



Aynı Virüs Farklı Seyir; Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve Sürfaktan Protein-A Düzeyinin COVID-19 Hastalarında Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisi

Same Virus, Different Course: The Relationship Between Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Surfactant Protein-A Levels And Clinical Course and Prognosis of COVID-19

Ferhan KERGET¹(iD), Buğra KERGET²(iD), Sibel İBA YILMAZ¹(iD), Ömer KARASHAHİN¹(iD), Ahmet KIZILTUNÇ³(iD), Mehtap Hülya ASLAN⁴(iD)

¹ Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

³ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

⁴ Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

Makale atfı: Kergat F, Kergat B, İba Yılmaz S, Karashahin Ö, Kızıltunç A, Aslan MH. Aynı virüs farklı seyir; monosit kemoatraktan protein-1 ve sürfaktan protein-A düzeyinin COVID-19 hastalarında klinik seyir ve prognozla ilişkisi. FLORA 2021;26(3):410-8.

ÖZ

Giriş: Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 kısa süre içinde yüz altmış beş milyonu aşkın insanı infekte etti. COVID-19'da birçok laboratuvar parametresinin morbidite ve mortaliteyle ilişkisi tanımlanmıştır. Çalışmamızda serum monosit kemoatraktan protein-1 ve sürfaktan protein-A düzeyinin klinik seyir ve prognozla ilişkisini tespit etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: 24 Mart 2020- 20 Mayıs 2020 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Kliniği ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yatmış nazofaringeal sürüntüsünden gerçek zamanlı PCR yöntemiyle COVID-19 tespit edilmiş 88 hasta ve hastanemizde rutin kontrol sonrasında gerçek zamanlı PCR'i negatif çıkan asemptomatik 20 gönüllü sağlık personeli kontrol grubu olmak üzere 108 kişi çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin serum monosit kemoatraktan protein-1 ve sürfaktan protein-A düzeyleri "enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Hastaların hastaneye yatış anında bakılan monosit kemoatraktan protein-1 ve sürfaktan protein-A düzeyleri kontrol grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.001$, $p=0.001$). Makrofaj aktivasyon sendromu gelişen hastaların hastaneye yatış sırasında ve tedavinin beşinci gününde bakılan monosit kemoatraktan protein-1 ve sürfaktan protein-A düzeyleri gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.05$, $p=0.04$). Akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen hastaların monosit kemoatraktan protein-1 ve sürfaktan protein-A düzeyleri hastaneye yatış ve tedavinin beşinci gününde gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.001$ hepsi için). Eksitus olan ve sağ kalan hastaların her iki parametre düzeyleri arasında da istatistiksel olarak eksitus olanlarda yüksek olmak üzere anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.001$, $p=0.001$).

Sonuç: COVID-19 tedavi seyrinde ve prognozda inflamatuvar-antiinflamatuvar denge önemli bir yer tutmaktadır. Bu dengenin bir ucunda önemli rol oynayan monosit kemoatraktan protein-1'e karşı savunma kısmında yer alan sürfaktan protein-A klinik, seyir, prognoz ve ilerleyen dönemlerde ise tedavide önemli bir yer tutacak pnömoprotein olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Sürfaktan protein-a; Monosit kemoatraktan protein-1

Geliş Tarihi/Received: 01/02/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 15/06/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.09.2021

ABSTRACT

Same Virus, Different Course: the Relationship Between Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Surfactant Protein-A Levels and Clinical Course and Prognosis of COVID-19Ferhan KERGET¹, Buğra KERGET², Sibel İBA YILMAZ¹, Ömer KARAŞAHİN¹, Ahmet KIZILTUNÇ³, Mehtap Hülya ASLAN⁴¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum Region Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey² Department of Chest Diseases, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey³ Department of Biochemistry, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey⁴ Clinic of Microbiology, Erzurum Region Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

Introduction: To date, over 165 million people have been infected in the COVID-19 pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 which emerged in Wuhan, China in December 2019. This study examined the relation between serum monocyte chemoattractant protein-1 and surfactant protein-A levels and the clinical course and prognosis of COVID-19.

Materials and Methods: The study included a total of 108 subjects. Those in the patient group (n= 88) were diagnosed with COVID-19 using real-time PCR analysis of nasopharyngeal swab samples and treated in the Pulmonary Diseases Intensive Care Unit and the Infectious Diseases Department between March 24 and May 20. The control group (n= 20) included asymptomatic healthcare workers whose real-time PCR results during routine COVID-19 screening in our hospital were negative.

Results: The COVID-19 patient group had significantly higher monocyte chemoattractant protein-1 and SP-A levels compared to the control group (p= 0.001, p= 0.001). Patients who developed macrophage activation syndrome had significantly higher monocyte chemoattractant protein-1 and surfactant protein-A levels than those who did not both at admission (p= 0.001, p= 0.001) and on day 5 of treatment (p= 0.05, p= 0.04). Similarly, monocyte chemoattractant protein-1 and surfactant protein-A levels were significantly higher in patients who developed acute respiratory distress syndrome compared to those who did not at both time points (p= 0.001 for all). Both parameters were significantly higher in non-surviving COVID-19 patients compared to survivors (p= 0.001 for both).

