



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 NEDENİYLE YATIRILARAK TEDAVİ EDİLEN
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serdanur ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Bilge YILMAZ KARA

RİZE-2021



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 NEDENİYLE YATIRILARAK TEDAVİ EDİLEN
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serdanur ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Bilge YILMAZ KARA

RİZE-2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bilgi ve yorumlara kaynak gösterildiğini ve kullanılan kaynak listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.

Dr. Serdanur Özdemir

Temmuz 2021

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimimin son bir yıllık sürecinde karşı karşıya kaldığımız COVID-19 pandemisi yeni ve güncel bir konuda çalışma yapmamıza vesile oldu. Severe tamamladığım tezimin planlanma aşamasından son haline gelene kadarki her süreçte yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinin yanında emeğini de hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bilge YILMAZ KARA'ya,

Yatay geçiş ile geldiğim bu güzel klinikte hem eğitimime katkı sağlayan, hem de sevgi ve şefkatlerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ünal ŞAHİN'e, Doç. Dr. Dilek KARADOĞAN'a, Doç. Dr. Songül ÖZYURT'a, Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖZÇELİK'e,

Ayrıca hekimliği ve hümanist bakış açısı ile bizlere her zaman örnek olan, tezimin istatistiksel değerlendirmesi ve analizlerinde zamanını ve emeğini esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Aziz GÜMÜŞ'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum özverili, çalışkan ve güleryüzlü arkadaşlarım Dr. Semih ALTUNSOY, Dr. Abdurrahman KOTAN, Dr. Derya TOPRAK, Dr. Hasan Veysel KESKİN, Dr. Muzaffer ŞENOL, Dr. Neşe Merve GÜNER ZIRIH, Dr. Esin Bilgin KONYALIHATİPOĞLU, Dr. İnci SELİMOĞLU, Dr. Kübra UYAR ER ve Dr. Elvin KARAHACIOĞLU'na

Ekip arkadaşlarımız olan hakkı ödenmez hemşire arkadaşlarıma, işlerimizi hızlandırıp kolaylaştıran sekreter arkadaşlarıma,

Hayat yolculuğunda her zaman elimden tutan, bugünlere gelmemde emeği ve fedakarlıkları sayısız olan rol modelim annem Dr. Nilgün ÇEVRİMLİ'ye, canım babam Doç.Dr. Bekir Sıtkı ÇEVRİMLİ'ye ve abim Doç. Dr Mustafa Bahadır ÇEVRİMLİ'ye

Ve son olarak hayatımı her zaman güzelleştiren, kolaylaştıran, en büyük desteğim olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Ömer Ahmet ÖZDEMİR' e

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMLE...

Dr. Serdanur ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etken	3
2.2. COVID-19 Tanım	7
2.3. Tarihçe	8
2.4. Epidemiyoloji	8
2.5. Risk Faktörleri	9
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	10
2.7. Laboratuvar Bulguları ve Biyobelirteçler	14
2.8. Görüntüleme Bulguları	15
2.9. Tanı	18
2.10. Tedavi	18
2.10.1 Antiviral Tedaviler	19
2.10.2. Antibiyotik Tedaviler	21
2.10.3. İmmünmodülatör Tedaviler	22
2.10.4. Antikoagülan Tedaviler	28
2.11. Aşılar	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu	33
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	34
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	34
3.2. Charlson Komorbidite İndeks Skorlama Sistemi	34
3.3. Toraks BT Değerlendirmesi	35
3.4. İstatiksel Yöntem	36

4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
EKLER	75
EK 1. Etik Kurul Onayı	75



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	İnsanları enfekte eden koronavirüs türleri, reseptörleri ve klinik tabloları	3
Tablo 2.	Kortikosteroidlerin eşdeğer dozları	26
Tablo 3.	Charlson komorbidite indeksi	35
Tablo 4.	Hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 5.	Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 6.	Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların başvuru semptomlarının karşılaştırılması	40
Tablo 7.	Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların yatış anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 8.	Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların klinik verilerinin karşılaştırılması	42
Tablo 9.	Hayatta kalan ve ölen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 10.	Hayatta kalan ve ölen hastaların ek hastalıklarının karşılaştırılması	44
Tablo 11.	Hayatta kalan ve ölen hastaların başvuru semptomlarının karşılaştırılması	44
Tablo 12.	Hayatta kalan ve ölen hastaların başvuruda kullanmakta oldukları ilaçların karşılaştırılması	45
Tablo 13.	Hayatta kalan ve ölen hastaların başvurudaki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 14.	Hayatta kalan ve ölen hastaların COVID-19'a yönelik ilaç tedavilerinin karşılaştırılması	47
Tablo 15.	Başlangıç tedavisi olarak favipiravir veya hidroklorokin alan hastaların tedavi başarılarının karşılaştırılması	47
Tablo 16.	Tedavi başarısızlığı nedeniyle tedaviye kortikosteroid eklenen hastaların ölüm oranları	48
Tablo 17.	COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkili faktörlerin univaryant lojistik regresyon analizi ile gösterilmesi	48
Tablo 18.	COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkili ek hastalıkların univaryant lojistik regresyon analizi ile gösterilmesi	49
Tablo 19.	COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkili laboratuvar değerlerinin univaryant lojistik regresyon analizi ile gösterilmesi	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	SARS tablosuna yol açan 3 virüs ve genel özellikleri	4
Şekil 2.	SARS-CoV-2 virüsünün majör bileşenleri	5
Şekil 3.	SARS-CoV-2 ve ACE-II reseptörünün bağlanması	5
Şekil 4.	SARS-CoV-2 hücre içine girişi, replikasyonu ve egzositozu	7
Şekil 5.	COVID-19 semptomlarının kronolojik seyri	10
Şekil 6.	COVID-19 klinik fazları	11
Şekil 7.	Ardışık akciğer grafisi örnekleri	16
Şekil 8.	COVID-19 BT bulguları-1	17
Şekil 9.	COVID-19 BT bulguları-2	17
Şekil 10.	COVID-19 tedavisinde kullanılan farmakoterapi ve immünoterapi çeşitleri ve etki ettikleri yollar	23
Şekil 11.	Hastalık şiddetine göre hasta sayıları ve yüzdeleri	37
Şekil 12.	Çalışma popülasyonundaki ek hastalıkların dağılımı (% ve sayı olarak)	38
Şekil 13.	Çalışma popülasyonundaki ilaç kullanım bilgileri (% ve sayı olarak)	38
Şekil 14.	Başvuru anındaki semptomların dağılımı	39

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

2019-nCoV	: 2019 Yeni Koronavirüsü
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
CRP	: C reaktif protein
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Endoplazmik retikulum
ERGIC	: Endoplazmik retikulum golgi aygıtı
GGT	: Gama glutamil transferaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HT	: Hipertansiyon
IBV	: İnfeksiyöz Bronşit Virüsü
INR	: International normalized ratio
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktik dehidrogenaz
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu

NLR	: Nötrofil Lenfosit oranı
NSP	: Yapısal olmayan protein
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR	: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Virüsü
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Virüsü-2
SVO	: Serebrovasküler olay
VKİ	:Vücut kitle indeksi



ÖZET

COVID-19 Nedeniyle Yatırılarak Tedavi Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Prognoz İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Tüm dünyayı etkisi altına alan, milyonlarca kişide morbidite ve mortaliteye neden olan COVID-19 pandemisi, ülkemizde de halen etkisini sürdürmektedir. Hastalığın kesin tedavisi henüz bilinmediği için, başvuru anında hangi hastanın hastalıktan daha ciddi etkileneceği ve prognozu etkileyen faktörler COVID-19 hakkında en çok merak edilen konulardır. Bu nedenle, çalışmamızda Rize ilinde, hastanemiz bünyesinde pandemi servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak takip edilen COVID-19 olgularının demografik, klinik-laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi ve yatış süreleri ve sağ kalıma etkili faktörlerin saptanmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mart 2020 – Şubat 2021 tarihleri arasında, tek merkezli, retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. 18 yaşından büyük, pandemi servisi veya yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almış, uygun kliniğe ek olarak PCR pozitifliği veya ELISA yöntemi ile antikor varlığı doğrulanmış COVID-19 hastaları çalışmaya alındı. 18 yaş altındaki hastalar, PCR testi negatif olanlar, gebeler ve dosyasında veri eksikliği olanlar çalışmadan dışlanmıştır. Hasta verilerine (demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme) dosyalar ve hastane kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak ulaşıldı. Hastaların komorbidite skorları modifiye Charlson komorbidite indeksi kullanılarak hesaplandı. Hastanede yatış süreleri, yoğun bakım ihtiyacı ve sağ kalım verileri kaydedildi. Hastalar, pnömoni şiddetine (komplike olmamış, hafif-orta ve ağır pnömoni), mortaliteye (ölenler, hayatta kalanlar) ve başlangıç tedavisine yanıtlarına göre (tedavi başarılı / tedavi başarısız) gruplara ayrıldı. Mortalite ile ilişkili faktörler univaryant lojistik regresyon analizi ile hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın yaş ortalaması 59 ± 16 yıl (%58 erkek) idi. Hastaların %57'si hiç sigara içmemişken, %38'i sigarayı bırakmış ve %5'i aktif sigara içicisiydi. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%50,3) ve diyabetes mellitus (%25,5) idi. Komplike olmamış (n: 18) ve hafif-orta pnömoni (n:75) gruplarına kıyasla ağır pnömonili (n: 72) grubun daha yaşlı, erkek cinsiyet hakimiyetinde, modifiye Charlson komorbidite skoru daha yüksek olan hastalardan oluştuğu görüldü. Ağır pnömoni hastalarının başvuru anında öksürük ve nefes darlığı şikayetlerinin daha sık; lökosit, nötrofil, NLR, sedimentasyon, CRP, D-dimer, ferritin, serum kreatinin, AST, LDH, troponin değerlerinin daha yüksek; lenfosit, total protein ve serum albümin seviyelerinin daha düşük olduğu belirlendi. Ağır pnömonili olguların başvuru anında oksijen saturasyonlarının daha düşük, akciğer BT skorlarının daha yüksek olduğu ve takiplerinde yatış sürelerinin daha uzun olduğu anlaşıldı. Ölen hastaların (n: 25) hayatta kalanlara kıyasla daha yaşlı, erkek cinsiyet hakimiyetinde, modifiye Charlson komorbidite indeks skorları daha yüksek (özellikle iskemik kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı oranı daha yüksek), sigara kullanım oranı daha fazla, başvuru anında nefes darlığı daha sık olan ve geliş oksijen saturasyonları daha düşük, başvuru anındaki BT skorları daha yüksek, daha uzun süre hastanede yatan olgular oldukları belirlendi. Hayatta kalanlar ile kıyaslandığında ölen hastaların başvuru laboratuvar parametrelerinde lökosit, nötrofil, üre, kreatinin, LDH, troponin, kreatinin kinaz, direkt bilirubin, NLR, CRP, D-dimer, ferritin değerlerinin daha yüksek; lenfosit, total protein ve albümin değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. İlaçların ilk tedavi başarıları değerlendirildiğinde; hidroksiklorokinin favipiravire göre daha üstün olduğu; takipte tedaviye steroid eklenmek zorunda kalan yani kliniği kötüleşen hastaların mortalitesinin daha fazla olduğu görüldü. Ölen hasta grubunda yoğun bakım yatış oranı ile tocilizumab ve plazma tedavisi sıklığı daha yüksek bulundu. Mortalite ile ilişkili faktörlerin

univaryant lojistik regresyon analizinde; ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, yüksek modifiye Charlson indeks skoru (özellikle İKH ve KBH varlığı), geliş oksijen saturasyon düşüklüğü, başvuru anında yüksek BT skoru, uzun yatış süresinin mortaliteyi öngördüğü belirlendi.

Sonuç: COVID-19'a yakalanmış komorbiditesi fazla, yaşlı, erkek, başlangıçta dispneik ve oksijen saturasyonu düşük, akciğer BT skoru yüksek ve laboratuvar parametreleri bozulmuş olan hastalarda mortalite oranı daha fazladır. Bu hastaların ilk başvuru anından itibaren daha yakın takip edilmesi gerekir. İlk tedaviye yanıtsızlık, klinik kötüleşme nedeniyle tedaviye steroid ekleme gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacının olması, hastanede uzun süreli yatış ve ek tedavilerin uygulanması (tocilizumab ve plazma tedavisi) kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, modifiye Charlson indeksi, sağ kalım



ABSTRACT

Evaluation of the Demographic and Clinical Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients in Relation to Prognosis

Background and Aim: The COVID-19 pandemic, which impacts the whole world and causes morbidity and mortality in millions of people, still continues to affect our country. Since the exact treatment of the disease is not yet known, which patient will be more severely affected by the disease at the time of admission and the factors affecting the prognosis are the most frequently asked questions about COVID-19. Therefore, in our study, we aimed to evaluate the demographic, clinical-laboratory data of COVID-19 cases hospitalized in the pandemic wards and intensive care units of our hospital in Rize, and to determine the factors affecting the duration of hospitalization and survival.

Materials and Methods: This single center, retrospective, cross sectional, descriptive study was conducted between March 2020 and February 2021. COVID-19 patients older than 18 years of age, who were hospitalized in the pandemic wards or intensive care unit with appropriate clinical properties and PCR positivity or antibody presence confirmed by the ELISA method were included in the study. Patients under the age of 18, those with negative PCR tests, pregnant women and those with missing data in their files were excluded from the study. Patient data (demographic, clinical, laboratory and imaging) were collected retrospectively from the files and hospital records. The comorbidity scores of the patients were calculated using the modified Charlson comorbidity index. Length of hospital stay, need for intensive care and survival data were recorded. The patients were divided into groups according to the severity of pneumonia (uncomplicated, mild-moderate, and severe), mortality (deaths/survivors), and initial treatment responses (successful treatment/treatment failure). Factors associated with mortality were calculated by univariant logistic regression analysis.

Results: The mean age of the 165 patients included in the study was 59 ± 16 years (58% male). Of the patients, 57% were non-smokers, 38% were quitters, and 5% were active smokers. The most common comorbid diseases were hypertension (50.3%) and diabetes mellitus (25.5%). Compared to the uncomplicated (n: 18) and mild-to-moderate pneumonia (n: 75) groups, the severe pneumonia (n: 72) group consisted of older patients with male-predominance and higher modified Charlson comorbidity score. Patients with severe pneumonia had more frequent cough and shortness of breath; in addition, they had higher leukocyte, neutrophil, NLR, sedimentation, CRP, D-dimer, ferritin, serum creatinine, AST, LDH, troponin levels, and lower lymphocyte, total protein and serum albumin levels at the time of admission. It was found that patients with severe pneumonia had lower oxygen saturation, higher thorax CT scores at the time of admission, and a longer hospital stay during follow-up. Compared to the survivors, patients who died (n: 25) were older, male dominated, had higher modified Charlson comorbidity index scores (especially ischemic heart disease and chronic kidney disease), and higher smoking rates, were more dyspneic at presentation with longer hospital stays and had lower oxygen saturation and higher CT scores on admission. The laboratory parameters of the patients who died were found to have higher leukocyte, neutrophil, urea, creatinine, LDH, troponin, creatinine kinase, direct bilirubin, NLR, CRP, D-dimer, ferritin values, and lower lymphocyte, total protein and albumin values when compared to the survivors. When the first treatment success of drugs is evaluated; hydroxychloroquine was superior to favipiravir; in the follow-up, it was observed that the mortality of the patients who had steroids as an add-on therapy due to worsening clinical status was higher. As expected, the rate of intensive care hospitalization and tocilizumab and plasma therapy were higher in the group of patients who died. The univariant logistic

regression analysis of mortality-related factors revealed that; advanced age, male gender, smoking, high modified Charlson index score (especially the presence of IHD and CKD), initial low oxygen saturation, high CT score at admission, and long hospital stay were the factors predicting mortality.

Conclusion: The mortality rate is higher in elderly, male, dyspneic COVID-19 patients with high comorbidity, high lung CT score, impaired laboratory parameters and low oxygen saturation at baseline. These patients should be followed more closely from the first application. Other factors associated with poor prognosis are unresponsiveness to the initial treatment, the need to add steroids to the treatment regime due to clinical worsening, intensive care requirement, long hospital stay, and the need for additional treatments (tocilizumab and immune plasma therapy).

Key words: COVID-19, modified Charlson index, survival



1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni olgularında bir kümelenme izlenmiş ve bu durum Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından bildirilmiştir. Viral pnömoniyi düşündüren bu olgulardan alınan alt solunum yolu örneklerinden, daha önce tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs türü (2019-nCoV) izole edilmiştir. Vakaların kentte bulunan bir deniz ürünleri pazarı ile ilişkisi tespit edilmiş olup yerel sağlık otoriteleri tarafından 31 Aralık 2019'da acil durum ilan edilmiş ve 1 Ocak 2020'de deniz ürünleri pazarı kapatılmıştır. Kısa süre içinde Çin'in diğer eyaletleri, Japonya, Tayland, Güney Kore ve Amerika Birleşik Devletleri'nden, sağlık çalışanlarının da içinde olduğu 800'ün üzerinde vaka bildirilmiştir (1). Bu yeni hastalık tablosunda, kişiler arası hızlı bulaş olduğu, ciddi solunum yetmezliği görüldüğü ve henüz etkili bir tedavi yöntemi bulunmadığı için acil durum ilan edilmiştir. Sağlık hizmetlerinin yetersiz kalma riski nedeniyle yayılımı önlemek için acilen tedbirler alınması gerektiği vurgulanmıştır (2).

