

SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Patofizyoloji ve İmmün Sistemin Rolünün Klinik Bulgular ve Tedaviye Yansımaları

Reflection from Patophysiology and Role of Immune System onto Clinic Table and Management in SARS-CoV-2 Infection

Emine Aylin Yılmaz¹, Öner ÖZDEMİR²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü,

Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 21.02.2022

Orcid:

Emine Aylin Yılmaz <https://orcid.org/0000-0001-7414-8874>

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):178-187) DOI: 10.31832/smj.733804

Öz

Aralık 2019'da Çin'de başlayan ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirusu 2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2: SARS-CoV-2) enfeksiyonu olarak bilinen günümüz pandemisi Dünya Sağlık Örgütü tarafından duyuruldu. Virüs ile enfekte olan kişinin komorbiditesine göre mortalite oranları %6-10.5 arasında değişiklik gösteren SARS-CoV-2, bilinen üçüncü en yüksek patojeniteye sahiptir. Coronavirüs ailesine üye tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. İnsan hücrelerine anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörü aracılığı ile giriş yapar. Renin anjiyotensin sinyal yolu, oksidatif stress ve hücre ölümü, sitokin fırtınası ve endotelial disfonksiyon olmak üzere SARS-CoV-2 patogenezinde 4 majör yolak vardır. Patogenezin ve dolayısıyla semptomların gelişmesine neden olan bu yollar aynı zamanda mevcut tedavide kullanılan ilaçların da etki mekanizması açısından kilit noktadır. SARS-CoV-2'ye karşı etkili tedavi henüz geliştirilemediği için virüsün vücuda potansiyel giriş yollarını ve hastalığın oluşma mekanizmalarını bilmek enfeksiyonu önleme açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler COVID-19; immün sisten; patogenezi; SARS-CoV-2.

Abstract

The current pandemic, known as severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2: SARS-CoV-2) infection, which started in China in December 2019, was announced by the World Health Organization. SARS-CoV-2, whose mortality rates vary between 6-10.5% according to the comorbidity of the person infected with the virus, has the third highest known pathogenicity. It is a single-stranded ribonucleic acid (RNA) virus that belongs to the coronavirus family. It enters the human cell through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) receptor. There are 4 major pathways in the pathogenesis of SARS-CoV-2: renin-angiotensin signaling pathway, oxidative stress and cell death, cytokine storm and endothelial dysfunction. These pathways, which cause the development of the pathogenesis and thus the symptoms, are also the key points in terms of the mechanism of action of the drugs used in the current treatment. Since effective treatment against SARS-CoV-2 has not been developed yet, knowing the potential entry routes of the virus into the body and the mechanisms of the disease is of great importance in terms of preventing infection.

Keywords COVID-19; immune system; pathogenesis; SARS-CoV-2.

GİRİŞ

Aralık 2019 başında Çin'de etyolojisi bilinmeyen pnömöni vakaları rapor edilmeye başlandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Dünya genelinde artan mortalite ve morbidite oranları ile Coronavirüs pandemisini duyurdu. Daha sonra bu hastaların solunum yolundan alınan örneklerde ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs tespit edildi. SARS-CoV-2; SARS-CoV ve MERS (middle east respiratory syndrome: ortadoğu solunum sendromu)-CoV'ün ardından bilinen üçüncü yüksek patojeniteye sahiptir.¹ SARS-CoV-2 mortalitesi yaşa göre; % 8 ile %14.8 (>80 yaş) arasında değişkenlik gösterebilir. Komorbiditeye göre mortalite oranları da farklılık gösterir. Örneğin; kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda %10.5, diyabetik hastalarda bu oran %7.3 iken hipertansif hastalarda bu oran %6 civarındadır.²

Bu derlemenin amacı; SARS-CoV-2'ye karşı etkili tedavi henüz geliştirilmediği için virüsün vücuda potansiyel giriş yolları ve hastalığı oluşturma mekanizmaları enfeksiyonu önleme açısından büyük önem taşımaktadır. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)'un patofizyolojisi ve immün sistem üzerine etki mekanizmalarının net bir şekilde anlaşılması ise hem hastalığın semptomatik tedavisi hem de olası tedavi mekanizmalarının geliştirilmesi için hayati önem taşımaktadır.

Virüsün Özellikleri ve Konakla Etkileşimi

SARS-CoV-2; yaklaşık 40'a yakın tür içeren Coronavirüs ailesinde tek sarmallı RNA virüsüdür. SARS-CoV-2; sekanslama analizlerinde SARS-CoV ile S proteinlerinin %80 kadar benzerlik saptanması sonucu β -coronavirüs kümesinde sınıflandırılır.² SARS-CoV-2 virüsünün S proteini insan angiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörüne affinitesi yaklaşık 15 kat daha fazla olduğu için insandan insana bulaş yeteneği daha fazladır.³

Virüsün; spike (S), zarf (E), nükleokapsid (N) ve membran (M) olmak üzere 4 ana yapısal proteini vardır.³ Konak

hücresinin proteazı tarafından S proteininde proteolitik kesilme oluyor ve viral ve konak hücre membranı arasında doğrudan füzyona olanak sağlanıyor.¹ Biyoinformatik modeller ve in vitro deneylerde SARS-CoV-2 virüsünün insan hücresine girişinde, spike protein (S protein) ve ACE 2 reseptörü etkileşimini kullandığı tespit edilmiştir.^{4,5} Konak hücreye SARS-CoV-2'nin girişi esas olarak insan havayolu epitelinde, akciğer parankiminde, vasküler endotelde, böbrek hücrelerinde ve ince bağırsakta enterositlerinde eksprese olan hücresel ACE 2 reseptörü vasıtası ile olmaktadır.⁵