Conclusion: Monocyte chemoattractant protein-1 and surfactant protein-A are on opposing sides of the inflammatory balance, and SP-A may be a pneumoprotein of importance in the presentation, course, prognosis, and possibly the treatment of COVID-19 in the future.

Key Words: COVID-19; Surfactant protein-A; Monocyte chemoattractant protein-1

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve kısa süre içerisinde dünyanın birçok yerine yayılan koronavirüs hastalığı (COVID-19) 165 milyonun üzerinde insanı infekte etmiştir ve sayı gün geçtikçe artmaya devam etmektedir. COVID-19 çoğu infekte ettiği hastada asemptomatik ya da tat, koku kaybı, boğaz ağrısı, halsizlik, eklem ağrısı gibi hafif semptomlarla kendini göstermektedir. Ancak özellikle ileri yaşta olan ve hipertansiyon, diyabet, HIV eşlik eden/AIDS uzun süre immünsüprese tedavi almak zorunda olan komorbid hastalarda ağır klinik seyir izlenebilmektedir^[1,2].

Ağır klinik tabloların başında hipoksik solunum yetmezliğiyle seyreden akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelmektedir^[3]. Her iki klinik durumda

da yoğun düzeyde eksprese edilen proinflamatuvar sitokinler endotelial disfonksiyona neden olarak başta akciğer olmak üzere hayati öneme haiz organlarda hasarlanmaya neden olabilmektedirler. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda yapılan çalışmalarda anlamlı düzeyde yüksek gözlenen ve prognozla ilişkilendirilmiş bu parametrelerin başında IL-2, IL-6, IL-7, tümör nekroz faktör-alfa ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gelmektedir^[4,5].

Doğuştan kazanılmış immün sistemin bir üyesi olan sürfaktan protein-A (SP-A) tip 2 alveoler epitel tarafından sentezlenen kollektin ailesinden bir proteindir. SP-A'nın yanı sıra SP-D ve mannoz-binding lectin (MBL)'de bu aileye üyedirler. Bu proteinler asıl alveolar makrofajlar, dentritik hücreler ve T hücrelerini hedeflemekte ve aglütinasyon, opsonizasyon ve modülasyonda önemli rol oynamaktadırlar. SP-A'nın akut solunum yet-

mezliğiyle başvuran hastalarda mekanik ventilasyon günleri ilerledikçe tedricen yükseldiği ve düşük düzeyde başlangıç SP-A düzeyinin ağır klinik ve kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir^[6]. Ayrıca pandemik influenza-A döneminde SP-A'da gözlenen tek nükleotid polimorfizmi ile kötü prognoz ve klinik seyir ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Akciğer malignitesi gibi non-infeksiyöz akciğer hastalıklarında ise SP-A monositlerin M1 monosit olarak farklılaşmasına ve naturel killer hücrelerden perforin-1 ve granzyme-B sentezini indükleyerek anti-tümoral etki gösterilmesini sağlamaktadır^[7].

Çalışmamızda daha önceden COVID-19 prognozunda önemli rol oynayan MCP-1 düzeyi ile akut solunum yetmezliği başta olmak üzere inflamatuvar ve non-inflamatuvar akciğer hastalıklarında rol oynayan SP-A'nın klinik seyir ve prognozla ilişkisini araştırmayı hedefledik.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda hastanemiz acil servisine yeni başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, ani başlayan tat ve koku duyusunda azalma şikayetleri başta olmak üzere son 14 gün içerisinde yurt dışı ziyaretinden dönen, şüpheli COVID-19 hastası ile temas etmiş olan hastalar dahil edildi. Laboratuvar araştırmasına başlamadan önce etik kurul onayı alınmıştır (BEAH KAİK 2019/10-104).

COVID-19 açısından yüksek riskli hastaların posterior-anterior akciğer grafileri çekildi, şüpheli lezyonların varlığı durumunda yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografi ile bulgular detaylı olarak değerlendirildi. Hastalardan nazaofaringeal sürüntü alınarak gerçek zamanlı PCR metoduyla COVID-19 tanısı konuldu (SARS-CoV-2 RT-qPCR Tespit Kiti, BioRad CFX96 Touch Real Time PCR, CA, ABD). Hastanemizde ilk pozitif vaka 24 Mart 2020 tarihinde saptandı. Bu süreden itibaren 25 Mayıs 2020'ye kadar Göğüs Hastalıkları ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından takip edilen 88 hasta ve hastanemizde rutin COVID-19 taraması sırasında gerçek zamanlı PCR sonucu negatif olarak gelen semptomatik olmayan 20 gönüllü sağlık çalışanı olmak üzere toplam 108 kişi çalışmamıza dahil edildi. Hastaların kliniğe yatış verildikten sonra hematolojik parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içerecek şekilde biyokimyasal parametreleri, pıhtılaşma parametreleri, ferritin, D-Dimer, troponin-I, C-reaktif

protein (CRP), ve arteryal kan gazı parametrelerine bakıldı. Hastaların mevcut laboratuvar parametreleri günlük olarak tekrarlandı.