Yarasa, deve, kedi, köpek ve fare gibi memeli konaklarda tespit edilebilen koronavirüslerin insanlarda hastalık yapan türleri genellikle hafif klinik tablolarla seyrederken, bu durumun önemli iki istisnası 2002 yılında Çin'de ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu'na (SARS) yol açan SARS-CoV ve 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkan Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu'na yol açan MERS-CoV virüsleridir.

Yapılan ilk çalışmalar sonucu bazı yılan türlerinin COVID-19 için kaynak olabileceği düşünülmüştür fakat diğer yandan memeliler ve kuşlar dışındaki türlerin koronavirüs rezervuarı olabileceğine dair kanıt yoktur. 2019-nCoV 'un genomik sekans analizi, yarasa kaynaklı bir etken olan şiddetli akut solunum sendromu (SARS: Severe acute respiratory syndrome) koronavirüs ile %88 benzerlik göstermiştir (3).

2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV), klinik olarak da SARS-CoV benzeri tabloya yol açtığı için SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Bu virüsün neden olduğu hastalık tablosu ise Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak literatüre geçmiştir (4). SARS-CoV-2 virüsü 65–125 nm çapında, zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli RNA virüsleridir (5). Doğrudan damlacık yoluyla bulaşabileceği gibi, damlacıklarla kontamine olmuş yüzeylerin ağız, göz ve burun mukozasına teması ile de hastalık bulaşabilmektedir (6). COVID-19 'un bugüne kadar tanımlanmış en yaygın semptomları öksürük, ateş ve dispnedir. Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi, ölümcül ve ciddi komplikasyonlara yol açan

multisistemik tutulum yapabildiği de bilinmektedir (7). Çin ‘de salgının erken dönemlerinde 41 hasta ile yapılan bir çalışmada olguların %98’inde ateş, %76’sında öksürük ve %44’ünde halsizlik ve daha az oranlarda da balgam, hemoptizi, ishal ve baş ağrısı izlenmiştir (1). COVID-19 pnömonisi olan 138 hasta ile yapılan bir başka çalışmada vakaların %99’unda ateş, %70’inde halsizlik, %59’unda öksürük, %31’inde dispne olduğu belirtilmiştir (8).

COVID-19 ile mücadele sürecinde hidroksiklorokin, klorokin, azitromisin, oseltamivir, lopinavir-ritonavir, favipiravir seçeneklerinin farklı kombinasyonları hekimlerce global olarak kullanılmıştır. Antiviral tedaviye ek olarak immünmodölatör tedaviler, antiagregan ve antikoagölanlar, D vitamini, C vitamini, çinko gibi ajanlar da tedavide kullanılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etken

Koronavirüsler insanları, yarasaları, kuşları, yılanları enfekte edebilen pek çok farklı organ sistemini tutan hastalıklara yol açabilen tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Boyutları 118 ile 136 nm aralığında değişmektedir. İlk olarak kuşları etkileyen ve bronşite yol açan form, daha sonra ise insanlarda basit üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan dört ayrı tür tanımlanmıştır. HCoV- 229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 bu dört türün en yaygın görülen suşlarıdır (9). Yakın geçmişte ise, şiddetli akut solunum sendromu salgınlarına yol açan MERS-CoV (2012) ve SARS-CoV (2002-2003) virüsleri tespit edilmiştir. Günümüzde hâlâ global etkisi devam eden, insandan insana yüksek derecede bulaşıcılığı olan etken ise koronavirüs ailesinin insanları enfekte eden yedinci türü olarak literatüre geçmiştir (10). Betacoronavirus cinsinin sarbecovirus alt tipi olduğu bildirilmiştir.

Tablo 1. İnsanları enfekte eden koronavirüs türleri, reseptörleri ve klinik tabloları

Tür	Virüs	Konak	Hastalık Şiddeti	Hedef Reseptör
Alfa koronavirüs	HCoV-NL63	Yarasa	Hafif solunum yolu enfeksiyonu	ACE-II
	HCoV-229E	Yarasa	Hafif solunum yolu enfeksiyonu	İnsan aminopeptidaz-N
Beta koronavirüs	HCoV-OC43	Kemirgen	Hafif solunum yolu enfeksiyonu	9-O-asetil siyalik asit
	HCoV-HKU1	Kemirgen	Hafif solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni	9-O-asetil siyalik asit
	SARS-CoV	Yarasa	Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu	ACE-II
	MERS-CoV	Yarasa	Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu	Dipeptidil peptidaz-4
	SARS-Cov-2	Yarasa	Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu	ACE-II

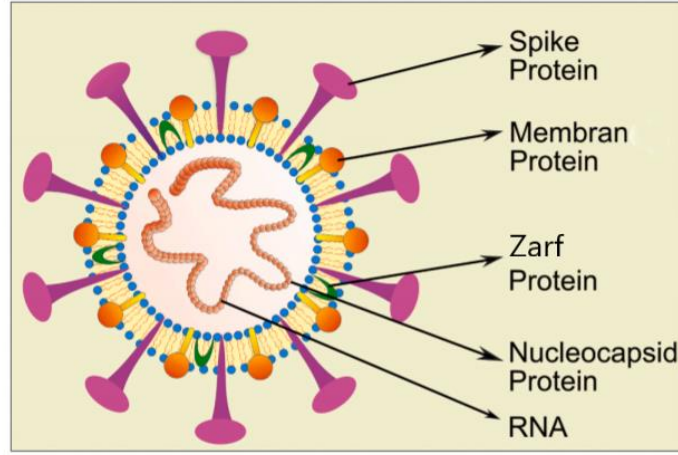
SARS-CoV-2; SARS-CoV ile yaklaşık %79 ve MERS-CoV ile yaklaşık %50 oranında genomik benzerliğe sahipken, Doğu Çin'in Zhoushan şehrinde 2018 yılında izole edilen yarasa ilişkili SARS benzeri koronavirüs (Bat-SL-CoVZC45) ve (Bat-SL-CoVZXC21) ile genomik olarak 88% benzerlik göstermektedir.

En yakın akrabası olduğu düşünülen BatCoV-RaTG13, Çin'in Yunnan eyaletinde tespit edilmiştir. Genomik sekanslama çalışmaları sonucunda en yakın genomik filogenetik ilişkinin RaTG13 ile olduğu gösterilmiştir. Bu veriler ışığında SARS-Cov-2 'nin yarasa kaynaklı zoonotik bir virüs olduğu düşünülmektedir. İnsanları enfekte eden en önemli üç koronavirüs alt tipi ile ilgili genel bilgiler Şekil 1'de özetlenmiştir.

ETKEN	SARS-CoV	MERS-CoV	COVID-19
SPECIES BARRIERS	YARASA	YARASA	YARASA
Primer Konak			
Sekonder Konak	Misk kedisi ve rakun köpekleri ile yarasa ve insanlar arasında	DEVE	BİLİNMIYOR
Salgın Yılı	2002	2012	2019
Başlangıç Yeri	Guangdong (ÇİN)	Arap Yarımadası	Wuhan (ÇİN)
Etkilenen Bölgeler	27 ülke	27 ülke	216 ülke
Enfekte Kişi	8098	2494	10185374 01.07.2020
Ölüm	774	858	503862 01.07.2020
Vaka ölüm oranı	9.56	34.40	4.94

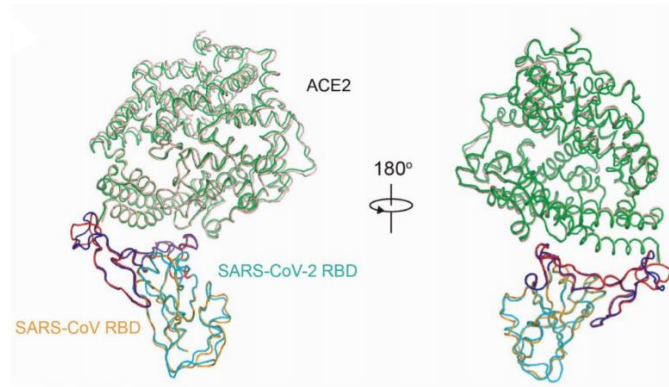
Şekil 1. SARS tablosuna yol açan 3 virüs ve genel özellikleri (11)

Virüs dört majör komponentten oluşmaktadır. Bu komponentler içten dışa doğru sırasıyla nükleokapsit (N) proteini, transmembran (M) protein, zarf (E) proteini ve virüse esas şeklini ve ismini veren spike (S) proteindir (Şekil 2).



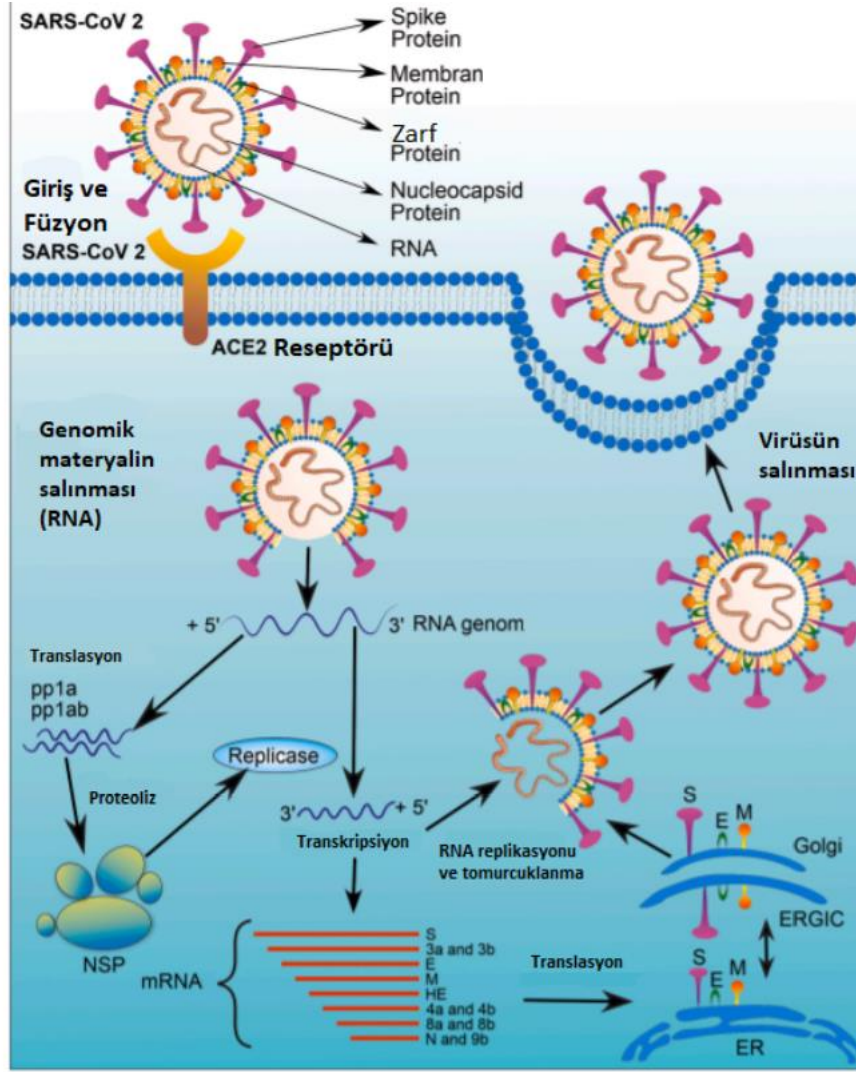
Şekil 2. SARS-CoV-2 virüsünün majör bileşenleri (11)

Etken, solunum yollarını etkileyen diğer farklı iki akrabası olan SARS-CoV ve HCoV-NL63 gibi enfekte edeceği hücreye ACE-II reseptörleri aracılığı ile tutunmaktadır. ACE-II reseptörleri insanlarda tüm hücrelerde özellikle de kalp, bağırsak, böbrek hücrelerinde ve akciğerdeki tip 2 pnömositlerde eksprese edilir. SARS-CoV-2'nin spike proteinindeki reseptör bağlanma alanı (Receptor-binding domain, RBD) aracılığı ile ACE-II reseptör bağlanması gerçekleşir.



Şekil 3. SARS-CoV-2 ve ACE-II reseptörünün bağlanması (12)

ACE-2 reseptörü ile SARS CoV-2'nin spike proteini Şekil 3'te gösterilen şekilde bağlanır. Spike glikoproteinlerin S1 ve S2 alt birimi, konakçı ile viral hücre zarı arasındaki giriş ve füzyon sürecini kolaylaştırır. Bunu takiben viral çıplak genomik mRNA, konakçı hücrenin sitoplazmasına girer. SARS CoV-2'nin genomik materyali çok uzundur ve yaklaşık 30.000 nükleotitten oluşmaktadır. Genetik materyalin 2/3'lük kısmı stop kodunu içermeyen 'open reading frame' (ORF) bölümlerinden oluşur. Sitoplazmaya giren mRNA, iki büyük poliprotein (pp) molekülüne çevirilir (sırasıyla pp1a ve pp1ab). Proteaz enzimleri aracılığı ile bu poliproteinler yapısal olmayan proteinlere (NSP: Non structural protein) dönüştürülür. Pp1ab ve pp1b sırasıyla NSP1-11 ve NSP1-16'ya çevirilir. NSP, replikasyon ve transkripsiyon sürecinde yer alır. Geri kalan viral genomun 1/3'lük kısmı ise mRNA dizisinin tamamlayıcı zinciri olan antisens RNA'ya kopyalanır, ayrıca replike olur ve viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın replikaz aktivitesinin yardımıyla tam uzunlukta pozitif bir genomik RNA zinciri ortaya çıkar. Antisens RNA diğer yandan zarf protein, spike protein, membran proteini gibi subgenomik proteinler kodlayabilmektedir. Üretilen bu yapısal proteinler, nükleokapsid ve viral yapıya monte edilir. Endoplazmik retikulum (ER) veya endoplazmik retikulum-golgi aygıtı (ERGIC: Endoplasmic-reticulum–Golgi intermediate compartment) tarafından virüsün ekzositoz veya plazma zarı ile kaynaşması yoluyla replike olan yeni virüsler hücre dışına salınır (Şekil 4).



Şekil 4. SARS-CoV-2 hücre içine girişi, replikasyonu ve egzozitozu (11)

2.2. COVID-19 Tanım

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün insanlarda yol açtığı hastalıktır. Hastalık solunum ve damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Bazı çalışmalarda fekal-oral bulaş olduğu da gösterilmiştir (13,49). İnsandan insana bulaştığı bilinen virüs, ortaya çıktığı günden 2021 yılının mart ayına kadar geçen sürede dünya çapında yüz yirmi altı milyon kadar vaka ve üç milyona yakın ölüme yol açmıştır. Pandemi halen devam etmekte olup, vaka ve ölüm sayılarındaki artış da sürmektedir.

2.3. Tarihçe

1930 yılında kuşlarda bronşite neden olan ‘İnfeksiyöz Bronşit Virüsü’ (IBV: Infectious bronchitis virus) izole edilmiş ilk koronavirüstür ve neden olduğu hastalık tablosu da bu tarihte tanımlanmıştır (14). Daha sonra 1940 yılında fareleri enfekte eden ve bulaşıcı gastroenterite neden olan iki hayvan koronavirüsü daha tespit edilmiştir. 1960 sonrası insanları enfekte eden ve genellikle nezle, soğuk algınlığı gibi semptomlara yol açan B814s, 229E, OC43 adında virüsler izole edilmiş ve bunların IBV ile ortak özelliklerinin olduğu saptanmıştır (15,16).

Bu virüslerin tamamında ayırt edici bir özellik olarak elektron mikroskop altında parmakı sivri çıkıntılar olduğu izlenmiş ve bu nedenle bu virüslere ‘taç’ anlamına gelen ‘korona’ ismi verilmiştir (17). Daha sonra ise zamanla SARS-CoV (2003), HCoV NL63 (2004), HCoV HKU1 (2005), MERS-CoV (2012), ve SARS-CoV-2 (2019) gibi virüsler tespit edilmiştir.

MERS-CoV ilk olarak 2012 yılında Suudi Arabistan’da bir hastada görülmüş olup 27 farklı ülkede toplamda 2494 vakaya ve 858 ölüme yol açmıştır (18). SARS-CoV ise 2003 yılında Çin’ de ortaya çıkmış ve ciddi solunum yetmezliği ile karakterize bir hastalık tablosuna neden olmuştur. 32 farklı ülkeye yayılmış, 8422 olası vakaya ve 919 SARS ilişkili ölüme yol açmıştır (19).