ACE 2 reseptörünün yanı sıra transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS 2) enzimi, S proteinin indüklenmesinde rol oynar. S proteinin TMPRSS 2 isimli serin proteaz tarafından hazırlanması hem virüsün hücre içine girişi için hem de ACE 2 reseptör etkileşimi yoluyla olan viral dağılım için hayati önem taşır.⁶ TMPRSS 2 tarafından S proteininin kesilmesi tüm mekanizmanın düzenleme noktasıdır.⁷ EMMPRIN veya basigin olarak da bilinen CD147, immunoglobulin ailesinden glikoprotein yapıda bir transmembran bileşenidir.⁸ Kırmızı kan hücrelerine plasmodium invazyonunda, tümör gelişiminde, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda rol alır.⁸ Meplazumab kullanımı ile CD147'nin inhibe edilmesi ile SARS-CoV-2 replikasyonu inhibe edilir.⁸ Bu sebeple SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ACE2, TMPRSS2 ve CD147 reseptörlerinin ekspresyonları önemlidir.⁹

COVID-19 Hastalığında Patogenez

Renin anjiyotensin sinyal (RAS) yolu, oksidatif stress ve hücre ölümü, sitokin fırtınası ve endotelial disfonksiyon olmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyon patogenezinde 4 majör yolak vardır.¹

I- Renin angiotensin sinyal (RAS) yolu

ACE ve ACE 2 kısmen homologtur ve dipeptidil karboksidiptidaz ailesindedir. ACE enzimi angiotensin 1'i keserek angiotensin 2 üretiminden sorumludur. Angiotensin 2; angiotensin tip 1 reseptöre (AT1R) bağlanarak kan ba-

sıncını, vücut sıvıları ve elektrolit homeostazisi değiştirir. ACE 2; angiotensin 1-7 üretmek amacıyla angiotensin 2'yi inaktive eder. Angiotensin 1-7 peptidi; vasodilatör etki ve renin angiotensin sisteminin negatif regülasyonunu yapar. Virüs patogeneğinde; RAS yolağının hem virüsün hücreye girişinde reseptör olarak hem de akciğer hasarı ve enfeksiyon semptomlarının şiddetinde negatif düzenleyici olarak rol alması nedeniyle iki yönlü etkisi vardır. Bu süreç; atrofiye, inflammasyonun ve oksijen radikallerinin aşırı üretilmesine neden olarak pulmoner vasküler geçirgenliğin ve akciğer hasarının şiddetlenmesine sebep olur.¹

II- Oksidatif stress ve hücre ölümü

Oksidatif stress reaktif oksijen türleri (ROS-oksjen radikalleri) üretimi ve atılımı arasındaki dengesizlikten meydana gelir. Oksijen radikalleri metabolik bir üründür ve biyolojik sistemlerce kullanılır. Hem SARS-CoV-2 gibi viral enfeksiyonlar hem de RAS yolağı aktivasyonu oksidatif patlamaya neden olan oksijen radikallerinin üretimine neden olur. Oksijen radikallerinin seviyesindeki artış lipitler, proteinler ve özel nükleik asitler gibi hücrel makromoleküllerde yıkıcı etkilere neden olur. Endojen ve ekzojen serbest oksijen radikali kaynakları DNA hasarına neden olur. Genellikle fazla önemsenmeyen viral enfeksiyonlara maruziyet de ciddi düzeyde oksijen radikallerine kaynak olur.¹ Oksidatif patlama, sırayla poli-ADP riboz polimeraz 1 (PARP-1) ve geçici reseptör potansiyel kanal, melastatin 2 (TRPM2)'yi aktive eder. Bu süreçler sonucunda DNA hasarı gelişmesi, NAD (nikotinamid adenin dinükleotid) ve ATP tükenmesi sonucu apoptoz ve nekroza neden olur.¹ Oksidatif stres kaynaklı DNA hasarı primer olarak baz eksizyon tamiri (BER) yolağı ile düzeltilir. Bir DNA baz tamir enzimi olan PARP-1; DNA kırığı tarafından aktive olur. Baz eksizyon tamir yolağı genom stabilitesinin devamı için önemlidir. PARP-1 enzimin aktivitesi; viral genomun ADP-ribozilasyonu ve viral translyasyonun inhibisyonu yoluyla antiviral özelliğindedir. PARP aktivasyonu NAD⁺ tüketimini takiben ATP azalmasına, hücrede enerji açığı ve hücre ölümüne neden olur. DNA hasarını takiben PARP aktivasyonu sonucu büyük miktarda serbest

ADP riboz açığa çıkar. ADP riboz molekülü TRPM 2'ye bağlanır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve ADP riboz molekülü TRPM 2'nin aktivatörü olarak bilinir. Lizozomal ve plazma membranındaki TRPM 2; plazma membranından kalsiyum (Ca²⁺) içeri alınmasına, lizozomal Ca²⁺'un salınmasına neden olarak sitozolde yüksek Ca²⁺ konsantrasyonu sağlar. Sitozolik Ca²⁺ artışı ise apoptoz ve nekrozu başlatır. Bu kaskat COVID-19 hastalarındaki ciddi akciğer hasarının olası açıklaması olabilir. Ayrıca, oksidatif strese cevap olarak TRPM 2 gen düzenlemesine de etki edebilir.¹

