bir interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) olan anakinranın, ağır COVID-19 hastalarında ortaya çıkabilen sitokin fırtınasına karşı kullanılması amaçlanmıştır.

Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde, MAS bulguları gelişen hastalarda anakinra kullanılması önerilmiştir. Rehberde 4-6 saatlik kısa yarı ömrü ve 2-10 mg/kg olacak şekilde ihtiyaca göre uygun dozda ve deri altı ya da intravenöz uygulama şeklinde kullanım önerilmiştir. Tedaviye yanıt veren hastalarda günlük dozun azaltılabileceği, ihtiyaca göre gereken dozda kullanımına devam edilebileceği ve akut faz yanıtının takibinde CRP’nin kullanılabileceği önerilmiştir.

COVID-19 hastalarında anakinra kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinde yükselme, bakteriyemi ve tromboembolik olayların geliştiği bildirilmiştir^{98,81}.

2.8.4.4. İmmün (konvelesan) plazma

İmmün (konvelesan) plazma tedavisi daha önce enfekte olup iyileşen hastaların antikorlarını içeren plazmanın enfekte hastalara uygulanmasını içeren, yıllardır kullanılan bir immünoterapi yöntemidir. Dünya Sağlık Örgütü aşı ve/veya etkin antiviral ilaçlara ulaşamadığında, immün plazma, serum veya immünglobulin konsantrelerinin SARS-CoV-2 virüsü için de kullanılabileceğini belirtmiştir. Bununla ilgili olarak, yetkili otoritelerin immün plazma veya serumun toplanması için gerekli düzenlemeleri oluşturmaları gerekliliği vurgulanmıştır⁸². İmmün plazmanın kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıdaki çalışmada hastaların bu tedaviden yarar gördüğü bildirilmektedir⁸³⁻⁸⁵.

2.9. Serbest radikaller ve antioksidanlar

Serbest radikaller, reaktif oksijen türleri (ROT), oksidan maddeler, antioksidan maddeler, oksidatif stres kavramları ile ilgili bilginiz arttıkça sağlık ve hastalığa bakış açımız değişmektedir. Hayat için vazgeçilmez bir elementlerden olan oksijenin belirli durumlarda insan vücudu üzerinde zararlı etkileri vardır. Oksijenin potansiyel olarak zararlı etkilerinin çoğu, oksijen verme eğiliminde olan ROT olarak bilinen bir dizi kimyasal bileşiğin oluşumu ve aktivitesinden kaynaklanır. Serbest radikaller ve antioksidanlar, hastalık mekanizmalarının modern tartışmalarında yaygın olarak kullanılan terimler haline geldi⁸⁶.

2.9.1. Serbest radikaller

Serbest radikal, bir atomik yörüngede eşleşmemiş bir elektron içeren, bağımsız olarak var olabilen herhangi bir moleküler tür olarak tanımlanır. Eşleşmemiş bir elektronun varlığı nedeniyle birçok serbest radikal kararsız ve oldukça reaktiftir. Diğer moleküllere elektron verebilir veya diğer moleküllerden elektron alabilir, bu nedenle oksidan veya redüktan bir madde gibi davranır⁸⁷.

Birçok hastalık durumunda etkisi gösterilmiş en önemli oksijen içeren serbest radikaller hidroksil radikali (OH•), süperoksit anyonu (O₂•), hidrojen peroksit (H₂O₂), oksijen singleti (ΔO₂), hipoklorit (HOCl), nitrik oksit radikali (NO•) ve peroksinitrit radikalidir (ONOO-). Serbest radikaller lipidler, proteinler, nükleik asitler

ve karbonhidratlar gibi biyolojik moleküllere zarar verme yeteneğine sahip olup hücre çekirdeği ve hücre zarlarında oldukça aktif maddelerdir⁸⁸.

2.9.2. Serbest radikallerin kaynağı ve üretimi

Serbest radikaller ve diğer ROT'ler ya insan vücudundaki normal temel metabolik süreçlerden ya da X ışınlarına maruz kalma, ozon, sigara, hava kirleticiler ve endüstriyel kimyasallar gibi dış kaynaklardan üretilir. Hücre içinde enzimatik olan ve olmayan reaksiyonlar ile de üretilir. Serbest radikallerin kaynağı olan enzimatik reaksiyonlar solunum zincirinde, fagositozda, prostaglandin sentezinde ve sitokrom P-450 sisteminde yer alan reaksiyonlardır⁸⁹.

Tablo 3: Reaktif oksijen türleri

Serbest radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit ($O_2 \bullet$)	Hidrojen peroksit ($H_2 O_2$)
Hidroksil ($OH\bullet$)	Hipoklorik asit ($HOCl$)
Peroksil ($LO_2 \bullet$)	Ozon (O_3)
Alokoksil ($LO\bullet$)	Singlet oksijen (ΔO_2)
Hidroksiperoksil ($HO_2 \bullet$)	Lipid hidroperoksitleri ($LOOH$)

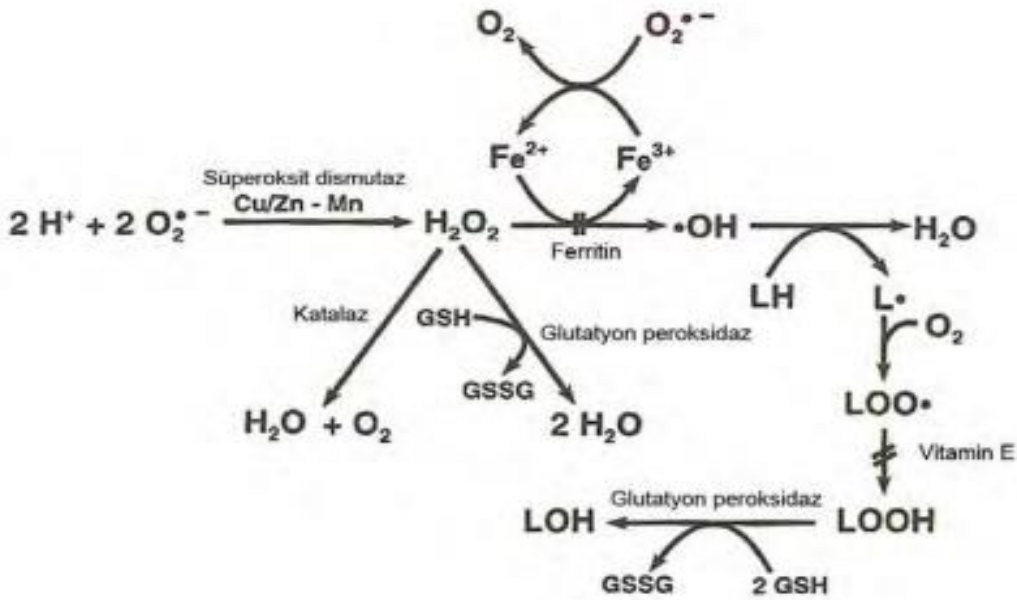
2.9.3. Antioksidanlar

Biyolojik sistemlerde genel olarak serbest radikallerin daha spesifik bir alt grup olarak ise reaktif oksijen türlerinin hücresel yapılara vereceği hasarı engellemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Antioksidan, aşırı reaktif bir serbest radikale bir elektron aktaracak ve onu nötralize edecek, böylece zarar verme kapasitesini azaltacak kadar kararlı olan bir moleküldür⁹⁰. Antioksidanlar esas olarak serbest radikal süpürücü özellikleri sayesinde hayati moleküllerin hasarlanmasını engelleyerek hücresel hasarı engeller.

Antioksidanlar endojen ve ekzojen olmak üzere iki grupta sınıflandırılır⁹¹.

Glutatyon (GSH), ubikinol ve ürik asit gibi antioksidanların bazıları vücuttaki normal metabolizma sırasında üretilir ki bunlara endojen antioksidanlar denir⁹². Bazı antioksidanlar ise vücutta üretilemez, mutlaka diyetle dışardan alınmalıdır. Bunlar ise ekzojen antioksidanlar olup; E vitamini, C vitamini, A vitamini öncüsü olan beta karoten gibi bileşiklerdir⁹³. Vücutta antioksidanlar enzimatik olanlar ve nonenzimatik olanlar diye ikiye ayrılır⁹⁴.

Şekil 2: Reaktif oksijen türevlerinin metabolizması ve inaktivasyonundaki hücrel savunma mekanizmaları⁹⁵



2.9.4. Enzimatik antioksidanlar

2.9.4.1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutazlar (SOD), süperoksit anyonunun oksijen ve hidrojen peroksite parçalanmasını katalize eden enzim sınıfıdır⁹⁶. SOD enzimleri hemen hemen tüm aerobik hücrelerde ve hücre dışı sıvılarda bulunur⁹⁷. İnsanlarda süperoksit

dismutazın üç formu mevcuttur. SOD 1 sitoplazmada bulunur, SOD 2 mitokondride bulunur, SOD 3 ise hücre dışı sıvılardadır⁹⁸.

2.9.4.2. Katalaz

Katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene ayrışmasını katalize eden oksijen kullanan hemen hemen tüm canlı organizmalarda bulunan yaygın bir enzimdir⁹⁹. Hidrojen peroksit, birçok metabolik sürecin zararlı bir yan ürünüdür, olası hasar verici etkilerini önlemek için hızla tehlikesiz maddelere dönüştürülmelidir. Bu amaçla katalaz sıklıkla hücreler tarafından hidrojen peroksitin daha az reaktif gaz halindeki oksijen ve su moleküllerine ayrışmasını hızla katalize etmek için kullanılır¹⁰⁰.

2.9.4.3. Glutasyon sistemi

GSH sistemi; GSH, GSH redüktaz, GSH peroksidazlar (GSHPx) ve GSH S-transferazları içerir. GSHPx sitozolik bir enzimdir, hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin parçalanmasını katalize eder. Bu enzimler özellikle karaciğerde yüksek seviyelerde bulunur ve detoksifikasyon metabolizmasında görev alır¹⁰¹. GSHPx eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır ve fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonlarda bulunur¹⁰².

2.9.5. Nonenzimatik antioksidanlar

Bu grupta vitamin A, vitamin C, vitamin E, GSH, melatonin, hemoglobin, miyoglobin, ferritin, bilirubin, albümin, seruloplazmin, laktoferrin, transferrin, sistein, metiyonin ve ürik asit yer almaktadır.

2.9.5.1. Askorbik asit

Askorbik asit veya C vitamini, hem hayvanlarda hem de bitkilerde bulunan bir monosakkarit antioksidan olup insan vücudunda sentezlenemez, bu yüzden diyetle alınması gereken bir vitamindir¹⁰³. Hücrelerde, protein disülfid izomeraz ve glutaredoksinler tarafından katalize edilebilen GSH ile reaksiyona girerek indirgenmiş formunda korunur¹⁰⁴. İndirgeyici bir ajandır, oksidatif strese karşı hücreyi korur, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerini azaltabilir ve böylece oksidan maddeleri nötralize edebilir.

2.9.5.2. Glutasyon(GSH)

GSH, aerobik canlılarda bulunan sistein içeren bir peptittir¹⁰⁵. Hücrelerde kendisini oluşturan amino asitlerden sentezlenir. GSH, sistein kısmındaki tiyol grubu bir indirgeyici ajan olduğundan ve tersine çevrilebilir şekilde oksitlenip indirgenebildiğinden antioksidan özelliklere sahiptir. Hücrelerde GSH, GSH redüktaz enzimi tarafından indirgenmiş formda tutulur. Ayrıca oksidanlarla doğrudan reaksiyona girer¹⁰⁶. Yüksek konsantrasyonu ve hücrenin redoks durumunu korumadaki merkezi rolü nedeniyle GSH en önemli hücreyel antioksidanlardan biridir¹⁰⁷. GSH, oksidatif stres ve viral enfeksiyonlara karşı koruyucu etkiye sahiptir¹⁰⁸. Ferroptoz kaynaklı oksidatif stres GSH tarafından düzeltilir. Ayrıca GSH hem hemoglobin glikasyonunu hem de askorbik asit ile kombinasyon halinde hem oksidasyonunu azaltabilir^{109,110}.

