



KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM BİLİMERİ

**KIBRIS TÜRK POPULASYONU'NDA COVID-19 HASTALIĞI GEÇİRMİŞ
KİŞİLERDE *HLA-B27* MUTASYON FREKANSININ ARAŞTIRILMASI**

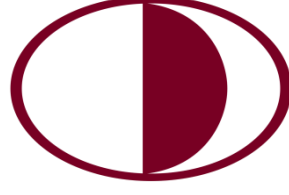
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SUZAN SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. MAHMUT ÇERKEZ ERGÖREN

K.K.T.C

2021



KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM BİLİMERİ

**KIBRIS TÜRK POPULASYONU'NDA COVID-19 HASTALIĞI GEÇİRMİŞ
KİŞİLERDE *HLA-B27* MUTASYON FREKANSININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SUZAN SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. MAHMUT ÇERKEZ ERGÖREN

K.K.T.C

2021

ONAY

Bu tez çalışması 28.06.2021 tarihinde jürimiz tarafından Yakın Doğu Üniversitesi Lisanüstü Eğitim Enstitüsü Moleküler Tıp Programı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez danışma: Doç. Dr. Mahmut Çerkez Ergören

Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

İmza

Üye: Doç. Dr. Umut Fahrioğlu

Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Özel Yürüker

Girne Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

İmza

Onaylayan: : Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer

Yakın Doğu Üniversitesi Lisanüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

İmza

ÖNSÖZ

Tez çalışması sürecimde fikirleri, bilgisi ve deneyimi ile bana her zaman rehberlik eden değerli hocam Doç. Dr. Mahmut Çerkez Ergören'e çok teşekkür ediyorum.

Yaşamı boyunca benden sevgisini, emeğini esirgemeyen, canım annem Elife Sönmez'e, sonsuz teşekkürler...

Suzan SÖNMEZ

K.K.T.C, 2021

ÖZET

KIBRIS TÜRK POPULASYONU'NDA COVID-19 HASTALIĞI GEÇİRMİŞ KİŞİLERDE *HLA-B27* MUTASYON FREKANSININ ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Bu çalışmada Kıbrıs Türk Populasyonu'nda COVID-19 hastalığı geçirmiş kişilerde *HLA-B27* mutasyon frekansının araştırılması amaçlanmaktadır.

MATERYAL VE ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ:

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Yakın Doğu Üniversitesi DESAM Araştırma Enstitüsü COVID-19 PCR Tanı Laboratuvarı'nda SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif tanısı almış 42 bireyden oluşan bir grup ele alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına ait veriler değerlendirilmeye alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 22 (%52,4)'si erkek ve 20 (%47,6)'si kadındır. Hastaların yaş ortalaması 38.8'dir. Kadınların yaş ortalaması 37.45 ± 12.64 iken bu sayı erkeklerde 40.09 ± 9.83 'tür. Yaş dağılımları arasında kadınlarla erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ($t=0.76$, $p=0.45$). Çalışmaya katılan 42 COVID-19 pozitif tanısı almış hastada yoğun olarak öksürük, ateş, nefes darlığı, öksürük, ateş, tat/koku kaybı, burun akıntısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, göğüste ağrı, yorgunluk, sırt ağrısı, eklem ağrısı olduğu tespit edilmiştir. Moleküler analiz sonrasında çalışılan grupta *HLA-B 27* gen varyantları tespit edilmemiştir.

SONUÇ: Sonuç olarak *HLA-B27* geni ile COVID- 19 arasında bir ilişki bulunmamıştır. *HLA-B27* geni ile COVID- 19 arasında bir ilişkinin belirlenebilmesi için daha daha çok kişi çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, *HLA-B27*, SARS-CoV-2, Kıbrıs Türk populasyonu

ABSTRACT

EVALUATION OF THE *HLA-B27* MUTATION FREQUENCY AMONG COVID-19 PATIENTS IN THE TURKISH CYPRIOT POPULATION

PURPOSE: The purpose of this study is to investigate the *HLA-B27* mutation frequency in people who previously had COVID-19 in the Turkish population in Cyprus.

MATERIAL AND RESEARCH PROTOCOL:

A group consisting of 42 individuals and diagnosed with SARS-CoV-2 RT-PCR positive at Turkish Republic of Northern Cyprus Near East University DESAM Research Institute COVID-19 PCR Diagnosis Laboratory have been studied. The demographic characteristics of patients, laboratory and screening results have been assessed.

FINDINGS: 42 patients involved in the study. 22 (52.4%) were male and 20 (47.6%) were female. The average age of the patients was 38.8. The average age of females was 37.45 ± 12.64 , while the average age of males was 40.09 ± 9.83 . There was a slightly statistically significant difference between the age distributions of males and females ($t=0,76$, $p=0,45$). The 42 patients had intense coughing, fever, breathing difficulties, loss of smell and taste, running nose, headache, throat ache, chest pain, fatigue, back pain and joint pain. No relation is observed between *HLA-B27* gene and COVID-19. No *HLA-B27* gene variations have been observed in patients diagnosed with COVID-19.

CONCLUSION: In conclusion, no relation was observed between *HLA-B27* gene and COVID-19. No *HLA-B27* gene variations have been observed in patients diagnosed with COVID-19. Larger cohorts are needed to determine a possible association between *HLA-B27* gene and COVID-19.

Keywords: COVID-19, *HLA-B27*, SARS-CoV-2, Turkish Cypriot Population

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	1
1.1. Koronavirüsler	1
1.2. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-COV-2)	3
1.3. Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19).....	3
1.3.1. Epidemiyolojisi.....	5
1.3.2. Klinik Özellikler	7
1.4. İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen) (HLA).....	18
1.5. İnsan Lökosit Antijeni B27 (HLA-B27)	19
1.5.1. HLA- B27'nin COVID-19 ile ilişkisi	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
2.1. Gereç	24
2.1.1. Kullanılan markalar.....	24
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	24
2.1.3. Çalışma grubu	24
2.1.4. Bilgisayar programları.....	24
2.2. Yöntemler	24
2.2.1. Periferik kandan DNA İzolasyonu	24
2.2.2. DNA Konsantrasyonlarının Ölçülmesi.....	24
2.2.3. Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR).....	24
4. BULGULAR	26
4.1. HLA-B27 ile COVID-19 kliniği arasındaki ilişki	27
5. TARTIŞMA	28
6. DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR	33

8. EKLER	42
8.1. Etik Kurul Onayı	42

KISALTMALAR

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

RT-PCR: Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 1

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HLA: Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni)

TABLolar

Tablo 2.1 Çalışma üretici firmanın talimatlarına göre kullanılan RT-PCR programı.....	25
Tablo 4.1 Hastaların Cinsiyet, Sayı ve Yüzde Oranları	26
Tablo 4.2 Grubun yaş ortalaması ve yaş aralığı.....	26
Tablo 4.3 Erkeklerin Yaş aralığına göre sayı ve yüzde değerleri.....	26
Tablo 4.4 Kadınların yaş aralığına göre sayı ve yüzde değerleri.....	27
Tablo 4.5. Cinsiyet ve yaş ilişkisi	27

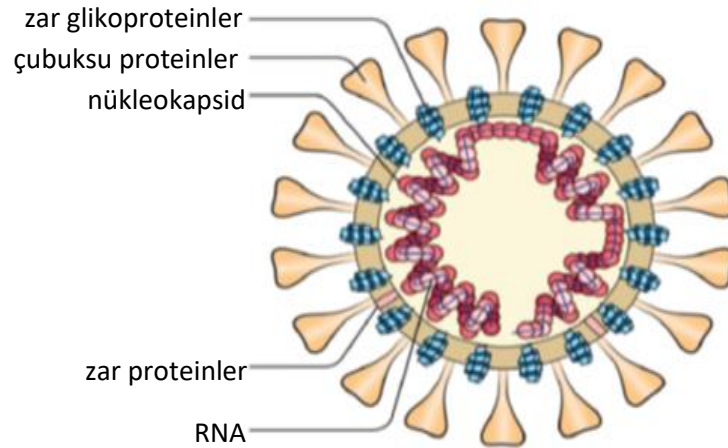
1. GİRİŞ

GENEL BİLGİLER

1.1.Koronavirüsler

Koronavirüsler, birçok farklı hayvanı enfekte edebilen tek zincirli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli olmaları sebebiyle RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi içermemektedirler. Buna karşın genomlarında bu enzimi kodlarlar. Koronavirüsler RNA virüsleri içerisinde 27 ila 32 kb uzunluğunda, bilinen en büyük genoma sahip virüslerdir. RNA virüslerinin kopyalanmasında mutasyon oranları DNA virüslerinden daha fazladır. Bu durum koronavirüslerin kopyaladıkları baz miktarı arttıkça hata yapma olasılıklarında artmasını sağlar ki bu durum yeni mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bu mutasyonlar, koronavirüse yeni hücre tiplerini, yeni türleri enfekte etme yeteneği kazandırır (Lu, ve ark., 2020).

Koronavirüs, Nükleokapsid (N), zarf (envelope; E), membran (M), Hemagglütinin-esteraz glikoprotein (HE) ve çubuksu çıkıntılar (spike; S) olmak üzere dört veya beş yapısal proteinden oluşur. Yüzeyinde bulunan çıkıntılara Latince'de "taç" anlamına gelen "corona" adı verildiği için bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) olarak adlandırılmaktadır (Masters ve Perlman, 2013).



Şekil 1.1 Koronavirüs yapısı (Masters ve Perlman, 2013).

İlk olarak Tyrrell ve Bynoe (1965) tipik soğuk algınlığı ve semptomları olan bir erkek çocuğun burun mukozasından akabinde de Hamre ve Procknow (1966) soğuk algınlığı olan tıp fakültesi öğrencilerinin solunum yollarından koronavirüsü izole etmişlerdir (Tyrrell, 1975; Hamre-Procknow, 1966). İnsan embriyonu soluk borusu veya burun epitelyumu ve primer insan böbrek hücre kültürlerinde üretilen koronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronavirinae alt ailesi alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört tür ve bu türlerin her birinin altında yer alan çok sayıda alt türlerden oluşmaktadır. Bu virüsler yarasa, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılar yanı sıra insanlarda da bulunabilmektedir. Alfa ve beta CoV türleri insanları hastalandırırken, gama ve delta CoV türleri hayvanları etkiler. Hastalık, insanlarda hafif soğuk algınlığından zatürreye kadar değişen enfeksiyonlara neden olur. Ayrıca kas ağrıları, halsizlik, baş ağrısı, bulantı-kusma, ishal, nefes darlığı gibi şikayetler ortaya çıkar. Özellikle zoonotik olanlarda yüksek ateş, öksürük, kas ağrısı, diyare, nefes darlığı şeklinde semptomlar olabilir. Günümüzde insanlarda hastalığa neden olabilen HCoV229E (Alfa koronavirus) ve HCoV-NL63 (Alfa koronavirus), HCoV-HKU1 (Beta koronavirus), HCoV-OC43 (Beta koronavirus), Türkçe karşılığı “Orta Doğu Solunum Sendromu” olan Middle East Respiratory Syndrome ifadesinin baş harflerinden türetilmiş Middle East respiratory syndrome - MERS-CoV (Beta koronavirus) ve Türkçe karşılığı “Akut Solunum Yolu Sendromu” olan ve Severe Acute Respiratory Syndrome ifadesinin baş harflerinden türetilmiş - SARS-CoV (Beta koronavirus)’dur (Perlman, 2020; Berry, ve ark., 2015).

Koronavirüsler, soğuk algınlığından Orta Doğu solunum sendromuna (MERS) ve şiddetli akut solunum sendromuna (SARS) kadar çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen bir solunum yolu virüsleri kategorisidir. Giderek artan bir literatür, bu koronavirüslerin başlangıçta zoonotik olduğunu, alt solunum yolunu hedeflediğini ve akciğer dışı organlarda potansiyel olarak ölümcül inflamasyona neden olduğunu ortaya koymaktadır (Wu vd., 2020). Yirmi yıl içinde, oldukça patojenik ve ölümcül üç insan koronavirüsü ortaya çıkmıştır: SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 (Zu vd., 2020). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde yeni bir atipik viral pnömoni salgını olarak başlayan şey, artık resmen COVID-19 olarak tanınmaktadır ve SARS-CoV-2 olarak sınıflandırılan nedensel virüs, SARS- ile yaklaşık %80'lik bir genomik homoloji ifade etmektedir. CoV ve MERS-CoV ile daha az homoloji (%50)'ye sahiptir. Araştırmacılar, çapraz reaktif antikörlerin SARS-CoV-2 reseptör bağlanma alanı (RBD) olmayan alanlarla reaksiyona girdiğini, ancak bunlara karşı çapraz koruma sağlamadığını keşfetmişlerdir (Lv vd., 2020).