III- Sitokin fırtınası

Uyumlu bir immün cevap viral enfeksiyonların kontrolü ve eradikasyonu için hayati önem taşır. Ancak kontrolsüz ve tam işlev göremeyen immün cevap varsa viral enfeksiyon sitopatik etkiye neden olabilir. Konak canlıının doğal bağışıklık sistemi virüsü tespit eder ve virüs-hücre etkileşiminin hemen peşinden immün cevap başlar. Makrofajlar da dahil olmak üzere; antijen sunucu hücreler (APC), T hücrelere SARS-CoV-2 antijenlerini sunarlar. Böylece T hücre aktivasyonu ve Th17 gibi çeşitli T hücre alt gruplarında sitokin üretimi olur. Sitokinler ve immün hücreler arasındaki pozitif geribesleme mekanizması nedeniyle aşırı sitokin salınımı meydana gelir. Bu süreçte proinflammatuar sitokinler ve tip 1 interferon üretimi aşırı artar. Hiperinflammasyon ve sitokin fırtınasını takiben immün cevabın disregülasyonu SARS-CoV-2 hastalarında iyi bilinen çoklu organ yetersizliğine, pulmoner doku hasarına ve akciğer kapasitesinde azalmaya neden olabilir.¹ İmmün hücrelerin büyük miktarda sitokin salınımı genellikle septik şok ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'de görülen sistemik inflammatuar cevap sendromuna (SIRS) sebep olur.¹ Yapılan klinik araştırmalar sonucunda; SARS-CoV-2 ile enfekte ağır hastalarda plazmada sitokin konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalığın şiddeti ile sitokin fırtınası arasındaki ilişkiyi destekler.¹⁰

IV- Endotel disfonksiyonu

Bu durumun en erken ve en önemli sebebi nitrik oksit (NO) sentezinde kronik azalma ve oksijen radikalleri

(ROS) tarafından NO yıkılımının artmasıdır.¹¹ NO biyoyararlanımının azalması; üremeyi, oksidatif stresi, inflamasyonu ve trombozu uyaran cevaplar ile sonuçlanır. Tümör nekrozis faktör (TNF) - α ve interlökin-1 (IL-1) gibi inflamasyonu uyarıcı moleküllerin uyarılması ile trombogenez düzenlenebilir.¹² SARS-CoV-2 yaşam döngüsü için uygun çevre oksijenden fakir koşullardır. Hipoksik şartlarda, oksijen radikalleri (ROS) üretimi ve vasküler cevaptan öncelikli olarak sorumlu molekül olan HIF-1 (hipoksi-indüklenebilir faktör 1) aktivasyonu gerçekleşir. Hipoksik ortamda, nitrik oksit sentaz (NOS) L-arjinini kullanarak NO salınımı sağlar.

SARS-CoV-2 hastalarında oksidatif patlama ve renin-angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu mevcuttur ve değişen redoks homeostazisi bu hastalarda NO düzeylerinde düşüşe neden olur. Azalmış NO düzeyi platelet agregasyonu, lökosit adezyonu ve trombolizin uyarılması gibi endotel-yel fonksiyonun bozulmasına katkı sağlar.¹ Enfeksiyon sonucunda uyarılan endotel disfonksiyonu aşırı trombin üretimi ve fibrinolizisin duraksaması ile hiperkoagüle bir durum geliştirir. Buna ek olarak; ciddi pnömonide gelişen hipoksi kan viskozitesinde artış ile tromboz uyarılabilir.¹² Ayrıca tromboz; hipoksi ile indüklenen transkripsiyon faktörüne bağlı sinyal yolağı ile de uyarılabilir.¹³ SARS-CoV-2'nin indüklediği ciddi pnömonili hastalarda trombosit sayısı diğer hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.¹³ Koagülopati sıklıkla ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı septik hastalarda gelişmektedir. Bu hastaların koagülasyon profili değerlendirmesinde yüksek D-dimer, fibrin/fibrinogen yıkım ürünleri ve fibrinogen düzeyleri göz önünde bulundurulur.¹⁴

COVID-19 Hastalığının Patogenezinde İmmün Sistemin Rolü

Vücudun anti-viral bağışıklığının merkezinde hücrelere virüsün girişi esnasında virüsün antijenini presente eden hücreler (APC) kilit rol üstlenir. Antijenik peptidler MHC (majör histokompatibilite kompleksi) veya HLA (human leucocyte antigen- insan lökosit antijeni) tarafından su-

nulur. Bunu takiben; virüs-spesifik sitotoksik T lenfositler tarafından fark edilir. Dolayısıyla, SARS-CoV-2'nin antijenlerinin sunum mekanizmasının anlaşılması virüsün patogenezini kavramamıza yardımcı olacaktır. Antijen sunumu daha sonra vücudun virüse özgü B ve T hücreler kaynaklı hümmoral ve hücrel immünesini uyarır. Akut viral enfeksiyonlardakine benzer şekilde SARS-CoV virüsüne karşı da tipik IgM ve IgG üretimi olur. Bu virüse özgü IgM antikorları 12. haftada kaybolurken, IgG antikorları uzun süre koruyucu nitelikte vücutta varlığını sürdürür. SARS virüsüne özgü IgG antikorları öncelikle S-özü ve N-özü antikorlardır.¹⁵ Yayınlanan en güncel çalışmalarda; SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda periferal kanda CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonları aşırı yüksekken sayıları önemli ölçüde düşük bulunmuştur.¹⁰