Günümüzde hâlâ devam etmekte olan COVID-19 pandemisine yol açan ve SARS-CoV’a olan benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılan etken ise ilk kez 2019 yılının aralık ayında Çin’ de tespit edilmiştir. Wuhan şehri ve çevresinde, toraks bilgisayarlı tomografide (BT) atipik yerleşimli buzlu cam infiltrasyonları, öksürük ve ateşle seyreden tanımlanamayan pnömoni olgularında bir kümelenme olduğu izlenmiştir. Vakaların kentteki canlı hayvan satışı da yapılan deniz ürünleri pazarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20). Daha sonra hastalık, hızla dünya geneline yayılmış ve pandemi olarak nitelendirilmiştir. Bugüne kadar hastalığın seyrine etkisi olduğu belirlenen pek çok ilaç ve aşı ile hastalıkla mücadele sürmektedir.

2.4. Epidemiyoloji

COVID-19 ile ilgili bilgiler salgının ilk gününden bu yana sürekli güncellenmektedir. İlk olarak 22 Ocak 2020’de, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu ilk 17 ölümün ayrıntılarını

açıklamış ve 25 Ocak 2020'de ölü sayısının 56'ya yükseldiği belirtilmişti. Bildirilen 2684 COVID-19 vakası arasında ölüm yüzdesi 25 Ocak 2020 itibariyle yaklaşık 2.84% olarak belirlenmişti ve ölen olguların ortalama yaşı 75 (48-89) yıl idi (3).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı güncel verilerine göre 24 Temmuz 2021 tarihi itibariyle COVID-19 nedeniyle toplam 5 514 373 vaka ve 50 450 ölüm gerçekleşmiştir (21).

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte dünya çapındaki toplam ölüm sayısı üç milyonu aşmıştır (22). Halen pek çok farklı ülkede çeşitli klinik çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. COVID-19 ile ilgili bilimsel kaynaklar sayıca çok fazla olup, çok çeşitli konuları ele almaktadır.

1 Ocak 2020 ve 6 Nisan 2020 tarihleri arasında 11 farklı ülke yapılmış 212 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde; 281.461 hastanın verileri incelenmiştir. Ortalama yaş 46.7 ve vakaların 51.8%'i erkektir. Vakaların 22.9%' u ağır hasta olup ölüm oranı 5.6% olarak hesaplanmıştır. İmmüsupresyon, diyabet ve malignite varlığı ciddi hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Yine ileri yaş, erkek cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon (HT) yüksek mortalite ile doğrudan ilişkili olarak değerlendirilen faktörlerdir (23).

2.5. Risk Faktörleri

Hastalığın seyri asemptomatik veya basit üst solunum yolu enfeksiyonları şeklinde olabileceği gibi ölümcül ARDS tablosuna da ilerleyebilir. Klinik gidişi belirleyen risk faktörleri hakkında pek çok çalışma yapılmıştır.

Toplam 14 çalışmanın ve 29.909 COVID-19 olgusunun dahil edildiği bir metaanalizde; 65 yaşından büyük olmak, erkek cinsiyet, eşlik eden HT, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve malignitelerin mortalite riskini artırdığı bulunmuştur (24).

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 44.000 vakalık COVID-19 raporu da benzer sonuçlar vermiştir. İleri yaş, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik solunum hastalığı, HT ve kanser varlığında ölüm oranlarının arttığı tespit edilmiştir (25).

Hastanede yatırılarak tedavi edilmiş 8910 hastanın verileriyle yapılan bir başka makalede de ileri yaş, altta yatan kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, aritmi, kalp yetmezliği) varlığı, aktif sigara içici olmak ve KOAH varlığı mortalite ile ilişkili olarak bildirilmiştir (26).

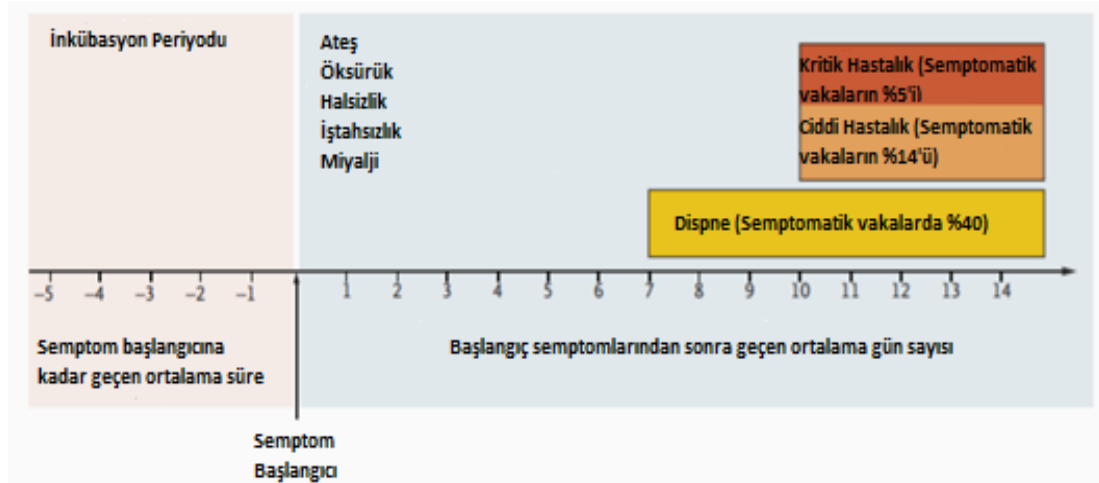
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19'un klinik bulguları ve seyri, kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Yol açtığı klinik tablolar hafif veya şiddetli olabilmektedir. Bazı hastalarda erken dönemde multisistemik tutulum görülebilir. SARS-CoV-2 ile enfekte kişiler asemptomatik olabileceği gibi hastalık şiddetli inflamatuvar yanıtı bağlı multiorgan disfonksiyonuna ilerleyip mortalite ile de sonuçlanabilir. Genellikle hangi hastada prognozun kötü olacağını kestirmek mümkün gibi görünse de beklenmeyen komplikasyonlar ile bazı genç ve ek hastalığı olmayan olgularda gelişen olumsuz sonuçlar nedeni ile hastalığın seyrini belirleyen kriterler henüz netleşmiş değildir.

COVID-19'un neden olduğu en yaygın semptomlar öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, tat ve koku kaybı, burun tıkanıklığı ya da akıntısı bulantı-kusma ve diyaredir (27).

80 çalışma ve 61.742 hastanın dahil edildiği bir meta analizde enfekte hastaların 87% sinde ateş ve 68%'inde öksürük şikayetinin olduğu bildirilmiştir (28).

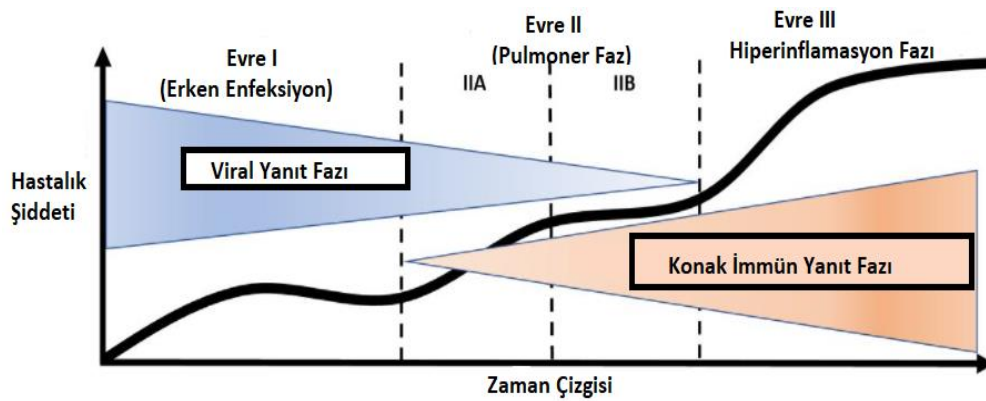
Boğaz ağrısı, tat ve koku almada azalma/kayıp, burun akıntısı da başlangıç semptomları arasındadır. Etken, insan vücuduna girdikten sonra ortalama inkübasyon süresi 5 gün olup sonrasında başlangıç semptomları ortaya çıkmaya başlar.



Şekil 5. COVID-19 semptomlarının kronolojik seyri (29)

En yaygın görülen bulgular solunum sistemi tutulumuna bağlıdır. Hastalık, alt solunum yolu tutulumuna yol açarak öksürük, nefes darlığı ve hipoksemiye neden olabilir. Hipoksemi ve oksijen tedavisi ihtiyacı daha çok ciddi vakalarda görülmektedir ve hipokseminin şiddeti hastalık şiddetinin göstergelerinden biridir.

Hastalığın klinik seyri üç temel fazdan oluşmaktadır. Erken enfeksiyon fazı, virüsün vücuda girdiği ve replike olduğu dönemdir. Bu dönemde hafif semptomlar görülebilir. İkinci faz immün yanıtın başladığı fazıdır. Bu fazda hipoksemi gelişir; takipne, dispne gibi pulmoner semptomlar belirginleşmeye başlar. Faz 3 ise hastalığın abartılı immün yanıt gelişerek hiperinflamatuvar faza geçmesidir. Bu faz sitokin fırtınası, ARDS, şok, multiorgan yetmezliği gibi ölümcül klinik tabloların geliştiği fazdır. Tüm hastalarda bu faz görülmemekle birlikte, bu fazlar klinik olarak üst üste de gelebilmektedir. Hastanın hangi fazda olduğunun belirlenmesi spesifik tedavilere karar verebilmek açısından önemlidir (30).



Şekil 6. COVID-19 klinik fazları (31)

T.C Sağlık Bakanlığı 9 Nisan 2020 COVID-19 Polikliniğinde Hasta Yönetimi Rehberi'nde (32) hastaların tedavisinde aşağıdaki sınıflandırma sisteminin kullanılması önerilmiştir:

Komplike olmamış hastalık tablosu: Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı<30/dakika, SpO2 düzeyi >%93 oda havasında) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar.

Hafif-orta seyirli pnömoni: Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30 /dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi $> \%90$ üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar.

Ağır pnömoni: Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi $\leq \%90$ altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar.

Bazı hastaların SpO2 düzeyleri belirgin şekilde düşük olmasına rağmen normal solunum paterni ile dispne şikâyeti olmaksızın atipik prezentasyonla başvurdıkları izlenmiştir. Bu duruma sessiz hipoksi veya mutlu hipoksi ismi verilmiştir (33).

COVID-19 hastaları arasında en yaygın kardiyovasküler komorbidite hipertansiyondur. Hastalığın mortalite ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları arasında; akut koroner sendrom, dekompanse kalp yetmezliği, miyokardit, aritmi, kardiyojenik şok sayılabilir (34).

Kalp dokusunda ACE-II reseptörü bulunması nedeniyle virüsün direkt invazyonla miyokarda yerleştiği düşünülmektedir. Kardiyak tutulum nedeni ile hipoksemi, hemodinamik dengesizlikler, hipoperfüzyona bağlı koroner plaklarda instabilite izlenmektedir. Artmış sistemik inflamasyon, sitokin fırtınası, artmış katekolamin deşarjı ve tedavide kullanılan kardiyotoksikiteye yol açabilen ajanların oluşturduğu kümülatif etki ile hastalar de-novo aritmiler, göğüs ağrısı, perikardiyal efüzyon, akut miyokard hasarı ve miyokardit ile prezante olabilmektedir (35).

Nörolojik tutulumu da yol açabilen virüsün baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişikliği yaptığı bildirilmiştir. Tat ve koku almada bozukluk da yine sık bildirilen semptomlardandır. 92 çalışma ve 16 446 hastanın verilerinin incelendiği bir derlemede 3308 hastada COVID-19 ilişkili baş ağrısı olduğu görülmüştür. (3308/16 446; %20.1). Baş dönmesi %6.8, koku ve tat kaybı farklı serilerde (536/906) %59.2, (430/846) %50.8, bilinç kaybı %1.4- %69.0 oranında tespit edilmiştir. Koku ve tat kaybı ve baş ağrısı daha çok hafif vakalarda görülürken, bilinç kaybının daha şiddetli ve kritik vakalarda görüldüğü belirtilmelidir (36). Başka bir çalışmada ise, en yaygın nörolojik belirtiler ve/veya sendromlar akut ensefalopati (3740 hastanın 1845'i [%49]), koma (3737 hastanın 649'u [%17]) ve inme (3737 hastanın 222'si [%6]) iken, menenjit ve/veya ensefalit nadirdi (3741 hastanın 19'u [%0.5]). Klinik olarak yakalanmış nörolojik belirti ve/veya sendromların varlığı, çalışma yeri, yaş, cinsiyet, ırk ve etnik kökene göre ayarlandıktan sonra hastane içi ölüm riskinin artmasıyla ilişkili

bulunmuş, önceden var olan nörolojik bozuklukların varlığı, COVID 19 sonrası nörolojik belirtiler ve/veya sendromlar geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (37).

Gastrointestinal sistem (GİS) epitelyal hücrelerinde ve karaciğerde de yüksek derecede ACE-II reseptör ekspresyonu olması nedeniyle hastalarda gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir. COVID-19'da GİS tutulum bulgularının oranının %39.6-%50 arasında olduğu bildirilmiştir (38). En yaygın gastrointestinal semptomlar, iştahsızlık (21%), ishal (9%), bulantı kusma (6%), ve karın ağrısı (3%)'dır (39).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu aynı zamanda lökositler üzerinde de çeşitli etkiler göstermektedir. Etken primer olarak T lenfositleri özellikle de CD4+ ve CD8+ T hücreleri etkilemektedir. Lenfopeniye yol açarak CD4+ hücrelerin salgıladığı antiviral etkinliği olan IFN- γ 'nın üretimini baskılar. IFN- γ üretiminin baskılanması, şiddetli hastalık tablosuna yol açmaktadır (40). Trombositopeni ise sıklıkla ciddi olgularda görülmektedir ve mortalite riskini 5 kata kadar artırdığı saptanmıştır (41).

COVID-19 gözde konjonktivit, anterior üveit, optik nörit ve retinite yol açabilmektedir. Konjonktivit bazen hastaların tek semptomu olabilmektedir. Gözde kızarıklık, irritasyon, yabancı cisim hissi, gözlerde sulanma görülebilir (42,43).

COVID-19'da diğer tüm sistemler gibi cilt tutulumu da görülmektedir. Freeman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %22'sinde kızamık benzeri döküntü, %18'inde pernio benzeri döküntü, %16'sında ürtikeryal bulgular, %13'ünde maküler eritem, %11'inde ise veziküler lezyonlar görüldüğü kaydedilmiştir (44). Cilt lezyonlarının tanınması erken tanı avantajı sağlayabilir.

Makrofaj ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin salınımı hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Bu sitokinler; interlekin-2 (IL-2), IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktör α (TNF- α) olarak özetlenebilir. Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranının da hastalık şiddetini işaret edebildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Hastalık diğer bir hematolojik sistem manifestasyonu olarak multipl venöz trombüslere, akut miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ve pulmoner emboli gibi trombotik komplikasyonlara yol açmaktadır (45).

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS); multisistemik tutulumu, endotel hasarını başlatan, mortaliteyi artıran bir klinik antitedir. MAS tanısı koyarken hastanın klinik ve

laboratuvar bulgularının ardışık olarak değerlendirilmesi ve değişimlerin yakın takibi gereklidir.

T.C Sağlık Bakanlığı ‘ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ’ rehberine göre (46); devam eden dirençli ateş devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP, normalin üst sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin değerleri ($>700 \mu\text{g/L}$), D-dimer yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili, karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma MAS tanısını akla getirmelidir.

Sonuç olarak ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması ve sepsisin ekartasyonu için prokalsitonin değerlerinin normal bulunması MAS tablosuna işaret eder. MAS ile sonuçlanan bu durum, yakın takip ve erken tedavi gerektirmektedir.

2.7. Laboratuvar Bulguları ve Biyobelirteçler

Yatırılarak takip edilen pnömoni tablosundaki hastalar arasında en yaygın görülen laboratuvar bulgularının; lökopeni (%9-25) veya lökositoz (%24-30), lenfopeni (%63) ve yükselmiş AST, ALT düzeyleri (%37) olduğu bildirilmiştir (47,48).

1099 COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %83’ünde lenfopeni olduğu, %36’sında trombositopeni olduğu bildirilmiştir (49). Hafif trombositopeni, transaminaz yüksekliği ve artmış LDH düzeyleri de bir başka çalışmada bildirilen bulgulardır (50).

İnflamatuar belirteçlerde artış klinik hastalık şiddetini predikte ettiren bir diğer parametredir. Özellikle prokalsitonin düzeyi normalken artan CRP düzeyleri prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Young ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oksijen saturasyonları normal olan hasta grubunda ortalama CRP düzeyi 1.1 mg/dL iken, hipoksemik hasta grubunda CRP ortalaması 6.6 mg/dL olarak bulunmuştur (48).