Hücre içinde en önemli antioksidan moleküllerinden olan redükte GSH'ın antioksidan savunma sisteminde görev alması dışında ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, aminoasit transportu, proteinlerdeki sülfidril gruplarının redükte edilmesi ve bazı enzimatik reaksiyonlarda koenzim görevi görmesi gibi birçok fonksiyonu vardır. GSHPx enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonla redükte formdaki GSH hidrojen peroksit veya lipid peroksitlerle reaksiyona girerek bu moleküllerin detoksifikasyonunda rol alır ve sonrasında kendisi başka bir GSH molekülüyle disülfid köprüsü oluşturarak okside glutasyon (GSSG) formuna dönüşür. Tedavide GSH uygulamasından sonra COVID-19 pnömonisi ile ilişkili dispnesi düzelen iki olgu bildirilmiştir¹¹¹.

Serbest radikallerin direkt ölçüm yöntemlerinin zor olması nedeniyle redükte GSH ölçümü oksidatif stresin ve antioksidan savunma sisteminin durumu hakkında bize önemli bilgiler sağlar.

2.9.5.3. Melatonin

Kimyasal olarak N-asetil-5-metoksitriptamin olarak da bilinen melatonin hayvanlarda ve algler dahil diğer bazı canlı organizmalarda bulunan doğal olarak oluşan bir hormondur. Melatonin, hücre zarlarını ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen güçlü bir antioksidandır.

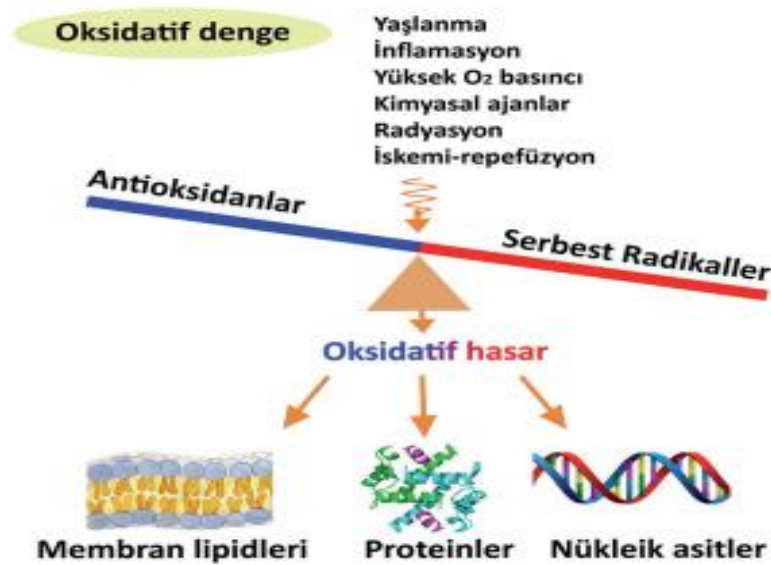
2.9.5.4. Tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini)

E Vitamini, antioksidan özelliklere sahip yağda çözünen vitaminler olan tokoferol ve tokotrienol kümesinin toplu adıdır¹¹². Bunlardan alfa tokoferol formunun en önemli yağda çözünen antioksidan olduğu ve lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunda üretilen lipid radikalleri ile reaksiyona girerek membranları oksidasyondan koruduğu iddia edilmiştir¹¹³. Alfa tokoferol serbest radikal ara ürünlerini ortadan kaldırır.

2.9.6. Oksidatif stres kavramı

Oksidatif stres serbest radikal üretimi ve antioksidan savunmalar arasındaki kritik dengenin bozulması durumunda ortaya çıkan oksidatif hasar durumunu tanımlamak için kullanılır¹¹⁴. Oksidatif stres lipidler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere çok çeşitli moleküle zarar verir. Travma, enfeksiyon, yanık, hiperoksi, toksinler veya aşırı egzersiz nedeniyle yaralanan dokularda kısa süreli oksidatif stres oluşabilir. Bu hasarlı dokularda artış gösteren serbest radikal üreten enzimler fagositlerin aktivasyonuna, serbest demir, bakır iyonlarının salınımına veya oksidatif fosforilasyonun elektron taşıma zincirlerinin bozulmasına neden olarak aşırı ROT üretir.

Şekil 3: Oksidatif stres kaynakları ve oksidatif hasar¹¹⁵



2.9.7. Oksidatif stres ile ilişkilendirilmiş hastalıklar

Oksidatif stresin anterskleroz, inflamasyon, belirli kanserler ve yaşlanma süreci

dahil olmak üzere birçok durumda bir rolü olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stresin ayrıca inflamatuvar hastalıklara (artrit, vaskülit, glomerülonefrit, sistemik lupus eritematozis, ARDS), iskemik hastalıklara (kalp hastalıkları, inme, mezenter iskemisi), hemokromatozis, AIDS, amfizem, organ nakli, mide ülseri, hipertansiyon ve preeklampsi, nörolojik bozukluklar (alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, kas distrofisi), alkolizm, sigaraya bağlı hastalıklara neden olduğu da bilinmektedir¹¹⁶. Aşırı oksidatif stres lipidlerin ve proteinlerin oksidasyonuna neden olarak onların yapı ve işlevlerinde değişikliklere yol açabilir.

2.9.8. Oksidatif stres ve DNA hasarı

Oksidatif stresin deoksiribo nükleik asitte (DNA) yaptığı hasar başta karsinogenez olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar. Yüksek reaktivite potansiyeli olan hidroksil radikalleri lipid ve proteinlerde olduğu gibi DNA bazlarındaki çift bağlara hidrojen (H) atomu ekleyerek veya 2-deoksiribozun karbon-hidrojen (C-H) bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkararak DNA molekülü ile reaksiyona girer¹¹⁷. Oksidatif stresin DNA yapısı üzerinde bir diğer etkisi de “DNA-protein” çapraz bağları oluşturmaktır¹¹⁸. Bunun yanında hidroksil radikalleri DNA üzerindeki şeker kalıntılarından H atomu kopararak şeker modifikasyonlarına ve zincir kırılmalarına da yol açar. Sonuçta hücrelerin hidrojen peroksite veya diğer oksidan maddelere maruz kalması replikasyon ve transkripsiyon üzerine etkili olup aynı zamanda DNA tamir mekanizmalarını baskılayarak DNA hasarını artırır¹¹⁹. DNA hasarı ile ilişkili en önemli patolojik süreç karsinogenez olup oksidatif hasarın karsinogenezin başlangıç, ilerleme ve malign dönüşüm evrelerinde önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir.

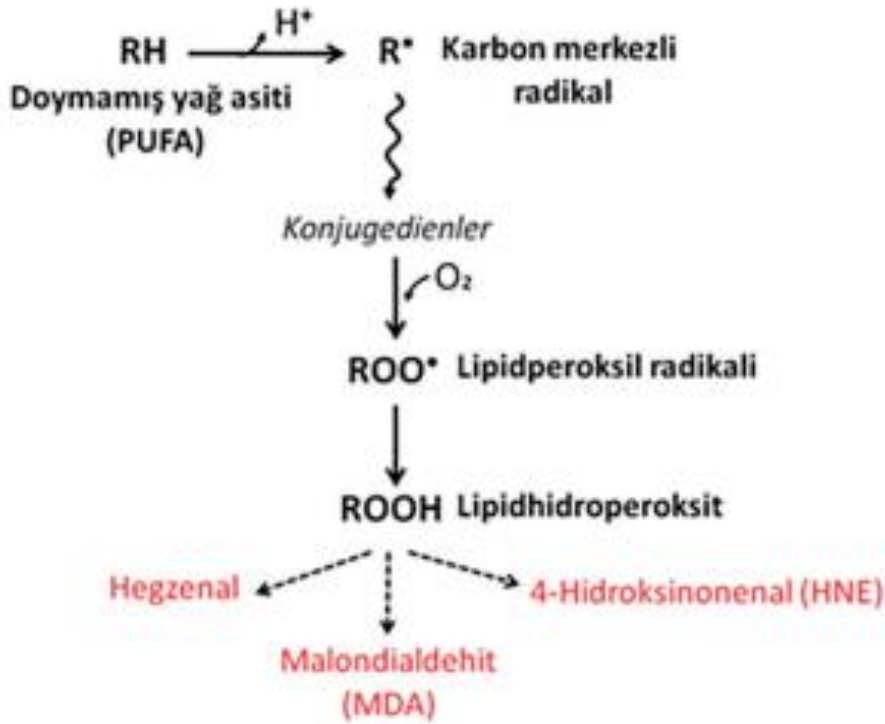
2.9.9. Oksidatif stres ve hücrel lipid yapılar üzerine etkisi

Reaktif oksijen türleri biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde (PUFA) oksidasyona yol açarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar⁹¹. ROT içerisinde en güçlü reaktiviteye sahip olan radikal hidroksildir (OH•). Temelde süreç yüksek reaktiviteye sahip radikallerin hücre membranlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerine saldırarak bir hidrojen atomunu metilen gruptan (-CH₂-) koparması ile başlar. Hidrojen atomu sadece bir elektron içerdiğinden metilen gruptan bir elektron kopması sonucunda karbon üzerinde eşleşmemiş bir elektron kalır. Hidrojen kaybeden yağ asiti moleküler olarak yeniden düzenlenir ve konjuge dien yapısı oluşur. Oluşan konjuge

dien yapı oksijenle birleşir ve lipid peroksil radikallerine (LOO•) dönüşür. Bu peroksil radikalleri diğer yağ asitlerinden hidrojen kopararak zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarını başlatır¹²⁰. Lipid peroksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan lipid peroksitleri sonuçta sekonder veya son ürünler olan malondialdehit (MDA), 4-Hidroksinonenal (HNE) ve hegzenal isimli aldehitlere dönüşür^{143,122}.

Antioksidanların yokluğunda peroksil radikalleri birbirleri ile çapraz kovalent bağ oluşturarak membran yapısını bozar ve membranı hasara yatkın hale getirir. Biyolojik membranlarda meydana gelen peroksidasyon membran akışkanlığında bozulma, membran potansiyelinde azalma, membranların hidrojen iyonu ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinde artışa yol açarak membranların rüptüre olmasına ve organel içeriğinin sitoplazmaya salınmasına sebep olur. Sonuç olarak hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelir¹²³.

Şekil 4: Lipid peroksidasyonu¹¹⁵



2.9.10. Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA reaktif bir moleküldür, çevre

hücre ve dokulara kolaylıkla difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle yapısal proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir ki bu şekilde DNA hasarına neden olabilir¹²⁴. MDA üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. MDA; karsinogenez, psikiyatrik hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok sağlık probleminde oksidatif stres düzeyi ölçümü için sıklıkla kullanılan biyobelirteçtir. MDA, yoğun renkli bir kromojen oluşturmak için tiyobarbitürik asit ile kolay reaksiyona girmesi nedeniyle lipid peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır¹²⁵. MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir¹²⁶. MDA düzeyi ölçümü 1950'lerden beri membran ve biyolojik sistemlerde lipid peroksidasyonunu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.9.11. Oksidatif stres ve hücresel protein yapılar üzerine etkisi

Oksidatif stres nedeniyle oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi proteinler üzerinde geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açar. Hücre içi proteinler okside olduklarında yan zincirleri üzerinde karbonil grupları oluşur. Oksidatif stres sonucunda protein yapılarında oluşan oksidatif modifikasyonlar, hücre iskeletini oluşturan proteinlerde ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar^{127,128}. Bu değişiklikler birçok hastalığın patogenezinin sorumludur.

2.10. Hiperoksinin akciğere etkisi

Akut veya kronik hipoksemiye tedavi etmek için ek oksijen (O_2) tedavisi uygulanırken, aşırı maruziyet nedeniyle O_2 toksisitesi gelişebilir. Hiperoksi doku ve organlara fazla oksijen sunulması durumudur. Normal atmosferik basınçta 24 saat veya daha fazla süre ile solunan havada $FiO_2 > 0,60$ ise oksijenin toksik etkileri ortaya çıkmaya başlar.

Hiperoksi nedeniyle artan serbest oksijen radikallerine bağlı oksidatif stres hasarı gelişir. Oksidatif stres alveolar epitelyal hücreler ve alveol düzeyindeki kapiller endotelyal hücreleri hedef alır. Hiperoksik maruziyet sonrasında pulmoner vasküler alanda mast hücreleri de artar. Sitokin salınımı alveolar makrofajları aktive eder ve

nötrofillerin akciğerlerde birikimine neden olur. Hiperoksinin neden olduğu akut akciğer hasarında, pulmoner kapiller artmış permeabilite nedeniyle plazmanın ekstrasvazasyonu ile alveollerin dolması ve bu şekilde pulmoner ödem oluşur. Pıhtılaşma ve fibrinoliz yollarında anormallikler ortaya çıkarak artmış koagülopati riski ortaya çıkar^{151,130}. Alveolar tip II epitelyal hücrelerden sürfaktan sentezi oksidatif hasar nedeniyle bozulur.