ACE 2 ekspresyonu esas olarak doğuştan ve edinilmiş immün cevaplar, B hücre kaynaklı immünte regülasyonu, IL-1, IL-10, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin salgılanması ile ilişkili bulunmuştur. Dahası, ACE 2'nin yüksek ekspresyonu virüsün yaşam döngüsünü uzatabilir, virüs replikasyonunu arttırabilir ve konak hücreye penetrasyonuna aracı olabilir. Enfeksiyon sonrası ACE 2 ekspresyonu artarken, sitokinlerin üretimi, IL-1, IL-10, IL-6 artar ve B hücrelerinde aktivasyon görülür. Bunlara ek olarak; T hücre sitokin sekresyonu artar ve T hücre aktivasyonu uyarılır. IL-1b, IL-10 ve IL-8 kritik SARS-CoV-2 hastalarında anlamlı yüksek olup bu durum abartılı pro-inflammatuar sitokin cevap gelişiminde patolojik sürecin belirtisidir.¹⁵ Bu bilgileri dikkate alarak; ACE 2'nin aşırı ekspresyonu da dâhil immün sistemin disfonksiyonu ile sitokin fırtınasını ilişkilendirebiliriz.

SARS-CoV-2 için tanıma mekanizması endozomlarda RNA tarafından aktive edilen Toll-like reseptör 7 (TLR-7)dir. RIG-I (tip 1 interferon yanıtından sorumlu reseptör) ve MDA-5 (melanoma differentiation associated gene 5- dsRNA helikaz enzimi) sitozolik viral RNA'yı saptar. cGAS-STING yolağı ise sitozolik DNA'yı saptar ve doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır.¹⁶ cGAS-STING (Cyc-

lic GMP-AMP synthase- stimulator of interferon genes) yolağı direkt RNA kaynaklı materyalleri algılamaz muhtemelen viral enfeksiyona sekonder mitokondriyel DNA salınımı ve hücrel hasar ile aktive olur.¹⁷ Bu tanıma modellerinin aktivasyonu ile tip 1 interferon ve diğer inflammatuar sitokinlerin ekspresyonuna neden olan sinyal kaskatını başlatır. Tip 1 interferon; viral replikasyonu sınırlayan interferon ile uyarılan genleri indükleyerek antiviral bir etkiye sebep olur.¹⁸

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Patofizyolojisi ve Bazı Klinik Bulguların Oluşumuna Etkisi

Patojen ile enfekte olduktan sonra 14 gün inkübasyon süresi olduğu kabul edilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu; ateş (%83-99), kuru öksürük (%60-82), dispne ve toraksın radyolojik görüntülemesinde bilateral buzlu cam opasitesi görülen akut ve yüksek derecede ölümcül pnömöniye neden olur.¹⁹ SARS-CoV-2'nin hedef hücreleri SARS-CoV'den farklı olarak alt hava yollarında yerleşiktir.²⁰ Klinikte görülen semptomlar göz önünde bulundurulduğunda; SARS-CoV-2 ile adenovirüs, rinovirüs, influenza, parainfluenza gibi diğer üst veya alt hava yollarının viral enfeksiyonları ve bakteriyel mikroorganizmaların enfeksiyonlarının ayırıcı tanısının yapılması önem kazanmaktadır.¹⁹

SARS-CoV ile enfeksiyon sonrası havayolu epitel hücrelerinde 12. saatte ACE 2 ekspresyonunun dramatik artışı ve 48. saatte ACE 2 ekspresyonunun yüksek oluşu ACE 2'nin yalnızca yatkınlıkta değil aynı zamanda postenfeksiyöz regülasyonda da kritik rolü olduğunu göstermektedir.⁵

SARS-CoV-2 hastalarına bakıldığında çocuk hasta sayısının dikkate değer biçimde erişkine göre az olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumu açıklayabilecek ilk akla gelen sebep; ACE aktivitesidir. Yapılan bir araştırmada 4-13 yaş aralığındaki çocuklarda ACE aktivitesinin daha yüksek olduğu ve dolayısıyla serum ACE düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. 13 yaşından sonra serum ACE düzeyinin erişkin dönemdeki düzeyine ulaşana kadar düşmeye başladığı tespit edilmiştir. Aynı yaş grubunda ACE 2 reseptörünün maturitesi ve bağlama kapasitesi daha düşüktür.²¹

Yenidoğan bebekte doğum sonrası akciğer kapiller damar yapısının hızlı gelişiminin olası sonucu olarak yüksek ACE aktivitesi tespit edilmiştir. Akciğer dokusunda; ACE 2 ile ilişkili viral enfeksiyona sekonder görüntüleme bulguları gelişir. Yenidoğan bebeklerde henüz ACE 2 enzim aktivitesi gelişmemesi nedeniyle solunum sıkıntısı veya akciğerde görüntüleme bulgusu olmadan SARS-CoV-2 enfeksiyonu da olabilir.²¹

Klinik bulguların oluşumunda, bir diğer sebep immünite ile ilişkili olabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu; yaşlı erkeklerde CD4+- hücrelerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlı erişkinlerde CD8+- hücrelerinde hafif artış görülür. Birkaç çalışma çocuklarda CD4+- hücre sayısının yüksek ve CD8+- T lenfosit sayısının erişkinden düşük olduğunu göstermiştir.²¹

Dispne (solunum sıkıntısı) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)