CRP düzeyleri ve mortalite arasında korelasyon olduğunu gösteren bir başka çalışma da Ruan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (51). Ayrıca COVID-19 seyrinde fulminan miyokardit nedeniyle kaybedilen hastalarda artmış troponin düzeyleri izlenmiştir (52).

D-dimer, kılavuzlara girmiş olan COVID-19 seyrinde kullandığımız bir diğer parametredir. Şiddetli hastalık tablosunda arttığı düşünülmektedir. D-dimer yüksekliği ile

entübasyon ve mortalite oranları, VTE gelişimi ilişkisi gösterilmiştir (53). D-dimer düzeyinin üst sınırın 4 katından daha yüksek olmasının hastane içi mortaliteyi predikte ettirebildiği düşünülmektedir (54).

Bir akut faz reaktanı ve demir metabolizması belirteci olan ferritin ile ilgili de çalışmalar mevcuttur. Serum ferritin seviyelerindeki artışın sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromu açısından bir gösterge olduğu son çalışmalarda bildirilmiştir (55,56).

Çin’de Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum ferritin düzeylerinin hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (57). 10 614 COVID-19 hastası ile yapılan bir derlemede ise, ağır hastalık tablosunda olan kişilerde, olmayanlara kıyasla ferritin seviyelerinde belirgin yükseklik olduğu kaydedilmiştir. Karaciğer hasarı, diyabet, trombotik komplikasyonlar gibi komorbiditelerin varlığında da ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu; bunun yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacındaki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (58). Klinik pratikte hasta takibinde, ferritin düzeylerinin artışı ağır hastalık tablosuna ve makrofaj aktivasyon sendromu tablosuna gidiş açısından uyarıcıdır. Ferritin düzeyinin progresif artışı durumunda hastalar antisitokin tedaviler açısından değerlendirilmelidir.

2.8. Görüntüleme Bulguları

COVID-19’un tanısı ve takibi için tercih edilen görüntüleme yöntemleri, konvansiyonel akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu toraks BT’dir. Erken dönemlerde akciğer grafisi normal olabilir. Hastalığın semptomlarının başladığı ilk iki günde çekilen Toraks BT’lerin yaklaşık 50% sinde bulgu olmadığı bilinmektedir (59).

Hafif hastalıkta başlangıç evresinde hem tomografide hem de posteroanterior (PA) akciğer grafisinde bilateral, periferik, buzlu cam dansitesinde opasiteler görülür. Hastalık progrese olduğunda buzlu cam opasiteleri yerini daha yoğun konsolidasyonlara bırakabilir. Hastalığın 9-13. günlerinden sonra başlayan bu durum bir aydan daha uzun sürebilmektedir (59).

Hastalığın en yaygın radyolojik özellikleri bilateral, multilober, çoğunlukla periferik yerleşimli buzlu cam opasitelerinin ve konsolidasyonların varlığıdır. ‘Crazy paving’ (kaldırım taşı) görünümü, interlobüler septal kalınlaşmalar ve bronşektazik değişiklikler de görülebilir (60). Eşlik eden pulmoner nodüller, lenfadenopatiler, kavitasyon veya plevral

efüzyon varlığı ise COVID-19 seyrinde genellikle beklenmeyen, nadir görülen radyolojik bulgulardır (61,64,65).

Nadir bildirilen bir diğer bulgu pnömotoraks olup genellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek pozitif basınç ile mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda görülmekle birlikte spontan pnömotoraks olguları da görülmektedir (62).

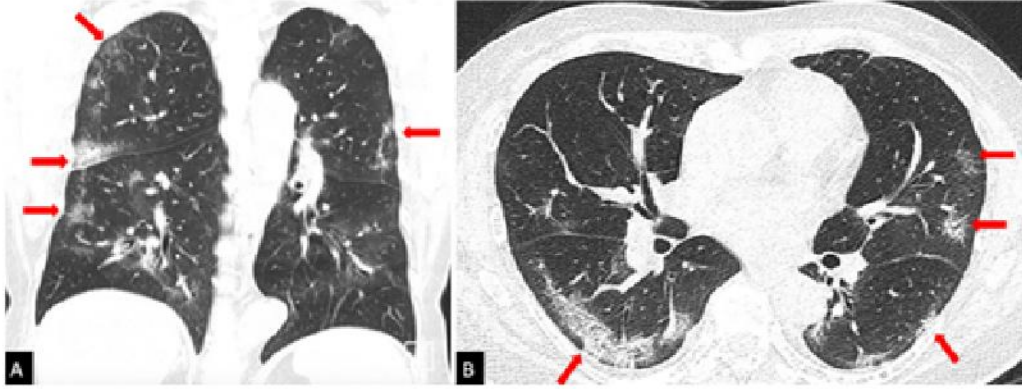
Hong Kong’ da 64 hastanın verilerinin incelenmesi ile yapılan bir çalışmada hastaların bazal görüntüleme bulguları, PCR sonuçları ve ilerleyen günlerdeki görüntülemeleri kaydedilmiştir. Bu çalışmaya göre PCR testi pozitif olan hastaların oranı %91’ken eş zamanlı akciğer grafisinde bulgu olan hastaların oranı %69 olarak kaydedilmiş ve PCR yönteminin akciğer grafisine göre daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. (63)

Şekil 7,8,9 da COVID-19’un akciğer tutulumuna ait görüntüleme bulgularına örnekler verilmiştir.



Şekil 7. Ardışık akciğer grafisi örnekleri

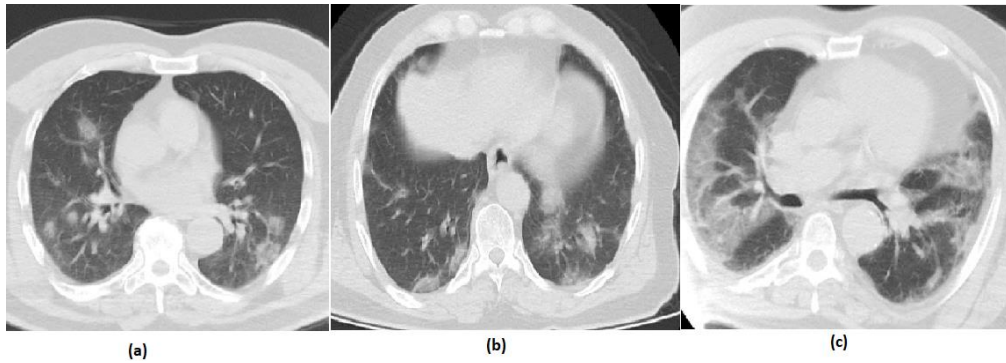
Kliniğimizde takip ettiğimizi bir erkek hastanın günlere göre akciğer grafileri yukarıda gösterildiği gibidir. (1.gün: Belirgin infiltrasyon yok, 5.gün: Sağ ve sol alt zonda yeni gelişen infiltrasyon alanları, 10.gün: Fibrotik değişiklikler, yaygın retiküler patern)



Şekil 8. COVID-19 BT bulguları-1

Wuhan'dan bir kadın hasta, riskli bölgeye seyahat sonrası 5 gün devam eden ateş ve öksürük şikayetleri mevcut, 7. günde çekilen tomografide ok işareti ile gösterilen alanlarda buzlu cam alanları ve konsolidasyon alanlarının birlikteliği izlenmektedir (64).

Semptom başlangıcından sonra geçen süre arttıkça tomografide izlenen buzlu cam, konsolidasyon, kaldırım taşı (crazy paving) görünümü, lineer atelektaziler ve ters halo gibi bulguların sıklığının arttığı saptanmıştır.



Şekil 9. COVID-19 BT bulguları-2

(Kliniğimizde takip ettiğimiz hastalara ait görüntüleme bulguları)

- a: 72 yaş erkek, bilateral üst loblarda periferik nodüler buzlu cam alanları
- b: 69 yaş erkek, bilateral alt loblarda periferik nodüler buzlu cam alanları
- c: 80 yaş erkek, bilateral alt loblarda birleşme eğiliminde buzlu cam infiltrasyonlar

2.9. Tanı

SARS-CoV-2 etkeni oldukça bulaşıcı olup bu özelliği nedeni ile hızla tüm dünyaya yayılmış ve pandemiye yol açmıştır. Hastalığın erken teşhisi, izolasyon ve erken tedavi pandemi kontrolü açısından gereklidir. Hastalar günümüzde girişimsel işlem öncesi alınan PCR testinde, tamamen asemptomatik olarak tanı alabilmektedir. Temaslı taraması sırasında tespit edilebilmekte veya solunumsal semptomlarla geç dönemde başvurabilmektedir. Hastalığın tanısında klinik pratikte en yaygın kullanılan yöntemler nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral genomun tespitine dayanan ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ve toraks BT'dir. Serumda etkene spesifik antikor düzeylerinin ölçümü (IgG, IgM) de maruziyeti gösterebilen diğer bir testtir. RT-PCR testi ile toraks BT'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Long ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tomografinin duyarlılığı 97.2% ve RT-PCR duyarlılığı 83.3% olarak saptanmıştır. RT-PCR negatif olup BT bulguları olan hastaların da aynı şekilde izole edilmeleri önerilmiştir (66). Yüksek şüpheli olgularda PCR negatif geldiğinde tanıdan uzaklaşmamalıdır. Tekrarlayan örneklerde testin pozitifleşebileceği unutulmamalıdır.

Üst solunum yolu örneklerinde etken tespit edilemeyen hastalarda trakeal aspirasyon materyalinde veya bronş lavajında da PCR testi uygulanabilir. Klinisyen için yüksek riskli temas oluşturabilecek bu işlemlerin seçilmiş olgularda (entübe, yoğun bakım hastası) tercih edilmesi önerilmektedir (67). Pek çok çalışmada viral RNA'nın kanda ve gaita örneğinde de tespit edilebileceği belirtilmiştir. Pozitifliğin ne kadar sürdüğü net olarak bilinmemekle birlikte haftaları bulduğu düşünülmektedir (68).

2.10. Tedavi

Ülkemizde ilk dönemde hastalar romatoid artrit tedavisinde kullanılan, antienflamatuar ve immünomodülatör etkileri olduğu bilinen hidroksiklorokin ve sıtma profilaksisinde kullanılan klorokin uygulanmıştır (69). Daha sonra azitromisin ile kombinasyonlarının daha faydalı olabileceğine dair bilimsel çalışmaların yayınlanmasının ardından kombinasyon tedavileri uygulanmaya başlanmıştır (70).

Favipiravirin ülkemizde kullanıma girmesine kadar geçen sürede influenza pandemisinde kullanılan bir nöraminidaz inhibitörü antiviral ajan olan oseltamivir hastaların tedavisinde hidroksiklorokin ve azitromisin ile kombine edilerek kullanılmış fakat daha

sonra yapılan çalışmalarda oseltamivirin SARS-Cov-2 üzerinde etkinliği olmadığı gösterilmiştir (71).

Tedavi için diğer hastalıklarda kullanımı onaylanmış pek çok ilaç denense de şu an için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: Food and Drug Administration) tarafından yetişkinler ve hastanede yatış gerektirecek hastalığa sahip pediatrik vakalarda onaylanmış tek ilaç remdesivirdir. Antiviral ilaçlar, immünmodülatörler, konvalesan plazma tedavileri, vitaminler, mineral preparatları ve destekleyici tedaviler gündemdedir.

2.10.1 Antiviral Tedaviler

I. Hidroksiklorokin:

İn vitro deneylerde SARS-CoV-2 ile enfekte hücrelere ilk 48 saat içinde uygulandığında viral replikasyonu baskıladığı gösterilmiştir ve bu etkisinin klorokinden daha güçlü olduğu görülmüştür. Aynı zamanda virüsün replikasyonu için gerekli asidik ortam koşullarını bozar ve etkilenen hücrelerde sitokin üretimini azaltıp immunmodülasyon sağlar. 400 mg'ın üzerindeki dozlar gastrointestinal yan etkilere (bulantı, kusma,diyare) yol açabilir. Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastaların takibinde karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı ile takip önerilmektedir. QT uzamasına yol açabileceği için QT uzaması yapan diğer ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılması gerekir. Kalpte elektriksel düzensizlikler, polimorfik ventriküler taşikardi, uzun QT sendromu gibi ciddi aritmilere yol açıp ani ölüm riski oluşturabilir. Bu nedenle hidroksiklorokin kullanan kişilerde EKG takibi yapılması, uzun QT sendromu olanlarda QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaması önerilmektedir.

Salgının başında COVID-19 tedavisinde sıkça kullanılan hidroksiklorokin, 2020 yılının haziran ayında FDA tarafından şiddetli hastalık tablosunda kullanımdan kaldırılmıştır. Bunun nedeni ise RECOVERY çalışmasıdır. Çalışmanın sonuçlarına göre, hidroksiklorokin hastanede kalış süresine veya 28 günlük mortaliteye katkı sağlamadığı gösterilmiştir (72).

Sağlık Bakanlığı'nın güncel erişkin hasta tedavisi rehberinde de hidroksiklorokin tedavi önerilerinden çıkarılmıştır (73).

II. Favipiravir:

Bir pürin nükleozid analogu olup RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral replikasyonu önleyen geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. İnfluenza salgını sırasında keşfedilen ilaç daha sonra Ebola salgınında kullanılmış ve viral yükü 100 kattan daha fazla azalttığı, sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. İlacın etkinliği SARS-CoV-2 üzerinde henüz gösterilememişken MERS ve SARS-CoV' a olan genomik benzerliği sebebiyle Çin' deki ilk olgular üzerinde denenmiştir. Çin' de 80 hasta ile yürütülen favipiravir ve lopinavir/ritonavir'in kıyaslandığı kontrollü bir çalışmada viral yükü azaltmada, radyolojik bulguların gerilemesinde ve semptom kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak solunum yetmezliği olan olgularda, oksijen tedavisi veya mekanik ventilatör ihtiyacında azalma sağlamamıştır (74). Çin, Rusya, Japonya, Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Hindistan gibi pek çok ülkede favipiravir ile ilgili yapılan çalışmaların bir derlemesinde yine favipiravirin güvenli ve etkili bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır (75).

Son dönem böbrek yetmezlikli, renal replasman tedavisi (hemodiyaliz) alan hastalarda favipiravir ile başarılı şekilde tedavi edilen olgular bildirilmiştir (76).

Rutin kullanımda 2x1600 mg yüklemeyi takiben 2x 600 mg idame dozda kullanılan favipiravirin 7 Mayıs 2021 tarihli son rehberde 50 yaş üzerinde ve komorbiditesi olan hastalarda 2x1800 mg yüklemeyi takiben 2x800 mg dozda toplam 10 gün olacak şekilde uygulanabileceği belirtilmiştir (77).

III. Lopinavir/ Ritonavir:

İki proteaz inhibitörü antiviral ilacın kombinasyonudur. Lopinavir karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından inhibe edilirken ritonavir ise CYP3A4 enzimini inhibe eder. Bu ikilinin sabit kombinasyonu sayesinde lopinavirin plazma düzeyi ve yarılanma süresinde artış sağlanır. Esasen HIV tedavisinde kullanılan bu kombinasyonun SARS-CoV üzerine invitro antiviral etkinliği gösterilmiş olsa da hayvan deneylerinde etkinliği gösterilememiştir (78). Gebelik kategorisi C olan lopinavir/ ritonavir kombinasyonu, favipiravirin gebelik kategorisi X olduğundan salgının başlangıç döneminden bu yana gebe hastalarda kullanılmaktadır.

Xiaoting Ye ve Yunling Luo 'nun yayınladığı 47 hastalık bir seride Lopinavir-ritonavir ve adjuvan medikal tedaviler karşılaştırılmıştır. Adjuvan tedavilere ek olarak

lopinavir-ritonavir verilen grupta belirgin yan etki olmaksızın PCR testinin daha kısa sürede negatifleştiği ve hastalarının ateşli periyodunun daha kısa olduğu bildirilmiştir (79).

Diğer yandan antiviral içermeyen destek tedavi rejimi ile Lopinavir/Ritonavir'in etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada klinik iyileşme, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (80).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH:National Institute of Health) kılavuzunda COVID-19 tedavisinde Lopinavir/Ritonavir önerilmemektedir (81). DSÖ de 4 Temmuz 2020'de SOLIDARITY çalışmasının Lopinavir/Ritonavir kolunu hiçbir COVID-19 hasta grubunda etkili olmaması nedeniyle sonlandırmıştır.

IV. Remdesivir:

Parenteral yolla uygulanan, RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek etki eden bir adenosin analogudur. Çeşitli RNA virüslerine (Ebola, Marburg, MERS-CoV, SARS-CoV, respiratory syncytial virus (RSV), Ni-pah virüs ve Hendra virüs) karşı antiviral etkinliği gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde SARS-CoV-2'ye karşı da etkili olduğu, viral yükü ve akciğer hasarını azalttığı, klinik iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (82). Çift kör, randomize, placebo kontrollü 1062 hasta ile yapılan bir çalışmada placebo ve remdesivirin etkileri karşılaştırılmıştır. Remdesivir alan grupta iyileşme süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (83).