Hiperoksi ile artan reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksijen toksisitesi, hasarlanmanın ciddiyet derecesine ve geri döndürülebilirliğine bağlı olarak çeşitli aşamalarda ilerler. Bu hasar aşamaları başlangıç, enflamasyon, proliferasyon ve fibrozis şeklindedir. Başlangıçta artan reaktif oksijen türleri ve tükenmiş antioksidan seviyeleri nedeniyle akciğer kendini mukustan temizleyemez. Enflamasyon aşaması veya eksüdatif aşama pulmoner kapillerlerin destrüksiyonu ve lökosit kaynaklı enflamatuvar mediyatörlerin yaralanma bölgelerine göçü ile karakterizedir. Proliferasyon aşaması subakuttur ve hücrel hipertrofi, sürfaktan salgılayan alveolar tip II epitelyal hücrelerden artmış sekresyonlar ve artmış monositler vardır. Son aşama akciğerdeki değişikliklerin geri dönüşümsüz ve kalıcı olduğu fibrozis aşamasıdır^{131,132}.

Diffüz alveoler hasar, alveollerde inflamatuvar yanıtın varlığını gösteren artmış intraalveoler nötrofiller ile sonuçlanır. Eritrositler, hücrel artıklar ve aşınmış epitelyal bazal membranlar hyalin membran oluşumuna neden olur ki bu, alveolar kapiller bariyerin bozulması nedeniyle serum proteinlerinin alveollere girdiğini ve çökeldiğini gösterir. Mikrotrombüs oluşumu endotel hasarının varlığını ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunu gösterir¹³³.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.01.2021 tarihli 2020/275 karar numarası ile onaylanmıştır.

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Bu çalışma prospektif kohort çalışmasıdır. Ocak 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde pandemi servisinde solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ağır COVID-19 hastalığı nedeniyle yatarak tedavi almış olan 50 hastayı içeren bu çalışmada, 30 hasta tedavilerinin ardında taburcu edilmiş iken, geri kalan 20 hasta COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetti. 50 hastanın her biri için çalışmanın niteliği, içeriği ve kapsamı ile ilgili bilgilendirme sonrası yazılı onam alındı.

Yaş, cinsiyet, sigara kullanımının sorgulanması ile beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Her hasta için geçmiş tıbbi kayıtları ve ilaç muafiyet raporları incelenerek COVID-19'a eşlik eden hastalıkları, sürekli kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Yatış öncesi çekilen bilgisayarlı tomografi incelemelerinden COVID-

19 radyolojik hastalık ağırlıkları, tutulum paternleri, tutulan lob sayıları kaydedildi.

50 hastanın her biri için geri solumasız rezervuarlı maske ile oksijen desteği alanlardan ≥ 15 lt/dk düzeyinde, noninvaziv mekanik ventilatör ile oksijen desteği alanlardan ve yüksek akım nazal kanül ile oksijen desteği alanlardan $FIO_2 \geq 0,60$ düzeyinde oksijen desteği ile geçirilen 48 saatlik sürenin sonunda ölçülen SpO_2 düzeyleri ile soluk sayıları, yapılan laboratuvar tetkiklerinden laktat dehidrojenaz (LDH), ferritin, d-dimer, C reaktif protein (CRP) düzeyleri kaydedildi. Bu dönemde alınan kan örneklerinden MDA ve GSH düzeyleri ölçüldü. 50 hastanın yatışları sırasında aldıkları tedaviler antibiyotikler, antiviral tedaviler, antienflamatuar tedaviler ve immunmodülatör tedaviler kaydedildi.

Tedavi sürecini tamamlayan 30 hastanın her biri için taburculuk öncesi dönemde nazal 2-4 lt/dk düzeyinde oksijen desteği aldıkları 48 saatlik sürenin sonunda ölçülen SpO_2 düzeyleri ile soluk sayıları, yapılan laboratuvar tetkiklerinden LDH, ferritin, d-dimer, CRP düzeyleri kaydedildi. Bu dönemde alınan kan örneklerinden MDA ve GSH düzeyleri ölçüldü.

3.2. Malondialdehit ve Glutasyon düzeylerinin Ölçümü

Hastalardan etilen diamin tetra asetik asitli (EDTA) tüplere alınan numuneler 3000 devir/dk hızda 15 dakika santrifüj edildikten sonra üstte kalan süpernatant kısım ependorflara alınarak her numune ölçüm yapılacağı tarihe kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Numune ölçümleri oda sıcaklığında yapıldı. Numunelerdeki insan MDA ve GSH düzeylerinin belirlemek için çift antikorlu bir sandviç enzim bağlantılı immunosorbent deneyi (ELISA) kullanılmaktadır.

Serum MDA düzeyi ölçümleri 'Sunred Human Malondialdehyde (MDA) ELISA Kit (katalog numarası:201-12-5380)' ticari isimli kit ile yapıldı. Kit numunelerdeki insan MDA düzeylerini test etmek için çift antikorlu ELISA yöntemini kullanmaktadır. Kite tarif edilen deney prosedürü uygulandı. Buna göre MDA monoklonal antikor ile önceden kaplanmış monoklonal antikor enzim kuyucuklarına MDA numunesi eklendi, Daha sonra biotin ve streptavidin-yaban turpu peroksidaz(streptavidin-HRP) çözeltileri eklenerek immunkompleksler oluşturuldu. Kuyucukların üzeri sızdırmazlık elemanı ile kapatıldıktan sonra $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra sızdırmazlık elemanı çıkarıldı. Kuyucuklara yıkama işlemi yapılarak birleşmemiş enzimler ortamdan

uzaklaştırıldı. Ardından her bir kuyucuğa kromojen A solüsyonu ve kromojen B solüsyonu eklendiğinde kuyucuklar mavi renge dönüştü, elde edilen numuneler için 37 °C de 10 dakika daha inkübasyon gerçekleştirildi. 10 dakika dolduktan sonra her kuyucuğa reaksiyonu durdurma solüsyonu eklendi. Öncesinde mavi olan rengin durdurma solüsyonu eklenmesi sonrası rengi sarıya döndü. Oluşan renk kroması ile insan MDA konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki vardır. Sarı rengin tonları şeklinde görünen kuyucukların 450 nanometre dalga boyu altındaki optik dansitesi ölçüldü. Boş kuyulara standart dilüsyon işlemi uygulanarak kromojen A, kromojen B ve durdurma solüsyonu eklenerek elde edilen standart değerler ile elde edilen optik dansite değerleri kullanılarak bir standart eğrisi elde edildi. Elde edilen eğri ile regresyon denklemi hesaplanarak her bir MDA numunesine ait optik dansiteye karşılık gelen MDA konsantrasyonları hesaplandı. MDA düzeyleri için ölçüm birimi nmol/ml olarak hesaplandı.

Serum GSH düzeyi ölçümleri ‘Sunred Human Glutathione (GSH) ELISA Kit (katalog numarası:201-12-1463)’ ticari isimli kit ile yapıldı. Kit numunelerdeki insan GSH düzeylerini test etmek için çift antikorlu ELISA yöntemini kullanmaktadır. Kitte tarif edilen deney prosedürü uygulandı. Buna göre GSH monoklonal antikor ile önceden kaplanmış monoklonal antikor enzim kuyucuklarına GSH numunesi eklendi, Daha sonra biotin ve streptavidin-yaban turpu peroksidaz(streptavidin-HRP) çözeltileri eklenerek immunkompleksler oluşturuldu. Kuyucukların üzeri sızdırmazlık elemanı ile kapatıldıktan sonra 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra sızdırmazlık elemanı çıkarıldı. Kuyucuklara yıkama işlemi yapılarak birleşmemiş enzimler ortamdan uzaklaştırıldı. Ardından her bir kuyucuğa kromojen A solüsyonu ve kromojen B solüsyonu eklendiğinde kuyucuklar mavi renge dönüştü, elde edilen numuneler için 37 °C’de 10 dakika daha inkübasyon gerçekleştirildi. 10 dakika dolduktan sonra her kuyucuğa reaksiyonu durdurma solüsyonu eklendi. Öncesinde mavi olan rengin durdurma solüsyonu eklenmesi sonrası rengi sarıya döndü. Oluşan renk kroması ile insan GSH konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki vardır. Sarı rengin tonları şeklinde görünen kuyucukların 450 nanometre dalga boyu altındaki optik dansitesi ölçüldü. Boş kuyulara standart dilüsyon işlemi uygulanarak kromojen A, kromojen B ve durdurma solüsyonu eklenerek elde edilen standart değerler ile elde edilen optik dansite değerleri kullanılarak bir standart eğrisi elde edildi. Elde edilen eğri ile regresyon denklemi

hesaplanarak her bir GSH numunesine ait optik dansiteye karşılık gelen GSH konsantrasyonları hesaplandı. GSH düzeyleri için ölçüm birimi Umol/l olarak hesaplandı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

50 hastanın her biri için çalışmanın niteliği, içeriği ve kapsamı ile ilgili bilgilendirme sonrası yazılı onam alındı. COVID-19 RT-PCR pozitif olup, pandemi servisinde tedavi edilmekte olan hastalardan geri solumasız rezervuarlı maske ile oksijen desteği alanlardan ≥ 15 lt/dk düzeyinde, noninvaziv mekanik ventilatör ile oksijen desteği alanlardan ve yüksek akım nazal kanül ile oksijen desteği alanlardan $FIO_2 \geq 0,60$ düzeyinde oksijen desteği alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil olmak istemeyen ve yazılı onam vermeyen hastalar ile 18 yaş altı hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 21 programı kullanıldı. Çalışmada yer alan tüm verilerin türlerine göre uygun tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) uygulandı. Parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Independent Samples t test, sağlamayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Fisher Exact, Pearson Chi-square testleri kullanıldı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nicel değişkenlerin ilk ve son değerlendirmeleri arasındaki farklılık paired T-test testiyle hesaplandı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın demografik verileri ve hastalıklarının dağılımları tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Hastaların özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	20	40.0
Erkek	30	60.0
Sigara		
Evet	26	52.0
Hayır	24	48.0
Hastalık		
KOAH	13	26.0
Astım	4	8.0
Hipertansiyon	28	56.0
Diyabetes mellitus	16	32.0
Konjestif kalp yetmezliği	6	12.0
İskemik kalp hastalığı	13	26.0
Kronik böbrek yetmezliği	4	8.0
Benign prostat hiperplazisi	5	10.0
Hipotiroidi	5	10.0

Birden fazla hastalık		
Evet	32	64.0
Hayır	18	36.0

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastalarımızın %60'ı erkek, %52'si sigara kullanan bireylerdi. Altta yatan hastalıklar sıklık sırasına göre; hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), iskemik kalp hastalığı (İKH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), benign prostat hiperplazisi (BPH), hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) idi. Hastaların ortalama yaşı 66.0 ± 15.2 (min: 40, max: 93) idi.

Elli hastanın oksijen desteğinin $\geq \%60$ FiO₂ olduğu dönemde bakılan MDA, GSH, SpO₂, solunum sayısı, LDH, ferritin, D-dimer, CRP değerleri tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5: Oksijen desteğinin $\geq \%60$ FiO₂ olduğu dönemde ölçülen oksidatif stres belirteçleri ve biyokimyasal parametreler

	Ortalama (SS)	Ortanca (IQR)
MDA (nmol/ml)	8.04 (0.61)	6.95 (3.18)
GSH (Umol/l)	3.90 (0.58)	2.92 (2.05)
SpO ₂ (%)	92.66 (2.67)	92.50 (3.25)
Solunum sayısı/dk	23.16 (3.08)	23.50 (5.00)
LDH (U/l)	431.14 (184.24)	398.50 (219.25)
Ferritin (ng/ml)	691.06 (544.75)	517.25 (816.25)
D-dimer (µg/ml)	2.14 (2.56)	1.10 (1.91)
CRP (mg/dl)	7.81 (6.29)	6.99 (8.06)

MDA: malondialdehit **GSH:** glutatyon **SpO₂:** parmak ucu oksijen saturasyonu

LDH: laktat dehidrojenaz **CRP:** C reaktif protein **SS:** standart sapma

IQR: interquartile range

Oksijen desteğinin $\geq \%60$ FiO₂ olduğu dönemde hastaların SpO₂ düzeyleri %93 civarında, solunum sayısı 23/dk iken, ortalama LDH, ferritin, D-dimer ve CRP değerleri normal referans değerlerin üstündeydi.