Tanımlar ve Tedavi

Hastalarda aksiller olarak ölçülen ve 37.3°C üstünde olan sıcaklık ateş olarak tanımlandı. Bakteriyemi veya pnömoni semptom ve bulgularıyla seyreden alt solunum yollarından endotrakeal aspirat ya da balgamla yeni bir patojen ile pozitif kültür örneğinin gösterilmesi sekonder bakteriyel infeksiyon olarak tanımlandı. Ventilatör ile ilişkili veya hastane kaynaklı pnömoni tanısı konulan hastalara mevcut kılavuzlar doğrultusunda tedavi planlandı. Akut solunum yetmezliği tanısı ve derecelendirmesi Berlin 2015 tanı kriterlerine göre konuldu. Hastaların günlük bakılan kardiyak spesifik troponin düzeyinin normalin üstünde gözlenmesi durumunda ekokardiyografi ile yeni gelişmiş olabilecek kardiyak patolojiler açısından değerlendirildi. Koagülapati olarak protrombin zamanında normalin üç saniye üstü, parsiyel tromboplastin düzeyinde ise normalin beş saniye üstü koagülapati olarak tanımlandı. Hastaların ağırlıklarına göre tedavi stratejisi Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 erişkin tanı ve tedavi rehberine göre yapıldı. Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı durumunda hastalar MAS açısından takibe alındı. Bu parametrelerde günlük bakılan ardışık ölçümlerde yükselme olması ve bu durumun sekonder bakteriyel infeksiyonlar ile açıklanamaması durumunda hastalara MAS'a yönelik kontrendike durum yok ise 400 mg tosilizumab uygulaması yapıldı. Tosilizumab 24 saat sonra uygun klinik ve laboratuvar yanıt alınan hastalarda tekrarlanmadı. Ancak uygun klinik ve laboratuvar yanıt alınmaması durumunda aynı dozda tekrarlandı.

Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

On beş dakikalık yarı-sırtüstü dinlenme sonrasında, pıhtılaşmayı önlemek için antekübital bir venden etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere kan örnekleri alındı. Troponin I konsantrasyonları, bir Immulite 2500 (Siemens Medical

Solutions, Erlangen, Almanya) kullanılarak kemilüminesan immünoassay ile ölçüldü. MCP-1 ve SP-A, enzime bağlı immünosorbent analizi ile ölçüldü (Elabscience insan ELISA kiti, İngiltere).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows (sürüm 24.0; SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) ile yapıldı. Gruplar arası parametrik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı; normal dağılmayan sayısal verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri bağımsız örnekler t testi kullanılarak değerlendirildi. Grupların takiplerindeki parametrelerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon

analizi yapıldı. MCP-1, SP-A seviyeleriyle CRP, ferritin, D-Dimer, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, troponin-I ve PaO₂/FiO₂ arasındaki korelasyonları tespit etmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 47 (%53.4)'si kadındı. Kontrol grubundaki hastaların ise 12 (%60)'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması 49.1±21.1, kontrol grubunun ise 35.2±6.9 idi. Hasta gruplar arasında cinsiyet ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.196). COVID-19 hastalarında gözlenen komorbid durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaneye yatış ve tedavinin 5. gününde COVID-19 hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hastaneye yatış (n= 88) (Ortalama ± SD)	Tedavinin 5. günü (n= 88) (Ortalama ± SD)	p
WBC (/µl)	7120.4 ± 3984.6	7045.2 ± 2289.1	0.71
Lenfosit (/µl)	1413.1 ± 789.2	1941.1 ± 924.1	0.001
Nötrofil (/µl)	4875.1 ± 3116.4	4428.2 ± 3145.4	0.25
NLO	6.1 ± 8.1	4.4 ± 7.3	0.02
AST (U/L)	33.8 ± 22.1	32.4 ± 30.4	0.21
ALT (U/L)	31.4 ± 26.3	30.2 ± 25.6	0.3
LDH (U/L)	321.6 ± 146.7	315.2 ± 190.1	0.28
GGT (U/L)	38.8 ± 35.3	42.7 ± 36.8	0.33
ALP (U/L)	70.2 ± 40.1	68.6 ± 30.1	0.25
Sodyum (mmol/L)	139.2 ± 4.1	140.3 ± 4.1	0.04
Potasyum (mmol/L)	4.2 ± 0.4	4.5 ± 0.6	0.001
Kreatin (mg/dL)	1.1 ± 0.9	1.1 ± 0.9	0.319
Protrombin zamanı (s)	16 ± 7.1	13.7 ± 6	0.001
CRP (mg/dL)	78.2 ± 90.1	24.3 ± 26.2	0.001
Troponin-I (ng/dl)	70.2 ± 216.2	152.2 ± 1211.1	0.001
PaO ₂ /FiO ₂	286.1 ± 70.1	333.1 ± 50.8	0.001
D-Dimer (ng/ml)	1253.4 ± 1918.2	641.1 ± 876.1	0.001
MCP-1 (pg/ml)	116.1 ± 171.2	76.4 ± 62.3	0.001
SP-A (pg/ml)	387.4 ± 366.9	250.4 ± 110.8	0.001
	MCP-1 (pg/ml)	SP-A (pg/ml)	
Kontrol (n= 20)	50.3 ± 32.1	220.8 ± 128.7	
p*	0.001/0.03	0.001/0.4	