1.2.Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-COV-2)

Koronavirüsler, insanlarda hafif ya da şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler. Sırasıyla 2002 ve 2012 yıllarında sırasıyla SARS ve MERS pandemileri akabinde 2019'un sonunda, Çin'in Wuhan şehrinde Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs ortaya çıkmış ve olağandışı bir viral zatürreye neden olmuştur. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak da bilinen bu yeni koronavirüs hastalığı, son derece bulaşıcı olan bu yeni koronavirüs hastalığı, tüm dünyaya hızla yayılmıştır (Wu ve ark., 2020; Hui, 2020). Hem enfekte insan sayısı hem de salgın alanların mekansal aralığı açısından SARS ve MERS'i ezici bir şekilde geride bırakmıştır. Devam eden COVID-19 salgını, küresel halk sağlığı için olağanüstü bir tehdit oluşturmuştur (Deng ve Peng, 2020; Han, ve ark., 2020). SARS-CoV-2, dört ana yapısal proteinden oluşan tek sarmallı bir RNA koronavirüsüdür. Bunlar: Başak (S), zarf (E), nükleokapsid (N) ve aşırı solunum yolu hastalığına ve agresif bir pnömoniye neden olan zarf (M) proteinleridir (Li vd., 2020). Klinik çalışmalar ateş, yorgunluk, kuru öksürük, nefes darlığı ve akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) baskın klinik belirtiler olduğunu göstermiştir. Çeşitli araştırma çalışmaları, enfeksiyonun ciddiyetinin lenfopeni ve bir sitokin gelişimi ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Mehta vd., 2020).

Genetik kanıtlar, SARS-CoV-2'nin muhtemelen hayvanlardan kaynaklanan doğal bir virüs olduğunu öne sürse de, virüsün insanlara ilk ne zaman ve nerede bulaştığına dair net bir kanıt yoktur. Wuhan'da ilk bildirilen vakaların bazı deniz ürünleri pazarı ile ilişkisi olduğu düşünülse de ilk kaynak olmayabileceğini öne sürülmüştür. Nitekim Fransa'da yapılan bir çalışma, 2019 sonunda zatürree olan bir hastadan alınıp saklanan bir örnekte PCR ile SARS-CoV-2 tespit edildiğini bildirmiştir. Bu durum Fransa'da salgının genel olarak bilinen başlangıç zamanından çok daha erken yayılmış olabileceğini düşündürmüştür (Deslandes, 2019). Bu son derece tartışmalı konuya netlik kazandırmak için hastalardan, hayvanlardan ve ortamlardan alınan daha fazla sayıda saklanmış örnekleri içeren fazla geriye dönük araştırmaların, iyi doğrulanmış tahlillerin dünya çapında yürütülmesi gerekmektedir.

1.3.Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)

2019 Aralık ayı boyunca, Çin'in Hubei eyaletinin başkenti Wuhan'da önemli sayıda hasta, nedeni bilinmeyen pnömoni geliştirmiş, klinik sunumlar büyük ölçüde viral pnömoniye benzetilmiş, ancak bazıları hızla ilerleyerek ciddi hastalığa dönüşmüş ve ölümcül sonuçlar

vermiştir (DSÖ, 2020). Bu vakaların, canlı hayvanların da satıldığı Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı'na maruz kalma öyküsü olduğu belirtilmiştir. Hastalık daha sonra hızla Wuhan'dan diğer bölgelere yayılmıştır. Ocak 2020'nin ilk haftasında, Çin hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) tarafından bu hastaların boğaz sürüntü örneğinden yeni bir koronavirüs tespit edilmiş ve virüse 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) adı verilmiştir. İlk yayılmanın deniz ürünleri ve hayvan pazarındaki maruziyetle bir bağlantısı olsa da, artan sayıda hastanın hayvan pazarlarına maruz kalmadığı bildirilmiş, bu da insandan insana yayıldığını göstermiştir. 2019-nCoV salgını, hızla Çin'in diğer bölgelerine ve bir dizi başka ülkeye yayılmıştır. Çin dışındaki ülkelerde bildirilen vakalar ağırlıklı olarak yakın zamanda Çin'e seyahat etmiş kişilerde görülmüştür, ancak bazı yerel bulaşma vakaları da meydana gelmiştir. Hızlı küresel yayılma nedeniyle 30 Ocak'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) salgını uluslararası önemi haiz bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiştir. 11 Şubat 2020'de DSÖ, "COVID -19"un hastalığın resmi adı olacağını duyurmuştur. Yeni virüslerin adlandırılmasından sorumlu Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsü şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsüne kardeş tür olarak tanımış ve 11 Şubat 2020'de, onu şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlayan bir ön baskı kağıdını çevrimiçi olarak yayınlamıştır (Gorbolenya vd., 2020).

Bu virüs günümüze kadar dünya çapında her yerden bildirilmiş ve DSÖ, endişe verici yayılma seviyeleri nedeniyle 11 Mart 2020'de COVID-19'un pandemik olarak nitelendirilebileceği değerlendirmesini yapmıştır. Koronavirüsler yarasalar, sığırlar, kediler, kuşlar ve develer dahil olmak üzere birçok farklı hayvan türünde yaygın olarak bulunmaktadır. Koronavirüs ayrıca insanda solunum yolu enfeksiyonuna neden olan patojenlerden biridir. HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 soğuk algınlığına benzer hafif üst solunum yolu hastalığına neden olmaktadır. Daha önce ortaya çıkan oldukça patojenik iki virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) daha şiddetli, zatürre benzeri semptomlara, şiddetli akut solunum sendromuna (SARS) ve bazen insanlarda ölüme neden olmuştur. Ölüm oranları SARS-CoV için %10 ve MERS-CoV için %34.4 olarak tanımlanmıştır. Başlıca SARS-CoV salgını 2002–2003 yılları arasında Çin'in Guangdong Eyaletinde ortaya çıkmış ve küresel olarak 29 ülkeye yayılmıştır. MERS-CoV 2012'de Orta Doğu'da ortaya çıkmış, ancak aynı zamanda Çin'e de ithal edilmiştir. SARS-CoV, ıslak pazarlarda egzotik hayvanlardan insanlara, MERS-CoV ise develerden insanlara bulaşmaktadır. 2019-nCoV, insan solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu belirlenen 7. patojendir. 2019-nCoV, her ikisinin de kökenlerinin yarasalarda olduğuna

inanılan MERS ve SARS gibi bir beta-koronavirüstür (Ahmed, 2020). Zhu vd. (2020), SARS-CoV ve MERS-CoV'den farklı görünen 2019-nCoV'u tanımlamış ve karakterize etmiştir. 2019-nCoV parçacıklarının elektron mikrografları genellikle küreseldir ve bir miktar pleomorfizm ile çevrelenmiştir. Çapı, yaklaşık 60 ila 140 nm arasında değişmektedir. Koronavirüs, RNA virüsüdür ve virüs parçacıkları, yaklaşık 9 ila 12 nm'lik oldukça belirgin sivri uçlara sahiptir. Yeni koronavirüs ile 2002-2003'te SARS salgınına neden olan koronavirüs arasındaki genetik benzerlikler nedeniyle, yeni virüs SARS-CoV-2 olarak yeniden adlandırılmıştır.

Şimdiye kadar, ortaya çıkan bu koronavirüs enfeksiyonu için titiz destekleyici bakım dışında hiçbir özel tedavi önerilmemiştir. 2019-nCoV enfeksiyonu için antiviral tedavinin etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Tüm hastaların ayrı ve spesifik tedavi edilmesi gerekmektedir. Şu anda, tarif edildiği gibi, bu hastalığa yaklaşım enfeksiyon kaynağını kontrol etmektir; bulaşma riskini azaltmak için kişisel koruma önleminin kullanılması; ve etkilenen hastalar için erken tanı, izolasyon ve destekleyici tedaviler ön plana çıkmaktadır ve aşı çalışmaları halen devam etmektedir (Ahmed, 2020).

1.3.1. Epidemiyolojisi

COVID- 19 olarak adlandırılan yeni bir betakoronavirüs, bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinden izole edilmiştir. Virüs önce Çin içinde ve daha sonra büyük salgınlara neden olduğu İran ve İtalya'ya ulaşmadan önce Asya'daki birkaç ülkeye yayılmıştır. Pandeminin ilk 11 haftasında, etkilenen ülkelerdeki ilk vakaların neredeyse üçte ikisinin yakın zamanda yalnızca üç etkilenen ülkeden (Çin, İran veya İtalya) seyahat ettiği bildirilen kişilerde görülmüş ve bu, birkaç ülkeden uluslararası seyahatin COVID -19 iletimi ile dünya çapında salgınların tohumlarını atmış olabileceği düşünülmektedir (Dawood 2020).

Kontaminasyon konusundaki bazı erken başarılarla rağmen, COVID- 19 2020'nin ilk iki ayında hem Avrupa'da hem de Kuzey Amerika'da görülmüştür: Ocak ayı sonunda İtalya'da, Şubat başında Washington Eyaleti'nde ve ardından New York şehrinde görülmüştür (Worobey 2020). Brezilya'da, 22 Şubat ve 11 Mart 2020 arasında Avrupa'dan tanıtılan üç sınıfa düşen Brezilya suşlarının %76'sı ile 100'den fazla uluslararası virüs girişinin olduğu bulunmuştur. O zamandan bu zamana, COVID -19 dünyanın her köşesine yayılmıştır. Yaklaşık 100 milyon kişiye SARS-CoV-2 enfeksiyonu teşhisi konmuş ve iki milyon kişi COVID- 19'dan ölmüştür. Tüm vakalar, özellikle asemptomatik ise teşhis edilmemiştir ve hem enfeksiyonların hem de

ölümlerin gerçek sayısı muhtemelen çok daha yüksektir. 2020 sonbaharında, önemli bir aktarım avantajına sahip birkaç yeni COVID -19 varyantı ortaya çıkmıştır (Kamps ve Hoffman, 2020).

Özetle; COVID 19 salgını 8 Aralık 2020'de Wuhan'da başlamış ve kısa süre sonra Çin'in geri kalanına, Güney Kore, Hong Kong ve Singapur gibi komşu ülkelere yayılmıştır. Çin anakarasının dışında, ilk COVID 19 olayı 13 Ocak'ta Bangkok'ta, Avrupa'daki ilk olay da 20 Ocak 2020'de İtalya'da teşhis edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün 6 Haziran 2021 verilerine göre küresel ölçekte 172.637.097 (%100) vaka/ 3.718.944 (%100) ölüm vardır . DSÖ değerlendirmesine göre aynı tarihlerde küresel düzeyde risk çok yüksektir (DSÖ, 2019).

Yaşlanma ile birlikte COVID 19'dan ölüm riski 40 yaşın altında %0,2'den 60 yaş üzerinde %3,6'ya yükselmektedir. 80 yaş üstü nüfusta bu oran %14,8'e yükselmektedir. Epidemiyolojik verilere göre %2,8 ila 1,7 ölüm oranıyla erkeklerin kadınlardan daha riskli olduğu gösterilmiştir. Eşlik eden komorbiditeleri olan hastalar da daha kötü prognoz sergilemektedir. Herhangi bir ek hastalığı olmayan vakalarda vaka ölüm oranı %0,9'a kadar düşerken, kardiyovasküler hastalıkta %10.5, diyabette %7.3, kronik solunum yolu hastalığında %7.3, hipertansiyon ve kanser vakalarında %5.6 olmaktadır (Pamuk vd., 2020).

Çin, 23 Ocak'ta Hubei'de karantina uygulamaya başladıktan sonra, 18 Mart 2020'de Hubei'de ilk kez yeni vaka raporu yapılmamıştır. Salgının başlamasından üç ay sonra Çin hükümeti karantina uygulamalarını kaldırmaya başlamış ve yavaş yavaş hayatı normale döndürmüştür. Ancak Avrupa'da ve özellikle ABD'de salgın henüz kontrol altına alınmamıştır. (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020'de teşhis edilmiştir. 23 Nisan 2020 tarihinde güncellenen Sağlık Bakanlığı verilerine göre 791.906 test yapılmış ve 101.790 vaka bildirilmiştir. Toplam 2.798 hasta şiddeti nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde takip edilirken, 2.491 hasta COVID-19 nedeniyle kaybedilmiş ve 18.491 hasta iyileşmiştir. En güncel T. C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise (18 Haziran 2021), toplam vaka sayısı 5.139.485, toplam vefat sayısı 45.186, ağır hasta sayısı 2.232, iyileşen hasta sayısı ise 4.971.245 şeklindedir. 18 Haziran 2021 tarihindeki vaka sayısı 11.937, hasta sayısı 916, vefat sayısı 203 ve iyileşen sayısı 10.125'dir (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

Bu bilgiler ışığında genel olarak COVID-19'un epidemiyolojisi üç aşamada açıklanabilmektedir. İlk aşama, deniz ürünleri pazarı ziyaretçilerinde başlayan yerel salgındır. Salgının bildirilen başlangıç tarihinden (Aralık 2019) 13 Ocak 2020'ye kadar, doğrulanmış rapor edilen vakalar 41'dir. Epidemiyolojik çalışmalar, bu ilk aşamada bile, insanlar arasındaki bulaşmanın nedeninin yakın temas olduğunu doğrulamıştır. Bundan sonra 13 Ocak 2020'den itibaren ikinci bir aşama başlamıştır; bu aşamada, yayılmada ve genişlemede bir artış olmuş ve bu hastalığın yayılması Wuhan dışında doğrulanmıştır. Bu hastalığın insandan insana bulaşması iki türe ayrılabilir: nozokomiyal enfeksiyon ve yakın temas. Nozokomiyal hastane içinde yayılırken, yakın temas aile geçişlidir. Çin dışındaki ilk vaka Tayland'da bildirilmiş ve seyahat geçmişi, kişinin Wuhan'da ikamet ettiğini ve oradan Tayland'a gittiğini göstermiştir. 23 Ocak'ta 29 il ve 6 ülkeden 846 doğrulanmış vaka görülmüştür. Bu artış, ilk aşamaya göre 20 kat olmuştur. 26 Ocak 2020'den itibaren üçüncü aşama başlamıştır. Takımyıldız vakalarının hızlı bir şekilde büyüdüğünü göstermiştir. Toplam uyumlu vaka sayısının yaklaşık %80'i 10 Şubat 2020'de Şangay, Pekin, Shandong ve Jiangsu'da olmuştur. 20 gün sonra, bu sayı yaklaşık 10.000'e ulaşmış ve doğrulanmış vakalarda 240 kat artış göstermiştir

1.3.2. Klinik Özellikler

COVID-19 enfeksiyonunun inkübasyon süresinin, çoğu hastanın yaklaşık dört ila beş gün sürdüğü, maruziyetten sonraki 14 gün içinde olduğu varsayılmaktadır. Orta yaş ve yaşlı bireyler çoğunluk olmasına rağmen, her yaşta birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu kapabilmektedir. Onaylanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastaneye yatırılan vakaların bazı kohortlarında, medyan yaş 49 ila 56 arasında değişmektedir (Özdemir, 2020).