Hastaların oksijen desteğinin $\geq \%60$ FiO₂ olduğu dönemde yaşları, beden kitle indeksleri (BMI), MDA, GSH, ferritin, LDH, D-dimer, CRP değerleri için korelasyon

analiz sonuçları tablo 6’da görülmektedir.

Tablo 6: Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO₂ olduğu dönemde ölçülen MDA ve GSH düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Yaş (yıl)	BMI (kg/m ²)	MDA (nmol/ml)	GSH (Umol/l)	Ferritin (ng/ml)	LDH (U/l)	D-dimer (µg/ml)	CRP (mg/dl)
Yaş (yıl)								
r	-	-.235	-.168	.084	-.091	-.239	.336	-.019
p	-	.100	.245	.560	.528	.095	.017	.894
BMI (kg/m²)								
r	-.235	-	.002	-.248	-.245	.187	-.001	-.249
p	.100	-	.987	.082	.086	.193	.992	.081
MDA (nmol/ml)								
r	-.168	.002	-	.207	.191	.070	-.035	-.022
p	.245	.987	-	.150	.184	.628	.812	.880
GSH (Umol/l)								
r	.084	-.248	.207	-	.221	-.146	-.051	.138
p	.560	.082	.150	-	.123	.313	.723	.341
Ferritin (ng/ml)								
r	-.091	-.245	-.191	.221	-	.492	-.025	.267
p	.528	.086	.184	.123	-	<0.001	.861	.061
LDH (U/l)								
r	-.239	.187	.070	-.146	.492	-	.138	.331
p	.095	.193	.628	.313	<0.001	-	.340	.019
D-dimer (µg/ml)								
r	.336	-.001	-.035	-.051	-.025	.138	-	.083
p	.017	.992	.812	.723	.861	.340	-	.566
CRP (mg/dl)								
r	-.019	-.249	-.022	.138	.267	.331	.083	-
p	.894	.081	.880	.341	.061	.019	.566	-

BMI: beden kitle indeksi **MDA:** malondialdehit **GSH:** glutatyon **LDH:** laktat dehidrojenaz **CRP:** C reaktif protein

Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO₂ olduğu dönemde hastaların yaşları ile d-dimer düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktaydı (r=.336, p=0.017). Ferritin ile LDH arasında da anlamlı pozitif korelasyon vardı (r=.492, p<0.001). CRP ile LDH arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (r=.331, p=.019). Ölen hastalarla (66.5 ± 12.1) sağ kalanların (65.7 ± 17.1) ortalama yaşları arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu (p=0.838).

Hastaların 20’si öldü. Tablo 7’de ölen hastalarla sağ kalanların demografik

verileri ve hastalıkları karşılaştırılmıştır.

Tablo 7: Ölen ve sağ kalan hastaların demografik özellikleri

	Sağ kalanlar		Ölenler		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	15	50.0	5	25.0	0.140
Erkek	15	50.0	15	75.0	
Sigara					
Evet	13	43.3	13	65.0	0.159
Hayır	17	56.7	7	35.0	
Hastalık					
KOAH					
Evet	6	20.0	7	35.0	0.327
Hayır	24	80.0	13	65.0	
Hipertansiyon					
Evet	13	43.3	15	75.0	0.042
Hayır	17	56.7	5	25.0	
Diyabetes Mellitus					
Evet	11	36.7	5	31.3	0.538
Hayır	19	63.3	11	68.7	
İskemik kalp hastalığı					
Evet	4	13.3	9	45.0	0.021
Hayır	26	86.7	11	55.0	
Birden fazla hastalık					
Evet	15	50.0	17	85.0	0.016
Hayır	15	50.0	3	15.0	

KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı

Ölen ve sağ kalan hastaların cinsiyet ve sigara kullanımı açısından karşılaştırılmalarında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu. KOAH ve diyabet varlığı açısından da anlamlı farklılık yoktu. Ölen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek oranda hipertansiyon (%75.0'e %43.3), iskemik kalp hastalığı (%45.0'e %13.3), birden fazla hastalığın (%85.0'e %50.0) bulunduğu gözlemlendi.

Ölen hastalarla sağ kalanların MDA, GSH ve bazı biyokimyasal parametreleri tablo 8'de karşılaştırıldı.

Tablo 8: Ölen ve sağ kalan hastaların biyokimyasal parametreleri

	Sağ kalanlar		Ölenler		p
	Ortalama (SS)	Ortanca (IQR)	Ortalama (SS)	Ortanca (IQR)	
MDA (nmol/ml)	6.65 (0.59)	5.73 (3.10)	10.12 (1.12)	8.03 (5.42)	0.001

GSH (Umol/l)	4.56 (0.93)	3.08 (2.00)	2.91 (0.38)	2.55 (1.63)	0.076
LDH (U/l)	347.86 (159.35)	343.00 (184.25)	515.55 (190.49)	485.50 (314.00)	0.007
Ferritin (ng/ml)	579.44 (483.91)	461.00 (626.93)	858.49 (598.93)	724.75 (950.75)	0.076
D-dimer (µg/ml)	1.78 (2.20)	0.92 (1.83)	2.67 (3.00)	1.59 (3.13)	0.233
CRP (mg/dl)	6.20 (4.46)	6.31 (6.78)	10.23 (7.85)	7.64 (10.15)	0.047

MDA: malondialdehit **GSH:** glutatyon **LDH:** laktat dehidrojenaz **CRP:**C reaktif protein
SS: standart sapma **IQR:** interquartile range

Ölen hastaların ortalama MDA düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksekti (10.12'ye 6.65). Ölenlerin GSH düzeyleri sağ kalanlardan düşük olsa da farklılık anlamlı değildi (2.91'e 4.56). Ölenlerin ortalama LDH düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı düzeyde yüksekti (515.55'e 347.86). Ölenlerin ferritin ve d-dimer düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksekte de farklılık anlamlı değildi. Ölenlerin CRP düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksekti (10.23'e 6.20).

Otuz hastanın nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi altında tekrarlanan MDA, GSH, SpO₂ , soluk sayısı, LDH, ferritin, d-dimer, CRP değerleri tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9: Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO₂ olduğu dönemde ve nazal 2-4 lt/dk oksijen ile tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

	≥ 60 FiO₂ ile tedavi		Nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavi		p
	Ortalama (SS)	Ortanca(IQR))	Ortalama(SS)	Ortanca(IQR)	
MDA (nmol/ml)	6.65 (0.59)	5.73 (3.10)	6.38 (0.50)	5.76 (2.42)	0.734
GSH (Umol/l)	4.56 (0.93)	3.08 (2.00)	3.96 (0.94)	2.59 (1.43)	0.113
SpO₂ (%)	92.63 (2.67)	92.00 (3.25)	94.36 (1.90)	94.50 (3.00)	0.001
Solunum sayısı/dk	22.96 (2.85)	23.50 (6.00)	16.90 (2.53)	17.50 (4.00)	<0.001
LDH (U/l)	374.86 (159.35)	343.00 (184.25)	281.83 (72.18)	278.00 (83.00)	0.006
Ferritin (ng/ml)	579.44 (483.91)	461.00 (626.93)	372.49 (252.55)	292.50 (407.05)	0.006
D-dimer (µg/ml)	1.78 (2.20)	0.92 (1.83)	1.25 (1.27)	0.85 (1.06)	0.077
CRP (mg/dl)	6.20 (4.46)	6.31 (6.78)	1.72 (2.37)	0.62 (2.14)	<0.001

MDA: malondialdehit **GSH:** glutatyon **SpO₂** : parmak ucu oksijen saturasyonu

LDH: laktat dehidrojenaz **CRP:** C reaktif protein **SS:** standart sapma

IQR: interquartile range

Ortalama SpO₂ nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi altındaki dönemde anlamlı olarak yükselmişken, ortalama soluk sayısı, LDH, ferritin ve CRP değerleri nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi döneminde anlamlı olarak düşmüştü. Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO₂ olduğu dönemde daha yüksek olarak seyreden MDA ve GSH değerleri nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi alırken azalmıştı, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Otuz hastada oksijen desteğinin ≥ 60 FiO₂ olduğu dönem ile nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde ölçülen MDA ile GSH değerlerindeki farkların demografik faktörlere, altta yatan hastalıklara ve radyolojik tutulumun ağırlığına göre değerlendirmesi tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10: Oksijen desteğinin ≥ 60 FiO₂ olduğu dönem ile nazal 2-4 lt/dk oksijenle tedavi dönemlerinde ölçülen MDA ile GSH değerleri

	≥ 60 FiO ₂ ile tedavi		Nazal 2-4 lt/dk O ₂ tedavi		
	Ortalama (SS)	Ortanca (IQR)	Ortalama (SS)	Ortanca (IQR)	p
Erkek					
MDA (nmol/ml)	6.64 (1.03)	5.59 (3.19)	5.99 (0.68)	5.50 (1.42)	0.363
GSH (Umol/l)	5.08 (1.76)	2.72 (1.88)	4.37 (1.83)	2.61 (1.54)	0.394
Kadın					
MDA (nmol/ml)	6.66 (0.64)	5.88 (2.04)	6.76 (0.75)	6.63 (2.90)	0.609
GSH (Umol/l)	4.03 (0.66)	3.20 (2.39)	3.56 (0.56)	2.58 (1.99)	0.173
Yaş kategorisi					
<60 yıl					
MDA (nmol/ml)	7.42 (1.24)	6.86 (4.72)	6.23 (0.89)	5.75 (2.60)	0.117
GSH (Umol/l)	4.20 (1.02)	3.22 (1.94)	5.32 (2.30)	2.59 (2.59)	0.239
≥ 60 yıl					
MDA	6.14 (0.55)	5.57 (2.79)	6.48 (0.61)	5.76 (2.12)	0.306

(nmol/ml)						
GSH (Umol/l)	4.80 (1.41)	3.08 (2.39)	3.06 (0.33)	2.75 (1.24)	0.157	
Sigara kullanımı						
Evet						
MDA (nmol/ml)	6.75 (1.21)	5.49 (4.96)	5.98 (0.81)	5.38 (2.09)	0.422	
GSH (Umol/l)	4.07 (0.95)	3.01 (2.23)	5.10 (2.13)	2.61 (2.49)	0.650	
Hayır						
MDA (nmol/ml)	6.58 (0.53)	5.99 (2.04)	6.68 (0.65)	6.12 (2.42)	0.758	
GSH (Umol/l)	4.93 (1.49)	3.14 (2.04)	3.09 (0.34)	2.55 (1.37)	0.093	
KOAH (+)						
MDA (nmol/ml)	5.53 (0.84)	5.02 (4.11)	5.17 (0.37)	5.44 (1.50)	0.753	
GSH (Umol/l)	2.85 (0.53)	2.47 (1.99)	2.62 (0.51)	2.66 (2.35)	0.345	
KOAH (-)						
MDA (nmol/ml)	6.93 (0.71)	5.93 (2.34)	6.68 (0.61)	6.12 (2.73)	0.886	
GSH (Umol/l)	4.98 (1.14)	3.17 (2.22)	4.30 (1.16)	2.59 (1.45)	0.153	
HT (+)						
MDA (nmol/ml)	6.26 (0.41)	6.64 (2.63)	5.57 (0.31)	5.38 (1.74)	0.064	
GSH (Umol/l)	3.28 (0.31)	3.36 (2.04)	3.15 (0.40)	2.96 (1.26)	0.422	
HT (-)						
MDA (nmol/ml)	6.95 (1.01)	5.56 (4.68)	7.00 (0.84)	6.43 (2.93)	0.554	
GSH (Umol/l)	5.53 (1.60)	3.03 (4.64)	4.58 (1.64)	2.55 (2.07)	0.136	
DM (+)						
MDA (nmol/ml)	6.85 (0.80)	5.88 (2.30)	6.66 (0.97)	5.45 (1.86)	0.657	
GSH (Umol/l)	3.95 (0.71)	2.86 (1.96)	3.05 (0.30)	2.55 (1.24)	0.021	
DM (-)						
MDA (nmol/ml)	6.54 (0.83)	5.52 (3.19)	6.21 (0.59)	6.02 (2.75)	0.936	
GSH (Umol/l)	4.91 (1.42)	2.86 (1.96)	4.49 (1.48)	2.61 (1.42)	0.732	
Radyolojik tutulum						
Hafif						