WBC: Beyaz küre, NLR: Nötrofil/lenfosit ratio, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalın fosfataz, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, SP-A: Surfaktan Protein-A.
p*: Hastaneye yatışta ve tedavinin 5. gününde MCP-1 ve SP-A düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.

Hastaların laboratuvar parametrelerinin hastaneye yatış ve tedavinin beşinci gününde karşılaştırmalı analiziyle kontrol grubu hastaların MCP-1 ve SP-A düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların hastaneye yatış ve tedavinin beşinci gününde bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri arasında yatış anında daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlemlendi ($p=0.001$, $p=0.001$). Hastaların hastaneye yatış anında bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri kontrol grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ($p=0.001$, $p=0.001$), tedavinin beşinci gününde bakılan değerleri yine kontrol grubuna nazaran yüksek olmakla birlikte sadece MCP-1 düzeyinde anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.03$, $p=0.4$). MAS gelişen ($n=20$) ve gelişmeyen ($n=68$) hastaların

laboratuvar parametrelerinin hastaneye yatış ve tedavinin beşinci gününde karşılaştırmalı analizi Tablo 3'te gösterilmiştir. MAS gelişen hastaların hastaneye yatış sırasında ve tedavinin beşinci gününde bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.05$, $p=0.04$). ARDS gelişen ($n=35$) ve gelişmeyen ($n=53$) hastaların laboratuvar parametrelerinin hastaneye yatış ve tedavinin beşinci gününde karşılaştırmalı analizi Tablo 4'te gösterilmiştir. ARDS gelişen hastaların MCP-1 ve SP-A düzeyleri hastaneye yatış ve tedavinin 5. gününde gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.001$ hepsi için). Hastaların yedisinde ekisitüs oldu. Ekisitüs

Tablo 2. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) geliştiren ve geliştirmeyen COVID-19 hastaları arasında hastaneye yatış ve 5. günde laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	MAS gelişenler (n= 20)		MAS gelişmeyenler (n= 68)		p
	Hastaneye yatış	Tedavinin 5. günü	Hastaneye yatış	Tedavinin 5. günü	
WBC (/ μ l)	8937.1 \pm 7315.4	8874.8 \pm 5796.1	6801.2 \pm 3111.2	6610.2 \pm 1999.8	0.17/0.01
Lenfosit (/ μ l)	715.2 \pm 521.8	1130.2 \pm 720.8	1800.1 \pm 901.1	2123.1 \pm 910.2	0.001/0.001
Nötrofil (/ μ l)	7533.1 \pm 6500.6	7299.8 \pm 5584.5	4298.4 \pm 1789.2	3876.2 \pm 1796.2	0.04/0.001
NLO	14.4 \pm 16.2	11.7 \pm 17.2	3.2 \pm 2.5	2.3 \pm 2.1	0.006/0.001
AST (U/L)	44.2 \pm 20.1	60.2 \pm 64.1	31.2 \pm 25.4	24.8 \pm 8.6	0.01/0.001
ALT (U/L)	35.9 \pm 27.1	42.1 \pm 35.6	28.1 \pm 23.8	27.4 \pm 20.1	0.15/0.01
LDH (U/L)	451.3 \pm 320.1	604.2 \pm 300.2	281.3 \pm 124.6	250.2 \pm 89.2	0.001/0.001
GGT (U/L)	56.9 \pm 48.2	77.4 \pm 55.6	30.1 \pm 25.4	36.6 \pm 29.1	0.02/0.001
ALP (U/L)	79.6 \pm 36.8	69.8 \pm 32.4	80.2 \pm 45.2	72.2 \pm 39.4	0.58/0.6
Sodyum (mmol/L)	138.2 \pm 7.2	146.4 \pm 8.2	139.4 \pm 4.2	138.4 \pm 4.1	0.5/0.001
Potasyum (mmol/L)	4.2 \pm 0.4	4.5 \pm 0.4	4.2 \pm 0.5	4.4 \pm 0.6	0.7/0.52
Kreatin (mg/dl)	1.9 \pm 1.8	2.2 \pm 1.9	0.8 \pm 0.6	0.8 \pm 0.3	0.02/0.001
Protrombin zamanı (s)	21.1 \pm 13.1	19.5 \pm 9.6	13.8 \pm 3.6	13.4 \pm 1.7	0.01/0.001
CRP (mg/dl)	180.2 \pm 80.2	49.1 \pm 30.2	25.6 \pm 33.6	10.3 \pm 17.2	0.001/0.001
Troponin-I (ng/dl)	255.2 \pm 623.4	681.2 \pm 2620.8	7.7 \pm 16.4	4.1 \pm 7.7	0.001/0.001
PaO ₂ /FiO ₂	210.2 \pm 70.9	294.9 \pm 45.2	320.2 \pm 50.4	335.8 \pm 50.2	0.001/0.002
D-Dimer (ng/ml)	2611.1 \pm 3220.4	1333.2 \pm 1453.4	801.4 \pm 900.1	481.6 \pm 621.5	0.001/0.001
Ferritin (ng/ml)	1209.1 \pm 1601.8	510.1 \pm 90.4	350.2 \pm 145.8	139.2 \pm 80.1	0.001/0.001
MCP-1 (pg/ml)	353.1 \pm 223.3	190.8 \pm 170.9	49.9 \pm 65.5	25.1 \pm 20.9	0.001/0.001
SP-A (pg/ml)	534.7 \pm 388.7	245.4 \pm 120.1	346.3 \pm 345.6	180.6 \pm 110.8	0.05/0.04