COVID-19 hastalarında yaygın olan tipik semptomlar ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, miyalji, yorgunluk ve nefes darlığıdır. Nadir görülen semptomlar baş ağrısı, rinore, hemoptizi, anosmi, bulantı, kusma ve gastrointestinal semptomlara bağlı ishali içermektedir. Genel olarak COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomların ateş (% 98), öksürük (% 76) ve miyalji veya yorgunluk (% 44) olduğu bildirilmiştir. Hastaların yarısından fazlasında nefes darlığı gelişirken, balgam (%28), baş ağrısı (%8), hemoptizi (%5) ve ishal (%3) gibi semptomlar daha nadir görülmektedir (Pamuk vd., 2020).

COVID-19, asemptomatik hastalardan septik şoka ve multiorgan disfonksiyona kadar geniş bir klinik yelpazede kendini göstermektedir. COVID-19, sunumun ciddiyetine göre

sınıflandırılmaktadır (Rajnik vd., 2021). Hastalık hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak sınıflandırılabilir.

Hafif Hastalık

Hafif hastalığı olan hastalar, üst solunum yolu viral enfeksiyonu semptomları ile gelebilmektedir. Bunlar kuru öksürük, hafif ateş, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizliği içermektedir. Ayrıca nefes darlığı gibi ciddi semptomların olmaması ile de karakterizedir. COVID-19 vakalarının çoğunluğu (%81) hafif şiddettedir (Rajnik vd., 2021). Ayrıca, bu gibi durumlarda radyografi özellikleri de yoktur (Wang vd., 2020). Hafif hastalığı olan hastalar, hızla şiddetli veya kritik vakalara dönüşebilmektedir.

Orta Derecede Hastalık

Bu hastalar öksürük, nefes darlığı ve taşipne gibi solunum semptomları ile başvurmaktadır. Bununla birlikte, ciddi hastalığın hiçbir belirti ve semptomu yoktur (Rajnik vd., 2021).

Şiddetli Hastalık

Şiddetli hastalığı olan hastalar şiddetli pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis veya septik şok ile başvurur. Tanı kliniklidir (Rajnik vd., 2021).

Ek olarak, hastaların %5'i solunum yetmezliği, RNAemi, kardiyak yaralanma, septik şok veya çoklu organ disfonksiyonu özellikleriyle kritik bir hastalık geliştirebilir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden (CDC) elde edilen veriler, kritik hastalar için vaka ölüm oranının %49 olduğunu göstermektedir. Önceden komorbiditeleri olan hastalar daha yüksek vaka ölüm oranına sahiptir. Bu komorbiditeler arasında diyabet (%7,3), solunum hastalığı (%6,5), kardiyovasküler hastalık (%10,5), hipertansiyon (%6) ve onkolojik komplikasyonlar (% 5,6) bulunmaktadır. Komorbiditesi olmayan hastaların ölüm oranı daha düşüktür (%0,9) (Hassan vd., 2020).

Akut solunum sıkıntısı sendromu

ARDS'nin gelişimi, solunum yetmezliğinin kötüleştiğini gösterir. PaO₂/FiO₂ değerleri, değişen hipoksi derecelerine göre ARDS'yi ayırt etmek için kullanılır. PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg şiddetli ARDS'nin göstergesidir. 100 mm Hg ile 200 mm Hg arasındaki PaO₂/FiO₂ değerleri orta derecede ARDS için tanısalıdır. 200 mmHg ile 300 mmHg arasındaki PaO₂/FiO₂ değerleri hafif ARDS tanısını desteklemektedir. Başvuru sırasındaki AST (aspartat transaminaz) ve ALT (alanin transaminaz) seviyeleri ARDS'deki klinik kötüleşme ile ilişkilidir. Bu nedenle, başvuru sırasında daha yüksek seviyeler ARDS'de hızlı klinik kötüleşmeye neden olur (Rajnik vd., 2021).

Klinik ve ventilasyon kriterlerine ek olarak, tanıyı desteklemek için göğüs röntgeni, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve akciğer ultrasonu gibi göğüs görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. BT taramasında en sık görülen bulgu buzlu cam opasitesi (%86), konsolidasyon (%29), bilateral hastalık dağılımı (%76) ve periferik hastalık dağılımını (%33) içerir. Bir göğüs röntgeninin ince opasiteleri tespit etmek için daha düşük bir hassasiyete (%59) sahip olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bir BT taraması, mediastinal lenfadenopatiyi, nodülleri, kistik değişiklikleri ve plevral efüzyonu tespit edebilir (Kanne, 2020).

COVID-19 ve sepsisli hastalar, hepsinden en kritik olanı olarak kabul edilir. Eşlik eden çoklu organ disfonksiyonu, enfeksiyona konak tepkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Organ disfonksiyonunun belirtileri arasında şiddetli dispne, düşük oksijen satürasyonu, azalmış idrar çıkışı, taşikardi, hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, cilt beneklenmesi ve değişmiş zihinsel bozukluk yer alır. Diğer homeostatik düzensizliğin laboratuvar kanıtı asidoz, yüksek laktat, hiperbilirubinemi, trombositopeni ve koagülopati kanıtlarını içerir (Rajnik vd., 2021).

Septik şoklu hastalar hacim resüsitasyonuna rağmen sürekli hipotansiftir. Ayrıca, serum laktat düzeyi >2 mmol/L olabilir (Hassan vd., 2020).

Laboratuvar Özellikleri

COVID-19'a özgü laboratuvar bulguları, yüksek protrombin zamanı, LDH (laktat dehidrojenaz), D-dimer, ALT, C-reaktif protein (CRP) ve kreatin kinazı içerir. Hastalığın erken evrelerinde, CD4 ve CD8 lenfositlerinde de belirgin bir azalma kaydedilebilir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar daha yüksek seviyelerde interlökin (IL) 2, IL-7, IL-10, GCSF (granülosit koloni uyarıcı faktör), IP10 (interferon gama kaynaklı protein 10), MCP1 (monosit kemotaktik

protein 1), MIP1A (makrofaj inflamatuvar protein alfa) ve TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) barındırır (Yang vd., 2020). Ayrıca pıhtılaşma aktivasyonu, hücrel immün yetmezlik, miyokardiyal hasar, böbrek hasarı ve hepatik hasarı gösteren başka anormal bulgular da sergilerler (Rajnik vd., 2021). Kritik hastalarda, amilaz ve D-dimer seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir. Bununla birlikte, kan lenfosit sayıları giderek azalmıştır (Wang vd., 2020). Hayatta kalmayanlar için ortak olan, ferritin, nötrofil sayısı, D-dimer, kan üre ve kreatinin düzeylerindeki yükselmelerdir. Prokalsitonin seviyelerindeki yükselmeler COVID-19'un bir özelliği değildir. Bu nedenle, yüksek prokalsitonin seviyesi, bakteriyel pnömoni gibi alternatif bir tanı önerebilir. CRP seviyeleri, hastalığın şiddeti ve ilerlemesi ile doğrudan ilişkilidir (Hassan vd., 2020).

Bu semptomatik vakaların yanı sıra asemptomatik vakalar da görülebilmektedir. Tamamı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) yapılan asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu olan 24 hastayı içeren bir çalışmada, %50'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya düzensiz infiltrasyon ve %20'sinde atipik akciğer görüntüleme patolojisi görülmüştür. 24 vakadan beşinde, tanıdan birkaç gün sonra, diğer karakteristik semptomlarla birlikte veya ayrı olarak düşük dereceli ateş saptanmıştır. Ancak asemptomatik (gizli) enfeksiyon vakaları genel olarak Covid 19 için pozitif olarak test edilmiş ancak klinik semptomlar veya patolojik akciğer görüntüleme bulguları bulunmayan vakalar olarak tanımlanmaktadır (Özdemir, 2020).

Risk faktörleri

Risk faktörleri, hastalık veya enfeksiyon riskini artıran ajanlardır. Enfeksiyon ve COVID-19 için en önemli risk faktörleri şu şekildedir:

Yaşlılık

COVID- 19 her yaşta bulaşabilmektedir ancak 14 yaşın altındaki kişilerde çok daha az yaygındır ve gençlerde ise asemptomatiktir. Yaşla birlikte COVID-19 artmaktadır, böylece yaşlanma hastalık için bir risk faktörü haline gelmektedir (Zhou vd., 2020). Orta yaşlı insanlar genellikle toplumda enfekte olmakta, ancak yaşlı insanlar genellikle diğer enfekte aile üyeleri

ve tanıdıklarından öksürme ve hapşırma ile enfekte olmaktadır (Chan vd., 2020). Yaşlılarda ölüm oranı daha yüksektir. Nitekim yaşlanma akciğer fonksiyonunu olumsuz etkilemekte ve sonuç olarak edinilen bağışıklık sisteminin aktivasyonunu geciktirmekte; virüs daha fazla tekrarlanabilir hale gelebilmekte, daha proinflamatuvar yanıtlar üretebilmekte ve ölüm riskini artırabilmektedir (Opal vd., 2005).

Cinsiyet

Erkekler COVID -19'a daha duyarlıdır, bu nedenle erkek cinsiyet COVID-19 için risk faktörlerinden biridir. Görünüşe göre bu hastalığın toplum kaynaklı olması ve erkeklerin çalışma koşulları nedeniyle evden daha fazla uzaklaşması ve toplumda daha fazla bulunması nedeniyle, İran gibi bazı ülkelerde bu kişilerin enfekte olma olasılıkları daha yüksektir. Kadın ve erkek arasındaki davranışsal farklılıklar, özellikle sağlık tavsiyeleri açısından ve sosyal mesafe konusuna daha az dikkat etmeleri göz ardı edilmemesi gereken bir konudur. A disintegrin ve metaloproteaz 17 (ADAM17) adı verilen bir protein, ACE2 gibi yüzey proteinlerinin atılmasına dahil olan akciğer ve karaciğerde daha fazla baskılanmaktadır. Katlanan ADAM17, dökülmeyi ve dolayısıyla COVID 19'un hücrelere girişini engellemenin bir yolu olan çözünür ACE2 miktarını artırmaktadır. Kadınlarda yüksek konsantrasyonda bulunan Estradiol, ADAM17'nin ekspresyonunu ve aktivitesini arttırmakta, böylece sonuçta kadınlarda çözünür ACE2'yi arttırmakta ve erkeklere kıyasla kadınlarda COVID-19 prevalansını azaltmanın nedenlerinden biri olabilmektedir (Rizzo vd., 2020).

Diyabet

Diyabet, dünyada oldukça yaygın, bağışıklık sistemini zayıflatan, metabolik bir hastalıktır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde diyabetli kişilerin sayısı artmaktadır. Araştırmacılar, diyabetin COVID-19 riskini artırdığını göstermiştir (Chen vd., 2020). Diyabetik hastalar tedaviye daha az yanıt vermekte ve ölüm riski daha yüksek olmaktadır (Zhou vd., 2020). Diyabetik hastalarda, yüksek kan glikoz seviyeleri nedeniyle doğuştan gelen bağışıklık bozulmaktadır, bu nedenle sitokinlerin glikosilasyonu, tip I yardımcı T lenfositlere (Th1) bağlı sitokinlerin işlevini bozmaktadır. Pulmoner mikroanjyopati, hiperglisemide oksidatif stresin neden olduğu doku hasarı ve pulmoner inflamasyon, benzer şekilde tüberküloza duyarlı hastalarda meydana geldiği gibi, hastaları COVID-19'a yatkın hale getirmektedir (Pitocco vd., 2012).