MDA (nmol/ml)	5.65 (0.57)	5.73 (1.44)	5.49 (0.37)	5.50 (1.13)	0.917
GSH (Umol/l)	6.91 (4.11)	3.11 (6.92)	2.74 (0.22)	2.79 (0.98)	0.463
Orta					
MDA (nmol/ml)	8.04 (1.67)	7.30 (4.53)	6.98 (1.02)	6.83 (2.89)	0.263
GSH (Umol/l)	4.68 (1.51)	2.31 (6.35)	6.92 (3.42)	2.31 (7.10)	0.779
Ağır					
MDA (nmol/ml)	6.33 (0.70)	5.52 (3.68)	6.41 (0.80)	5.38 (3.05)	0.717
GSH (Umol/l)	3.61 (0.53)	3.29 (1.76)	2.94 (0.30)	2.71 (1.40)	0.039

MDA: malondialdehit **GSH:** glutatyon **KOAH:** kronik obstruktif akciğer hastalığı

HT: hipertansiyon **DM:** diyabetes mellitus **SS:** standart sapma **IQR:** interquartile range

Altta yatan hastalığı hipertansiyon olan hastalarda ≥ 60 FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan MDA düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde anlamlı olmasa da azalmıştı (6.26'dan 5.57'ye düştü, p=0.064). Altta yatan hastalığı DM olan hastalarda ≥ 60 FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde anlamlı olarak azalmıştı (3.95'ten 3.05'e düştü, p=0.021). Ağır radyolojik tutulumu olan hastalarda ≥ 60 FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde anlamlı olarak azalmıştı (3.61'den 2.94'e düştü, p=0.039). Cinsiyete, yaş kategorisine, sigara kullanımına, KOAH varlığına, hafif ve orta radyolojik tutulum düzeylerine göre ≥ 60 FiO₂ ile oksijen tedavisi ve nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde MDA ve GSH düzeylerin anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak; 60 yaş altındakilerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin MDA düşmesi (7.42'den, 6.23'e, p=0.117), sigara kullanmayanlarda belirgin GSH azalması (4.93'ten 3.09'a, p=0.093), KOAH tanısı bulunmayanlarda belirgin GSH azalması (4.98'den 4.30'a, p=0.153), HT bulunmayanlarda belirgin GSH azalması (5.53'den 4.58'e, p=0.136) gözlenmiştir.

Otuz hastanın kullandıkları ilaçlara göre nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi altındaki MDA ve GSH düzeyleri tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11: Otuz hastanın kullandıkları ilaçlara göre nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi altındaki MDA ve GSH düzeyleri

	Evet		Hayır		p
	Ortalama (SS)	Ortanca(IQR)	Ortalama (SS)	Ortanca (IQR)	
İnsülin					

MDA (nmol/ml)	6.94 (0.95)	6.12 (2.42)	6.05 (0.58)	5.50 (2.42)	0.445
GSH (Umol/l)	3.44 (0.49)	3.08 (2.14)	4.26 (1.47)	2.55 (1.34)	0.350
Antihipertansif					
MDA (nmol/ml)	5.71 (0.37)	5.4 (1.71)	6.96 (0.88)	6.22 (3.12)	0.275
GSH (Umol/l)	3.03 (0.37)	2.56 (1.38)	4.78 (1.73)	2.71 (2.52)	0.918
Tocilizimab					
MDA (nmol/ml)	5.26 (0.79)	5.27 (1.65)	6.78 (0.61)	6.07 (2.47)	0.256
GSH (Umol/l)	2.33 (0.32)	2.56 (1.22)	4.56 (1.26)	2.93 (2.41)	0.277
Favipiravir					
MDA (nmol/ml)	6.77 (0.61)	6.12 (2.35)	5.08 (0.65)	4.54 (2.18)	0.061
GSH (Umol/l)	4.40 (1.21)	2.61 (2.30)	2.51 (0.28)	2.53 (0.97)	0.532
Antibiyotik					
MDA (nmol/ml)	6.02 (0.57)	5.50 (1.83)	7.55 (1.06)	6.87 (4.40)	0.207
GSH (Umol/l)	3.02 (0.40)	2.53 (1.20)	7.07 (3.79)	3.43 (2.32)	0.077

MDA: malondialdehit **GSH:** glutatyon **SS:** stadart sapma **IQR:** interquartile range

İlaç kullanımına göre MDA ve GSH düzeylerinin arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak favipiravir kullananlarda MDA düzeyi kullanmayanlardan daha yüksekti (6.77'e 5.08, p=0.061), antibiyotik kullananlarda da GSH kullanmayanlardan daha düşüktü (3.02'ye 7.07, p=0.077).



5. TARTIŞMA

Ağır COVID-19 pnömonisi tanıılı hastalarda $\geq 60\%$ FiO₂ ile oksijen tedavisi ve nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi sırasındaki MDA ve GSH seviyelerini incelediğimiz bu çalışmada; COVID-19 pnömonisi nedeniyle ölen hastaların ortalama MDA düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksek bulduk. Ölenlerin GSH düzeyleri sağ kalanlardan düşük olsa da farklılık anlamlı değildi. Altta yatan hastalığı hipertansiyon olan hastalarda $\geq 60\%$ FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan MDA düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde anlamlı olmasa da azalmıştı (p=0.064). Altta yatan hastalığı DM olan hastalarda $\geq 60\%$ FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde anlamlı olarak azaldı (p=0.021). Ağır radyolojik tutulumu olan hastalarda $\geq 60\%$ FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂

tedavisi dönemlerinde anlamlı olarak azalmıştı ($p=0.039$).

COVID-19 hastalarında dokulara oksijen taşınmasının azaldığı, yaygın intravasküler koagülopati ve sepsis gösterilmiştir¹³⁴. Hipoksi, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyebilen süperoksit ve hirdojen peroksit gibi reaktif türler üretebilir¹³⁵. Buna karşılık, inflamatuvar sitokinler, makrofajların, nötrofillerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu yoluyla oksidatif stres belirteçlerini artırabilir¹³⁶. Oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler arasındaki bu etkileşimler, ağır COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası ve sonrasında organ yetmezliklerinin önemli bir nedenidir⁷⁴. Önceki çalışmalar SARS-CoV ve MERS-CoV'un her ikisinin de bir sitokin fırtınasını indükleyebildiğini göstermiştir^{137,138}. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışından sonra, sitokin fırtınası COVID-19'da önemli bir patojenetik faktör olarak savunuldu. Çok sayıda çalışma, COVID-19 hastalarının IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , IFN- γ ile indüklenebilir protein 10, granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve bu sitokinlerin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹³⁹⁻¹⁴².

Şiddetli COVID-19 pnömonisinde klinik etkiler olarak artmış CRP, ferritin, D-dimer, LDH seviyeleri görülmektedir ve hastalığın şiddeti ile koreledir¹⁴³. Bizim çalışmamızda da ölenlerin ortalama LDH düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı düzeyde yüksekti (515.55 U/l ye karşı 347.86 U/l). Ölenlerin ferritin ve D-dimer düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksekse de farklılık anlamlı değildi. Tüm hastalarımız kritik hasta olması nedeniyle düşüklük istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Ayrıca ölenlerin CRP düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksekti.

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu'ndan elde edilen veriler, COVID-19 hastalarının %35'inin aynı zamanda hipertansiyonu olduğunu göstermektedir¹⁴⁴. Bir araştırmaya göre, önceden hipertansiyonu olan 126 COVID-19 hastasını, hipertansiyonu olmayan 125 yaş ve cinsiyet uyumlu COVID-19 hastasıyla karşılaştırıldığında, hipertansif hastaların %21,3 daha şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve daha yüksek ölüm oranı (%6.4'e karşı %10.3) olduğu sonucuna varılmış¹⁴⁵. Çin'in Vuhan kentinden 191 COVID-19 hastasından oluşan bir grup üzerinde çalışılmış ve hayatta kalanların %48'inde hipertansiyon mevcut bulunmuş⁴⁴. Bir başka çalışmada hastanede yatan 138 hastadan oluşan bir grupta, yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken hastaların %58'inde hipertansiyon mevcuttu ve hipertansiyonun daha kötü klinik sonuçları olan

majör bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş¹⁴⁴. Bizim çalışmamızda da ölen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek oranda hipertansiyon (%75.0'e karşı %43.3), iskemik kalp hastalığı (%45.0'e karşı %13.3) gözlemlendi.

Bu etkileşimlerin altında yatan kesin mekanizma bilinmemektedir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalarda, hipertansiyon potansiyel olarak inflamatuvar profili şiddetlendirebilir, bu da bu hastalarda TNF- α ve IL-6, endotel disfonksiyonuna ve oksidatif strese katkıda bulunur ve hipertansiyon ile COVID-19 arasında olası bir patofizyolojik bağlantıyı doğrular^{146,147}. Artan kanıtlar, proinflamatuvar durumun ve hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeler sırasında doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin zayıflamasının COVID-19'un patogenezi ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir^{148,149}.

Renin anijotensi aldosteron sistemi (RAAS) yolağında, renal jukstaglomerüler hücreler, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e çeviren renin salgılar, bu da ACE2'nin etkisiyle anjiyotensin II'yi oluşturur. Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür ve RAAS'ın ana efektör molekülüdür¹⁵⁰. ACE2, RAAS yolunda anjiyotensin II'yi anjiyotensin 1-7'ye indirgeyen bir karşı düzenleyici enzim olarak hizmet eder, anjiyotensin 1-7 anti-inflamatuvar etkilere sahip bir vazodilatördür, anjiyotensin II'nin vazokonstriksiyon, sodyum tutulması, hücresel büyüme ve fibrozis üzerindeki etkilerini azaltır¹⁵¹⁻¹⁵³. Hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, bu subklinik koşulların varlığı, COVID-19'lu hastalarda kardiyovasküler sonuçları etkileyebilir¹⁵⁴. Hipertansiyon ve COVID-19 arasındaki ilişki, ortak inflamatuvar yolları içerebilir. Gerçekten de çok sayıda kanıt, hipertansiyonun, ROT'un üretimi, nikotinamid adenin dinükleotit fostat oksidazların (NADPH oksidaz) artan aktivitesi, hücre göçü ve endotel yüzeyine yapışmadan oluşan immün aktivasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir¹⁵⁵. Çalışmamızda; hipertansiyon tanısı olan hastalar $\geq$ %60 FiO₂ ile oksijen tedavisi alırken, nazal 2-4 lt/dk oksijen tedavisi aldıkları döneme göre daha yüksek MDA seviyesine sahipti ancak sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu.

Başlangıçta, küçük damar endoteliti ve kalpteki endotel disfonksiyonu gibi COVID-19 hastalarındaki vasküler komplikasyonların, endotel hücrelerinin doğrudan viral enfeksiyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, biriken kanıtlar şimdi vasküler sistem hasarının daha çok artırılmış bir inflamatuvar yanıtın aracılık ettiğini göstermektedir^{156,157}.

Vasküler endotelial hücre, aterosklerozun ilerlemesini engelleyen peroksit

dismutaz ve GSH ekspresyonu yoluyla kan damarlarını korur^{158,159}. Öte yandan, intravasküler inflamasyon meydana geldiğinde, vasküler endotel hücreleri, inflamatuvar sitokinler tarafından anormal şekilde aktive edilir ve bu da lokal oksidasyon stresi ile sonuçlanır. Bu sonuçlar kardiyovasküler damarlarda hastalığa neden olarak kalp hasarına neden olur¹⁶⁰⁻¹⁶².

Hipertansiyon ve MDA, GSH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur¹⁶³⁻¹⁶⁵. Ahmad ve arkadaşlarının normotansif ve hipertansif hastalarda oksidan ve antioksidan seviyelerini değerlendirdikleri bir çalışmada; 25 normotansif ve 40 hipertansif hasta alınmış. Hipertansif denekler ayrıca üç alt gruba ayrılmış: Prehipertansifler, Evre I hipertansifler ve Evre II hipertansifler. Tüm deneklere kan basıncı ölçümü yapılmış ve serumlarındaki oksidatif stres belirteçleri tahmin edilmiş. Evre I hipertansiyon ve Evre II hipertansiyon olgularına 6 ay süreyle antihipertansif tedavi uygulandı ve kan basınçları sıkı bir şekilde düzenlenerek normotansif duruma getirilmiş. 6 ay sonra oksidatif stres belirteçlerinin tahminleri tekrar yapılmış. Kontrol grubuna göre evre I ve evre II hipertansiyon gruplarında MDA düzeyleri anlamlı olarak yüksek, Antioksidan enzimler (SOD, Katalaz ve GPX), kontrol grubuna göre prehipertansiyon ile evre I ve evre II hipertansiyon gruplarında anlamlı olarak azalmış. 6 aylık sıkı bir düzenleme ve antihipertansif tedavi verilerek kan basıncının normotansif duruma getirilmesinden sonra antioksidan enzim seviyelerinde önemli bir artış olmuş¹⁶⁵.