NIH kılavuzu, hastanede yatan ve oksijen ihtiyacı olan olgularda 5 gün süreli kullanımını önermektedir. Özellikle de viral replikasyon fazında başladığında daha etkili olduğu düşünülmektedir. Yoğun bakım ihtiyacı olan yüksek akım oksijen tedavisi, mekanik ventilatör desteği alan hastalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiş olup şiddetli hastalık tablosunda önerilmemektedir (81). Karaciğerde metabolize olan remdesivir, gastrointestinal sistemde bulantı kusma ve hepatotoksisite (transaminaz ve INR yüksekliği) gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Gebe ve çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Ülkemizde geri ödemesi olmadığı için rutin tedavide kullanılmamaktadır.

2.10.2. Antibiyotik Tedaviler

I. Azitromisin:

Makrolid grubu bir antibiyotik olan azitromisin, immunmodülatör ve antiviral etkinliğe sahiptir. İn vitro deneylerde SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği gösterilmiştir. Virüsün

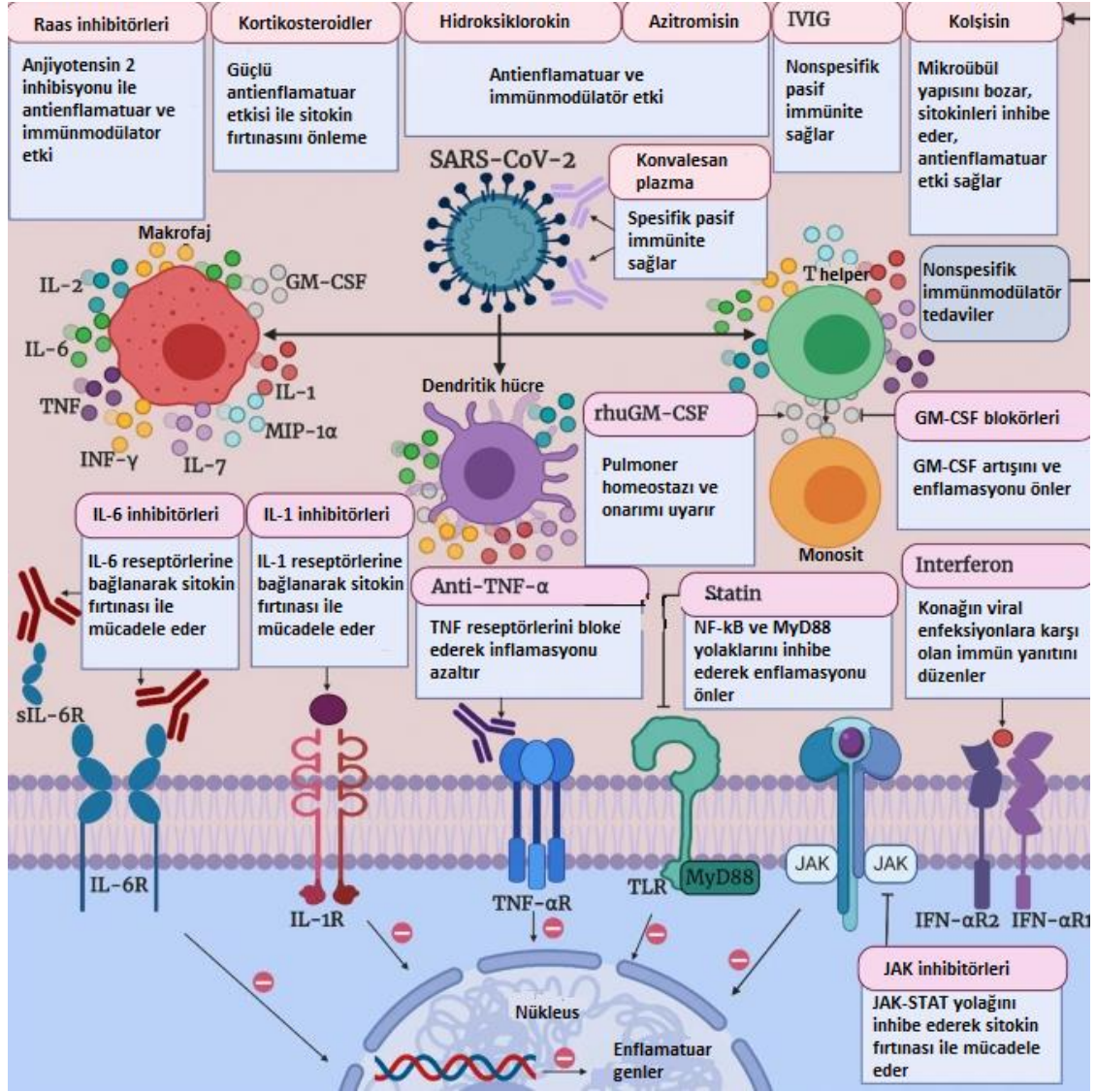
yaşam döngüsünde pek çok noktada etkili olduğu düşünülmektedir. Sitokin salınımında azalma, akciğerde fibrozisi ve hiperinflamasyonu önleme konusunda etkili olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Umut vadeden bir ajan olmasına karşın, hidroksiklorokin ile birlikte kullanıldığında etkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (84). Yine, aynı iki ilacın beraber kullanılması QT uzaması, ölümcül ventriküler taşikardi gibi yan etkileri nedeniyle sonraki dönemlerde rehberlerden çıkarılmıştır (85).

Azitromisin bulantı, kusma, hepatotoksisite gibi gastrointestinal yan etkilere yol açabilmektedir. Viral solunum yolu hastalıklarında sekonder bakteriyel enfeksiyonları da önleyebildiği için influenza tedavisinde de kullanılmaktadır.

COVID-19 seyrinde gelişebilecek bakteriyel süperenfeksiyon tablolarında hastanın özelliklerine göre pnömoni rehberleri doğrultusunda seçim yapılarak antibakteriyel tedaviler kullanılabilir. COVID-19 seyri sırasında da CRP yüksekliği görülmekte olup bakteriyel enfeksiyon ayırımının doğru yapılması, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir. COVID-19 hastalarında antibiyotik kullanımı ile ilgili rehber ya da kanıt bulunmadığından antibiyotik tedavisinin viral enfeksiyon üzerine eklenen bakteriyel enfeksiyonlara klasik yaklaşım doğrultusunda yönetilmesi ve ilaç etkileşimlerinin dikkate alınması COVID-19 hastalarında antibiyotik tedavi seçiminin temelini oluşturmaktadır.

2.10.3. İmmünmodülatör Tedaviler

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu klinik tablonun ağırlaşmasında, hücresel immün yanıtın bozulması ve sitokin fırtınası veya diğer adı ile makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) önemli rol oynamaktadır. Spesifik immünmodülatör ajanlar olan antisitokin tedavilerden, interlökin (IL)-1 ve IL-6 reseptör antagonistleri olan anakinra ve tocilizumab ülkemizde kullanılmaktadır. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri (baricitinib, ruxolitinib), anti TNF- α inhibitörleri (adalimumab, infliximab), granülosit-makroraj koloni stimülan faktör analogları (GM-CSF) (gimsilumab, lenzilumab, namilumab) da dünya çapında klinik deneyleri süren diğer tedavilerdir. Konvalesan plazma da yine ülkemizde kullanılmakta olan bir seçenek olup klinik çalışmalar yapılmıştır. Kortikosteroidler, immunglobulinler, makrolidler, klorokin/hidroksiklorokin, kolşisin ise nonspesifik immünmodülatör tedavilere örnek gösterilebilir (86)



Şekil 10. COVID-19 tedavisinde kullanılan farmakoterapi ve immünoterapi çeşitleri ve etki ettikleri yollar (86)

I. Anakinra:

Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Romatoid artritte kullanılmaktadır. IL-1 α ve IL-1 β ' yı inhibe ederek etki etmektedir. NIH rehberi yeterli çalışma olmadığı için bu ilacın kullanımı ile ilgili olumlu veya olumsuz bir öneri sunmamıştır. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı Rehberinde erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir. Sitokin fırtınasına yol açan MAS tablolarında erken çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Etkinliğini ve güvenliğini ispatlayan kontrollü bir klinik deney henüz olmasa da dünya çapında pek çok ülkede küçük hasta grupları ile klinik çalışmalar devam etmektedir. Orta-

şiddetli hastalık tablosunda olan 9 pnömonili hasta ile yapılan küçük bir çalışmada anakinranın iyi tolere edildiği ve klinik/laboratuar iyileşme sağladığı bildirilmiştir (87). Farklı bir çalışmada ise şiddetli COVID-19 hastalarında invaziv mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (88). Bir başka çalışmada anakinra kullanılan grupta belirgin olarak daha hızlı iyileşen akciğer dokusu, daha düşük hemafagositoz skoru ve daha az vazopresör ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (89). Anakinranın öncelikli olarak subkutan kullanımı önerilmekle beraber şiddetli vakalarda yüksek doz intravenöz kullanımla ilgili çalışmalar devam etmektedir (87).

II. Tocilizumab:

FDA-tarafından RA, dev hücreli artrit, idiopatik poliartriküler juvenil artrit ve sistemik juvenil idiyopatik artritte onay almış bir rekombinant insan IL-6 monoklonal antikorudur. Bakanlığımız rehberinde kritik hastalarda kullanımı önerilmektedir. IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olup ve SARS CoV-2 enfeksiyonunda inflamatuvar hücrelerden ve bronşiyal epitel hücrelerinden salınmaktadır. IL-6; sistemik inflamasyon ve hipoksemik solunum yetmezliği ile ilişkilidir. COVID-19 seyrinde ARDS ve pnömoni tablosunda olan hastalar için yüksek IL-6 seviyeleri kötü prognoz göstergesidir (90).

8 mg/kg tocilizumab kullanılan 63 hastanın incelendiği bir çalışmada, klinik iyileşme gözlenirken önemli yan etki veya ölüm olmadığı kaydedilmiş, tocilizumab alan grupta ateş kontrolünde belirgin iyileşme ve oksijen ihtiyacında azalma olduğu bildirilmiştir (91). Çok merkezli,retrospektif bir kohort çalışma olan 544 hasta verisinin incelendiği TESEO ‘nun verilerine göre mekanik ventilasyon kullanımı ve ölüm riskinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir (p=0.020) (92).

III. Konvalesan (İmmün) plazma:

COVID-19 geçirip iyileşmiş, nötralizan antikorlara sahip kişilerden elde edilen plazmanın kısa süreli pasif immünite sağladığı, hastalıktan korunmak için veya bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Konvalesan plazma daha önce sağ kalımı artırmak için SARS, Ebola, H1N1 ve MERS salgınlarında da kullanılmıştır. COVID-19’lu hastalarla ilgili ilk çalışmayı Shen ve arkadaşları ARDS tablosundaki mekanik ventilatörde takip edilen 5 kritik hasta ile yapmışlardır. Tüm hastaların klinik olarak iyileştiği, 4 hastanın ARDS tablosundan 12 gün içinde çıktığı ve PAO2/FIO2 oranlarında artış izlendiği, viral yükün azaldığı, SOFA skorunda iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (93).

Çin’ de yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, ağır hastalık tablosundaki 103 hastada, konvalesan plazma tedavisi alanlarda; yatış süresinde, mortalitede ve toplam iyileşme sürelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Semptom başlangıcından sonraki ilk 14 gün içerisinde plazma tedavisi uygulanan hasta grubunda erken iyileşme olduğu kaydedilmiştir (94).

Sağlık Bakanlığı rehberinde tanıdan hemen sonra ve entübasyon, yoğun bakım yatışı gerekmeden önce kullanıldığı durumlarda sağ kalıma yararı olduğu ve hastalığın ilerlemesi riskinde azalma sağladığı belirtilmektedir. Sitokin fırtınası bulguları ortaya çıktıktan sonra kullanılmaması, semptomların başlamasından sonra en geç 7 gün içerisinde kullanılması önerilmektedir (95).

IV. İmmünglobulin:

Intravenöz immünglobulin (İVİG) sağlıklı gönüllülerin serumlarından hazırlanan bir kan ürünüdür. Ig G’nin alt tiplerini içerir. Edinsel ve doğuştan bağışıklık üzerinde immünmodülatör etkisi olduğu için pek çok otoimmün veya inflamatuvar hastalıkta kullanılmaktadır. COVID-19’da ise immün yanıtta gelişen aşırılığı baskılayarak etki etmektedir (96). Herth ve arkadaşlarının 12 ağır COVID-19 hastası ile yaptığı bir retrospektif çalışmada erken dönemde (başvurudan sonraki ilk 3 gün içinde) verilen İVİG tedavisinin yatış süresini kısalttığını, başvurudan sonra geçen süre 7 günden uzun olduğunda ise yatış süresinde uzamaya neden olduğunu tespit etmişlerdir (97). Çin’de yapılan bir başka çalışmada COVID-19 tanılı 174 hastaya İVİG verilirken, 154 hasta İVİG verilmeden takip edilmiştir. İki grubun 28 ve 60 günlük mortalite oranları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (98). NIH kılavuzu İVİG’in hafif olgularda kullanılmamasını önerirken, ağır olgular için olumsuz öneride bulunmamıştır. Ülkemizde de seçilmiş olgularda kullanımı mevcuttur (99).

V. Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve antifibrotik özellikleri nedeniyle teorik olarak akciğer üzerinde inflamasyonu baskılayabileceği ve özellikle ağır olgularda fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Düşük doz kortikosteroidler inflamatuvar yanıtı düzenleyip proinflamatuvar sitokin salınımını baskılamakta ve sistemik, pulmoner inflamasyonun rezolüsyonunu hızlandırmaktadır. Diğer yandan immünsüpresyon etkisi ve viral replikasyonu provoke edici etkisi ile iyileşmeyi yavaşlatabilir.

Toplam 73 çalışmayı ve 21350 hasta verisini inceleyen bir meta analizde, kortikosteroidlerin daha yaygın olarak entübe hastalarda, yoğun bakım hastalarında ve ağır olgularda kullanıldığı görülmüştür. Ağır olgularda mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir ($p = 0.0006$). Yüksek doz veya düşük doz tedavi rejimleri arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (100).

Şubat 2021’de yayınlanan 6425 yatan hastanın verilenin incelendiği RECOVERY çalışmasında deksametazon verilen grupta ($n:2104$), standart tedavi verilen grubun ($n:4321$) 28 günlük mortaliteleri karşılaştırılmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının ve ölüm oranının deksametazon alan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (101). RECOVERY çalışması sonrasında kortikosteroidlerin kullanımı kılavuzlara girmiştir.

Kortikosteroidlerin ağır hastalıkta, ARDS varlığında 7 günden kısa süreyle düşük dozda ($\leq 0.5-1$ mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri) verilmesi önerilmektedir (86). Tablo 2’de kortikosteroidlerin eşdeğer dozları verilmiştir.

Tablo 2. Kortikosteroidlerin eşdeğer dozları

Hidrokortizon	20 mg
Metilprednizolon	4 mg
Deksametazon	0.75 mg
Prednizolon	5 mg

VI. Kolşisin:

Bilinen en eski antiinflamatuarlardan olan kolşisin hiperinflamasyonla seyreden COVID-19’da kullanılan diğer bir tedavi seçeneğidir. Nötrofil aktivitesini, sitokin üretimini, inflamasyon-tromboz kaskadını sistemik immünsupresyon yapmadan baskılayabilir. Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri vardır. Diğer yandan sürfaktan üretimini baskılayıp ARDS’ yi şiddetlendirebileceği ve klinik bulguları kötüleştirebileceğine dair görüşler de mevcuttur (102).

14520 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada kolşisin kullanımının enfeksiyona yakalanmaya karşı koruyucu etkisi olmadığı gösterilmiştir (103). Halen devam etmekte olan

randomize, çift-kör, plasebo kontrollü COLCORONA (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322682>) çalışmasında, 6000 yeni tanı almış COVID-19 hastasında kolşisin tedavisinin hastaneye yatış ve ölüm oranına etkisi araştırılmaktadır. GRECCO-19(104) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326790>) de kolşisinin prognoza olumlu etkisi olup olmadığını araştıran diğer bir klinik deneydir.

Antiinflamatuvar etkinliği olduğu bilinen diğer ajanlarla da klinik çalışmalar devam etmektedir. Gelişmekte olan bu tedaviler şöyle özetlenebilir.