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu, WBC: Beyaz küre, NLR: Nötrofil/lenfosit ratio, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalın fosfataz, MCP-1: Monosit kemoattractan protein-1, SP-A: Sürfaktan Protein-AI

p: Gruplar arasında hastaneye yatış ve tedavinin 5. gününde parametrelerin karşılaştırılması.

Tablo 3. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen ve gelişmeyen COVID-19 hastaları arasında hastaneye yatış ve 5. günde laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	ARDS gelişenler (n= 35)		ARDS gelişmeyenler (n= 53)		p
	Hastaneye yatış	Tedavinin 5. günü	Hastaneye yatış	Tedavinin 5. günü	
WBC (/µl)	7980.2 ± 6004.2	8083.2 ± 4366.4	6453.4 ± 2014.2	6244.8 ± 2055.5	0.09/0.03
Lenfosit (/µl)	881.9 ± 501.4	1266.4 ± 681.8	1999.9 ± 910.2	2200.4 ± 820.2	0.001/0.001
Nötrofil (/µl)	6500.2 ± 5200.1	6350.2 ± 4236.8	3998.6 ± 1461.2	3528.4 ± 1568.4	0.001/0.001
NLO	10.1 ± 11.8	9.1 ± 11.4	2.4 ± 1.2	1.9 ± 0.8	0.001/0.001
AST (U/L)	43.5 ± 26.2	45.3 ± 51.4	27.1 ± 15.1	24.1 ± 11.1	0.001/0.002
ALT (U/L)	33.8 ± 29.7	35.1 ± 28.1	28.1 ± 21.1	27.8 ± 19.9	0.41/0.22
LDH (U/L)	428.9 ± 191.2	455.2 ± 261.2	238.1 ± 66.8	222.2 ± 70.8	0.001/0.001
GGT (U/L)	60.8 ± 38.2	55.2 ± 47.2	28.8 ± 21.1	30.2 ± 26.2	0.001/0.02
ALP (U/L)	88.8 ± 50.4	64.2 ± 30.6	69.9 ± 28.8	70.4 ± 28.2	0.07/0.61
Sodyum (mmol/L)	137.2 ± 5	142.4 ± 6.4	138.6 ± 3.1	139.4 ± 2.5	0.004/0.07
Potasyum (mmol/L)	4.1 ± 0.5	4.4 ± 0.6	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.2/0.3
Kreatin (mg/dl)	1.4 ± 1.4	1.6 ± 1.5	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.03/0.001
Protrombin zamanı (s)	20.1 ± 8.6	18.1 ± 8.2	13.4 ± 2.6	13.7 ± 1.8	0.001/0.001
CRP (mg/dl)	145.5 ± 98.8	38.2 ± 30.6	15.8 ± 18.4	5.6 ± 15.4	0.001/0.001
Troponin-I (ng/dl)	170.2 ± 513.2	391.3 ± 1901.5	6.4 ± 9.6	1.9 ± 1.6	0.001/0.001
PaO ₂ /FiO ₂	224.6 ± 60.2	299.9 ± 52.4	339.8 ± 32.6	343.5 ± 49.9	0.001/0.001
D-Dimer (ng/ml)	2200.9 ± 2730.8	1270.4 ± 1354.4	545.4 ± 250.4	345.6 ± 140.6	0.001/0.001
Ferritin (ng/ml)	768.4 ± 1256.8	411.8 ± 360.4	338.4 ± 138.2	176.1 ± 33.8	0.01/0.01
MCP-1 (pg/ml)	246.3 ± 211.5	160.2 ± 134.8	30.1 ± 28.7	22.8 ± 18.6	0.001/0.001
SP-A (pg/ml)	517.3 ± 414.3	259.8 ± 200.7	301.6 ± 306.9	100.5 ± 88.4	0.001/0.001

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, WBC: Beyaz küre, NLR: Nötrofil/lenfosit ratio, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalın fosfataz, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, SP-A: Sürfaktan Protein-A.