Yakın tarihli epidemiyolojik çalışmalar, 85.000'den fazla diyabetli bireyle İngilizce birinci basamak veri tabanlarını kullanarak, diyabetin daha zayıf kontrolü ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkileri araştırmış^{166,167}. Veriler, zayıf glisemik kontrolün ciddi enfeksiyonlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiş. Epidemiyolojik kanıtlara göre, diyabetli bireyler seçili nadir enfeksiyon türlerine daha yatkındır ve patojenlerle enfekte olduklarında belirli komplikasyonlara daha duyarlıdır¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Diyabetli bireylerden alınan polimorfonükleer lökositler, diyabeti olmayan bireylerden alınanlara oranla daha düşük fagositik kapasite göstermiştir¹⁷⁰⁻¹⁷².

Çok sayıda çalışma, Tip 2 diyabetin aşırı aktive edilmiş T hücreleri ve inflamatuvar yolların aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁷³⁻¹⁷⁵. Tip 1 veya Tip 2 diyabetli bireylerde düşük dereceli kronik inflamasyon tanımlanmıştır¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. CD8+ T hücreleri, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak enfeksiyonlara karşı adaptif immün yanıt için gereklidir. Ayrıca CD8+ T hücreleri; CD4+ T hücreleri, B lenfositleri ve sitotoksik T hücreleri dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonundan bağışıklık reaksiyonunun baskılanmasına kadar

birçok işlev için kritik öneme sahiptir. Tip 2 diyabetli bireylerde T hücrelerinin anormal şekilde farklılaştığı bildirilmiştir¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Yoğun bakımda diyabetli hastaların insidansı, yoğun bakımda olmayan COVID-19 hastalarına kıyasla iki kat daha yüksektir¹⁸⁰. Benzer şekilde diyabetli bireylerde ölüm oranı, Çin'deki COVID-19'un genel ölüm oranına kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksektir^{44,181}. New York Bölgesi'nde COVID-19 ile hastaneye yatırılan 5.700 hasta arasında diyabetin %33.8 oranı ile en yaygın morbiditelerden biri olduğu da bildirilmiştir¹⁸². İngiltere Ulusal Sağlık Servisi'nden yapılan ön analizler, Tip 1 veya Tip 2 diyabette COVID-19 ölüm riski için hiperglisemi seviyesinin bağımsız bir risk olduğunu göstermiştir¹⁸². Diyabetin enfeksiyon riskini artırabileceği olası bir mekanizma, verimli virüs girişi nedeniyle artan viral yüküdür. SARS-CoV-2 için giriş reseptörü olan ACE2, akciğer, kalp, böbrek tübülleri, ince bağırsağın lümen yüzeyi ve kan damarları dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilir¹⁸³. Fare diyabet modellerinde akciğer, böbrek ve kalpte artan ACE2 ekspresyonu gösterilmiştir¹⁸⁴.

Yüksek kan şekeri seviyeleri, hava yolu salgılarındaki glikoz konsantrasyonlarını artırabilir ve pulmoner epitel hücrelerinin yüksek glikoz konsantrasyonlarına maruz kalması, influenza virüsü enfeksiyonunu ve replikasyonunu önemli ölçüde artırmıştır^{185,186}. Bu durum diyabetli COVID-19 hastalarının uzun süreli iyileşmesinin olası bir açıklamasıdır. Bununla birlikte, hipergliseminin SARS-CoV-2 replikasyonunu artırıp artırmadığı henüz belirlenmemiştir.

Tip 1 veya Tip 2 diyabet hastalarında anormal sitokin tepkileri ve orantısız bağışıklık hücre sayıları olan düzensiz bir bağışıklık sistemi vardır. Yüksek glikoz seviyeleri ayrıca antiviral yanıtı baskılayabilir¹⁸⁷. COVID-19 bağlamında, uzun süreli hiperinflamatuvar durum ve düşük CD4+ ve CD8+ T hücre sayıları ile IFN- γ yanıtında bir gecikme ile ciddi bir hastalık ilerlemesi tanımlanmaktadır¹⁸⁸.

Diyabetli bireylerde kemotaksis ve fagositoz gibi patojenleri tanımaya ve öldürmeye yönelik ilk hücresel olaylar bozulur^{171,189}. Diyabetli bireylerde NK hücre aktivitesi azalır ve Tip 2 diyabette daha fazla proinflamatuvar M1 makrofaj bulunur^{190,191}. Ayrıca, T hücre aktivitesi çarpıktır. Diyabetli bireyler, tanımlanmış bir Th1/Th2 dengesizliği ile kronik, düşük seviyeli proinflamatuvar bir durumdadır^{176,179}. Endotel hücrelerinin tutulumuna bakılmaksızın, diyabetli bireylerde hiperinflamatuvar yanıtla birlikte IFN- γ yanıtındaki ilk gecikme sitokin fırtınasını şiddetlendirebilir ve COVID-19 şiddetini artırabilir.

Hayvan modellerinde diyabet, damar sisteminin artan geçirgenliği ve çökmüş

alveolar epitel dahil olmak üzere akciğerde çok sayıda yapısal değişiklikler ilişkilendirilmiştir¹⁹². Özellikle, endotelial kapiller bazal lamina ve alveolar epitelinin diyabetli bireylerde kontrollere göre anlamlı ölçüde daha kalın olduğu tanımlanmıştır¹⁹³. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin akciğer doku hücrelerini enfekte etme eğilimi ile bağlantılı olarak diyabetli bireylerde bulunan bozulmuş solunum fonksiyonu, COVID-19'un pulmoner komplikasyonlarını şiddetlendirebilir. Glisemik salınımların, influenza virüsü enfeksiyonu sırasında alveollerde kontrolsüz lökosit ekstrasvazasyonuna neden olduğu ve akciğer hasarına ve solunum fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı tahmin edilen endotelial sitokin ve adezyon molekülü üretimini indüklediği bildirilmiştir¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

DM ve oksidan ve antioksidan düzeylerini araştıran çalışmalar mevcuttur¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Gawlik ve arkadaşlarının DM tanılı hastalarda antioksidan seviyelerini incelediği bir çalışmada GSH seviyelerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlar ve bu sonuçlar tip 2 diyabetli hastaların, hücrelerin ROT'un zararlı etkilerine karşı duyarlılığını artıran hücre içi GSH konsantrasyonunun daha düşük olduğunu söylemişlerdir²⁰⁰. Çalışmamızda; altta yatan hastalığı DM olan hastalarda ≥ 60 FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde anlamlı olarak azalmıştı (p=0.021). Bunun nedeni; güçlü bir antioksidan olan GSH'nin hayatta kalanlarda ≥ 60 FiO₂ ile oksijen döneminde iken; protektif etkisi nedeniyle kullanılıp; hasta sitokin fırtınasından çıktıktan sonra sonucunda tüketime bağlı azalmış olabilir.

Yahaya ve arkadaşları; Nijerya Jigawa'daki COVID-19 izolasyon merkezinde COVID-19 enfeksiyonunda oksidan ve antioksidan düzeylerini değerlendirdikleri çalışmaya; 50 COVID-19 tanılı hasta ile 21 sağlıklı kontrol hastası dahil etmişler. Plazmada bulunan antioksidan eser elementleri (Se, Zn, Mg, Cu ve Cr), antioksidan enzimlerden GSH, GSHPx, SOD ve katalaz düzeyleri, antioksidan vitamin düzeyleri ile oksidan enzimlerden 8-izoprostaglandin F2 alfa (PGF2 α) ve MDA seviyeleri değerlendirmiş. Sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında, COVID-19 hastalarında C ve E vitaminleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuş. Ancak A vitamini, kontrollere kıyasla COVID-19 hastalarında sadece hafif bir düşüş göstermiş. COVID-19 hastalarında GSH, katalaz ve SOD düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu gözlenmiş. Bu çalışmada ayrıca manganez, çinko, selenyum, bakır ve kromun plazma konsantrasyonları da incelenmiş. Bu antioksidan eser elementlerin plazma konsantrasyonları, kontrollere kıyasla COVID-19 hastalarında önemli ölçüde daha düşük izlenmiş. COVID-19 hastalarında ve kontrollerinde oksidatif stres belirteçleri

olan PGF2 α ve MDA' nın plazma seviyesinde COVID-19 hastalarının plazmasındaki PGF2 α konsantrasyonu, kontrollerden önemli ölçüde yüksekti. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında MDA, kontrollerden önemli ölçüde düşük izlenmiş²⁰¹. Bizim çalışmamızda da ölen hastaların ortalama MDA düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ölenlerin GSH düzeyleri sağ kalanlardan düşük olsa da farklılık anlamlı değildi. Ayrıca hastalığın şiddetini gösteren radyolojik değerlendirilmelerde; ağır radyolojik tutulumu olan hastalarda $\geq$ %60 FiO₂ ile oksijen tedavisi döneminde daha yüksek olan GSH düzeyleri, nazal 2-4 lt/dk O₂ tedavisi dönemlerinde anlamlı olarak azalmıştı (p=0.039).

Sonuç olarak; oksidatif stres viral enfeksiyonlarda, özellikle COVID-19 enfeksiyonunda önemli bir role sahiptir. COVID-19 hastalığında gerek hastalığın patogenezinin gerekse de tedaviyle ilgili faktörlerin oksidatif stresi artırdığını düşündüğümüz çalışmamızda ölen hastaların yeterli antioksidan yanıt oluşturamadığı sonucuna ulaştık. Artan oksidatif strese vücudun vereceği antioksidan yanıt da mortalitenin belirleyicisi olabilir. COVID-19 pnömonisinde oksidatif stres ile mortaliteyi ilişkili bulduk, ancak oksijen destek düzeyleri ile oksidatif stres ilişkisi gösteremedik. Uzun vadede oksidatif stresi azaltan tedaviler araştırılmalıdır. Antioksidanların ve redoks proteinlerinin rolleri dahil olmak üzere oksidatif stresin COVID-19 enfeksiyonundaki rolünü anlamak, potansiyel terapötikleri yönlendirmeye yardımcı olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Erişim Nisan 25, 2022. [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
2. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119. doi:10.3345/CEP.2020.00493
3. Chowdhury SD, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *J Dig Endosc*. 2020;11(1):3. doi:10.1055/S-0040-1712187
4. Nagato AC, Bezerra FS, Lanzetti M, vd. Time course of inflammation, oxidative stress and tissue damage induced by hyperoxia in mouse lungs. *Int J Exp Pathol*. 2012;93(4):269. doi:10.1111/J.1365-2613.2012.00823.X
5. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic Acute Lung Injury. *Respir Care*. 2013;58(1):123. doi:10.4187/RESPCARE.01963
6. Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: Why more is not always better. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(1):73–78. doi:10.1097/MCC.0B013E32801162CB
7. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Rezaee R, Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *J Cell Biochem*. 2018;119(4):2990–2998. doi:10.1002/JCB.26450
8. Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. Mitochondrial dysfunction in diabetes and the regulatory roles of antidiabetic agents on the mitochondrial function. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8402–8410. doi:10.1002/JCP.27754
9. Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: An update. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3231–3237. doi:10.1002/JCP.26760
10. Yaribeygi H, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. Antioxidative potential of antidiabetic agents: A possible protective mechanism against vascular complications in diabetic patients. *J Cell Physiol*. 2019;234(3):2436–2446. doi:10.1002/JCP.27278
11. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181. doi:10.1038/S41579-018-0118-9
12. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:529–557. doi:10.1146/ANNUREV-MICRO-020518-115759
13. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1). doi:10.1186/S12879-021-06164-X
14. Li G, Fan Y, Lai Y, vd. Coronavirus infections and immune responses. *J Med*