Kan hipertansiyonu

Hipertansiyon genellikle yaşam tarzı, diyet ve stres gibi dış uyarınlarla şiddetlenen genetik bir durumdur. Yaşla birlikte, genellikle ateroskleroz gibi kan damarlarındaki bir bozukluk nedeniyle kan basıncı da yükselmektedir. Araştırmacılar, bu bireylerde COVID-19'un ve ölüm oranının yüksek olduğunu bulmuşlardır (Zhou vd., 2020). SARS-CoV-2 hücrelere ACE2 reseptörleri yoluyla girdiğinden, virüsün ACE2 yoluyla renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine (RAAS) bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, losartan gibi anjiyotensin-reseptör blokerleri (ARB'ler) ile ilaç tedavisi, COVID-19'a duyarlılıkta artmış ACE2 ekspresyonu ile ilişkili olabilmektedir. Görünüşe göre, yüksek tansiyon, akciğer fonksiyonunu etkileyerek ve oksijen dağıtımını bozarak COVID-19 mortalitesini artırabilmektedir (Xu vd., 2020).

Kalp-damar hastalığı

Kardiyovasküler hastalığı olan bireyler COVID-19'a daha duyarlıdır (Zhou vd., 2020). Nedeni, miyokitler ve vasküler fibroblastlarda ACE2 ekspresyonu ile ilgili olabilmektedir. Virüsün kardiyovasküler hücrelerde bulunması onlara zarar verebilmekte ve enflamatuvar hücrelerin kalp dokusuna infiltrasyonunu uyarabilmekte ve enflamasyon hastalığı şiddetlendirmektedir (Gallagher vd., 2008).

Kanser

Kanser, DNA'daki, özellikle hasarlı DNA onarım genlerindeki mutasyonlardan ve protoonkogenlerdeki mutasyondan kaynaklanan hücrelerin anormal büyümesidir. Kanser hastaları, kanserli olmayan bireylere göre enfeksiyona daha duyarlıdır çünkü bağışıklık hücrelerinin büyümesi ve çoğalması, kanser ve kemoterapi gibi terapötik süreçler nedeniyle zayıflamaktadır; bu nedenle vücutta bağışıklık sistemini baskılayan bir durum oluşacaktır. Bu nedenle, kanser hastalarının COVID-19'u geliştirme olasılığı kanserli olmayanlara göre daha fazladır. Ek olarak, COVID-19'lu kanser hastalarında kriz durumunun gelişimi, kanser olmayan bireylere göre daha yüksektir (%8'e karşı %39) (Liang vd., 2020).

Diğer faktörler

Diğer faktörler, akciğer fonksiyonunu, kalbi, sirkülasyonu, atık ürünlerin atılımını zayıflatarak ve bağışıklık sistemini zayıflatarak COVID-19 hastalığı riskini artırabilmektedir.

Bunlar şu şekilde sıralanabilmektedir: kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek hastalığı, yetersiz beslenme, immün yetmezlik, spesifik interlökin ve interferon genotipleri, astım, multipl skleroz, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematöz gibi otoimmün hastalıklar, serebrovasküler hastalık ve kronik karaciğer hastalığı.

Kalabalık

Görünüşe göre COVID-19'u iletmenin en önemli yolu, enfekte bir kişi olma ihtimalinin olduğu toplantılarda korunmasız insanların bulunmasıdır. Bu nedenle otobüs, tren ve uçak gibi kamu araçlarında bir kişinin bulunması sosyal mesafeye uyulmaması durumunda bulaşma için risk faktörü olacaktır. Ayrıca kalabalık dükkanlarda, türbelerde, spor müsabakalarında ve diğer kalabalık yerlerde olmak kirlenme riskini artırabilmektedir (Wang vd., 2020).

Eğitim

Doğru ve yeterli eğitim, iletim zincirinin kesilmesinde önemli bir faktördür; bu nedenle bu alanda uygun eğitimi olmayan kişiler virüsü bilinçsizce bulaştıracaklardır. Örneğin, dezenfektanları bireyler arasında dağıtmaya çalışan eğitimsiz kişiler sosyal toplantılara veya hastaların yanında bulunan önlük, maske ve eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanlarla (PPE) sağlık çalışanlarında hastalığa neden olabilir; hastanenin idari merkezlerine giderek çevreyi kirletebilir ve virüs cihazlarda uzun süre kaldığı için insanlara bulaşma imkanı sağlayabilir (van Doremalen vd., 2020).

Mesleki riskler

COVID-19, ilk olarak Wuhan'daki deniz ürünleri ve ıslak hayvan pazarında çalışan veya ziyaret eden insanlara bulaşan bir meslek hastalığıdır. Virüsün hızla yayılma yeteneği ve hastalar tıp merkezlerine başvurmaları nedeniyle hastalığa yakalanma konusunda en hassas kişilerin sağlık sektörü çalışanları olduğu söylenebilir. Çin'in Wuhan kentindeki Zhongnan Hastanesi'nde COVID-19 olan 138 hastadan 40'ı (% 29) sağlık sektörü çalışanlarından olmuştur (Wang vd., 2020). Sağlık sektörü çalışanları bazı güvenlik yöntemleri kullansalar da, COVID-19 için risk altındadırlar ve güvenlik önlemlerine ne kadar az dikkat ederlerse, bulaşma olasılıkları o kadar yüksektir. Aerosol ve damlacık üretme potansiyeline sahip prosedürler, en önemlisi trakeal entübasyon olan potansiyel bir kontaminasyon kaynağı olabilmektedir (Huang

vd., 2020). Diğer kontaminant prosedürler, COVID-19'lu kişilerde hava yolu aspirasyonu, non-invaziv ventilasyon, manuel ventilasyon, trakeotomi, kardiyopulmoner resüsitasyon ve oksijen maskelerinin manipülasyonunu içermektedir (Tran vd., 2012). Şehirlerdeki diğer tehlikeli işler, kontamine atıkların bertarafı sırasında kontaminasyon riski altında olan süpürücülerdir ve taksi ve otobüs sürücülerini asemptomatik insanlarla temas riski altındadır.

Zayıf havalandırma

Bu enfeksiyon için spesifik bir aşı veya tedavi hala gelişim aşamasındadır ve asemptomatik kişiler başkalarına bulaştırabilmektedir. Nitekim klimanın zayıf olduğu yerler insanları enfekte edebilmektedir. Bu nedenle, hastanelerde, kliniklerde, ofislerde ve bankalarda uygun havalandırma şarttır ve insanların toplandığı her yerde hava akışı olmalıdır (Lai vd., 2020).

Hayvan teması

Virüs yarasadan insana ara konak yoluyla bulaşmaktadır (Lu vd., 2020). İnsan dışkısında bulunabilmekte ve diğer hayvanları enfekte edebilmektedir. Kedi, köpek, maymun, sığır ve koyunlarda antikolların varlığını inceleyerek, insanlarla temas halindeki kaç hayvanın enfekte olduğunu belirlemek mümkündür. Bu hayvanlar, rezervuar olarak yarasa görevi görebilmekte ve hayvanlarla doğrudan temas halinde olan köylüleri ve veterinerleri enfekte edebilmektedir (Sohrabi vd., 2020).

Diğer çevresel faktörler

COVID-19'a neden olabilen diğer çevresel faktörler; kötü hijyen, hapishaneler, huzurevleri, yatakhaneler, kötü yaşam koşulları, işsizlik, yüksek vücut kitle indeksi (BMI), stres, metroya binme, restoranda yemek yeme gibi oldukça çeşitlidir (Rashedi vd., 2020).

Viral İletilebilirlik

Virüsün birincil rezervuarı, enfekte olan kişi sayısı ve bulaşma yolu, virüsün bulaşmasındaki önemli faktörlerdir. COVID-19 daha bulaşıcıdır ve R0 değeri 3.28'dir.

Aerosollerde yaşamakta ve önemli sayıda insanı enfekte etmektedir. Virüs, aile üyeleri, tanıdıklar ve asemptomatik enfekte bireyler ve hastalar ile bir küme halinde dostane temas içinde olanlar arasında kolayca bulaşmaktadır. Virüs ayrıca inkübasyon döneminde de bulaşmaktadır. Ek olarak, teflon, cam, cerrahi eldivenler ve çelikte önemli bir süre kalmaktadır (van Doremalen vd., 2020).

Viral evrim

COVID-19'dan ölüm oranı ülkeden ülkeye değişmektedir. Farklı bölgelerdeki ayrılmış suşların sırası incelendiğinde bu suşlarda mutasyonlar görülmektedir. ORF'ler, 1a, S, 8, N ve RNA'ya bağımlı ent-RNA polimerazında (RdRp) daha yüksektir (Wang vd., 2020). Mutasyonlar, virüs replikasyonunu, iletimini, immün tepkilerini, virüs virülansını, ilaç direncini ve yeni konaklara adaptasyonu etkilemektedir. Ek olarak, mutasyona bağlı olarak yeni suşların ortaya çıkmasıyla birlikte, yeni suşun istila edilmesi, çocuklara ve ergenlere zarar verme şansı olacaktır. Akciğerleri hasar gördüğü için daha önce enfekte olmuş kişileri enfekte edebilmekte, bu nedenle hastalığın şiddetli olma ve ölme olasılığı görülmektedir, böylece tüm suşlara cevap verebilecek bir aşının üretimini geciktirmektedir (Pachetti vd., 2020).

Viral yük

COVID- 19 ve reseptörü ACE2, alt solunum yolu hücrelerinde, ağız ve dil epitel hücrelerinde ve bu hücrelerde birden çok yerde bulunmaktadır. Virüs, uzun bir süre, hatta 37 güne kadar viral yayılmaya sahiptir (Zhou vd., 2020). Asemptomatik bir hastadaki virüs yükü, semptomatik hastalardakine benzerdir, ancak sayı asemptomatik bireylerde semptomatik hastalara göre yaklaşık dört kat daha fazladır; bu nedenle, önemli sayıda insanı enfekte edebilmektedir (Lai vd., 2020). Vücuda giren çok sayıda virüs, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini artırmakta ve hastanın hayatını tehlikeye atabilecek şiddetli inflamasyona ve sitokin fırtınasına neden olmaktadır (Rizzo vd., 2020).

Tedavi

Destekleyici Terapi: Tedavi temelde destekleyici ve semptomatiktir. İlk adım, temas edilen diğer kişiler, vakalar ve sağlık çalışanları için yayılmayı durdurmak amacıyla yeterli izolasyonu garanti etmektir. Tıbbi durumlarına bağlı olarak, şüpheli vakalar tek bir odada veya

doktorların tavsiyesi üzerine evde kendi kendine izole edilmelidir. Onaylanan hastalar aynı koğuşta gruplandırılabilir. Kritik hastalar derhal YBÜ'ye yatırılmalıdır. Yaygın stratejiler, yatak istirahati ve palyatif tedaviyi, yeterli kalori ve su tüketimini sağlamak, su-elektrolit dengesini ve homeostazı sürdürmek, hayati belirtileri ve oksijen saturasyonunu incelemek, hava yolunun engellenmemesini sağlamak ve gerektiğinde oksijeni desteklemektir (Ahn vd., 2020; Shen vd., 2020a).

Semptomatik Tedavi: Hafif hastalık, evde tedavi edilmelidir. Standart yaklaşım, hidrasyon, beslenme ve ateş ve öksürüğü yönetmeye devam etmektir. Bir hastanın gözle görölür sıkıntıyla birlikte 38.5 °C'yi aşan yüksek bir sıcaklığa sahip olması durumunda, vücut soğutma (ılık su banyosu, ateş düşürücü yamalar gibi) veya tipiretik ilaç tedavisi verilecektir (Shen vd., 2020a). Hipoksik bireylerde yüz maskesi, yüksek akışlı nazal kanül veya non-invaziv ventilasyon yoluyla oksijen tedavisi gerekebilir. Mekanik ventilasyon ve hatta ekstra bedensel membran oksijen (ECMO) tedavisi gerekli kabul edilebilmektedir. Herhangi bir ilerleme olmaksızın iki saat boyunca non-invaziv mekanik ventilasyondan geçen veya artırılmış hava yolu sekresyonları, şiddetli öksürük veya hemodinamik öngörülemezliği olan invaziv olmayan ventilasyona dayanamayan çocuklar, hızla mekanik ventilasyona girmelidir. Gerekirse, yüzüstü pozisyon ventilasyonu, pulmoner kayıt veya ECMO kullanılabilir. Bazı durumlarda böbrek replasman tedavisi gerekebilir (Shen vd., 2020b).

Antiviral Tedavi: şu anda COVID-19 hastalığı için yaygın olarak kabul gören bir tedavi seçeneği yoktur. Ribavirin, lopinavir-ritonavir gibi antiviral ilaçlar, HIV, SARS ve MERS enfeksiyon tedavileri ile ilgili anekdot bilgisine bağlı olarak denenmiştir (Dong vd., 2020).

Lopinavir-ritonavir: Esas olarak HIV enfeksiyonu için kullanılan bu kombine proteaz inhibitördür. Bu kombinasyonun in vitro SARS-CoV enfeksiyonu üzerinde bir etkisi olduğu ve hayvanlarda MERS-CoV'ye karşı bir miktar etkinliği olduğu gösterilmiştir. Lopinavir-ritonavir ile tedavi edilen beş vakayı içeren bir çalışmada, üç vaka iyileşmiş ve iki vaka kötüleşmiş; dört vakanın gastrointestinal yan etkileri olmuştur (Lim vd., 2020).