Akciğerler viral giriş için 100 m² gibi çok geniş bir yüzey sağlar.⁶ SARS-CoV-2 hastalarının en karakteristik semptomu solunum sıkıntısıdır (%55) ve hastaların çoğunluğunda (%45-65) solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Viral enfeksiyonun başlattığı apoptoz veya nekroz, inflammatuar ve vazodilatör ajanların salınımını içeren oksidatif stres kaynaklı hasar döngüsü başlar. Tüm bu mekanizmalar endotel disfonksiyon ve immün hücrelerin alveolar alanda ekstravaze olması sonucu buzlu cam görüntüsü oluşur. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ölümden akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nin esas sorumlu tablo olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ARDS sık görülen immünoopatolojik sonuçtur.⁷ Akut solunum sıkıntısı sendromu genellikle virüsün hücre içine girişi ve RAS aktivasyonuna sekonder olarak büyük oksidatif/nitrik oksit stresi ile gelişir.¹ SARS-CoV-2 de santral sinir sistemine erişimi nörotropizm yoluyla sağlayarak nöronal hasara sekonder olarak akut solunum stresine neden olabilir.²² Akciğer dokusunda ACE 2'nin aşırı ekspresyonu sitotoksik reaksiyonu, nötrofil inflam-

masyonu ve Th2'nin baskın olduğu immün cevabı indükler.¹⁵ SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ACE 2 reseptöründe duyarsızlaşmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Fizyolojik açıdan bakılırsa; ACE 2 reseptörünü; angiotensin-2 düzeyini azaltarak akciğer ödemi ve hasarında negatif regülatör görevi görür. Anjiotensin 2; anjiotensin-2 reseptör tip 1'e (AT1R) bağlanarak vasküler geçirgenlik ve akciğer hasarını kolaylaştırır.²³ ACE inhibitörleri ACE 2'ye değil ACE 1'e bağlandığı için teorik olarak SARS-CoV-2 virüsünün hücre girişini bloke etmede ve tedavi kullanma açısından fayda beklenmemektedir.⁵

Diyaire

Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 hastalarında yaklaşık %4-5 oranında diyare semptomu kaydedilmiştir. Biyoinformatik analizlerine göre ACE 2 reseptörü; akciğerde primer insan alveolar epitel hücreler olan AT 2 hücrelerinde (tip 2 pnömositlerde), üst özofagusta, ileum ve kolonun enterositlerinde eksprese ediliyor. Yapılan başka çalışmalarda; enterositlerde ACE 2 ve TMPRSS 2 birlikteliğinin fazla olması nedeniyle SARS-CoV-2'nin gastrointestinal yolu da enfekte edebileceğine dair kanıtlar sunulmuştur.²⁴ Ancak viral enfeksiyon; intestinal geçirgenlikte değişim ve enterositlerde malabsorpsiyon ile sonuçlanabilir.²⁴ Bunlara ek olarak; intestinal ACE 2 reseptörlerinin diyetle alınan aminoasitlerin vücuda alımı, antimikrobiyal peptitlerin ekskresyonu ve bağırsak mikrobiyata homeostazisini etkilediği düşünülüyor. Çalışmalar, ACE 2 reseptörlerinin aşağı regülasyonu ile triptofanda azalma olur ve bu da rapamisin memeli hedefi (mTOR) aktivasyonunda azalma ve bağırsak disbiyozu diyareye ve intestinal inflamasyona yatkınlığı arttıran kolit gibi durumlarla sonuçlanır.²⁵

Anosmia (koku alma duyusunda kayıp) ve Ageuzi (tat alma duyusunda kayıp)

Postviral olfaktör bozukluklar ilk olarak 20 yıl kadar önce tanımlanmıştır. Postviral koku algısında kaybın en sık neden üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyon sonrası olfaktör bozukluklar düzelme eğilimdedir ancak bazen parosmia, hiposmia veya anosmia gibi semptomlar kalı-

cı olabilir.²⁶ Klinik olarak takip edilen bazı SARS-CoV-2 hastalarında baş ağrısı (%8), bulantı ve kusma (%1) gibi bazı nörolojik semptomlar izlenmiştir.²² Özellikle anosmia (koku almada kayıp) ve ageuzi (tat almada kayıp) gibi bulguların duyu nöronlarındaki disfonksiyon sonrası geliştiği gözlenmiştir. SARS-CoV-2'nin ACE 2 reseptörü ile hücre içine girebildiğini biliyoruz ancak olfaktör reseptör hücrelerinde ACE 2 eksprese edilmiyor. Bu nedenle olfaktör reseptörlerin hasarı SARS-CoV-2'nin hücreye girişinden bağımsız bir mekanizma ile olmalıdır. Periferik olfaktör nöronların santral sinir sistemine bağlanmasında olfaktör filamentler anahtar rol oynamaktadır. Olfaktör filamentler eksozomlar yoluyla ACE 2'den bağımsız virüs transferine maruz kalabilirler.²⁷

Bilindiği üzere coronavirüslerin invazyon alanı sadece solunum yolu ile sınırlı değil bu virüsler santral sinir sistemini de invaze ederek nörolojik hastalıkları indükleyebilir. Yapılan bir çalışmada; santral sinir sisteminde normal koşullarda ACE 2 çok düşük eksprese edilmesine rağmen nöronlarda SARS-CoV-2 varlığı kanıtlanmıştır.²² Beyin sapında yer alan nükleus traktus solitarius ve nükleus ambiguus bölgelerinde viral antijenler tespit edilmiştir. Nükleus traktus solitarius; akciğer ve solunum yolundan mekano-kemoreseptörler aracılığı ile duyu bilgileri alır. Nükleus ambiguus ve nükleus traktus solitarius'un efferent lifleri havayolundaki düz kasların, salgı bezlerinin ve vasküler yapıların innervasyonunu sağlar. Bu nöroanatomik ilişkileri göz önünde bulundurduğumuzda; beyin sapındaki kardiyopulmoner merkezin disfonksiyonu hastaların kaybına sebep olabilir. Eğer SARS-CoV-2 hastalarında solunum sıkıntısı gelişmesinde virüsün nöroinvazyonunun bir rolü varsa; maske ile viral maruziyetin önlenmesi virüsün santral sinir sistemine girişi engellemede en etkin koruma yöntemi olarak görülüyor.