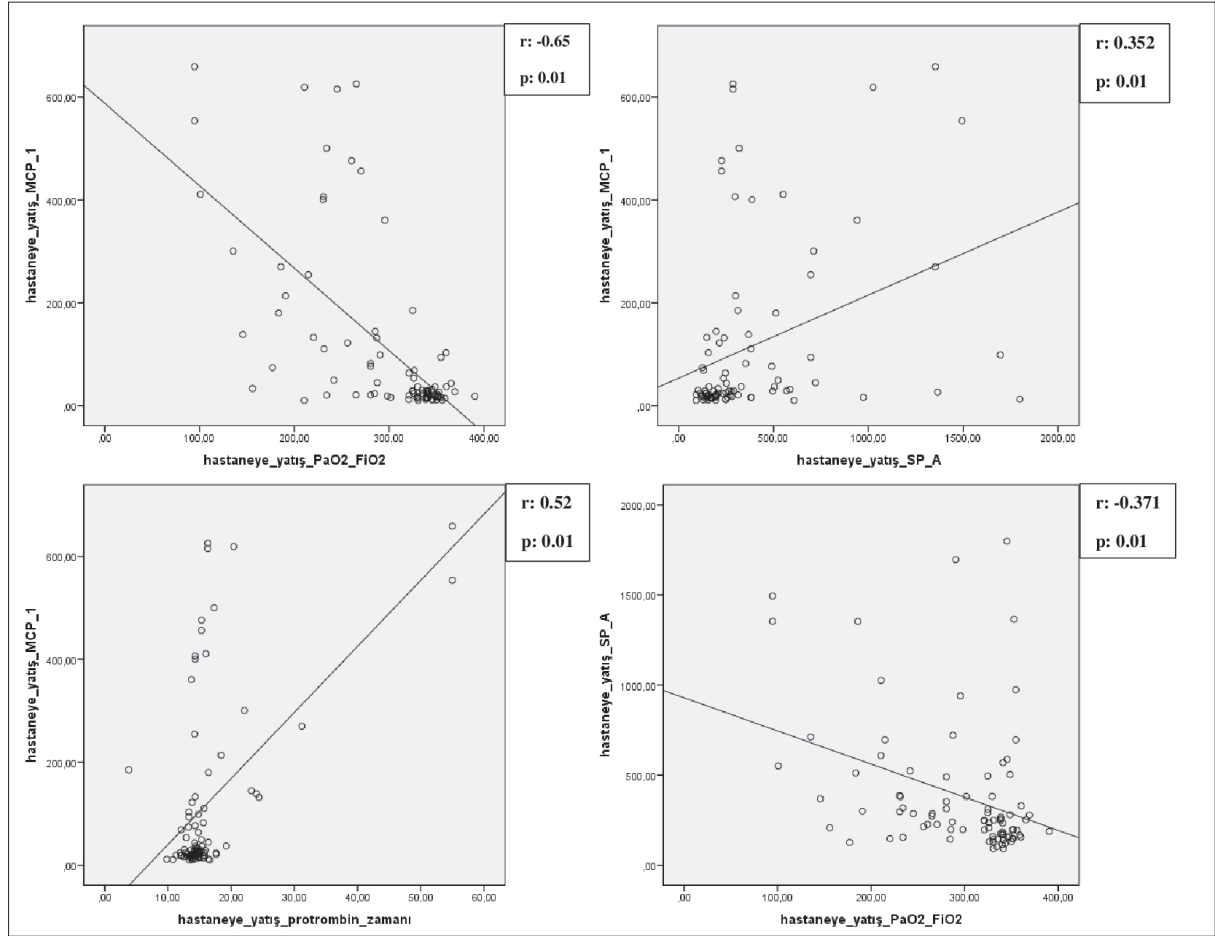
p: Gruplar arasında hastaneye yatış ve tedavinin 5. gününde parametrelerin karşılaştırılması.

olan hastaların MCP-1 ve SP-A düzeyleri 459.4 ± 180.1 pg/ml ve 905.8 ± 467.5 pg/ml iken sağ kalan hastalarda 90.7 ± 142.7 pg/ml ve 349.1 ± 333.4 ng/ml idi. Eksitus olan ve sağ kalan hastaların her iki parametre düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p= 0.001$, $p= 0.001$).

MCP-1 düzeyi ile hastaların hastaneye geliş laboratuvar parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde lenfosit düzeyi, PaO₂/FiO₂ düzeyi ile ters yönde korelasyon ($r= -0.42$, $p= 0.01$, $r= -0.65$, $p= 0.01$) (Şekil 1), nötrofil lenfosit oranı, laktat dehidrojenaz düzeyi, kreatin, protrombin zamanı, CRP, troponin-I, D-dimer ve SP-A dü-

zeyleri arasında ise pozitif yönde korelasyon gözlemlendi ($r= 0.4$, $p= 0.01$; $r= 0.56$, $p= 0.01$; $r= 0.32$, $p= 0.01$; $r= 0.52$, $p= 0.01$; $r= 0.74$, $p= 0.05$, $r= 0.314$, $p= 0.01$, $r= 0.42$, $p= 0.01$; $r= 0.352$, $p= 0.01$) (Şekil 1).