Ribavirin: SARS'da yapılan önceki bir kontrol çalışmasında, ribavirin ile lopinavir-ritonavir ile tedavi edilen vakalar, sadece ribavirin kullanılan vakalara kıyasla daha iyi sonuçlar vermiştir (Guo vd., 2020).

Remdesivir: Remdesivir, hem in vitro hem de hayvan çalışmalarında in vitro SARS-CoV-2 ve bağlantılı koronavirüslere (SARS ve MERS-CoV dahil) karşı etkileri olan yeni bir nükleotid analogudur. Orta veya şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda remdesivir etkinliğinin destekleyici kullanımını ve remdesivirin COVID-19 üzerindeki herhangi bir klinik etkisini değerlendirmek için birçok randomize klinik çalışma devam etmektedir. Daha önce COVID-19 tedavisinde Ebola için kullanılan geniş spektrumlu bir anti-RNA ilacı olan remdesivir kullanımıyla ilgili anekdotsal bir uygulama vardır (Cao vd., 2020).

Arbidol, oseltamivir ve diğer antiviral ilaçlar: Rusya ve Çin'de bulunan antiviral bir ilaç olan arbidol, yetişkin SARS-CoV-2 enfeksiyonu için kullanılmaktadır; yine de etkinliği ve güvenliği belirsizliğini korumaktadır. İnfluenza A/B ile koenfeksiyonlar için oseltamivir ve diğer anti-influenza ilaçlarıyla bir kombinasyon gerekli olabilmektedir. Günlük olarak gelişen diğer anti-viral ilaçlar artık nitazoksanid, favipiravir, nafamostat ve benzerlerini içermektedir (Guo vd., 2020).

Klorokin / hidrosiklorokin: Hidrosiklorokin daha güçlü bir antiviral etkiye sahip gibi görünse de, hem klorokin hem de hidrosiklorokin in vitro SARSCoV-2 replikasyonunu engellemektedir (Yao vd., 2020).

Diğer ilaçlar: İmmünoterapi için önerilen ilaçlar intravenöz immünoglobulin (IVIG), interferonlar ve COVID-19 hastalığından kanıtlanmış vakaların iyileşen immün plazmasıdır. İntravenöz immünoglobulin, gerektiğinde şiddetli COVID-19 hastalığında kullanılabilir, ancak etkinliği belirsizliğini korumaktadır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır (Shen vd., 2020a). Virüsü inaktive etme olasılığını artırmak için, SARSCoV-2 enfeksiyonundan geliştirilmiş vakalardan IgG antikoru toplanırsa IVIG'nin etkinliği daha iyi olabilmektedir. Buna "iyileşen immün plazma" terapisi denmektedir. Daha spesifik IgG antikoru, enfekte vakalarda bağışıklık tepkisini artırarak COVID-19 hastalığına karşı daha etkili olacaktır. Sonuç olarak, antiviral ilaçlarla birlikte spesifik IgG antikoru ile immünoterapi, aşı gibi daha iyi seçenekler erişilebilir olana kadar COVID-19 hastalığına karşı alternatif bir tedavi olabilmektedir. İlk kez, SARS-CoV'ye özgü insan monoklonal antikoru olan CR3022'nin, SARS-CoV-2 reseptör bağlanma alanına güçlü bir şekilde bağlanabildiği bildirilmiştir. SARSCoV-2 spike proteininin SARS-CoV'ye özgü bir insan monoklonal antikoru ile güçlü bağlanması, yakın gelecekte alternatif bir terapötik yaklaşım olabilmektedir (Tian vd., 2020).

Mycoplasma ve Chlamydia gibi ko-enfeksiyonlardan şüpheleniliyorsa veya kanıtlanmışsa antibiyotikler ve/veya antifungaller gerekmektedir. Bağışıklık fonksiyonunun bir modülatörü olarak uzun süreli makrolid tedavisi değerlendirilmektedir (Dong vd., 2020).

Anti-parazitik ilaç Ivermektinin in vitro SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ivermektinin, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2 saat sonra Vero-hSLAM hücrelerinde bir patojen virüsün (SARS-CoV-2) inhibitörü olan in vitro geniş spektrumlu anti-viral aktiviteye sahip olduğu daha önce bulunmuştur. Viral ribonükleik asit replikasyonunu 48 saatte ~ 5000 kat azaltabilmiştir (Caly vd., 2020).

COVID - 19 aşısı,

2019 koronavirüs hastalığına (COVID - 19) neden olan virüs olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'ye (SARS-CoV-2) karşı kazanılmış bağışıklık sağlamayı amaçlayan bir aşıdır. COVID -19 pandemisinden önce, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sedromu (MERS) gibi hastalıklara neden olan koronavirüslerin yapısı ve işlevi hakkında yerleşik bir bilgi birikimi vardır ve bu da çeşitli aşı teknolojilerinin geliştirilmesini hızlandırmıştır. 10 Ocak 2020'de SARS-CoV-2 genetik sekans verileri GISAIID aracılığıyla paylaşılış ve 19 Mart'a kadar küresel ilaç endüstrisi COVID-19'u ele alma konusunda büyük bir kararlılık duyurmuştur. Faz III denemelerinde, birkaç COVID-19 aşısı, semptomatik COVID - 19 enfeksiyonlarının önlenmesinde %95'e varan yüksek etkinlik göstermiştir. Nisan 2021 itibariyle, 16 aşı kamu kullanımı için en az bir ulusal düzenleyici otorite tarafından yetkilendirilmiştir: iki RNA aşısı (Pfizer – BioNTech ve Moderna), yedi geleneksel inaktive aşı (BBIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin, WIBP-CorV, CoviVac, Minhai-Kangtai ve QazVac), beş viral vektör aşısı (Sputnik Light, Sputnik V, Oxford – AstraZeneca, Convidecia ve Johnson & Johnson) ve iki protein alt birim aşısı (EpiVacCorona ve RBD-Dimer). Toplamda, Mart 2021 itibariyle, 308 aşı adayını çeşitli geliştirme aşamalarında, 73'ü klinik araştırmada, 24'ü Faz I denemelerde, 33'ü Faz I – II denemelerde ve 16'sı Faz III geliştirme aşamasındadır (Shrotri ve Kampmann, 2021).

1.4.İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen) (HLA)

Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan “doku antijenleri” ni kodlayan gen bölgesi, Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak adlandırılır ve bütün omurgalılarda geniş bir gen ailesi tarafından kodlanan bir hücre yüzey

molekölüdür. MHC molekülleri, bağışıklık hücreleri lökositler ile diğer lökositler veya vücut hücreleri arasındaki etkileşimlere arabuluculuk ederler. MHC, organ nakli için vericilerin (donörlerin) uyumluluğunu belirleme ve kişinin otoimmün hastalıklar için duyarlılığı hakkında da bilgi verir. İnsanlarda MHC molekülleri ilk kez lökositlerde rastlandığı için insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen) (HLA) ismi de verilmiştir. MHC genleri 6. kromozomun kısa kolu üzerinde sentromere yakın bir bölgede lokalize olup tamamen dizilenmiştir (Bardeskar ve Mania-Pramanik, 2016).

HLA, anti-viral bağışıklığa aracılık etmek için antijenik peptitlerin T hücrelerine sunulmasına dahil olmasıyla bağışıklık sisteminde merkezi bir rol oynar. Her yerde bulunan HLA sınıf I molekülleri, CD8 T-hücre tepkisinden sorumludur. Öte yandan, sınıf II moleküller esas olarak antijen sunan hücrelerde eksprese edilir ve CD4 T-hücre yanıtına aracılık eder. HLA alelleri yüksek oranda polimorfik olduğundan, farklı HLA genotiplerine sahip bireyler, patojen enfeksiyonuna karşı farklı bağışıklık tepkileri sergileyebilir, böylece çeşitli hastalık duyarlılığına ve sonuçlarına katkıda bulunabilir (Bardeskar, Mania-Pramanik , 2016). HLA moleküllerinin immün sistemdeki rolü T hücrelerine antijen sunmaktır. İnsanlarda, HLA sistemi bağışıklığı düzenlemektedir. Bu nedenle araştırmalar, etkilenen bireylerde HLA alellerinin rolü de dahil olmak üzere SARS-CoV-2'ye karşı bir immün yanıtı aktive etmekten potansiyel olarak sorumlu olan mekanizmaları belirlemeyi amaçlamaktadır. T-hücresi reseptörlerinin, eşlik eden antijen peptitleri ile birlikte HLA molekülündeki antijen bağlanma oluşunun konformasyonel yapısını tanıdığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, belirli HLA haplotipleri, hastalığa karşı farklı genetik yatkınlıklar ile ilişkilidir. Bir haplotipi oluşturan HLA moleküllerinin repertuarının, evrim sırasında hayatta kalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, antijen sunan hücrelerin hücre yüzeyinde SARS-CoV-2 gibi yeni viral enfeksiyonlardan yüzeyde viral peptitler için HLA moleküllerinin gelişmiş bağlanma yeteneklerine sahip olmak avantajlıdır (Tavasolian vd., 2021) .

1.5.İnsan Lökosit Antijeni B27 (HLA-B27)

İnsan lökosit antijeni B27 (HLA-B27), 6. kromozom üzerinde lokalize majör histo-uyumluluk kompleksinde (MHC) B lokusu tarafından kodlanan sınıf I yüzey antijenidir. HLA-B27, ankilozan spondilit ve " spondiloartropatiler " olarak adlandırılan inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir. HLA-B27'nin prevalansı toplumlara göre değişmektedir. Örneğin, Kafkasyalıların yaklaşık %8'i , Kuzey Afrikalıların %4'ü , Çinlilerin %2-9'u ve Japonların %0.1-0.5'i bu antijeni kodlayan gene sahiptir. HLA çeşitliliğinin bir türün pandemilerden sağ çıkma olasılığını artırdığını bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar HLA-B27'nin

HIV, hepatit C ve muhtemelen influenza (grip) için koruyucu olduğunu göstermiştir. Nitekim HLAB27 pozitif HIV ile enfekte hastaların ilaç kullanmaksızın yıllarca semptomsuz kaldığı saptanmıştır (Hendel, ve ark., 1999; Fitzmaurice, ve ark., 2015; Boon, ve ark., 2004). Konakçı genetik değişkenlik, bir topluluk içindeki bir virüse verilen çok sayıda bağışıklık tepkisini açıklamaya yardımcı olabilmektedir. HLA'daki değişkenliğin, özellikle COVID-19'un ilerlemesini nasıl etkileyebileceğini bilmek, hastalık için daha yüksek risk altındaki bireyleri ayırt etmeye yardımcı olabilmektedir. Benlyamani vd. kritik hastalarda çalışma yapmış ve sonuçlar, dolaşımdaki monositlerde HLA-DR moleküllerinin aşağı regülasyonunu göstermiştir, bu derin lenfopeni ve diğer fonksiyonel farklılıklara bağlı olarak, konakçı yanıtı için immüno-supresif koşullar yaratmaktadır. Öte yandan HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 ve HLA-C*12:03 etkili bir şekilde daha büyük miktarda peptid sunarken, A*25:01, B*46:01, C*01:02, SARS-CoV-2 peptid sunumu için en az verimli olanlar olmuştur. Iturrieta-Zuazo vd. SARS-CoV-2 peptitlerini bağlama konusunda daha iyi teorik kapasiteye sahip Sınıf I HLA moleküllerinin, hafif hastalığı olan hastalarda bulunduğunu ve orta ve şiddetli hastalığa kıyasla daha yüksek heterozigotluk gösterdiğini belirlemişlerdir (Tavasolian vd., 2021).

Bu nedenle MHC moleküllerinin genetik değişkenliği, SARS-CoV-2'nin duyarlılığını ve ciddiyetini etkileyebilmektedir. Afrika'da SARS-CoV-2'nin daha düşük insidansına potansiyel bir genetik katkı, diğer bölgelere kıyasla Afrika'da farklı HLA allellerinin ortaya çıkması olabilmektedir. HLA allelleri, özellikle MHCI, viral antijenler için sunum sisteminin ana unsurlarıdır ve farklı viral direnç ve hastalık yoğunluğu sağladığı gösterilmiştir. Spesifik HLA genotipleri, T hücresi aracılı anti-viral yanıtı farklı şekilde uyarabilmekte ve muhtemelen hastalığın semptomlarını ve bulaşmasını değiştirebilmektedir. HLA-B*46:01'in SARS-CoV-2 için mümkün olan en az bağlanma peptidine sahip olması beklenmektedir, bu da bu allele sahip bireylerin, daha önce SARS için görüldüğü gibi COVID-19'a karşı özellikle savunmasız olabileceğini göstermektedir. Öte yandan HLA-B*15:03, yaygın insan koronavirüsleri arasında paylaşılan yüksek düzeyde korunmuş SARS-CoV-2 peptitlerini sunma konusunda en büyük yeteneği göstermiş ve bu allelin çapraz koruyucu T hücresine bağlı bağışıklığa izin verebileceğini göstermiştir. HLA-B*1503 Batı Afrika'da ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Afrika Bölgesi'nde yüksek endemik sıtmaya sahip çoğu ülkede yaygın görüldüğü için bu daha ilgi çekici bir mekanizmadır (Tavasolian vd., 2021) .