Tat tomurcukları kaynaklı duyu genellikle temel tatlarla sınırlıdır. Yutma esnasında besinlerin iktiva ettiği uçucu maddeler olfaktör reseptörü stimule eder. Bu durum nedeniyle çoğu hasta koku alma duyularındaki kayıplarını tat

alma duyusunda kayıp olarak yanlış değerlendirir.²⁷

Güncel Rehberlerde Yer Alan Tedavi Yaklaşımlarının Patogenez Üzerine Etki Mekanizması

Bu makalede tedavide günümüzde kullanılan ve kullanılması düşülen ilaçların patogenez ve patogenezde immün sistemin rolü üzerindeki etki mekanizmaları göz önünde bulundurularak anlatılması planlanmıştır.

Hidroksiklorokin

İn vitro çalışmalarda, klorokin fostatin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu etkin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Klorokinin malarya ve amebiasis tedavisinde uzun süredir kullanılan bir ilaçtır. Klorokin ve hidroksiklorokin immünomodülatör etkisi olması da SARS-CoV-2 nedenli enfeksiyonlarda tedavide kullanılabileceğini akla getiriyor. Hidroksiklorokin TLR-7/9 sinyal yolağını inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir. Ayrıca klorokin ve hidroksiklorokinin zayıf baz özellikte olmalarından ötürü endozom/lizozom gibi hücre içi asidik ortama sahip membran füzyonu için önemli organellerin pH'ını yükseltiyor. Bunlara ek olarak; klorokin ACE 2 reseptörünün ve S proteinin glikozilasyonunu değiştirerek SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişini inhibe edebilir. Zamanla yapılan deneysel çalışmalar gösterdi ki; hidroksiklorokin de hücreye giriş aşamasından sonraki basamakları etkin olarak inhibe edebiliyor. Klorokin ve hidroksiklorokin; SARS-CoV-2 viral genom salınımı için gerekli olan endozomlardan endolizozomlara taşınımı bloke ediyor.¹⁰ Antiviral aktivitesi dışında, hidroksiklorokin otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılır ve sitokin üretimini etkin olarak azaltır.¹⁰ Anti-inflammatuar ajan olarak etkin ve güvenlidir. İlk zamanlarda ülkemizde tedavide denense de, sonradan kullanımından vazgeçilmiştir.

Makrolitler (Azitromisin)

Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolitlerin antibakteriyel aktiviteleri yanı sıra anti-inflammatuar etki de dâhil olmak üzere immünomodülatör etkileri de vardır.²⁸

Azitromisinin antiviral etkileri gözlemlenmiştir ancak mekanizması henüz bilinmemektedir. Virüslerin zarf yapısından ayrılabilmesi için asidik ortam gereklidir. Endozomun olgunlaşması ve fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için asidik ortama ihtiyaç duyar. Azitromisin zayıf bazik özelliktedir. Bu nedenle hücre içi endozomal ve lizozomal alanda birikip pH derecesini yükselterek lizozomdan viral genetik yayılımını bloke ederek ve endositozu bloke ederek viral replikasyonu sınırlaması olasıdır. Hidroksiklorokin ve klorokin antiviral etkisi de asidifikasyonun bozulması mekanizmasına bağlıdır. Azitromisin asidifikasyonun bozulmasında daha etkilidir.²⁹ Azitromisinin kabul edilen antiviral etkisi; konak canlıda interferon yolağı kaynaklı antiviral cevabı arttırmasından kaynaklı olabilir.²⁹ Çalışmalar azitromisinin tanıma reseptörlerini, interferonları ve interferonla uyarılan genleri indüklemeye yeteneği olduğunu böylece viral replikasyonu azalttığını belirtiyor. Azitromisin lökositler tarafından alındığı için lökosit içindeki konsantrasyonu plazmadan yaklaşık 300 kat kadar fazladır.³⁰ Enfekte dokularda lökositlerin yoğun bulunması nedeniyle azitromisin konsantrasyonu bu dokularda plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. Azitromisin doğrudan bronşiyal epitel hücreler üzerinde etki eder ve akciğer kapasitesini iyileştirir, mukus salgısını azaltır. Sepsis ve ARDS gelişimi yoğun bakımda mortaliteyi arttıran en sık durumlardır. Azitromisin immünomodülatör etkisi ile sepsis ilişkili ARDS'de mortaliteyi azaltıyor.