Virol. 2020;92(4):424. doi:10.1002/JMV.25685

15. B D, H L. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol.* 1990;64(11):5367–5375. doi:10.1128/JVI.64.11.5367-5375.1990
16. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418–423. doi:10.1002/JMV.25681
17. Hsieh P-K, Chang SC, Huang C-C, vd. Assembly of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA packaging signal into virus-like particles is nucleocapsid dependent. *J Virol.* 2005;79(22):13848–13855. doi:10.1128/JVI.79.22.13848-13855.2005
18. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1102(1):26–38. doi:10.1196/ANNALS.1408.002
19. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, vd. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011;174(1):11–22. doi:10.1016/J.JSB.2010.11.021
20. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2.
21. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 2019 161. 2019;16(1):1–22. doi:10.1186/S12985-019-1182-0
22. Hasoksuz M, Sreevatsan S, Cho KO, Hoet AE, Saif LJ. Molecular analysis of the S1 subunit of the spike glycoprotein of respiratory and enteric bovine coronavirus isolates. *Virus Res.* 2002;84(1–2):101–109. doi:10.1016/S0168-1702(02)00004-7
23. Song Z, Xu Y, Bao L, vd. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019;11(1). doi:10.3390/V11010059
24. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AFH, Horzinek MC, Spaan WJM. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology.* 1988;166(2):415–422. doi:10.1016/0042-6822(88)90512-0
25. Bakkers MJG, Lang Y, Feitsma LJ, vd. Betacoronavirus Adaptation to Humans Involved Progressive Loss of Hemagglutinin-Esterase Lectin Activity. *Cell Host Microbe.* 2017;21(3):356. doi:10.1016/J.CHOM.2017.02.008
26. Guan W, Ni Z, Hu Y, vd. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMOA2002032/SUPPL_FILE/NEJMOA2002032_DISCLOSURES.PDF
27. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Dijital Dönüşüm Ofisi - Anasayfa. Erişim Mart 10, 2022. <https://corona.cbddo.gov.tr/Home/DeathConfirmedRatio>
28. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545. doi:10.1172/JCI138003
29. Zheng S, Fan J, Yu F, vd. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369. doi:10.1136/BMJ.M1443
30. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(14):411–415.
doi:10.15585/MMWR.MM6914E1

31. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69–79. doi:10.7326/M20-5008
32. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4). doi:10.1183/13993003.00607-2020
33. Wang D, Hu B, Hu C, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061. doi:10.1001/JAMA.2020.1585
34. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102–108. doi:10.1016/J.JPHA.2020.03.001
35. Yang CL, Qiu X, Zeng YK, Jiang M, Fan HR, Zhang ZM. Coronavirus disease 2019: A clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4585–4596. doi:10.26355/EURREV_202004_21045
36. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, vd. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020 265. 2020;26(5):681–687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
37. Xu Z, Shi L, Wang Y, vd. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
38. Wu Y, Xu X, Chen Z, vd. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18–22. doi:10.1016/J.BBI.2020.03.031
39. Xu J, Xiao W, Liang X, vd. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. *BMC Public Heal* 2021 211. 2021;21(1):1–49. doi:10.1186/S12889-021-11051-W
40. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment (Standard).pdf. Erişim Mart 11, 2022. [https://gmcc.alibabadocor.com/prevention-manual/reader?pdf=Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment \(Standard\).pdf&opt=read&version=standard&language=en&content_id=](https://gmcc.alibabadocor.com/prevention-manual/reader?pdf=Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment (Standard).pdf&opt=read&version=standard&language=en&content_id=)
41. DSÖ Genel Direktörü’nün COVID-19 ile ilgili medya brifinginde açılış konuşması - 24 Şubat 2020. Erişim Mart 11, 2022. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020>
42. Huang C, Wang Y, Li X, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5/ATTACHMENT/D5332CA1-83D8-4C4C-BC57-00A390BF0396/MMC1.PDF
43. Wu C, Chen X, Cai Y, vd. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2020.0994

44. Zhou F, Yu T, Du R, vd. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3/ATTACHMENT/E61DC4CE-2C32-4FA9-85D7-95911E7D3B94/MMC1.PDF
45. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757–1766. doi:10.1056/NEJMCP2009249/SUPPL_FILE/NEJMCP2009249_DISCLOSURE S.PDF
46. Corman VM, Landt O, Kaiser M, vd. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045/CITE/PLAINTEXT
47. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020;10(17):7821. doi:10.7150/THNO.47987
48. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU). Erişim Mart 18, 2022. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html>
49. Zhao J, Yuan Q, Wang H, vd. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(16):2027–2034. doi:10.1093/CID/CIAA344
50. Yang Y, Yang M, Shen C, vd. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv*. Published online 2020:2020.02.11.20021493. doi:10.1101/2020.02.11.20021493
51. Fang Y, Zhang H, Xie J, vd. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115–E117. doi:10.1148/RADIOL.2020200432
52. Ippolito D, Pecorelli A, Maino C, vd. Diagnostic impact of bedside chest X-ray features of 2019 novel coronavirus in the routine admission at the emergency department: case series from Lombardy region. *Eur J Radiol*. 2020;129:109092. doi:10.1016/J.EJRAD.2020.109092
53. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, vd. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology*. 2020;296(1):172–180. doi:10.1148/RADIOL.2020201365/ASSET/IMAGES/LARGE/RADIOL.2020201365.TBL2.JPEG
54. Danışma B, Çalışması K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ. Erişim Mart 12, 2022. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42578/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12022022pdf.pdf>
55. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):1. doi:10.1007/S00330-020-06801-0
56. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi:10.1111/JTH.14817

57. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi:10.1111/JTH.14768
58. Danışma B, Çalışması K. ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ. Erişim Mart 19, 2022. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>
59. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, vd. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001967
60. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107512. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2020.107512
61. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):242–247. doi:10.1002/CPT.1844
62. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, vd. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(12):2575–2583. doi:10.1007/S10096-021-04307-1
63. Doi Y, Hibino M, Hase R, vd. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12). doi:10.1128/AAC.01897-20
64. Udwardia ZF, Singh P, Barkate H, vd. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021;103:62. doi:10.1016/J.IJID.2020.11.142
65. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, vd. β -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis.* 2021;224(3):415. doi:10.1093/INFDIS/JIAB247
66. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, vd. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2021 289. 2021;28(9):740–746. doi:10.1038/s41594-021-00651-0
67. Bernal AJ, Silva MMG da, Musungaie DB, vd. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509–520. doi:10.1056/NEJMOA2116044
68. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Progress of Clinical Development Program for Molnupiravir, an Investigational Oral Therapeutic for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 - Merck.com. Erişim Mart 13, 2022. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-progress-of-clinical-development-program-for-molnupiravir-an-investigational-oral-therapeutic-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/>
69. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVE-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At

- Risk Adults With Mild-to-Moderate COVID-19 - Merck.com. Erişim Mart 20, 2022. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
70. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Erişim Mart 21, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>
 71. Lu S, Zhou Q, Huang L, vd. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020;10:2020.04.17.20064469. doi:10.1101/2020.04.17.20064469
 72. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., vd. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341. doi:10.1001/JAMA.2020.17023
 73. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi:10.1056/NEJMOA2021436
 74. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1033. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
 75. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (80-)*. 2020;368(6490):473–474. doi:10.1126/SCIENCE.ABB8925/ASSET/D4A34D14-F980-4D54-8F44-4D10A2872F56/ASSETS/GRAPHIC/368_473_F1.JPEG
 76. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A Comprehensive Review on Tocilizumab in COVID- 19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(9):1131–1146. doi:10.1002/JCPH.1693
 77. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, vd. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(3):1620–1630. doi:10.1002/JMV.26509
 78. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, vd. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):238. doi:10.1016/J.CMI.2020.09.021
 79. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, vd. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564–1581. doi:10.1111/ALL.14364
 80. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, vd. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325. doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2
 81. Huet T, Beaussier H, Voisin O, vd. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393. doi:10.1016/S2665-9913(20)30164-8
 82. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent

Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus*. Erişim Mart 22, 2022. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf

83. Shen C, Wang Z, Zhao F, vd. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582. doi:10.1001/JAMA.2020.4783
84. Duan K, Liu B, Li C, vd. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. doi:10.1101/2020.03.16.20036145
85. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, vd. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* 2020 264. 2020;26(4):453–455. doi:10.1038/s41591-020-0819-2
86. Aruoma OI. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food Chem Toxicol*. 1994;32(7):671–683. doi:10.1016/0278-6915(94)90011-6
87. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49(3):481–493. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A072625
88. Young IS, Woodside J V. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):176. doi:10.1136/JCP.54.3.176
89. Liu T, Stern A, Roberts LJ, Morrow JD. The isoprostanes: novel prostaglandin-like products of the free radical-catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *J Biomed Sci*. 1999;6(4):226–235. doi:10.1007/BF02253564
90. Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. *Biochem Soc Symp*. 1995;61:73–101. doi:10.1042/BSS0610073
91. Gupta RK, Patel AK, Shah N, vd. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4405–4409. doi:10.7314/APJCP.2014.15.11.4405
92. Shi H, Noguchi N, Niki E. Comparative study on dynamics of antioxidative action of alpha-tocopheryl hydroquinone, ubiquinol, and alpha-tocopherol against lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(3–4):334–346. doi:10.1016/S0891-5849(99)00053-2
93. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA*. 1999;281(15):1415–1423. doi:10.1001/JAMA.281.15.1415
94. Frei B, Stocker R, National BA-P of the, 1988 undefined. İnsan kan plazmasında antioksidan savunmalar ve lipid peroksidasyonu. *Natl Acad Sci*. 1988;85:9748–9752. Erişim Mart 23, 2022. <https://www.pnas.org/content/85/24/9748.short>
95. Plaa GL, Hewitt WR. *Toxicology of the liver*. Taylor & Francis; 1998. Erişim Nisan 26, 2022. <https://www.routledge.com/Toxicology-of-the-Liver/Plaa-Hewitt/p/book/9781560327196>
96. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(3):337–349. doi:10.1016/S0891-5849(02)00905-X
97. Johnson F, Giulivi C. Süperoksit dismutazlar ve insan sağlığına etkileri. *Tıbbın*

moleküler yönleri. Published online 2005. Erişim Mart 23, 2022.

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299705000361?casa_token=MJD0UdYhdkIAAAAA:tBhtLelzMT41NsTkFQPvIp_LA2Euyg_q9ZzHRND-L_7npMx45QRS6SgcUxOz6u7xWWAGnbwRUks

98. Cao X, Antonyuk S V., Seetharaman S V., vd. Structures of the G85R Variant of SOD1 in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Biol Chem*. 2008;283(23):16169. doi:10.1074/JBC.M801522200
99. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(2):192–208. doi:10.1007/S00018-003-3206-5
100. Góth L, Nagy T. Inherited catalase deficiency: is it benign or a factor in various age related disorders? *Mutat Res*. 2013;753(2):147–154. doi:10.1016/j.mrrev.2013.08.002
101. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51–88. doi:10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.45.120403.095857
102. Meral Ö, Ercan N, Fidanci UR. Lipid peroxidation level and antioxidant enzyme activities in septicemic calves. *Ankara Üniversitesi Vet Fakültesi Derg*. 2017;64(3):161–164. doi:10.1501/VETFAK_00000002793
103. Smirnoff N. L-ascorbic acid biosynthesis. *Vitam Horm*. 2001;61:241–266. doi:10.1016/S0083-6729(01)61008-2
104. Meister A. On the antioxidant effects of ascorbic acid and glutathione. *Biochem Pharmacol*. 1992;44(10):1905–1915. doi:10.1016/0006-2952(92)90091-V
105. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem*. 1983;52:711–760. doi:10.1146/ANNUREV.BI.52.070183.003431
106. Meister A. Metabolism and function of glutathione: an overview. *Biochem Soc Trans*. 1982;10(2):78–79. doi:10.1042/bst0100078
107. MATTILL HA. Antioxidants. *Annu Rev Biochem*. 1947;16:177–192. doi:10.1146/ANNUREV.BI.16.070147.001141
108. Morris D, Khurasany M, Nguyen T, vd. Glutathione and infection. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2013;1830(5):3329–3349. doi:10.1016/J.BBAGEN.2012.10.012
109. Galiniak S, Bartosz G, Sadowska-Bartos I. Glutathione is the main endogenous inhibitor of protein glycation. *Gen Physiol Biophys*. 2017;36(2):175–186. doi:10.4149/GPB_2016044
110. Hirschhorn T, Stockwell BR. The Development of the Concept of Ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:130. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.09.043
111. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med Case Reports*. 2020;30:101063. doi:10.1016/J.RMCR.2020.101063
112. Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. *Prog Lipid Res*. 1999;38(4):309–336. doi:10.1016/S0163-7827(99)00008-9

113. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, Antioxidant and Nothing More. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(1):4. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2007.03.024
114. Rock CL, Jacob R, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc*. 1996;96(7):693–702. doi:10.1016/S0002-8223(96)00190-3
115. Üniversitesi MK, Fakültesi T, Biyokimya T, vd. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *J Clin Exp Investig*. 2015;6(3):331–336. doi:10.5799/AHINJS.01.2015.03.0545
116. Stefanis L, Burke RE, Greene LA. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol*. 1997;10(4):299–305. doi:10.1097/00019052-199708000-00004
117. Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(6):1033–1077. doi:10.1016/0891-5849(94)00209-3
118. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 2003;17(10):1195–1214. doi:10.1096/FJ.02-0752REV
119. Hu JJ, Dubin N, Kurland D, Ma BL, Roush GC. The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. *Mutat Res*. 1995;336(2):193–201. doi:10.1016/0921-8777(94)00054-A
120. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res*. 1998;39(8):1529–1542. doi:10.1016/S0022-2275(20)32182-9
121. Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1987;25(4):317–364. doi:10.1080/10408398709527457
122. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11(1):81–128. doi:10.1016/0891-5849(91)90192-6
123. Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(9):1482–1495. doi:10.1016/J.BIOCEL.2006.02.010
124. Schumert R, Towner J, Zipser RD. Role of eicosanoids in human and experimental colitis. *Dig Dis Sci*. 1988;33(3 Supplement). doi:10.1007/BF01538132
125. Huber GL, Drath DB, Gilbert DL. Oxygen and Living Processes. *New York*. Published online 1981:273–357.
126. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med*. 1991;91(3):S23–S30. doi:10.1016/0002-9343(91)90280-B
127. Prokai L, Yan LJ, Vera-Serrano JL, Stevens SM, Forster MJ. Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. *J Mass Spectrom*. 2007;42(12):1583–1589. doi:10.1002/JMS.1345
128. Shyama Prasad Rao R, Møller IM. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics*. 2011;11(21):4166–4173. doi:10.1002/PMIC.201100223

129. Shetty S, Padijnayayveetil J, Tucker T, Stankowska D, Idell S. The fibrinolytic system and the regulation of lung epithelial cell proteolysis, signaling, and cellular viability. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(6):967–975. doi:10.1152/AJPLUNG.90349.2008/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH50120853260004.JPEG
130. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31(4 SUPPL.). doi:10.1097/01.CCM.0000057846.21303.AB
131. Crapo JD, Barry BE, Chang LY, Mercer RR. Alterations in lung structure caused by inhalation of oxidants. *J Toxicol Environ Health*. 1984;13(2–3):301–321. doi:10.1080/15287398409530500
132. Crapo JD. Morphologic Changes in Pulmonary Oxygen Toxicity. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ph48030186003445>. 2003;48(1):721–731. doi:10.1146/ANNUREV.PH.48.030186.003445
133. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(3):L379. doi:10.1152/AJPLUNG.00010.2008
134. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033. doi:10.1182/BLOOD.2020006000
135. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020;143:110102. doi:10.1016/J.MEHY.2020.110102
136. Takada Y, Mukhopadhyay A, Kundu GC, Mahabeleshwar GH, Singh S, Aggarwal BB. Hydrogen Peroxide Activates NF- κ B through Tyrosine Phosphorylation of I κ B α and Serine Phosphorylation of p65: EVIDENCE FOR THE INVOLVEMENT OF I κ B α KINASE AND Syk PROTEIN-TYROSINE KINASE *. *J Biol Chem*. 2003;278(26):24233–24241. doi:10.1074/JBC.M212389200
137. Ng LFP, Hibberd ML, Ooi EE, vd. A human in vitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS coronavirus infection. *BMC Infect Dis*. 2004;4:34. doi:10.1186/1471-2334-4-34
138. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529. doi:10.1007/S00281-017-0629-X
139. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1. doi:10.1007/S00134-020-05991-X
140. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, vd. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636. doi:10.1038/S41591-020-1051-9
141. Zhu Z, Cai T, Fan L, vd. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332. doi:10.1016/J.IJID.2020.04.041
142. Chen L, Liu HG, Liu W, vd. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E005. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.1001-0939.2020.0005

143. Gao YM, Xu G, Wang B, Liu BC. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *J Intern Med.* 2021;289(2):147–161. doi:10.1111/JOIM.13144
144. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020 175. 2020;17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
145. Yang G, Tan Z, Zhou L, vd. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2020;76(1):51–58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143
146. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, vd. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press.* 2015;24(1):7–13. doi:10.3109/08037051.2014.940710
147. Mascolo A, Scavone C, Rafaniello C, vd. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Heart and Lung: Focus on COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:890. doi:10.3389/FPHAR.2021.667254/BIBTEX
148. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. *Life Sci.* 2020;255:117839. doi:10.1016/J.LFS.2020.117839
149. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):782–792. doi:10.1016/S2213-8587(20)30238-2
150. Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, vd. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol.* 2007;212(1):1. doi:10.1002/PATH.2162
151. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E736. doi:10.1152/AJPENDO.00124.2020
152. Wilczynski SA, Wenceslau CF, McCarthy CG, Webb RC. A Cytokine/Bradykinin Storm Comparison: What Is the Relationship Between Hypertension and COVID-19? *Am J Hypertens.* 2021;34(4):304. doi:10.1093/AJH/HPAA217
153. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. doi:10.1056/NEJMSR2005760
154. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res.* 2021;128(7):1062. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
155. Patrick DM, Van Beusecum JP, Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr Opin Physiol.* 2021;19:92. doi:10.1016/J.COPHYS.2020.09.016
156. Garnier-Crussard A, Forestier E, Gilbert T, Krolak-Salmon P. Novel Coronavirus (COVID- 19) Epidemic: What Are the Risks for Older Patients? *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(5):939–940. doi:10.1111/JGS.16407

157. Maccio U, Zinkernagel AS, Shambat SM, vd. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart. *EBioMedicine*. 2021;63. doi:10.1016/J.EBIOM.2020.103182
158. Lubos E, Kelly NJ, Oldebeken SR, vd. Glutathione Peroxidase-1 Deficiency Augments Proinflammatory Cytokine-induced Redox Signaling and Human Endothelial Cell Activation. *J Biol Chem*. 2011;286(41):35407. doi:10.1074/JBC.M110.205708
159. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
160. Loffredo L, Martino F, Zicari AM, vd. Enhanced NOX-2 derived oxidative stress in offspring of patients with early myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;293:56–59. doi:10.1016/J.IJCARD.2019.05.014
161. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diabetes Reports* 2007 74. 2007;7(4):257–264. doi:10.1007/S11892-007-0041-3
162. Xuan Y, Gao X, Holleczeck B, Brenner H, Schöttker B. Prediction of myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality with urinary biomarkers of oxidative stress: Results from a large cohort study. *Int J Cardiol*. 2018;273:223–229. doi:10.1016/J.IJCARD.2018.08.002
163. Olson E, Pravenec M, Landa V, vd. Transgenic overexpression of glutathione S-transferase μ -type 1 reduces hypertension and oxidative stress in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens*. 2019;37(5):985–996. doi:10.1097/HJH.0000000000001960
164. Naregal G V., Devaranavadagi BB, Patil SG, Aski BS. Elevation of Oxidative Stress and Decline in Endogenous Antioxidant Defense in Elderly Individuals with Hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):BC09. doi:10.7860/JCDR/2017/27931.10252
165. Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, Islam N, Rizvi I. The Role of the Endogenous Antioxidant Enzymes and Malondialdehyde in Essential Hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):987. doi:10.7860/JCDR/2013/5829.3091
166. Carey IM, Critchley JA, Dewilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(3):513–521. doi:10.2337/DC17-2131
167. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2127–2135. doi:10.2337/DC18-0287
168. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, vd. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):281–288. doi:10.1086/431587
169. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):510–513. doi:10.2337/DIACARE.26.2.510

170. Osar Z, Samanci T, Demirel GY, Damci T, Ilkova H. Nicotinamide effects oxidative burst activity of neutrophils in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2004;5(2):155–162. doi:10.1080/15438600490424244
171. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic Activity Is Impaired in Type 2 Diabetes Mellitus and Increases after Metabolic Improvement. *PLoS One*. 2011;6(8):23366. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0023366
172. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15(2):256–260. doi:10.2337/DIACARE.15.2.256
173. Stentz F, Kitabchi A. Activated T lymphocytes in Type 2 diabetes: implications from in vitro studies. *Curr Drug Targets*. 2003;4(6):493–503. doi:10.2174/1389450033490966
174. Nicholas DA, Proctor EA, Agrawal M, vd. Fatty Acid Metabolites Combine with Reduced β Oxidation to activate Th17 Inflammation in Human Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019;30(3):447. doi:10.1016/J.CMET.2019.07.004
175. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327–334. doi:10.1001/JAMA.286.3.327
176. Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, vd. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation. *J Clin Immunol*. 2008;28(4):314–321. doi:10.1007/S10875-007-9164-1
177. Garidou L, Pomié C, Klopp P, vd. The Gut Microbiota Regulates Intestinal CD4 T Cells Expressing ROR γ t and Controls Metabolic Disease. *Cell Metab*. 2015;22(1):100–112. doi:10.1016/J.CMET.2015.06.001
178. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, vd. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914–920. doi:10.1038/NM.1964
179. Menart-Houtermans B, Rütter R, Nowotny B, vd. Leukocyte profiles differ between type 1 and type 2 diabetes and are associated with metabolic phenotypes: Results from the German Diabetes Study (GDS). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2326–2333. doi:10.2337/dc14-0316
180. Li B, Yang J, Zhao F, vd. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):1. doi:10.1007/S00392-020-01626-9
181. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/JAMA.2020.2648
182. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, vd. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052. doi:10.1001/JAMA.2020.6775

183. Monteil V, Kwon H, Prado P, vd. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905. doi:10.1016/J.CELL.2020.04.004
184. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3). doi:10.3390/IJMS18030563
185. Philips BJ, Meguer JX, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med*. 2003;29(12):2204–2210. doi:10.1007/S00134-003-1961-2/FIGURES/3
186. Kohio HP, Adamson AL. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: A mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology*. 2013;444(1–2):301–309. doi:10.1016/J.VIROL.2013.06.026
187. Reading PC, Allison J, Crouch EC, Anders EM. Increased Susceptibility of Diabetic Mice to Influenza Virus Infection: Compromise of Collectin-Mediated Host Defense of the Lung by Glucose? *J Virol*. 1998;72(8):6884–6887. doi:10.1128/JVI.72.8.6884-6887.1998
188. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):1. doi:10.1038/S41577-020-0311-8
189. Huang J, Xiao Y, Zheng P, vd. Distinct neutrophil counts and functions in newly diagnosed type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1). doi:10.1002/DMRR.3064
190. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, vd. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct pro-inflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab*. 2014;20(4):614. doi:10.1016/J.CMET.2014.08.010
191. Kim JH, Park K, Lee SB, vd. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1223. doi:10.1111/JDI.13002
192. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1850–1858. doi:10.1183/09031936.97.10081850
193. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus Induces a Thickening of the Pulmonary Basal Lamina. *Respiration*. 1999;66(1):14–19. doi:10.1159/000029331
194. Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza Virus and Glycemic Variability in Diabetes: A Killer Combination? *Front Microbiol*. 2017;8(MAY). doi:10.3389/FMICB.2017.00861
195. Perrone LA, Plowden JK, García-Sastre A, Katz JM, Tumpey TM. H5N1 and 1918 Pandemic Influenza Virus Infection Results in Early and Excessive Infiltration of Macrophages and Neutrophils in the Lungs of Mice. *PLoS Pathog*. 2008;4(8):1000115. doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1000115
196. Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):57–69. doi:10.1016/S1473-3099(13)70286-X

197. Han T, Ren X, Jiang D, vd. Pathophysiological changes after lipopolysaccharide-induced acute inflammation in a type 2 diabetic rat model versus normal controls. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:99–105. doi:10.1016/J.DIABRES.2018.02.012
198. Vieira A, Michels M, Florentino D, vd. Increased on oxidative brain injury in the diabetic rats following sepsis. *Synapse.* 2014;68(9):410–418. doi:10.1002/SYN.21753
199. Albayrak A, Uyanik MH, Odabasoglu F, vd. The effects of diabetes and/or polymicrobial sepsis on the status of antioxidant enzymes and pro-inflammatory cytokines on heart, liver, and lung of ovariectomized rats. *J Surg Res.* 2011;169(1):67–75. doi:10.1016/j.jss.2009.09.055
200. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, vd. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/2352361
201. Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, vd. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, NorthwesternNigeria. *SAGE Open Med.* 2021;9:205031212199124. doi:10.1177/2050312121991246