- Janus kinaz sinyal artırıcı ve transkripsiyon aktive edici (JAK-STAT) yolağının inhibisyonu ile JAK inhibitörlerinin şiddetli COVID-19 hastalarının yönetiminde rol alabileceği düşünülmektedir. Ruxolitinib'in, proinflamatuvar sitokin üretim kaskadını bozarak sitokin fırtınasını önleyebileceği düşünülmektedir (105).
- TNF- α , akut inflamasyon ve oksidatif stres ile doğrudan ilişkili bir mediyatördür. Büyük oranda makrofajlar tarafından üretilmekle birlikte monositlerden, B hücrelerden ve hasarlı dokulardan da salınabilmektedir. TNF α salınması ile IL-1 ve IL-6 düzeyleri artmaktadır (106). COVID-19 hastalarının enfekte dokularında TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (107,108). SARS-CoV-2'nin ACE-II reseptörüne bağlanması, TNF- α dönüştürücü enzim (TACE: TNF- α converting enzyme) düzeyini artırmaktadır. Bu da virüs ile enfekte dokularda TNF- α düzeylerinde artış ve hasara yol açmaktadır (109). Adalimumab, infliximab gibi anti TNF- α tedaviler şiddetli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır (110). Tek doz anti- TNF- α antikorların infüzyonunun kanda TNF- α düzeylerini düşürüp COVID-19 hasta grubunda antiinflamatuvar fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (111).
- GM-CSF ise gündemde olan diğer bir alternatiftir. Epitelyal bariyerin onarımı ve proliferasyonunu uyararak ajan, alveoler epitelde de etki ederek akciğeri koruyucu özellik sağlamaktadır (112). Diğer yandan, sitokin fırtınasında GM-CSF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (113). GM-CSF diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin etkisini de artırdığı için, GM-CSF'yi hedef alan immünmodülatör ajanlarla (gimsilumab, lenzilumab, namilumab) klinik deneyler devam etmektedir.
- İnterferonlar (IFN), viral replikasyonu azaltıp konak hücrelerinde immün yanıtı modüle eden sitokinlerdir. α ve β subtipleri vardır. IFN, dendritik hücrelerden salınır. IFN tedavileri daha önce MERS-CoV ve SARS-CoV salgını sırasında denenmiştir

(114). İn vitro çalışmalar diğer koronavirüs türlerine göre SARS-CoV-2'nin interferonlara daha hassas olduğunu göstermiştir (115). İn vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde etkinliği gösterilmesine rağmen COVID-19 tanılı hastalarda belirgin faydası gösterilememiştir (116). Antiviral tedavilerle inhaler IFN β -1b veya IFN α -2b tedavisinin kombinasyonunun PCR testinde daha hızlı negatifleşme sağladığı 2 farklı çalışmada gösterilmiştir (117).

- Statinler ise immünmodülatör etkileri bilinen, kardiyovasküler hastalık riskini azaltan ajanlardır. Deneysel çalışmalarda inflamasyonu baskıladığı ve CRP, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (118). Miyokardiyal hasarı olan 2746 COVID-19 hastasının verilerinin incelendiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada statinlerin koruyucu etkisi ve sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu Lala ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (119).
- Renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) inhibe eden ACE inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kardiyoprotektif etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkilere de sahiptir (120). ACEi ve ARB 'lerin ACE-II reseptörlerinde up regülasyona yol açarak SARS-CoV-2'nin tutunmasını artırabileceği şeklinde teorik görüşler bildirilmiştir fakat bunun bilimsel bir ispatı yoktur (121). Diğer yandan ACE-II, anjiyotensin-2'nin anjiyotensin 1-7'ye dönüşümünde katalizör görevi görmektedir. Anjiyotensin 1-7 ise Mas reseptörlerine bağlanarak vazodilatör, antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etki sağlar. ACEi ve ARB'ler ACE-II' nin ekspresyonunu artırarak bu etkiyi sağlayabilir. New York şehrinde yapılan gözlemsel bir analiz çalışmasında antihipertansif olarak ACEi veya ARB kullanan ve kullanmayan grupların PCR pozitiflik oranında veya şiddetli COVID-19 olguların oranında anlamlı farklılık izlenmemiştir (122). 6272 hastalık bir İtalyan çalışmasında da ilaç alan grupta COVID-19 riski, şiddeti ve klinik bulguları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (123).

2.10.4. Antikoagülan Tedaviler

COVID-19 koagülopatiye yol açan, mikrotrombüslerle seyreden, tromboembolik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. SARS-CoV-2 endotel hasarına yol açarak ve kompleman sistemini aktive ederek inflamatuvar ve mikrotrombotik süreçleri tetikler. Mikrovasküler trombozlar kalp (124), böbrek, beyin (125) ve diğer bazı organları etkileyebilmektedir. Hastane yatışı ve immobilizasyon da trombotik sürece katkıda bulunan

diğer faktörlerdir. Derin ven trombozları ve pulmoner embolizm COVID-19 ‘un bilinen komplikasyonlarıdır (126). ARDS olgularında pulmoner emboli sıklığının araştırıldığı bir çalışmada COVID-19 nedeniyle ARDS tablosunda olan hasta grubunda riskin daha yüksek olduğu görülmüştür (127).

Ayaktan izlenen hastalarda ise rutin tromboz profilaksisi önerilmemektedir (81). Yatan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparinlerle (DMAH) tromboz profilaksisinin yatış anında veya koagülasyon parametrelerindeki artışına göre takipte karar verilerek başlanması önerilmektedir (46). DMAH’lerin kullanımı ile ilgili kesin bir öneri olmamakla beraber orta ve ağır olgularda prognoza olumlu etkileri gösterilmiştir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere HT, diyabet, obezite gibi damar duvarında endotelial hasara yol açan ek hastalık durumunda hastalar COVID- 19’un tromboz etkilerine karşı daha hassastır. Bu hasta grubunda tromboz profilaksisi önem arz etmektedir (128).

COVID-19’da takip ve tedavi gerektiren bir diğer önemli durum ise koagülasyon bozukluklarıdır. T.C Sağlık Bakanlığı 7 Kasım 2020 Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi Rehberi’ne göre (46); Trombositopeni ($<100.000 /\mu\text{l}$), PT’de 3 saniye veya aPTT’de 5 saniye uzama, fibrinojen düzeyinin 200 mg/dL altında olması ve D- dimer değerinin normalin 2 – 3 katı üzerinde olması hastanede yatırılarak tedaviyi gerektiren önemli belirteçlerdir.

Tüm hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30.000/\mu\text{l}$) olmadıkça tromboz profilaksisi rutin olarak önerilmektedir. D-dimer değeri normalden > 2 kat yüksek ise hasta venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve en az 45 gün antikoagulan profilaksi almalıdır. Profilaksi dozu rehberde VKI $<40\text{kg/m}^2$ olanlarda enoksaparin 40mg/gün , VKI $> 40/\text{kg/m}^2$ olanlarda ise enoksaparin 40mg günde iki doz subkutan uygulama şeklinde belirtilmiştir. Oral antikoagulan kullanan hastalar için tedavi dozları ise Apixaban için $2.5\text{mg } 2\text{x}1$, Rivaroxaban için $10\text{mg } 1\text{x}1$, Dabigatran için $110\text{mg } 2\text{x}1$ olarak önerilmektedir.

Tromboembolik bir komplikasyon saptanması veya klinik şüphesi varlığında (örn. ani ciddi solunum sıkıntısı gelişen olgularda pulmoner emboli düşünülmesi) veya standart antikoagülasyona rağmen yineleyen trombotik komplikasyonların varlığında (kateter trombozu gibi) tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmektedir.

2.11. Aşılar

COVID-19 pandemisi nedeniyle dünyanın dört bir yanından bilim insanları aşı çalışmalarına devam etmektedir. DSÖ, ideal bir COVID-19 aşısı için bazı özellikler bildirmiştir. Bunlardan en önemlileri popülasyondaki her birey için (çocuklar, yaşlılar, immünsupresif bireyler, hamileler gibi) uygun bir güvenlik profiline sahip olması; hafif, geçici, minimal yan etkileri olması; kısa sürede ve tercihen tek bir dozla en az %70 koruyuculuk sağlaması; uzun süre koruyucu olması ve rapel dozu gerekiyorsa bile yılda 1 dozdan fazla olmaması; transport ve uygulama işlemlerinin kolay olması gerektiği ifade edilmiştir (129).

2021 yılının ocak ayındaki son güncellemeye göre dünya genelinde 214 aday aşı çalışması mevcuttur. Klinik deneme fazına ulaşan aşı sayısı ise 52'dir(130). Normal koşullarda bir aşının üretim süreci ortalama 10-15 yıl sürmektedir. Aciliyet gerektiren global sorunların varlığında bu süre 12-24 aya kadar inebilmektedir (131).

Zayıflatılmış canlı aşı çalışmaları

Virüsün seri hücre kültürlerinde veya genetik müdahalelerle virülansının azaltılması sonucu geliştirilen aşılardır (132). Kızamık ve BCG bu grubun bilinen üyeleridir. Hızlı immün yanıt oluşumu sağlarlar ve genellikle tek dozu aşı ile hedeflenen bağışıklığı sağlayabilirler (133). En önemli iki örneği Amerikan kökenli şirket Codagenix ile Hindistan Serum Enstitüsü ortaklığında geliştirilen bir aşı ve Hindistan kökenli Immunologicals şirketi ile Avusturalya kökenli Griffith Üniversitesi'nin aşı çalışmasıdır (130).

İnaktif virüs aşısı çalışmaları

Etkenin yüksek sıcaklık derecelerinde veya bazı kimyasal maddelerle muamele edilerek inaktif hale getirilmesi yöntemi ile geliştirilen aşılardır. Canlı aşılarıdaki gibi aktivasyon riski yoktur. Humoral immüniteyi uyarırlar. Genellikle adjuvan maddeler ile kombine edilerek bağışıklık yanıtının artırılması hedeflenir. Rapel dozlara gereksinim vardır (134). İnfluenza, inaktif polio aşısı bu aşı türündeki bilinen örneklerdir. Sinovac Biotech şirketi tarafından üretilen CoronoVac aşısı ülkemizde de yaygın kullanılan inaktif COVID-19 aşısıdır. Çin kökenli ve Hindistan kökenli üç diğer aşı çalışması da devam etmektedir.

SARS-CoV-2 protein bazlı aşı çalışmaları

Yüzey antijenleri ve yapısal proteinlerin kullanılması ile geliştirilen aşılardır. Genelde spike proteinler veya reseptör bağlanma alanı (RBD) gibi proteinler kullanılmaktadır (135). Zayıf antijenik özellikleri nedeniyle adjuvan maddelerle kombine edilir. Novavax şirketi tarafından geliştirilen (NVX-CoV2373) aşısı faz 3 çalışmasına devam etmektedir. Anhui Zhifei Longcom şirketi tarafından yürütülen bir başka protein bazlı aşı çalışması da mevcuttur.

DNA & mRNA bazlı aşı çalışmaları

Nükleik asitlerle üretilen aşılar güvenli aşılardır. Düşük immünojeniteleri nedeniyle rapel dozlar gerektirebilirler. DNA aşı çalışmalarından Faz3 çalışması devam eden INO-4800 aşısı SARS-CoV-2 spike proteinini kodlamaktadır. Aşı Inovio Pharmaceuticals şirketi tarafından Amerika'da üretilmektedir. Hayvan deneylerinde etkinliği test edilmektedir (136).

mRNA aşıları viral antijenleri kodlayan mRNA moleküllerinin konak hücre sitoplazmasına ulaşımını sağlama, viral proteinleri konakçıya sentezletme ve bağışıklık oluşturmayı amaçlar. Enfeksiyona yol açmazlar, mikroorganizmanın kendisi ile benzerlikleri yoktur. Yüksek etkinlik ve hızlı üretim avantajına sahiptirler. BioNTech ve Pfizer ortaklığı ile üretilen BNT-162 aşısı ülkemizde en yaygın uygulanan aşıdır. Spike proteine karşı antikor cevabı oluşturur, hücresel immüniteyi uyarır(137). mRNA-1273 (Moderna) aşısı da Amerikan Allerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü ve Moderna şirketi tarafından geliştirilen bir diğer mRNA aşısıdır. mRNA aşılarının özel taşıma ve saklanma koşulları gerektirmesi en büyük dezavantajlarıdır.

Viral vektör bazlı aşı çalışmaları

Koronavirüsün antijenik proteinlerinin adenovirüs, veziküler stomatit virüsü gibi güvenli olduğu bilinen bazı diğer virüslerin vektör olarak kullanılması yöntemi ile insan vücuduna verilmesi yöntemi ile geliştirilmiş aşılardır (138). Hızlı üretim sürecinin yanı sıra hem antikor gelişimini hem de hücresel bağışıklığı güçlü bir şekilde uyarma avantajı sağlarlar. Bu grup içerisinde en bilineni Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca firmasının ürettiği ChA-dOx1-nCoV-19 aşısıdır. GAM-COVID-Vac (Sputnik V) aşısı Rusya kökenli diğer bir viral vektör aşısıdır.

Bahsi geçen tüm bu aşılar faz 3 aşamasına gelmiş olup etkinlikleri ve güvenlikleri gösterilmiştir. Ülkemizde Sinovac aşısı ve BioNTech/Pfizer aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır. 29 Haziran 2021 tarihi itibari ile ülkemizde 48.651.465 doz aşı uygulanmış olup, iki doz aşı yapılan 18 yaş üstü kişi sayısı 14.985.998'e ulaşmıştır (139).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Komitesi tarafından “Serdanur Özdemir-2020-09-01T23_17_56” isimli başvuru formunun onayı sonrası T.C Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı’nca 40465587-050.01.04-262 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve onam alınamayacak durumdaki hastaların yakınlarından pandemi nedeniyle sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır. Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir gözlem çalışmasıdır. Çalışmanın amacı; COVID-19 tanısı, PCR pozitifliği veya (ELISA yöntemi ile) antikor varlığı ile doğrulanmış, hekim tarafından klinik ve radyolojik olarak COVID-19 tanısı konmuş hastaların prognozunu, demografik ve klinik verilerle ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmamız bir gözlem çalışması olup bu çalışma için hastalara herhangi bir ek tetkik, muayene ya da işlem yapılmamıştır. Çalışma, hastaya veya hastanın geri ödeme kurumuna herhangi bir maliyet oluşturmamıştır.

Ülkemizde ilk vakanın görülmesinin ardından Mart 2020 tarihinden başlayarak, Şubat 2021 tarihine kadar pandemi servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak takip edilen COVID-19 tanılı, dahil edilme kriterlerini karşılayan 165 hasta rastgele örnekleme seçilmiştir. Seçilen hastaların verileri hastanenin bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamızda vakaların demografik verileri, kan grubu, boy ve kilo bilgileri, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları, sigara anamnezi, klinik, radyolojik ve laboratuvar verileri, yatış süreleri, aldıkları tedaviler kayıt altına alınmıştır. Hastaların; yatış ve çıkış hemogram parametreleri, varsa 3.-5.-7.-10. gün hemogram değerleri, yatış anındaki C reaktif protein (CRP), ferritin, troponin I, kreatin kinaz, laktik dehidrogenaz (LDH), D-dimer, albumin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri kaydedilmiştir. Yatış süresince ölçülen tüm CRP, ferritin ve D-dimer değerleri sırasıyla kaydedilmiştir. Hastaların komorbid durumları modifiye Charlson komorbidite indeksi kullanılarak hesaplanmıştır. İndekste yer almayan hipertansiyon ve hiperlipidemi de ayrı risk faktörleri olarak belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Radyolojik sınıflama; toraks BT’de lezyonların yaygınlık derecesinin değerlendirilmesi amacı ile, her lobun tutulum yüzdesi

ayrı ayrı hesaplanarak yapılmıştır. Klinik bulguların şiddetine göre hastalar; komplike olmamış, hafif-orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır. Bu verilerin hastanede yatış süresi ve mortaliteye etkileri incelenmiştir. Taburcu olan hastaların 1. ve 3. ay sağ kalımları telefon ile veya sistem üzerinden öğrenilip kaydedilmiştir.

Verilen ilk tedavi (favipiravir veya hidroksiklorokin) sonrası semptom ve bulgulara iyileşme olması, saturasyon düşüşü olmaması, inflamatuvar belirteçlerde gerileme tedavi başarısı olarak kabul edildi. Hipoksevide derinleşme, inflamatuvar belirteçlerde artış, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi ve ölüm ise tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildi.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

COVID-19 tanısı uygun klinik tablo ile başvuran hastalarda, PCR veya hızlı antikor testi pozitifliği ile doğrulanmış, 18 yaş üzerindeki hastalardan hastanemiz pandemi servis veya yoğun bakımlarında yatırılarak tedavi edilmiş, retrospektif olarak incelendiğinde dosyasında veri eksikliği olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

18 yaş altındaki hastalar, gebeler ve dosyasında veri eksikliği olanlar çalışmadan dışlanmıştır. Akciğer ödemi, interstisyel akciğer hastalığı gibi pulmoner görüntülemelerde buzlu cam opasitesi, interlobuler septal kalınlaşma ve konsolidasyon gibi COVID-19 radyolojisi ile karışabilecek bulgulara neden olabilecek hastalık tanısı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Charlson Komorbidite İndeks Skorlama Sistemi

Charlson Komorbidite İndeks (CCI: Charlson Comorbidity Index) skor sistemi 1987 yılında Mary E. Charlson tarafından geliştirilmiştir. Hastaların komorbiditelerini objektif olarak sınıflandırıp skorlamayı hedeflemiştir. Diyabet, serebrovasküler olay (SVO), kardiyovasküler hastalık, malignite gibi risk faktörlerinin de sağ kalımı etkileyebileceği; bunun bilimsel araştırmalar sırasında mortalite oranları hesaplanırken göz ardı edilemeyeceğini belirten Charlson, bu skorlama sistemini geliştirmiştir.