Tosilizumab

Şiddetli SARS-CoV-2 vakalarında özellikle yaşlı erişkin ve immünsupprese kişilerde ciddi pnömoni ve hızlı gelişen solunum sıkıntısı ile karakterizedir. Daha önce pulmoner ödem ve hyalin membran oluşumunun sitokin fırtınası sonucu geliştiğini ve hastalarda ciddi pnömoni ve ARDS'ye sebep olduğunu belirtmiştik. Tosilizumab; IL-6 reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikordur. IL-6 reseptörüne bağlanarak reseptörün aktive olmasını ve IL-6 sinyalini önlemiş oluyor.³¹ İntravenöz uygulandığında sitokin salgın sendromu ile ilişkili kimerik antikör reseptör T- hücre tedavisini indükler.² Tosilizumab; ciddi ve yaygın akciğer

tutulumu olan, IL-6 düzeyi yüksek SARS-CoV-2 hastalarında sitokin fırtınasının neden olduğu sistemik inflamatuvar cevap sendromunu (SIRS) durdurmak amacıyla kullanılabilir.

Deksametazon (kortikosteroid)

Steroid tedavisinin hastanın kliniğinde olumlu etkisinin gözlemlenmediği ve ayrıca virüsün atılımını yavaşlatabileceği yönünde makaleler mevcuttur. Öteyandan güncel çalışmalarda; ARDS'li ancak SARS-CoV-2 ile enfekte olmayan hastalarda 10 gün ile sınırlı düşük doz deksametazonun mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.³² Deneyimli yoğun bakım uzmanları tarafından bakteriyel süperenfeksiyon durumunda steroid kullanımında dikkatli olunması belirtilmiştir.³²

İnterferon-α

Bazı yayınlarda interferon α kullanımının erken dönemde viral yükü azaltarak enfeksiyon şiddetini azalttığı ve hastalığın süresini kısaltabileceği belirtilmiştir.³³

İmmünoglobulin tedavisi

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sekonder gelişen pnömonide destekleyici tedavi dışında kanıtlanmış bir tedavi henüz geliştirilemedi. İmmün plazma ile tedavi denemeleri yapılıyor. Hastalığı geçirmiş kişilerden elde edilen antikorlar ile başarıya ulaşan tedaviler üzerine çeşitli vaka serileri yayınlanmaya başlamıştır. İmmün plazma ile kişiler hastalığının önlenmesi ve tedavide viral patojene karşı nötrale edici antikorları sağlayabilir. Özellikle Ig G antikorları, Covid-19 hastalığına karşı bağışıklık sistemini cevabını arttırmada daha etkili olacaktır. Ancak immünoglobulinlerin koruyucu etkisi haftalarla sınırlıdır. Aktif aşılama bağışıklık sistemini uyarır ve cevabın gelişmesi için belli bir vakit gereklidir ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bağışıklık gelişmeyebilir. Dolayısıyla immün plazma ile elde edilen pasif bağışıklık immün yetersizliği olan hastalar için belirli bir bağışıklık yaratan tek yoldur.

Enfeksiyonun ilk 7-10 günlük primer immün cevabın he-

nüz gelişmediği, vireminin zirve yaptığı dönemde konvalesan plazma veya hiperimmün globulinlerin kullanımı tedavide mümkündür.³¹

Vitamin D

Güncel çalışmalarda; SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların tedavi sürecinde ve semptomların düzelmesinde vitamin D önerilmeye başlandı. Fizyolojik açıdan bakıldığında; insan alveolar epitel hücrelerinde ACE 2 reseptör ekspresyonunu yüksek olması bu bölgeyi viral giriş ve enfeksiyon açısından hedef haline getiriyor. Vitamin D'nin ACE 2 reseptörü aracılığı ile bağlanması enfeksiyon sırasında ACE 2 kaynaklı akut akciğer hasarında önemli görünüyor. Deneysel çalışmalara bakıldığında; kalsitriol alımı ACE 1, ACE 2, renin ve angiotensin 2 gibi renin angiotensin sisteminin modülatör bileşenleri yoluyla akciğer hasarında koruyucu etki gösteriyor. Pro-inflamatuvar sitokinleri baskılama yoluyla immünmodülasyon da D vitamini için öne sürülen başka koruyucu etkidir.³⁴ D vitamini eksikliğinde; konak hücreye viral girişi arttırabilen ACE 2 reseptörünün bağlanma bölgeleri hücre yüzeyinde ortaya çıkar. Bu sebeple SARS-CoV-2 enfeksiyon kapasitesinde D vitamini kritik rol oynayabilir gibi duruyor. Ancak, D vitamini PARP inhibitörü olarak bilinse de; D vitamininin temel fizyolojik etkilerinden biri de ekstrasellüler Ca²⁺ artışı sağlamaktır. Ekstrasellüler Ca²⁺ artışı TRPM 2'nin potansiyel aktivatörüdür.³⁴ Görülen o ki; D vitamini alımı SARS-CoV-2 hastalarında hala tartışmaya açıktır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir.³⁴

Vitamin C

Fizyoloji bilgilerimize göre; C vitamini hücrelerimiz ve dokularımız için zararlı ve disfonksiyona sebep olabilen reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleme yeteneğinden ötürü antioksidan nitelikte bilinir. Bununla birlikte, C vitamininin bağışıklık sistemini desteklediği biliniyor. Enfeksiyon esnasında; enfeksiyonun şiddeti ile kişinin C vitamini ihtiyacı artar. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalara intravenöz yolla yüksek doz C vitamini verilmesinin faydası şu

an randomize kontrollü çalışmalar ile irdelenmektedir. C vitamininin kanıtlanan tek etkisi skorbüt hastalığının önlenmesidir. Diyabet, böbrek yetersizliği ve sigara kullanımı gibi yüksek oksidan stresine maruz kalan kişilerde C vitamininin antioksidan etkisinin olumlu sonuçları gösterilmiştir.³⁵ C vitaminin en önemli biyofonksiyonu kıkırdak, kemik ve dişlerin intersellüler dolgu maddesinin sentezini sağlamasıdır. Kollajen dokuda hidroksilaz enzimleri aracılığı ile primer yapının oluşumu için C vitaminin katalizör etkisi çok önemlidir.³⁵