SP-A düzeyi ile hastaların hastaneye geliş laboratuvar parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise lenfosit ve PaO₂/FiO₂ oranı ile ters korelasyon ($r= -0.248$, $p= 0.01$; $r= -0.371$, $p= 0.01$), CRP, LDH, protrombin zamanı ve D-dimer düzeyiyle ise pozitif yönde korelasyon gözlemlendi ($r= 0.331$, $p= 0.01$; $r= 0.361$, $p= 0.01$; $r= 0.464$, $p= 0.01$; $r= 0.32$, $p= 0.01$) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaneye yatış MCP-1, SP-A düzeyinin hastaneye yatış protrombin zamanı ve PaO₂/FiO₂ ile korelasyon analizi.

TARTIŞMA

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde yeni bir virüs keşfedildi ve bu virüsü Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile ilişkili olarak COVID-19 olarak adlandırmıştır^[8]. Şimdiye kadar COVID-19 nedeniyle infekte insan sayısının 165 milyonun üzerinde olduğu söylenmektedir.

Çalışmamızda MCP-1 ve SP-A düzeylerinin COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda kontrol grubuna göre yüksek seyrettiğini ve takiplerinde gerilediğini gözlemledik. Yüksek düzeyde tespit edilen MCP-1 ve SP-A düzeyi ile ARDS ve MAS gelişimi arasında yakın ilişki olduğunu tespit ettik. Eksitus olan hastalarda yaşayan hastalara nazaran daha yüksek düzeyde MCP-1 ve SP-A düzeyi olduğunu gözlemledik. COVID-19 klinik seyir ve

takibinde önemli yer tutan MCP-1, CRP, LDH ve D-dimer ile SP-A düzeyi arasında pozitif yönlü, lenfosit ve PaO₂/FiO₂ oranı ile ise negative yönlü korelasyon gözlemlendi.

SARS-CoV veya MERS-CoV için alışılmadık derecede ağır seyreden klinik tablonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. İlk çalışmalar, serumdaki proinflatuar sitokinlerin (örneğin; IL-1B, IL-6, IL-12, IFN- γ , ve MCP-1) artmış miktarlarının SARS hastalarında pulmoner inflamasyon ve yaygın akciğer hasarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir^[3,5,9]. MERS-CoV hastalarında yapılan çalışmalarda virüsün IFN- γ , TNF- α , IL-15 ve IL-17 gibi proinflatuar sitokin düzeylerini de indüklediği gözlenmiştir^[10,11]. COVID-19 ile yapılan çalışmalar da MERS-CoV ile uyumlu olarak IL-1B, IFN- γ ve MCP-1 düzeylerinde anlamlı derecede yükselme olduğu gözlenmiştir. Ayrıca

yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara nazaran MCP-1 ve TNF- α düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir^[12,13]. Biz de çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak ARDS nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı gözlemlenen hastalarda MCP-1 düzeyini anlamlı derecede yüksek olarak tespit ettik^[14]. COVID-19'da morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birini de sitokin fırtınası sendromu oluşturmaktadır. Sitokin fırtınası sonrasında basta TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, MCP-1, nitrik oksit olmak üzere bir çok proinflatuar sitokin açığa çıkar. Bu sitokinler vasküler permabilitenin artışına neden olarak doku perfüzyonunda bozulmanın yanı sıra endotelial hasarlama ve mikrotombüs oluşumuna da neden olabilmektedirler^[15,16]. Vasküler permeabilitedeki bu artış akciğer dokusunda ve interstisyel alanda sıvı birikimine bunun sonucunda da akut solunum yetmezliği tablosunun oluşmasına neden olmaktadır^[17]. Bizim çalışmamızda da özellikle MAS gelişen hastalarda gelişmeyenlere nazaran daha yüksek düzeyde MCP-1 düzeyi saptadık.

Akut solunum yetmezliğinde hipoksik solunum yetmezliği tablosunun oluşumuna da ve ağırlaşmasında endotelial hasar önemli rol oynar. Alveollerde gözlenen tip 2 epitel hasarı sürfaktan üretiminde rol oynayan bu hücrelerde üretimin bozulmasına ve mikroatektazik alanların gelişmesine neden olur. Sürfaktan alveol duvarında ekspansasyonu kolaylaştırdığı gibi doğuştan immün savunmada önemli rol oynar^[18]. SP-A doğuştan gelen immün savunmada da rol oynayan kolektin ailesine üye bir proteindir. Bu ailede SP-D ve MBL'de bulunmaktadır^[19,20]. Bu proteinler, hasarlı hücrelere alveoler makrofaj, dentritik hücreler ve T lenfositlerin aglütinasyon, opsonizasyon ve modülasyonunu sağlayarak mikrobiyal klirenste rol oynamaktadır. SP-A düzeyi ile akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda yapılan çalışmalarda SP-A düzeyinin mekanik ventilatör süresiyle uyumlu olarak yükseldiği ve ARDS tablosunun başında gözlenen yüksek SP-A düzeyinin kötü prognoz ve kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir^[18,21].