HLA-viral etkileşim karmaşıktır. HLA-B27, Hepatit C virüsü (HCV) ve HIV'e göreceli direnç veriyor gibi görünse de, sıtmaya yatkınlık sağlayabilmektedir, çünkü Afrika'da *HLA-B27*

prevalansı sıtmaya endemik popülasyonlarda azalmış gibi görünmektedir. Ciddi COVID-19 hastalığı özellikle sıtma endemik popülasyonlarda olağandışı olduğundan, bu HLA aracılı konakçı peptit sunumu hipotezi ile ilgili olabilmektedir. Buda *HLA-B27* geninin COVID-19 ile ilişkisinin araştırılmasına temel sağlamaktadır (Tavasolian vd., 2021).

Özetle birçok genin polimorfizmleri olmasına rağmen, majör histokompatibilite kompleksi genleri en polimorfiktir. Birçoğu, HLA'nın çeşitliliğinin, bir türün pandemiden kurtulma olasılığını artırdığını varsaymaktadır. Gerçekte de, kanıtlar HLA-B27'nin HIV1, hepatit C2 ve muhtemelen influenza için koruyucu olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar HLA-B27 ile ilişkili hastalığın COVID-19 duyarlılığını veya şiddetini nasıl etkilediğine dair kanıtlar sunmaktadır (Rosenbaum vd., 2021).

1.5.1. HLA- B27'nin COVID-19 ile İlişkisi

İnsanlarda HLA sistemi, bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynar. HLA, patojenlere karşı bağışıklık tepkisinde ve bulaşıcı hastalıkların gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

190'dan fazla ülkede, özellikle Çin, Güney Kore, İtalya, İran, İspanya, Fransa, Birleşik Krallık ve ABD'de yüksek vaka oranlarına ulaşan bir COVID-19 salgını yaşandı. Ancak, nüfusu > 1,2 milyar olan Afrika'da ve özellikle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde bu oran nispeten daha düşük bir COVID-19 ölüm yüzdesine sahipti (Wang ve ark., 2020). Bu bize HLA antijenlerinin, SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya aşılama sonrası sonuçlar için önemli belirleyiciler olabileceklerini göstermiştir (Wang ve ark., 2020). Eldeki tecrübeler HLA sisteminin, HIV ve SARS dahil olmak üzere birçok bulaşıcı hastalıkta klinik sonuçları etkilediği gösterilmiştir (Lin, ve ark., 2003; Wang, ve ark., 2011).

HLA, patojenlere karşı bağışıklık tepkisinde ve bulaşıcı hastalıkların gelişiminde çok önemli bir rol oynadığından, bir popülasyondaki HLA değişkenliğinin COVID-19 insidansı ile ilişkili olabileceğini düşünmek yanlış olmaz. Bu görüşü destekler şekilde HLA sisteminin HIV ve SARS dahil olmak üzere birçok bulaşıcı hastalıkta klinik sonuçları etkilediği saptanmış, SARS ile ilgili yapılan toplum temelli çalışmalarda, belirli HLA alelleri ile SARS insidansı ve şiddeti arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir (Chen ve ark., 2003; Sanchez, 2020). Önceki çalışmalar, HLA-B* 4601, HLA-B* 0703, HLADRB1* 1202 ve HLA-Cw* 0801 ile SARS duyarlılığı ile koreledir (Nguye, ve ark., 2004). HLA-DR0301, HLA-Cw1502 ve HLAA* 0201 alelleri SARS enfeksiyonundan korunmayı sağlarken HLADRB1* 11: 01 ve HLA-

DQB1* 02: 02 MERS enfeksiyonuna yatkınlık olduğu bildirilmiştir. SARS-CoV-2 dizisi, SARS ile önemli ölçüde benzerlik gösterir, ancak iki virüsün farklı varyasyonları vardır. Bu nedenle, COVID-19 ile HLA alleleri arasında sonuçlarını analiz ederken HLA allelerinin dahil edildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Nguye ve ark., 2004). Wei Wang ve ark. yaptıkları çalışmada SARS ile ilişkili HLA alleleri analiz edildiğinde p-değeri düzeltmesinden sonra COVID-19 hastaları ile kontrol grubu arasında önemli ölçüde farklılıklar olduğunu gözlemişlerdir (Nguye ve ark., 2004).

Bütün bu bulgular MHC moleküllerinin genetik değişkenliği, SARS-CoV-2'nin duyarlılığını ve şiddetini etkileyebileceğini göstermiştir. Afrika'da SARS-CoV-2'nin daha düşük insidana sahip olması diğer bölgelere kıyasla Afrika'da farklı HLA allelerinin bulunması olabilir. HLA allelerinin viral antijenler için sunum sisteminin ana unsurlarıdır ve farklı enfeksiyonlara farklı düzeyde direnç ve hastalık yükü gösterdiği belirlenmiştir. HLA genotipleri, T hücresi aracılı anti-viral yanıtı farklı şekilde uyarabilir ve muhtemelen hastalığın semptomlarını ve bulaşmasını değiştirebilir (Wang ve ark., 2020). HLA-B*4601'in SARS-CoV-2 için mümkün olan en az bağlayıcı peptitlere sahip olup bu alleli taşıyan kişiler COVID-19'a karşı savunmasızdır. Öte yandan HLA-B*1503, taşıyan bireylerin ise T hücre bağımlı bağışıklığa izin verebileceğini gösterilmiştir (Nguye ve ark., 2020).

HLA-viral etkileşimi karmaşıktır. HLA-B27, Hepatit C virüsüne (HCV) ve HIV'e nispi direnç sağlıyor gibi görünse de, sıtmaya yatkınlığa neden olmaktadır (Mathieu ve ark., 2008). Çünkü Afrika'da sıtmanın endemik olduğu popülasyonda COVID-19 enfeksiyonunun görece az görünmesi HLA-B27 alleleline sahip olmalarından kaynaklanabilir. Bu ağır COVID-19 hastalığının özellikle sıtma endemik popülasyonlarında neden az olduğunu açıklar niteliktedir. Ancak HLA-B27 pozitif olan ankilozan spondilit olgularının hastalarının COVID-19'a daha fazla veya daha az duyarlı olup olmadığına net olarak söylemek şu an için mümkün değildir. Bu konuda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

HLA- B27'nin COVID-19 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar HLA-B27 ile ilişkili hastalığın COVID-19 duyarlılığını veya şiddetini nasıl etkilediğine dair kanıtlar sunmaktadır (Rosenbaum vd., 2021). Bir popülasyondaki popülasyon HLA değişkenliğinin COVID-19 insidansı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir, çünkü HLA, patojenlere karşı bağışıklık tepkisinde ve bulaşıcı hastalıkların gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. HLA sistemi, HIV ve SARS dahil olmak üzere birçok bulaşıcı hastalıkta klinik sonuçları etkilemektedir. SARS için popülasyon çalışmaları belirli HLA alleleri ile SARS insidansı ve

şiddeti arasında korelasyon gözlemlenmiştir. *HLA-B*, *DRB1*, *DRB1-02* allelleri SARS duyarlılığı ile korelasyon göstermiştir.

Sonuç olarak konak genetik değişkenliği, bir topluluk içindeki bir virüse karşı bağışıklık tepkilerinin çokluğunu açıklamaya yardımcı olabilir. HLA'daki değişkenliğin özellikle COVID-19'un ilerlemesini nasıl etkileyebileceğini bilmek, hastalık için daha yüksek risk altındaki bireyleri ayırt etmeye yardımcı olabilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Kullanılan markalar

Thermo Scientific (Waltham, Massachusetts, ABD), SNP Biyoteknoloji (Gebze, Türkiye), Hi-Media Q96 RT-PCR (Hindistan)

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Pipet, buzdolabı ve derin dondurucu (+4⁰C, -20⁰ C), Santrifüj, RT-PCR, Isı bloğu ve laminar flow.

2.1.3. Çalışma grubu

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Yakın Doğu Üniversitesi DESAM Araştırma Enstitüsü COVID-19 PCR Tanı Laboratuvarı'nda SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif tanısı almış 42 bireyden oluşmuş bir grup ele alınmıştır.

2.1.4. Bilgisayar programları

PC, Microsoft Office

2.2.Yöntemler

2.2.1. Periferik kandan DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için her bireyden 2.5 ml'lik EDTA'lı tüplere kan alınmıştır. Her bireyin genomik DNA'sı üreticinin talimatlarına göre Invitrogen PureLink Genomik DNA İzolasyon kiti kullanılarak Thermo Scientific (Waltham, Massachusetts, ABD).

2.2.2. DNA Konsentrasiyonlarının Ölçülmesi

Genomik DNA izolasyon sonrası, DNA konsantrasyonlarının ölçülmesi NanoDrop spektrometre cihazında (Nanodrop ND200, Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) 260/280 nm ölçümle gerçekleştirilmiştir. Her bir örnek için 5 µl (~10-100 ng) örnek DNA 'sı kullanılmıştır.

3.2.3. Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Bu çalışmada, SNP biyoteknoloji ürünü olan HLA-B27 Real Time PCR Kiti kullanıldı. Kit, IMGT/HLA Gene FASTA 3.32.0 database' da yer alan B27:07:01, B27:07:04, B27:24, B27:32 ve B27:70 dışındaki tüm HLA-B27 alt tiplerini yüksek spesifite ile analiz etmiştir. PCR programı Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Floresan boya olarak örnek seçimi için FAM ve iç kontroller için HEX/JOE kanalları kullanılmıştır.

95 °C	3 dk.	<i>Taq</i> Aktivasyonu
95 °C	15 sn	30 Döngü
60 °C	1 dk	

Tablo 2.1. Çalışma üretici firmanın talimatlarına göre kullanılan RT-PCR programı.

4. BULGULAR

HLA-B27 gen varyantları ve COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılmasını hedeflediğimizi çalışmamıza 42 daha önce COVID-19 RT-PCR pozitif tanısı almış kişilerden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 22 (%52.4)'si erkek ve 20 (%47.6)'si kadındır (Tablo 4.1).

Cinsiyet	N (sayı)	Yüzde (%)
Kadın	20	% 47.6
Erkek	22	% 52.4

Tablo 4.1 Hastaların Cinsiyet, Sayı ve Yüzde Oranları

Hastaların yaş ortalaması 38.8 ± 11.05 'tir. Kadınların yaş ortalaması 37.45 ± 12.64 iken bu sayı erkeklerde 40.09 ± 9.83 'tür. Hastaların toplamı 21- 66 yaş aralığındadır. Kadınların yaş aralığı 21-66 iken erkeklerin yaş aralığı 27-55'tir (Tablo 4.2).

Cinsiyet	Yaş ortalaması	Yaş aralığı
Kadın	37.45 ± 12.64	21-66
Erkek	40.09 ± 9.83	27-55
Toplam hasta	38.8 ± 11.05	21-66

Tablo 4.2. Çalışılan grubun kadın ve erkekler arasındaki yaş ortalaması ve yaş aralığı

Hastaların yaş ortancası 36.5 olarak saptandı. Erkekler yaş aralığına göre 21-30 yaş aralığında 3 kişi (%7.10), 30- 40 yaş aralığında 7 kişi (%16.60), 40-50 yaş aralığında 6 kişi (%14. 20), 50- 60 yaş aralığında 6 kişi (%14. 2) gözlenmiştir. 60-70 yaş aralığında ise kimsenin olmadığı görülmektedir (Table 4.3).

	Yaş Aralığı	Sayı	Yüzde (%)
Erkek	21-30	3	7.10
	30-40	7	16.60
	40-50	6	14.20
	50-60	6	14.20
	60 - 70	0	0

Tablo 4.3 Erkeklerin yaş aralığına göre sayı ve yüzdeleri

Kadınların yaş aralığına göre sayı ve yüzde değerlerine bakacak olursak 21-30 yaş aralığında 6 kişi (%14.20), 30- 40 yaş aralığında 7 kişi (%16.60), 40-50 yaş aralığında 3 kişi (%7.10), 50- 60 yaş aralığında 2 kişi (%4.72) 9, 60-70 yaş arasında 2 kişi (%4.72) görülmektedir (Tablo 4.4).

	Yaş Aralığı	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	21-30	6	14.20
	30-40	7	16.60
	40-50	3	7.10
	50-60	2	4.72
	60 - 70	2	4.72

Tablo 4.4 Kadınların yaş aralığına göre sayı ve yüzde değerleri

Yapılan *two-tailed* student t-test analizine göre Kadın ve erkek arasındaki cinsiyet ve yaş arasında çok az statistik önem gözlenmiştir ($t=0.76$, $p= 0.45$).