İndeks; komorbiditenin kliniği ağırlaştırma oranına göre 1,2,3 ve 6 olarak puanlandırılmış 19 tıbbi durum içermektedir. Toplam puan 0 – 37 arasında değişir. Puanlama her hastalığın 12 aylık rölatif mortalite riskine göre yapılmaktadır (140).

CCI, yaş faktörüne göre kolay modifiye edilebilmektedir. Modifiye CCI'nın CCI'dan farkı, 40 yaş üzerindeki her 10 yıl için indekse 1 puan eklenmesidir. Mortalite ile uyumlu korelasyon gösterip, güvenilir sonuçlar verdiği derlemelerde bildirilmiştir. Sistemin kısıtlılıkları ise sadece indekste yer alan 19 hastalık hakkında değerlendirme sağlayabilmesi, malign olmayan hematolojik hastalıkları kapsamamasıdır (141). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ek hastalıkları ve yaşları da modifiye CCI ile skorlanmıştır.

Tablo 3. Charlson komorbidite indeksi

Charlson Komorbidite İndeks Skor Sistemi Parametreleri	
Skor	Tıbbi Durumlar
1	• Myokard infarktüsü • Konjestif Kalp Yetmezliği • Periferik Vasküler Hastalık (Aort Anevrizması ≥ 6 cm ise dahil) • Serebrovasküler Hastalık (Orta düzey veya hafif hasarla birlikte Trans İskemik Atak dahil) • Demans • Kronik Pulmoner Hastalık • Konnektif Doku Hastalığı/ Romatolojik Hastalık • Peptik Ülser • Hafif Düzeyde Karaciğer Hastalıkları (Portal Hipertansiyonun eşlik etmediği kronik hepatitler dahil) • Hedef Organ Hasarının eşlik etmediği Diyabetes Mellitus (Sadece diyet ile kontrol altında olanlar dahil değil)
2	• Hemipleji • Orta ya da Ciddi Böbrek Hastalıkları • Hedef Organ Hasarı olan Diyabetes Mellitus (nefropati, retinopati, nöropati, kontrolsüz Diyabetes Mellitus) • Metastaz yapmamış tümör (tanıdan >5 yıl geçmiş ise, dahil edilmeyecek) • Lösemi (Akut/Kronik) Lenfoma
3	• Orta ya da Ciddi Karaciğer Hastalıkları
6	• Metastatik solid tümör • Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

3.3. Toraks BT Değerlendirmesi

Toraks BT'deki akciğer tutulumunun derecesi de hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Asemptomatik olguların bazıları toraks BT bulguları ile tanı almaktadır, bu da görüntülemenin hasta yönetimindeki önemini

vurgulamaktadır. COVID-19’da tutulumun şiddetini değerlendirmek için Toraks BT’ler ile pek çok çalışma mevcuttur. Francone ve arkadaşlarının yaptığı akciğer tutulumunun yüzdesi ile kısa dönem prognoz ve hastalık şiddetini kıyaslayan çalışma bunlardan biridir. Çalışmada, 130 semptomatik COVID-19 hastası retrospektif olarak incelenmiş ve her lobun tutulum yüzdesinin toplamı ile bir skor elde edilmiştir. %0 tutulum 0 puan, %5 altında tutulum 1 puan, %5–25 2 puan, %26–50 3 puan, %51–75 4 puan ve %75 üzeri 5 puan almıştır. Tüm loblar benzer şekilde değerlendirilip 0-25 arasında bir toplam skor elde edilmiştir. Elde edilen bulgular hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile eşleştirilmiştir. Buzlu cam opasiteleri semptom başlangıcından itibaren ilk 7 günde baskın olarak izlenirken; kaldırım taşı (crazy-paving) görünümü, konsolidasyon ve fibrozis 7. günden sonraki ‘geç dönem’ bulguları olarak kaydedilmiştir. BT skorunun şiddetli hastalıkta hafif hastalığa göre ve geç dönemde erken döneme göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalık şiddetini belirleyen CRP ve D-dimer seviyeleri ile BT skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. BT skoru ≥ 18 olan olgularda ölüm oranının daha yüksek olduğu, bunun mortalite için bir prediktif faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (142). Bizim çalışmamızda da BT’ler aynı sistemle skorlanmıştır.

3.4. İstatiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak, nominal değişkenler için vaka sayısı ve yüzde (%) şeklinde ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro Wilk testi ile sınanmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler parametrik testler kullanılarak grup sayısı iki olduğunda student t testi ile, grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler ise non-parametrik testler kullanılarak grup sayısı iki olduğunda Mann-Whitney U testi ile, grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken ki-kare testi kullanılmıştır. Mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörlerin saptanması için univaryant ve multivaryant lojistik regresyon analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS inc, ABD) istatistik programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

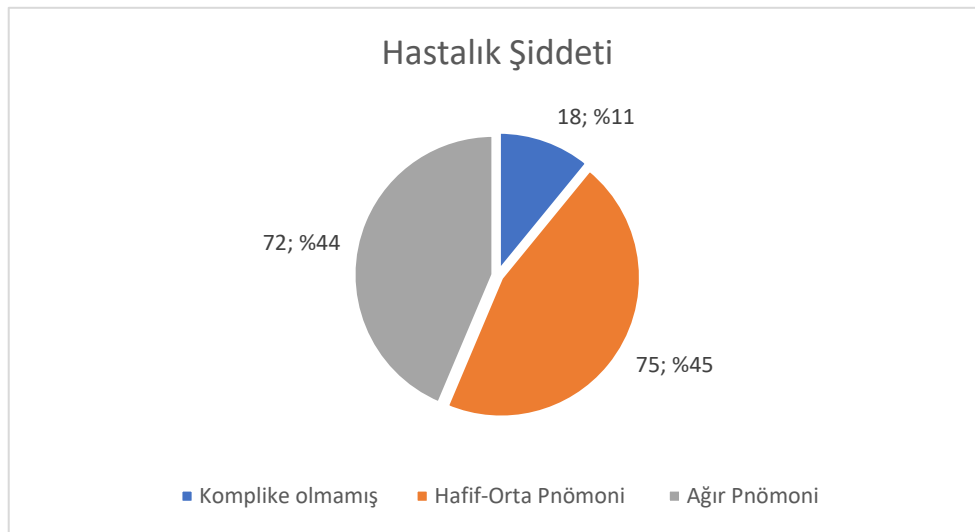
Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın yaş ortalaması 59 ± 16 yıl idi. Hastaların %42'si (n:69) kadın olup, %58'i (n:96) erkekti. Tüm hastaların vücut kitle indeksleri ortalaması $30.0 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ saptandı. Hastaların %57'si (94) hiç sigara içmemişken, %38' ini oluşturan 63 kişilik bir grupsa sigarayı bırakmış hastalardan oluşmaktaydı. Hastalarımızın yalnızca %5'i (8 kişi) aktif sigara içicisi idi. Hastaların demografik verilerine ait bilgiler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl; Ort.±ss.)	59±16
<i>Cinsiyet</i>	
Kadın (n/%)	69 (42)
Erkek (n/%)	96 (58)
VKİ (kg/m^2)	30.0±5.6
Sigara (paket-yıl)	11±19

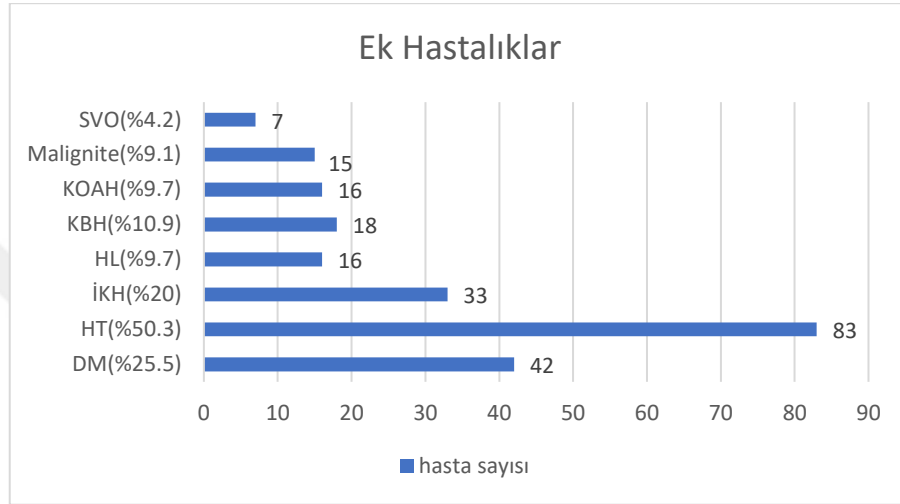
ort.: Ortalama, ss.:Standart sapma, n: sayı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında 18 olgu (%10.9) komplike olmamış, 75 olgu (%45.5) hafif-orta pnömoni ve 72 olgu (%43.6) ağır pnömoni tablosunda idi.



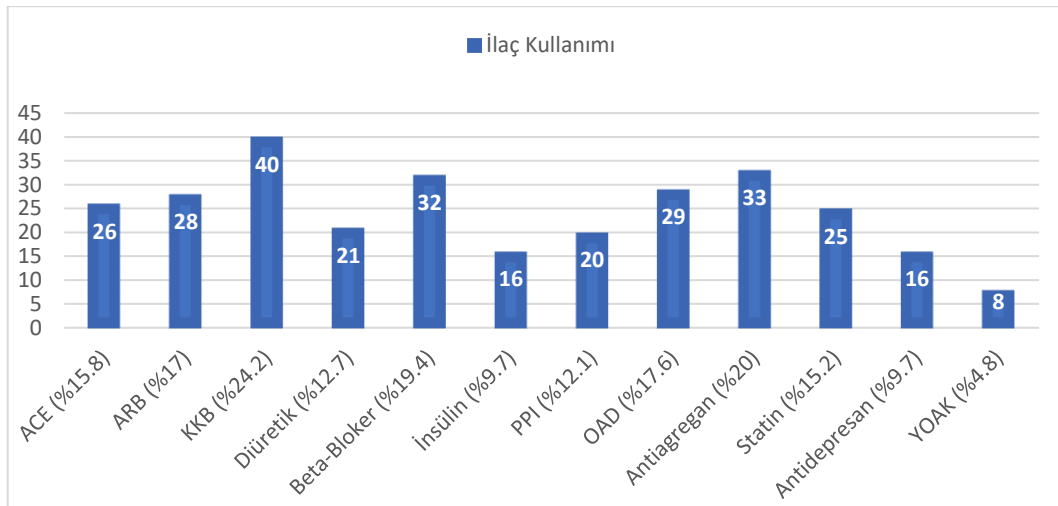
Şekil 11. Hastalık Şiddetine göre hasta sayıları ve yüzdeleri

Tüm hastalar içinde 83 hastada (%50.3) HT teşhisi mevcuttu. Hipertansiyondan sonra 2. en sık izlenen komorbid durum ise 42 hasta ile (%25.5) diyabetes mellitus (DM) idi. Hastaların düzenli kullanıkları ilaçlar arasında ilk üç sırada kalsiyum kanal blokerleri (KKB) (%24.2), antiagreganlar (%20) ve beta blokerler (%19.4) yer aldı. Ek hastalıklar ve ilaçlar bilgileri Şekil 12 ve 13'te özetlenmiştir.



Şekil 12. Çalışma popülasyonundaki ek hastalıkların dağılımı (% ve sayı olarak)

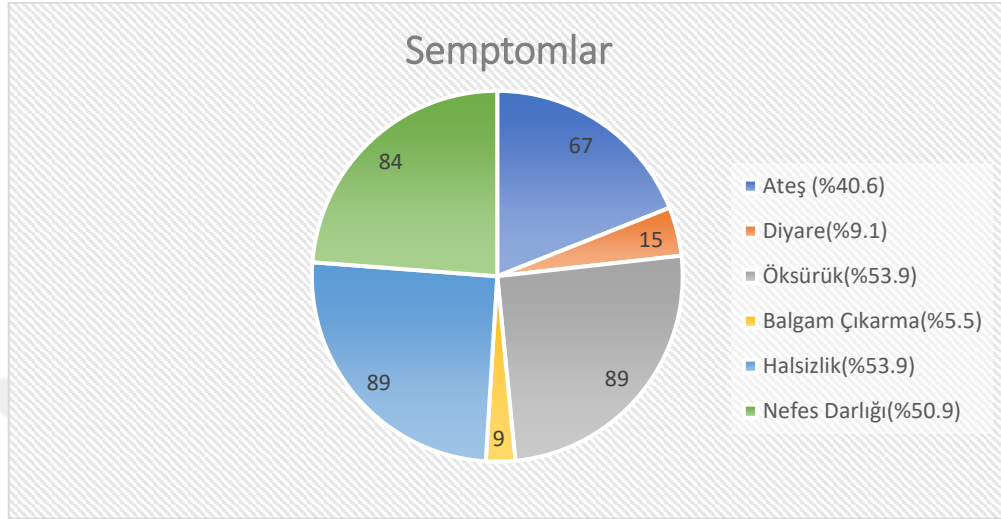
(SVO: Serebrovasküler olay, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, HL: Hiperlipidemi, İKH: İskemik kalp hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus)



Şekil 13. Çalışma popülasyonundaki ilaç kullanım bilgileri (% ve sayı olarak)

(ACE: ACE inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri, PPI: Proton pompa inhibitörü, OAD: Oral antidiyabetik, YOAK: Yeni oral antikoagülan)

Başvuru anında en sık izlenen 2 semptom 89 hastada (%53.9) görülen halsizlik ve öksürük iken, bunu 84 hasta ile (%50.9) nefes darlığı takip etmiştir.



Şekil 14. Başvuru anındaki semptomların dağılımı

(Hasta sayıları şekil üzerinde, % bilgileri semptomların yanında belirtilmiştir)

Tablo 5. Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Komplike Olmamış (n:18)	Hafif-Orta Pnömoni (n:75)	Ağır Pnömoni (n:72)	p
Yaş (Yıl)	45±13	54±17	67±12	<0.001
Cinsiyet (K/E)	4/14	42/33	23/49	0.003
VKİ (kg/m ²)	28.8±5.1	30.0±4.9	30.4±6.3	0.591
Sigara (pk/yıl)	0 (0-16)	0 (0-2)	15 (0-30)	<0.001
mCCI	0.5(0-3)	2(0-4)	4 (2-5)	<0.001

K/E: Kadın/Erkek, VKİ: Vücut-kitle indeksi, pk/yıl: paket/yıl, mCCI: modifiye Charlson İndeksi Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Komplike olmamış grupta yaş ortalaması 45±13 yıl, hafif-orta pnömoni grubunda 54±17 yıl iken ağır pnömoni grubunda 67±12 yıl olarak izlenmiştir. Hastalık şiddetinin yaş faktöründen etkilendiği sonucuna ulaşılmıştır (p<0.001).

mCCI skoru komplike olmamış grupta ortanca değer 0.5 (0-3), hafif-orta pnömoni grubunda 2 (0-4), ağır pnömoni grubunda 4 (2-5) puan olarak izlenmiş, mCCI skorunun hastalık şiddeti üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6. Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların başvuru semptomlarının karşılaştırılması

	Komplike Olmamış (n:18)	Hafif-Orta Pnömoni (n:75)	Ağır Pnömoni (n:72)	p
Ateş (%)	3(16)	38(50)	26(37)	0.18
İshal (%)	1(6)	9(12)	5(7)	0.486
Öksürük (%)	4(22)	46(61)	39(54)	0.011
Balgam çıkarma (%)	1(6)	5(7)	3(4)	0.800
Halsizlik (%)	6(33)	39(52)	44(61)	0.096
Nefes darlığı (%)	2(11)	26(35)	56(78)	<0.001