SONUÇ

Bu derlemenin sonucu olarak; SARS-CoV-2'ye karşı etkili tedavi henüz geliştirilmediği için bulaşı önlemede etkin önlemlerin alınması ve semptomatik tedavi hayati önem kazanmıştır. COVID-19'a karşı etkin tedavi mekanizmalarının geliştirilmesinde ve mevcut tedavi yöntemlerinin etkilerinin daha iyi anlaşılmasında hastalığın patogenezi ve immün sistemin rolü daha iyi irdelenmeli ve anlaşılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kouhpayeh S, Shariati L, Boshtam M, Rahimnesh I, Mirian M. The molecular story of COVID-19: NAD + depletion addresses all questions in this infection. 2020;(March). doi:10.20944/preprints202003.0346.v1
2. Pan A. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. 2020:143-152.
3. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
4. Huang Z, Jiang Y, Chen J, Zhou Y. Inhibitors of the renin-angiotensin system: The potential role in the pathogenesis of COVID-19. *Cardiol J.* 2020;27(2):1-4. doi:10.5603/CJ.a2020.0056
5. Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;112(April):102463. doi:10.1016/j.jaut.2020.102463
6. Glowacka I, Bertram S, Muller MA, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol.* 2011;85(9):4122-4134. doi:10.1128/JVI.02232-10
7. 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.jpna.2020.03.001
8. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):283. doi:10.1038/s41392-020-00426-x
9. Özdemir Ö. İmmün sistemin COVID-19 hastalığındaki rolü: Patogenezden tedaviye. *Bostanci I, editör. Çocuk Sağlığında SARSCoV-2 (COVID-19). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.14-21*
10. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6(1):16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
11. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013;123(2):540-541. doi:10.1172/JCI66843
12. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181(June):77-83. doi:10.1016/j.thromres.2019.07.013
13. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):1107-1110. doi:10.1007/s11239-020-02105-8
14. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanaqli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res.* 2020;190(April):58-59. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.011
15. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
16. Sun L, Xing Y, Chen X, et al. Coronavirus Papain-like Proteases Negatively Regulate Antiviral Innate Immune Response through Disruption of STING-Mediated Signaling. *Mossman KL, ed. PLoS One.* 2012;7(2):e30802. doi:10.1371/journal.pone.0030802
17. Sun B, Sundström KB, Chew JJ, et al. Dengue virus activates cGAS through the release of mitochondrial DNA. *Sci Rep.* 2017;7(1):3594. doi:10.1038/s41598-017-03932-1
18. Sierra H, Cordova M, Chen CSJ, Rajadhyaksha M. Confocal imaging-guided laser ablation of basal cell carcinomas: An ex vivo study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(2):612-615. doi:10.1038/jid.2014.371
19. Özdemir Ö. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Diagnosis and Management (narrative review). *Erciyes Med J.* 2020;42(3): 242-247. doi:10.14744/etd.2020.99836
20. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
21. Zhu L, Lu X, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr Res.* 2020;88(3):342-342. doi:10.1038/s41390-020-0892-8
22. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-555. doi:10.1002/jmv.25728
23. Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock.* 2016;46(3):239-248. doi:10.1097/SHK.0000000000000633
24. Bocchese NV, Davila NG, Rodrigues MBM, Monte RRL, Melo RC, Reggio ACM, et al. Covid-19: Gastroenterology Perspectives. *J Clin Gastroenterol Treat.* 2020;6(1). doi:10.23937/2469-584x/1510075
25. Oliveira AP, Lopes ALF, Pacheco G, Noletto IR, Nicolau LAD, Medeiros JVR. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
26. Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections. In: *Taste and Smell.* Vol 63. Basel: KARGER; 2006:125-132. doi:10.1159/000093758
27. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):944-950. doi:10.1002/alr.22587
28. Ohe M, Shida H, Jodo S, et al. Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward? *Biosci Trends.* 2020;14(2):159-160. doi:10.5582/bst.2020.03058
29. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):201-211. doi:10.1002/cpt.1857
30. Liu P, Allaudeen H, Chandra R, et al. Comparative Pharmacokinetics of Azithromycin in Serum and White Blood Cells of Healthy Subjects Receiving a Single-Dose Extended-Release Regimen versus a 3-Day Immediate-Release Regimen. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):103-109. doi:10.1128/AAC.00852-06
31. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
32. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. *JAMA.* 2020;324(13):1292. doi:10.1001/jama.2020.16747
33. Özdemir Ö, Pala A. Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Korunma Yolları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research.* 2020; 4: 21-14. doi:10.34084/bshr.711208
34. Gotelli E, Paolino S, Soldano S, Cutolo M. Vitamin D Immune-Mediated Responses and SARS-CoV-2 Infection: Clinical Implications in COVID-19. *Immuno.* 2021;2(1):1-12. doi:10.3390/immuno2010001
35. Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D, Rodriuez JR, Borges RM, Vega VM, et al. The Effects of Vitamin C on the Multiple Pathophysiological Stages of COVID-19. *Life.* 2021;11(12):1341. doi:10.3390/life11121341