	Sayı	<i>t-değeri</i>	<i>p-değeri</i>
Kadın	20	0.76	0.45
Erkek	22		

Tablo 4.5 Cinsiyet ve Yaş Arasındaki İlişki

4.1.HLA-B27 ile COVID-19 kliniği arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan 42 COVID-19 pozitif tanısı almış hastada yoğun olarak öksürük, ateş, nefes darlığı, tat/koku kaybı, burun akıntısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, göğüste ağrı, yorgunluk, sırt ağrısı, eklem ağrısı olduğu tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada *HLA-B27* geni ile COVID-19 (SARS-CoV-2) arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. *HLA-B27* ile ilişkili ilk çalışmalar, bu molekülün virüslerle enfekte olan hücrelerden sitotoksik T hücrelere olan viral antijen sunumundaki rolü ile ilişkilidir. *HLA-B27* ilişkili sitotoksik T hücre cevabı güçlü şekilde hedef odaklıdır. HIV enfeksiyonunda, sitotoksik T hücre tanınmasını bozan viral mutasyonlar, hastalığın ilerlemesi ile güçlü şekilde ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, *HLA-B27* pozitif hastaların, HIV ve hepatit C virüsüyle enfekte bireylerde, yüksek oranda viral antijen sunumu nedeniyle; bu virüslere karşı sitotoksik T hücre cevabının arttığı ve bu sayede *HLA-B27* pozitif kişilerin HIV ve hepatit C enfeksiyonlarına karşı prognostik olarak avantajlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu yönden bakıldığında bir yandan anti viral cevabı artırması, bir yandan spondiloartritlere yol açması nedeniyle, *HLA-B27* çift yönü keskin bir kılıç gibi görülebilir. Bu açıklamalar ışığında bakıldığında HLA sistemi insanların bağışıklık düzenlerini regüle etmektedir. Bu nedenle *HLA-B27*'nin SARS-CoV-2 karşısında nasıl bir bağışıklık tepkisi oluşturabildiği üzerine yapılan araştırmalar aşağıda incelenmiştir.

Barquera vd. (2020)'nin yaptığı çalışmaya göre SARS-CoV-2'den etkilenen bireylerde *HLA* alellerinin rolü bağışıklık tepkisini aktive etmekten sorumlu olan mekanizmaları harekete geçirmektir. T hücresi reseptörlerinin, eşlik eden antijen peptitleri ile birlikte *HLA* molekülündeki antijen bağlama korusunun konformasyonel yapısını tanıdığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, belirli *HLA* haplotipleri, hastalığa karşı farklı genetik yatkınlıklar ile ilişkilidir. Bir haplotip oluşturan *HLA* moleküllerinin repertuarının, evrim sırasında hayatta kalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çalışmanın ortaya koyduğu sonuçlara göre antijen sunan hücrelerin hücre yüzeyindeki SARS-CoV-2 gibi yeni viral enfeksiyonlardan yüzeydeki viral peptitler için *HLA* moleküllerinin gelişmiş bağlanma yeteneklerine sahip olması avantajlıdır.

Sanchez-Mazas (2020) yaptığı araştırmada *HLA-B27*'nin patojenlere karşı bağışıklık tepkisinde ve bulaşıcı hastalıkların gelişiminde çok önemli bir rol oynuyor olmasının, SARS-CoV-2 insidansı ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. *HLA* sistemi, HIV ve SARS gibi SARS-CoV-2 dahil olmak üzere birçok bulaşıcı hastalıkta klinik sonuçları etkilemektedir. Bu çalışmada belirli *HLA* alelleri ile COVID-19 insidansı ve şiddeti arasındaki korelasyonlar

gözlemlenmiştir. *HLA-B*07:03*, *B*46:01*, *DRB1*03:01*, *DRB1*12:02* allellerinin SARS duyarlılığı ile korelasyonu ortaya konulmuştur. SARS-CoV-2 dizisi, SARS ile önemli ölçüde benzerlik gösterir, ancak iki virüsün farklı varyasyonları vardır. Bu nedenle, COVID-19 sonuçlarını analiz ederken *HLA* alellerini dahil etmek için daha fazla araştırma yapılması gerekecektir. Wang vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada da SARS ile ilişkili *HLA* alellerinin, COVID-19 hastalarında önemli ölçüde benzerlik gösterdiği ortaya konulmuştur.

Shi vd. (2020)'ye göre COVID-19 için *HLA-B27*'nin patojenite mekanizmaları henüz iyi aydınlatılmış bir konu değildir. Bu mekanizmalarla ilgili güncel üç popüler hipotez mevcuttur. İlk hipotez, artritogenik proteinlerin sunumu ile ilişkilidir. Bu hipoteze göre, bir mikroorganizmanın antijenik peptitlerinin *HLA-B27* aracılığı ile sitotoksik T hücrelere sunumu bu hücreleri duyarlandırır, normalde tolerans göstermesi gereken *HLA-B27* konağın doğal proteinleri kombinasyonlarına cevap vermesini sağlıyor olabilir. Bu moleküler benzeşim teorisini destekleyen birtakım bulgular mevcuttur. Örneğin, *Salmonella* ya da *Chlamydia* için *HLA-B27* aracılı sitotoksik T hücre cevabı, reaktif artritlerden sorumlu tutulmaktadır. Patojenite mekanizmaları için üretilen ikinci hipotez, “katlanmamış protein cevabı” (KPC) ve endoplazmik retikulum stres cevabı üzerinedir. Özellikle hayvan modellerinde yapılan çalışmalar bu mekanizma sayesinde artmış (interlökin) IL-23 üzerinden otoinflamatuvar süreçlerin tetiklendiğini göstermiştir. Konu ile ilişkili üçüncü hipotez ise, *HLA-B27* ağır zincirlerin hücre yüzeyinde sunumu ve bunların NK ailesinden immünoresptörler tarafından tanınması ile ilgilidir. *HLA-B27*'nin serbest hafif zinciri, endozomlar aracılığı ile hücre yüzeyine sunulabilmektedir. Bu moleküller T hücreler, NK hücreler ve myeloid hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanabilmektedir. Bu reseptörler insanda NK ailesinden olan (katil hücre immüoglobulin benzeri reseptör) KIR3DL1, KIR3DL2 ve LILIRB2 olarak belirlenmiştir. *HLA-B27*'nin heterotrimerik yapısı bu bağlanmanın gücünü belirler. Oluşan KIR3DL2/B27 kompleksi ise NK ve T hücreler üzerinde proinflamatuvar süreçleri tetiklemektedir.

Benlyamani vd. (2020)'ne göre konak genetik değişkenliği, bir topluluk içindeki bir virüse karşı bağışıklık tepkilerinin çokluğunu açıklamaya yardımcı olabilir. *HLA*'daki değişkenliğin özellikle COVID-19'un ilerlemesini nasıl etkileyebileceğini bilmek, hastalık için daha yüksek risk altındaki bireyleri ayırt etmeye yardımcı olabilir. Benlyamani vd., kritik hastalarda, sonuçlar, derin lenfopeni ve diğer fonksiyonel farklılıklara dayalı olarak, konak yanıtı için

immüno-suprese koşullar yaratan, dolaşımdaki monositlerde HLA-DR moleküllerinin aşağı regülasyonunu göstermişlerdir.

Nguyen vd. (2020) viral peptit-majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I bağlanma afinitesinin *in silico* analizi yapılmıştır. Sonuçlara göre *HLA-A*02:02*, *HLA-B*15:03* ve *HLA-C*12:03*'nin etkili bir şekilde daha fazla miktarda peptit sunduğu, *A*25:01*, *B*46:01*, *C*01:02*'nin ise SARS-CoV-2 peptit sunumu için daha az verimli olduğu ortaya konulmuştur.

Iturrieta-Zuazo vd. (2020) yaptıkları araştırmada SARS-CoV-2 peptitlerini bağlamak için daha *HLA-B27*'nin COVID-19'u hafif geçiren hastalarda bulunduğunu ve orta ve şiddetli geçirenlere kıyasla daha yüksek heterozigotluk gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda *HLA-B27* moleküllerinin genetik değişkenliği, SARS-CoV-2'nin duyarlılığını ve şiddetini etkileyebilir.

Novelli vd. (2020)'ne göre *HLA-B27*, T hücre aracılı anti-viral yanıtı farklı şekilde uyarabilir ve muhtemelen hastalığın semptomlarını ve bulaşmasını değiştirebilmektedir. *HLA-B27*'nin SARS-CoV-2 için mümkün olan en az bağlayıcı peptitlere sahip olması beklenmektedir. Bu da bu alele sahip bireylerin daha önce SARS için görüldüğü gibi COVID-19'a karşı da özellikle daha fazla savunma gösterebildiğini düşündürmektedir. Öte yandan *HLA-B*15:03*, yaygın insan koronavirüsleri arasında paylaşılan yüksek oranda korunmuş SARS-CoV-2 peptitlerini sunma konusunda en büyük yeteneği göstermiştir. Bu da bu alelin çapraz koruyucu T hücre bağımlı bağışıklığa izin verebileceğini göstermektedir.

Rosenbaum vd. (2020)'ye göre *HLA-B27*, Hepatit C virüsüne (HCV) ve HIV'e göreceli direnç sağlıyor gibi görünse de, COVID-19 ile ilgili durumu ve viral etkileşimi karmaşıktır. Örneğin Afrika'da *HLA-B27* sıtmaya yatkınlık verebilmektedir, çünkü Afrika'da sıtma endemik popülasyonlarında *HLA-B27* prevalansı düşüyor gibi görünmektedir. Bu, COVID-19 hastalığı özellikle sıtma endemik popülasyonlarında olağandışı olduğundan, HLA aracılı konakçı peptit sunumu hipotezi ile ilgili olabilecektir. Romero-Lopez (2020)'in yürüttüğü araştırmada *HLA-DRB1*15:01*, *-DQB1*06:02* ve *-B*27:07* için önemli bir korelasyon gözlemlenmiştir.

COVID-19'un şiddetli veya aşırı şiddetli seyrinden etkilenen 99 İtalyan hastadan oluşan bir grupta, sınırlı örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında, yanlış pozitif saptama şansı vardır. A (grip) influenza durumunda, *HLA-B27* ile ilişkili immüno-dominans, endoplazmik retikulum

aminopeptidazına (ERAP-1) bağımlıdır. *HLA-B7* immüno-dominansı için durum böyle değildir, *HLA-B27* immüno-dominant influenza nükleoproteininin (NP) 383-391 epitopu, ERAP-1 tarafından düzenlenene kadar 14-mer N-terminal olarak oluşturulmaktadır. Grip bulaşmış B27/ERAP-/- farelerde, B27/NP383-391 epitopuna CD8+T hücresi reaksiyonu, ERAP1 yokluğunda önemli ölçüde azalmaktadır. *HLA-B27+* hastalarında, SARS-CoV-2 virüsünün B27 ile ilişkili immüno-dominant peptidinin oluşturulmasının ERAP-1'e bağlı olduğu görülmektedir, ancak bu *HLA-B27* için geçerli değildir. Bu ERAP-HLA etkileşiminin koronavirüslere de uygulanıp uygulanmadığı bilinmemektedir. Şu anda, B27+ Ankilozan Spondilit hastalarının Covid-19'a daha fazla mı yoksa daha az mı duyarlı olduğuna dair sınırlı veri bulunmaktadır.

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Yakın Doğu Üniversitesi DESAM Araştırma Enstitüsü COVID-19 PCR Tanı Laboratuvarı'nda SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif tanısı almış 42 bireyi dahil ettiğimiz çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti ve klinik özellikleri değerlendirilip, *HLA-B27* gen varyantları ile COVID-19 arasında ilişki araştırmaya çalışılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve klinik özellikleri ile COVID-19 arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç olarak *HLA-B27* geni ile COVID-19 arasında bir ilişki bulunmamıştır. COVID-19 teşhisi konmuş hastalarda *HLA-B27* gen varyasyonlarına rastlanılmamıştır. Ancak çalışmanın daha büyük bir gruba ve farklı bölgelerde yapıldığında farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülebilir.

6. DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER

Yapılan araştırmalar incelendiğinde COVID-19 için *HLA-B27*'nin mekanizmalarının henüz iyi aydınlatılmış bir konu olmadığı görölmektedir. *HLA-B27*, HCV ve HIV'e göreceli direnç sağlıyor gibi görünse de, Covid-19 ile ilgili durumu ve viral etkileşimi karmaşıktır.

COVID-19 ve *HLA-B27* ile ilişkili ilk çalışmalar, bu molekülün virüslerle enfekte olan hücrelerden sitotoksik T hücrelere olan viral antijen sunumundaki rolü ile ilişkilidir. *HLA-B27* ilişkili sitotoksik T hücre cevabı güçlü şekilde hedef odaklıdır. HIV enfeksiyonunda, sitotoksik T hücre tanınmasını bozan viral mutasyonlar, hastalığın ilerlemesi ile güçlü şekilde ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, *HLA-B27* pozitif hastaların, SARS-CoV-2 virüsüyle enfekte bireylerde, yüksek oranda viral antijen sunumu nedeniyle; bu virüslere karşı sitotoksik T hücre cevabının arttığı ve bu sayede *HLA-B27* pozitif kişilerin SARS-CoV-2'ye karşı prognostik olarak avantajlı olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle SARS üzerine yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 ile büyük farklılıklar görölmemiştir. Bu doğrultuda *HLA-B27*'nin muhtemelen hastalığın semptomlarını ve bulaşmasını değiştirebildiği düşünölmektedir. *HLA-B27*'nin SARS için mümkün olan en az bağlayıcı peptitlere sahip olduğu bilinmektedir. Bu da bu alele sahip bireylerin daha önce SARS için göröldüğu gibi COVID-19'a karşı da özellikle daha fazla savunma gösterebildiğini düşöndürmektedir. Öte yandan çalışmalar incelendiğinde *HLA-B27*'nin yaygın insan koronavirüsleri arasında paylaşılan yüksek oranda korunmuş SARS-CoV-2 peptitlerini sunma konusunda en büyük yeteneği gösterdiği de ortaya konulmuştur.