SARS-CoV-2 (COVID-19) hastalarının takiplerinin değerlendirildiği çalışmamızda klinik seyir ve prognozla ilişkilendirilmiş olan protrombin zamanı,

CRP, troponin-I, MCP-1 ve D-dimer düzeylerinin hastalığın başlangıcında yüksek olup tedaviyle birlikte gerilediğini gözlemledik. COVID-19 hastalarında mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer alan ARDS'nin gözlenen hastalarda daha önceden yapılan çalışmalarla uyumlu olarak hastaneye yatışında bakılan SP-A düzeyinin yüksek seyrettiğini ve tedaviyle birlikte gerilediğini tespit ettik. Bu durum ön planda antiinflamatuvar etkinliği vurgulanan SP-A'nın tedaviyle birlikte azalış gösteren enflatuar yanıtı karşı daha az rol oynadığı yönünde değerlendirilebilir. MAS patogenezinde MCP-1'in önemli rol oynadığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, COVID-19, MAS ilişkisinde MCP-1 yanı sıra SP-A düzeyleri ilk kez çalışılmıştır. SP-A düzeyleri MAS gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum da ARDS patogenezini ile uyumlu olarak inflamatuvar yanıtın bu hastalarda daha yüksek olması ve bu durumu dengelemeye çalışan SP-A düzeyinin arttığı yönünde yorumlanabilir. Eksitus olan hastalarda sağ kalanlara göre çok daha yüksek tespit edilen MCP-1 ve SP-A düzeyi bu iki biyolojik göstergenin mortalite için önemli belirteç olabileceği yönünde değerlendirilebilir.

Çalışmamızda eksitus olan hasta sayısının az olması MCP-1 ve SP-A'nın mortalite ile ilişkisinin belirlenmesinde en önemli kısıtlılığımız olmuştur. Ancak çalışmamızın belirlenen tarihler arasında bölgemizdeki iki pandemi hastanesinde gözlenen tüm eksitusları kapsadığı olması mortalite olgularının seyrinin değerlendirilmesinde kullanılacak en önemli kaynak özelliği taşımaktadır.

Sonuç olarak COVID-19 hastalarında başlangıçta tespit edilen yüksek MCP-1 ve SP-A düzeyi ARDS, MAS ve eksitus gelişimi açısından erken dönemde yakın takip ve tedavi planlanması açısından yol gösterici parametreler olabilirler. Ayrıca SP-A ilerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalarda COVID-19 hastaları için tedavi planlanmasında kullanılacak bir pnömoprotein olabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: F.K, B.K

Analiz/Yorum: B.K, A.K

Veri Sağlama: S.İ.Y, Ö.K, M.H.A

Yazım: F.K

Gözden Geçirme ve Düzeltme: B.K, A.K

Onaylama: A.K, B.K

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331784/nCoVsitrep15Apr2020-eng.pdf> Accessed date: 15 april 2020
2. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama* 2020;323:1406-7.
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033.
4. Rothan HA, Byrereddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Auto-immune* 2020;109:1-4.
5. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Em Micro Infect* 2020;9:761-70.
6. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care* 2002;165:378-81.
7. Li G, Siddiqui J, Hendry M, Akiyama J, Edmondson J, Brown C, et al. Surfactant protein-A-deficient mice display an exaggerated early inflammatory response to a β -resistant strain of influenza A virus. *Am J Respir Cell Mol Bio* 2002;26:277-82.
8. Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Bio* 2020;10:1-5.
9. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:1-3.
10. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:1-6.
11. Channappanavar R, Perlman S, editors. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*; 2017;39:529-39.
12. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancer* 2020;14:1022.
13. Henderson LA, Canna SW, Schuler G, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum* 2020;72:1059-63.
14. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev* 2020;19:1-7.
15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607-13.
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *New Engl J Med* 2020;383:120-8.
17. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020;111;1-8.
18. Greene K, Ye S, Mason R, Parsons P. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at-risk patients. *Chest* 1999;116:90-1.
19. Ballard PL, Nogee LM, Beers MF, Ballard RA, Planer BC, Polk L, et al. Partial deficiency of surfactant protein B in an infant with chronic lung disease. *Pediatrics* 1995;96:1046-52.
20. Mason RJ, Greene K, Voelker DR. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physio* 1998;275:1-13.
21. Hartshorn KL. Role of surfactant protein A and D (SP-A and SP-D) in human antiviral host defense. *Front Biosci* 2010;2:527-46.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ferhan KERGET

Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Erzurum-Türkiye

E-posta: drferhan68@hotmail.com