Özellikle Sanchez-Mazas (2020) yaptığı araştırmada *HLA-B27*'nin patojenlere karşı bağışıklık tepkisinde ve bulaşıcı hastalıkların gelişiminde çok önemli bir rol oynuyor olmasının, SARS-CoV-2 insidansı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre *HLA-B27*, HIV ve SARS gibi SARS-CoV-2 dahil olmak üzere birçok bulaşıcı hastalıkta klinik sonuçları etkilemektedir.

Yapılan çalışmalarda *HLA-B27* ile SARS ve SARS-CoV-2 insidansları ve şiddeti arasındaki korelasyonlar gözlemlenmiştir. SARS-CoV-2 dizisi, SARS ile önemli ölçüde benzerlik göstermesine karşın, iki virüsün farklı varyasyonları vardır. Bu nedenle, COVID-19 sonuçlarını analiz ederken *HLA-B27*'yi dahil etmek için daha fazla araştırma yapılması gerekecektir.

7. KAYNAKLAR

- Ahmed, S. S. (2020). The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1-9.
- Ahn, D. G., Shin, H. J., Kim, M. H., Lee, S., Kim, H. S., Myoung, J., ... & Kim, S. J. (2020). Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(3), 313-324.
- Bardeskar N, Mania-Pramanik J. HIV and host immunogenetics: unraveling the role of HLA-C. *HLA* (2016) 88(5):221–31
- Barquera R, Collen E, Di D, Buhler S, Teixeira J, Llamas B, et al. Binding affinities of 438 HLA proteins to complete proteomes of seven pandemic viruses and distributions of strongest and weakest HLA peptide binders in populations worldwide. *HLA*, 2020, 96(3):277–98.
- Benlyamani I, Venet F, Coudereau R, Gossez M, Monneret G. Monocyte HLA-DR measurement by flow cytometry in COVID-19 patients: an interim review. *Cytometry Part A*, 2020, 97(12):1217–21.
- Berry M, Gamielien J and Fielding BC. Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. *Viruses* 2015;7(3):996-1019.
- Boon AC, De Mutsert G, Fouchier RA, Sintnicolaas K, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF. Preferential HLA usage in the influenza virus-specific CTL response. *J Immunol* 2004;172:4435-43.
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, 178, 104787.
- Cao, Y. C., Deng, Q. X., & Dai, S. X. (2020). Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel medicine and infectious disease*, 35, 101647.

- Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... & Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*, 395(10223), 514-523.
- Chen Y-MA, Liang S-Y, Shih Y-P, Chen C-Y, Lee Y-M, Chang L, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol* (2006) 44(2):359–65.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.
- Dawood, F. S., Ricks, P., Njie, G. J., Daugherty, M., Davis, W., Fuller, J. A., ... & Bennett, S. D. (2020). Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the pre-pandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(11), 1255-1262.
- Deng, S. Q. & Peng, H. J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J. Clin. Med.* 2020;9:575.
- Deslandes, A. et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020;55: 106006.
- Dong, X., Cao, Y. Y., Lu, X. X., Zhang, J. J., Du, H., Yan, Y. Q., ... & Gao, Y. D. (2020). Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*.
- DSÖ (2020). Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports. Update on 24 April 2020 Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200424-sitrep-95-covid-19.pdf?sfvrsn=e8065831_4 Erişim Tarihi: 18.05.2021.
- DSÖ. coronavirus – China; 12 Jan, 2020. <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- Fitzmaurice K, Hurst J, Dring M, Rauch A, McLaren PJ, Gunthard HF, et al; Irish HCV Research Consortium; Swiss HIV Cohort Study. Additive effects of HLA alleles and innate immune genes determine viral outcome in HCV infection. *Gut* 2015;64:813-9.

- Gallagher, P. E., Ferrario, C. M., & Tallant, E. A. (2008). Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(6), H2373-H2379.
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., & Baric, R. S. (2020). The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. Biorxiv Cold Spring Harb Lab.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.
- Hamre D, Procknow JJ. İnsan solunum yolundan izole edilen yeni bir virüs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966; 121 :190–193.
- Han, Q., Lin, Q., Jin, S. & You, L. Coronavirus 2019-nCoV: a brief perspective from the front line. *J. Infect.* 2020;80:373–377.
- Hassan, S. A., Sheikh, F. N., Jamal, S., Ezeh, J. K., & Akhtar, A. (2020). Coronavirus (COVID-19): a review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus*, 12(3).
- Hendel H, Caillat-Zucman S, Lebuanec H, Carrington M, O'Brien S, Andrieu JM, et al. New class I and II HLA alleles strongly associated with opposite patterns of progression to AIDS. *J Immunol* 1999;162:6942-6.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Hui, D. S. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Intl. J. Infect. Dis.* 2020;91, 264–266
- Iturrieta-Zuazo I, Rita CG, García-Soidán A, de Malet Pintos-Fonseca A, Alonso-Alarcón N, Pariente-Rodríguez R, et al. Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: A pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients. *Clin Immunol*, 2020, 219:108572.
- Kamps, B. S., & Hoffmann, C. (2020). COVID reference. *Tradução de Joana Catarina Ferreira da Silva e Sara Mateus Mahomed. Alemanha: Steinhäuser Verlag.*

- Kanne, J. P. (2020). Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: Key points for the radiologist. *Radiology*, 295, 16-17.
- Kaur, J., & Singh, J. (2015). Comparison of Real time PCR and Conventional PCR for Detection of HLA-B27 in Suspected Ankylosing Spondylitis Patients. *SSR Inst. Int. J. Life Sci.*, 5(4).
- Lai, C. C., Liu, Y. H., Wang, C. Y., Wang, Y. H., Hsueh, S. C., Yen, M. Y., ... & Hsueh, P. R. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 404-412.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*.
- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., ... & He, J. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The lancet oncology*, 21(3), 335-337.
- Lim, J., Jeon, S., Shin, H. Y., Kim, M. J., Seong, Y. M., Lee, W. J., ... & Park, S. J. (2020). Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *Journal of Korean medical science*, 35(6), e79-e79.
- Lin M, Tseng H-K, Trejaut JA, Lee H-L, Loo J-H, Chu C-C, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet* (2003) 4(1):9. 10.1186/1471-2350-4-9.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.
- Lv, H., Wu, N. C., Tsang, O. T. Y., Yuan, M., Perera, R. A., Leung, W. S., ... & Mok, C. K. (2020). Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell reports*, 31(9), 107725.

Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Fields Virology, 6th edition, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013. Copyright © 2013 Lippincott Williams & Wilkins.

Mathieu A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. HLA-B27 and ankylosing spondylitis geographic distribution as the result of a genetic selection induced by malaria endemic? A review supporting the hypothesis. *Autoimmun Rev* (2008) 7(5):398–403. 10.1

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034.

Ng MH, Lau K-M, Li L, Cheng S-H, Chan WY, Hui PK, et al. Association of human-leukocyte-antigen class I (B* 0703) and class II (DRB1* 0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis* (2004) 190: (3):515–8.

Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol* (2020) 332:498–510.

Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol*, 2020, 332:498–510.

Novelli A, Andreani M, Biancolella M, Liberatoscioli L, Passarelli C, Colona VL, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA*, 2020, 96(5):610–4.

Opal, S. M., Girard, T. D., & Ely, E. W. (2005). The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clinical infectious diseases*, 41(Supplement_7), S504-S512.

Ozdemir, O. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Diagnosis and Management. *Erciyes Medical Journal*, 42(3), 242-248.

Pachetti, M., Marini, B., Benedetti, F., Giudici, F., Mauro, E., Storici, P., ... & Ippodrino, R. (2020). Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal of translational medicine*, 18, 1-9.

- Pamuk, S., Özkan, A., & Polat, B. (2020). Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management of COVID-19. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, 30(Supp: 1), 1-9.
- Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382:760-2.
- Pitocco, D., Fuso, L., Conte, E. G., Zaccardi, F., Condoluci, C., Scavone, G., ... & Ghirlanda, G. (2012). The diabetic lung-a new target organ?. *The review of diabetic studies: RDS*, 9(1), 23.
- Rajnik, M., Cascella, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2021). *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Uniformed Services University Of The Health Sciences.
- Rizzo, P., Dalla Sega, F. V., Fortini, F., Marracino, L., Rapezzi, C., & Ferrari, R. (2020). COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm?.
- Rizzo, P., Dalla Sega, F. V., Fortini, F., Marracino, L., Rapezzi, C., & Ferrari, R. (2020). COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm?. *Basic Res Cardiology*, 115(3), 31
- Romero-Lopez J, Carnalla-Cortes M, Pacheco-Olvera D, Ocampo M, Oliva-Ramírez J, Moreno-Manjón J, et al. Prediction of SARS-CoV2 spike protein epitopes reveals HLA-associated susceptibility. Preprint Res Square, 2020.
- Rosenbaum JT, Hamilton H, Weisman MH, Reveille JD, Winthrop KL, Choi D. The Effect of HLA-B27 on Susceptibility and Severity of COVID-19. *J Rheumatol* (2020) jrheum.200939. 10.3899/jrheum.200939
- Rosenbaum JT, Hamilton H, Weisman MH, Reveille JD, Winthrop KL, Choi D. The Effect of HLA-B27 on Susceptibility and Severity of COVID-19. *J Rheumatol*, 2020.
- Rosenbaum, J. T., Hamilton, H., Weisman, M. H., Reveille, J. D., Winthrop, K. L., & Choi, D. (2021). The Effect of HLA-B27 on Susceptibility and Severity of COVID-19. *The Journal of Rheumatology*, 48(4), 621-622.
- Sanchez-Mazas A. HLA studies in the context of coronavirus outbreaks. *Swiss Med Wkly*, 2020, 150(1516).

- Sanchez-Mazas A. HLA studies in the context of coronavirus outbreaks. *Swiss Med Wkly* (2020) 150(1516). 10.4414/smw.2020.20248
- Seifi, M., Ghasemi, A., Heidarzadeh, S., Khosravi, M., Namipashaki, A., Soofiyan, V. M., ... & Danaei, N. (2012). Overview of real-time pcr principles. *Polymerase Chain Reaction*, 39.
- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... & Liu, L. (2020b). Treatment of 5 critically ill patients with COVID19 with convalescent plasma. *JAMA doi*, 10.
- Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jiang, Y., Jin, R., ... & Gao, L. (2020a). Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World journal of pediatrics*, 16(3), 223-231.
- Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*, 2020, 27(5):1451–4.
- Shrotri, S., Kampmann, P. (2021). An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. *Lancet Glob Health*; 9(5):e590-e592.
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., ... & Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery*, 76, 71-76.
- T. C. Sağlık Bakanlığı (2020). [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/ COVID-19_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf) Erişim Tarihi: 18.05.2021.
- T. C. Sağlık Bakanlığı (2021). Genel Koronavirüs Tablosu. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> Erişim Tarihi: 18.05.2021.
- Tavasolian, F., Rashidi, M., Hatam, G. R., Jeddi, M., Hosseini, A. Z., Mosawi, S. H., ... & Inman, R. D. (2021). HLA, Immune Response, and Susceptibility to COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 3581.
- Tian, X., Li, C., Huang, A., Xia, S., Lu, S., Shi, Z., ... & Ying, T. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 382-385.

- Tran, K., Cimon, K., Severn, M., Pessoa-Silva, C. L., & Conly, J. (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS one*, 7(4), e35797.
- Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, et al. Coronavirus. *interviroloji*. 1975; 5 :76-82.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... & Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 382(16), 1564-1567.
- Wang J, Xu C, Wong YK, He Y, Adegnik AA, Kremsner PG, et al. Preparedness is essential for malaria-endemic regions during the COVID-19 pandemic. *Lancet* (2020) 395(10230):1094–6.
- Wang S-F, Chen K-H, Chen M, Li W-Y, Chen Y-J, Tsao C-H, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol* (2011) 24(5):421–6.
- Wang W, Wei Z, Zhang J, He J, Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019. *HLA*, 2020, 96(2):194–6.
- Wang W, Wei Z, Zhang J, He J, Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019. *HLA* (2020) 96(2):194–6.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- Wang, P., Lu, J. A., Jin, Y., Zhu, M., Wang, L., & Chen, S. (2020). Statistical and network analysis of 1212 COVID-19 patients in Henan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 391-398.
- Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., & Qin, Q. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of medical virology*, 92(6), 568-576.
- Wu, J. T., Leung, K. & Leung, G. M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020;395, 689–697.

- Wu, Y. C., Chen, C. S., & Chan, Y. J. (2020). The outbreak of COVID-19: an overview. *Journal of the Chinese medical association*, 83(3), 217.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., ... & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 12(1), 1-5.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481.
- Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., ... & Liu, D. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*, 71(15), 732-739.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*.
- Zhu, Z., Lian, X., Su, X., Wu, W., Marraro, G. A., & Zeng, Y. (2020). From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respiratory research*, 21(1), 1-14.

8. EKLER

8.1.Etik Kurul Onayı