Başvuru anındaki semptomlar değerlendirildiğinde; ateş, ishal, balgam çıkarma ve halsizlik ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmazken, nefes darlığı ($p<0.001$) ve öksürük ($p=0.011$) ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 7. Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların yatış anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Komplike Olmamış (n:18)	Hafif-Orta Pnömoni (n:75)	Ağır Pnömoni (n:72)	p
WBC (yatış) (/μL)	6285 (5050-7670)	5700 (4550-7080)	6525 (5200-9370)	0.012^{‡&}
Nötrofil(/μL)	3440(2730-4720)	3490 (2770-4700)	5020 (3500-7370)	<0.001^{‡&}
Lenfosit(/μL)	1955(1547-2530)	1400 (1080-1990)	1070 (800-1370)	<0.001^{‡&}
Eozinofil(/μL)	100(62-200)	50 (20-100)	110 (0-300)	<0.001^{‡&}
NLR	1.7(1.3-2.6)	2.5 (1.8-3.3)	5.0 (2.9-7.7)	<0.001^{‡&}
Hemoglobin (g/dL)	14.2(12.8-16.0)	13.3 (12-14.5)	13.0 (12.1-14.0)	0.086
Hematokrit(%)	42±5	39±5	40±8	0.941
Trombosit (/mlx1000)	219±40	198±61	197±75	0.096
Üre (mg/dL)	30 (23.7-37.7)	30 (23-38)	44(34-66)	0.301
Kreatinin (mg/dL)	0.86 (0.77-1.1)	0.88 (0.68-1.02)	1.02 (0.8-1.25)	<0.001^{‡&}
ALT (U/L)	23.5 (17.5-47.5)	22 (16-32)	27 (16-42)	0.298
AST (U/L)	26.5 (17-46)	28 (22-32)	35 (22-55)	0.006^{‡&}
GGT (U/L)	23(12-34)	27 (20-48)	34 (21-77)	0.024 [‡]
LDH (U/L)	174 (160-233)	217 (186-292)	338 (231-463)	<0.001^{‡&}
Troponin (ng/L)	2.7(0-11)	4 (3-8)	8.7 (4.4-24.7)	<0.001^{‡&}
CK-MB (ng/ml)	0.8(0.6-1.0)	0.8 (0.6- 1.4)	0.9 (0.7- 1.8)	0.479
T.bil (mg/dL)	0.5 (0.42-0.75)	0.46 (0.38-0.63)	0.56 (0.37-0.8)	0.264
D.bil (mg/dL)	0.1 (0.08-0.14)	0.1 (0.07-0.13)	0.11 (0.06-0.2)	0.086
Total protein (g/L)	70 (68-75)	70 (67-75)	65 (62-70)	<0.001^{‡&}
Albümin (g/L)	41±5	40±6	34±4	<0.001^{‡&}
Sedimentasyon (mm/ saat)	11(4-13)	32(10-35)	39(27-55)	0.001^{‡‡}
CRP (mg/L)	5.4 (1.5-8.9)	11.8 (4.6-22)	82 (31-142)	<0.001^{‡&}
D-dimer (μg FEU/mL)	0.18 (0.11-0.44)	0.29 (0.23-0.7)	0.75 (0.3-1.1)	<0.001^{‡&}
Ferritin (ng/ml)	128 (84-190)	167 (87-270)	546 (254-1340)	<0.001^{‡&}

Veriler; ortalama±SS, ortanca (çeyrekler arası aralık) ve % olarak verilmiştir. İstatistiksel yöntemler olarak ANOVA, Kruskal Wallis ve Ki kare testleri uygulanmıştır

†: Komplike olmamış grup ile hafif-orta pnömoni grubu arasında farklılık mevcut

‡: Komplike olmamış grup ile ağır pnömoni grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

&: Hafif-orta pnömoni grup ile ağır pnömoni grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

(T.bil: Total bilirubin, D.bil: Direkt bilirubin)

Başvuru anındaki laboratuvar parametreleri incelendiğinde, WBC ($p=0.012$) ve nötrofil ($p<0.001$) sayısındaki artışın kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Lenfopeninin şiddeti arttıkça hastalığın şiddetinin de arttığı sonucuna ulaşılmıştır. NLR, ağır hastalıkta belirgin olarak yüksek izlenmiş ve gruplar arası anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$). Üre değerleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon izlenmezken, kreatinin yüksekliği ağır pnömoni grubunda anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Karaciğer fonksiyon testleri arasında ALT'nin prognozla ilişkisi saptanmamıştır fakat AST ($p=0.006$) ve GGT ($p=0.024$) yüksekliği şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmuştur. LDH yüksekliği ise şiddetli hastalık grubunda anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$). Kardiyak belirteçlerden CK-MB yüksekliği anlamlı bilgi vermezken, troponin yüksekliği hastalık şiddeti ile ilişkili saptanmıştır ($p<0.001$). Bilirubin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon izlenmemiştir. Bir negatif akut faz reaktanı olan albüminin, ağır pnömoni grubunda azaldığı kaydedilmiştir ($p<0.001$). Yine akut faz reaktanı olarak klinik değerlendirmede sık kullanılan sedimentasyon ve CRP değerlerinin hastalık şiddeti ile paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 7).

Tablo 8. Hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış grupların klinik verilerinin karşılaştırılması

	Komplike Olmamış (n:18)	Hafif-Orta Pnömoni (n:75)	Ağır Pnömoni (n:72)	p
Geliş $sO_2\%$	97 (96-98)	96(95-97)	88 (79-93)	<0.001^{†&}
En Düşük $sO_2\%$	96(95-97)	94 (93-96)	70 (50-80)	<0.001^{†‡&}
Geliş ateş ($^{\circ}C$)	36.6 (36.3-36.7)	36.7 (36.5-37)	36.7 (36.4-36.9)	0.487
En yüksek ateş ($^{\circ}C$)	38	38.3 (38.0-38.6)	38.5 (38.2- 39)	0.150
BT skoru	1 (0-1)	3 (1-4)	11 (5-19)	<0.001^{†‡&}
Yatış süresi (gün)	5 (3.7-7.2)	8 (5-11)	15 (10-23)	<0.001^{†‡&}

Veriler; ortalama $\pm$ SS, ortanca (çeyrekler arası aralık) ve % olarak verilmiştir. İstatistiksel yöntemler olarak ANOVA, Kruskal Wallis ve Ki kare testleri uygulanmıştır.

†: Komplike olmamış grup ile hafif-orta pnömoni grubu arasında farklılık mevcut

‡: Komplike olmamış grup ile ağır pnömoni grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

&: Hafif-orta pnömoni grup ile ağır pnömoni grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

Hastalık şiddeti Sağlık Bakanlığı rehberi doğrultusunda oksijen saturasyonuna göre yukarıda sınıflandırılmıştır. Buna göre oksijen saturasyonu hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden birisidir. Bu nedenle hastalık şiddeti ile düşük oksijen saturasyon değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren p değerleri beklenen şekilde

anlamli bulunmuştur. Başvuru anındaki veya klinik takiplerdeki ateş yüksekliği ile hastalık şiddeti arasında ise korelasyon izlenmemiştir ($p=0.487$, $p=0.150$).

BT skoru arttıkça hastalık şiddetinin arttığı görülmüştür. Tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Hastanede kalış süresinin hastalık şiddeti arttıkça uzadığı görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 8).

Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın 25'i takipte hayatını kaybetmiştir. İleri yaş ile mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. ($p<0.001$). Artan sigara kullanımının da mortaliteyi artırdığı bulunmuştur ($p<0.001$). Ölüm ile ateş yüksekliği arasında ilişki izlenmemiştir. Hipoksi mortaliteyi predikte ettiren en değerli parametrelerden birisidir. Başvuru anındaki ve takip sırasındaki hipoksinin derinliği mortalite ile ilişkilidir ($p<0.001$).

Tutululumun miktarını belirleyen BT skoru, mortalite ile sonuçlanan grupta anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir ($p<0.001$). mCCI yüksekliği hastalık şiddetinde olduğu gibi mortalite ile de anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$). Mortalite ile sonuçlanan grubun ortalama hastanede yatış süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hayatta Kalan ve ölen hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:165)	Ölenler (n:25)	Hayatta Kalanlar (n:140)	p
Yaş (Yıl)	59±16	72±9	56±16	<0.001
Cinsiyet (K/E)	69/96	4/21	65/65	0.004
VKİ (kg/m ²)	30.0±5.6	29.6±5.8	30.1±5.5	0.724
Sigara (pk/yıl)	11(0-20)	25 (5-35)	0(0-15)	<0.001
Geliş ateş (C°)	36.6(36.4-36.9)	36.7(36.4-36.9)	36.6(36.4-36.9)	0.904
En yüksek ateş (C°)	38.4(38-38.7)	38.4(38.1-39.1)	38.4(38-38.6)	0.184
Geliş sO ₂ %	95(89-97)	80(68-90)	96(92-97)	<0.001
En Düşük sO ₂ %	92(73-95)	50(40-57)	93(85-96)	<0.001
BT skoru	4(1-10)	11(3-20)	4(1-7)	0.001
Yatış süresi (gün)	10(6-15)	15(12-23)	9(6-13)	<0.001
mCCI	3(0.5-4)	5(3-6.5)	2(0-4)	<0.001

(VKİ: Vücut kitle indeksi, mCCI: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi)

Veriler; ortalama±SS, ortanca (çeyrekler arası aralık) ve % olarak verilmiştir. İstatistiksel yöntemler olarak Student-T, Mann- Whitney-U ve Ki kare testleri uygulanmıştır.

Ölüm ile ek hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde İKH ($p<0.001$) ve KBH ($p=0.003$) varlığının mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. KOAH ($p=0.059$) ve hipertansiyonun ($p=0.055$) ise mortalite ile sınırda ilişkili olduğu görülmüştür. DM, HL, SVO ve malignite tanıları, mortalite riskini artırmamaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. Hayatta kalan ve ölen hastaların ek hastalıklarının karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:165)	Ölenler (n:25)	Hayatta Kalanlar (n:140)	p
DM (%)	42(25)	8(32)	34(24)	0.415
HT (%)	83(50)	17(68)	66(47)	0.055
İKH (%)	33(20)	12(48)	21(15)	<0.001
HL (%)	16(10)	2(8)	14(10)	0.756
KBH (%)	18(11)	7(28)	11(8)	0.003
KOAH(%)	16(10)	5(20)	11(8)	0.059
MALİGNİTE (%)	15(9)	2(8)	13(9)	0.837
SVO (%)	7(4)	2(8)	5(4)	0.312

(SVO: Serebrovasküler olay, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, HL: Hiperlipidemi, İKH: İskemik kalp hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus)

Başvuru semptomları ile mortalite ilişkisi incelendiğinde, yalnızca başvuru anında dispnesi olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha fazla izlendiği tespit edilmiştir ($p=0.006$). Diğer semptomlar ile mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. (Tablo11)

Tablo 11. Hayatta kalan ve ölen hastaların başvuru semptomlarının karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:165)	Ölenler (n:25)	Hayatta Kalanlar (n:140)	p
Ateş (%)	67(40)	10(40)	57(40)	0.947
İshal (%)	15(10)	0(0)	15(11)	0.086
Öksürük (%)	89(54)	17(68)	72(51)	0.126
Balgam çıkarma (%)	9(6)	1(4)	8(6)	0.728
Halsizlik (%)	89(54)	13(52)	76(45)	0.833
Nefes darlığı (%)	84(51)	19(76)	65(46)	0.006

Tablo 12. Hayatta kalan ve ölen hastaların başvuruda kullanmakta oldukları ilaçların karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:165)	Ölenler (n:25)	Hayatta Kalanlar (n:140)	p
ACEİ (%)	26(16)	5(20)	21(15)	0.527
ARB (%)	28(17)	7(28)	21(15)	0.111
KKB (%)	40(24)	7(28)	33(24)	0.619
Diüretik (%)	21(13)	8(32)	13(9)	0.002
B-Bloker (%)	32(19)	13(52)	19(14)	<0.001
A-Bloker (%)	4(2)	0(0)	4(3)	0.392
İnsülin (%)	16(10)	2(8)	14(10)	0.756
OAD (%)	29(18)	4(16)	25(18)	0.822
PPI (%)	20(12)	3(12)	17(12)	0.984
Antiagregan (%)	33(20)	9(36)	24(17)	0.030
Statin (%)	25(15)	8(32)	17(12)	0.011
Antidepresan (%)	16(10)	1(4)	15(11)	0.296
Yoak (%)	8(5)	2(8)	6(4)	0.426

(ACE: ACE inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, PPI: Proton pompa inhibitörü, OAD: Oral antidiyabetik, YOAK: Yeni oral antikoagülan)

Statin, antiagregan, beta bloker ve diüretik kullanımı dışında diğer ilaçların mortalite ile ilişkisi izlenmemiştir (Tablo 12).

Tablo 13. Hayatta kalan ve ölen hastaların başvuruındaki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:165)	Ölenler (n:25)	Hayatta Kalanlar (n:140)	P
WBC (yatış) (/μL)	6 100(4915-7900)	8 740(5 755-12 400)	5 900(4 720-7 397)	0.001
Nötrofil(/μL)	4 000(2 950-6 050)	6 000(4 305-9 200)	3 620(2 890-5 250)	<0.001
Lenfosit(/μL)	1 300(900-1 800)	805(1 100-1 420)	1 325(902-1 892)	0.047
Eozinofil(/μL)	30(10-100)	20(0-75)	30(10-100)	0.150
NLR	2.9(2.0-5.3)	5.4(3.8-9.9)	2.7(1.9-4.2)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.2(12.1-14.3)	13.2 (12.2-15)	13.1 (12.10-14.17)	0.472
Hematokrit(%)	39.8±6.4	39.8±5.0	39.7±6.6	0.941
Trombosit(/mlx1000)	199±66	179±69	203±65	0.092
Üre (mg/dL)	35(27-48)	59(39-84)	33(25-43)	<0.001
Kreatinin(mg/dL)	0.95(0.77-1.11)	1.1(0.9-1.6)	0.93(0.72-1.09)	0.002
ALT (U/L)	24(16-36)	19(15-34)	24(16-37)	0.34
AST (U/L)	30(21-42)	33(20-54)	29(22-42)	0.27
GGT (U/L)	27(20-50)	30(19-51)	27.5(20-49)	0.97
LDH (U/L)	244(208-361)	429(261-565)	231 (196-340)	<0.001
Troponin (ng/L)	5.8(3-15.5)	29(9-41.5)	5(3-12.5)	<0.001
CK-MB (ng/ml)	0.80(0.60-1.45)	1.1(0.8-2.1)	0.8(0.6-1.4)	0.046
T.bil (mg/dL)	0.50(0.38-0.74)	0.66(0.34-1.05)	0.48(0.38-0.7)	0.074
D.bil (mg/dL)	0.10(0.07-0.16)	0.16(0.06-0.26)	0.1(0.07-0.14)	0.037
Total protein (g/L)	67.0(61.5-72)	62(57-68)	68(62-72)	0.016
Albümin (g/L)	33.4±3.9	37.8±5.6	37.8±5.6	<0.001
Sedim (mm/ saat)	32(20-51)	39(22-53)	32(18-50)	0.409
CRP (mg/L)	23(6-81)	106(30-147)	17(5-62)	<0.001
D-dimer (μg FEU/mL)	420(250-910)	0.73(0.3-1.1)	0.38(0.23-0.81)	0.035
Ferritin (ng/ml)	245(117-676)	695(339-2 300)	219(112-504)	0.002

Veriler; ortalama±SS, ortanca (çeyrekler arası aralık) ve % olarak verilmiştir. İstatistiksel yöntemler olarak Student T, Mann-Whitney U ve Ki kare testleri uygulanmıştır.

WBC ve nötrofil yüksekliği hastalık şiddeti ile anlamlı ilişkili olduğu gibi mortalite ile de ilişkili bulundu. Lenfopeni varlığının da mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (p=0.047). NLR, mortalite ile anlamlı ilişki göstermiştir (p<0.001). Böbrek fonksiyon bozukluğunun mortaliteye etkisi olduğu saptanmıştır. Üre için p değeri <0.001, kreatinin için 0.002 olarak hesaplanmıştır. Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) ile mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Hücresel hasarı gösteren LDH'n yüksekliği ise mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır (p<0.001). Hastalık şiddetinde olduğu gibi kardiyak belirteçlerin mortalite ile de ilişkisi olup, troponin için p değeri <0.001 iken CK-MB için p değeri 0.046 olarak hesaplanmıştır.

Total bilirubin ile mortalite ilişkisi görülmemişken direkt bilirubin yüksekliği ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır (p=0.037). Total protein ve albümin düşüklüğünün de mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir. (p=0.016, p<0.001).

Hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilen sedimentasyonun mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir. CRP yükseliğinin mortalite için anlamlı risk faktörü olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). D-dimer ve ferritin düzeylerinin yüksekliği de mortalite oranı ile korelasyon göstermiştir ($p=0.035$, $p=0.002$) (Tablo13).

Tablo 14. Hayatta kalan ve ölen hastaların COVID-19’a yönelik ilaç tedavilerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:165)	Ölenler (n:25)	Hayatta Kalanlar (n:140)	p
C Vitamini (%)	51(31)	10(40)	41(29)	0.286
DMAH (%)	122(74)	21(84)	101(72)	0.213
Tocilizumab(%)	20(12)	12(48)	8(6)	<0.001
İ.Plazma (%)	26(16)	13(52)	13(9)	<0.001
YB Yatışı (%)	42(25)	25(100)	17(12)	<0.001
Favipiravir/Hidroksiklorokin (n)	74/91	18/7	56/84	0.003

Uygulanan tedavilere göre kategorize edildiğinde, tocilizumab ve immün plazma alan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Yoğun bakım yatış gereksiniminin de mortaliteyi predikte ettirdiği saptanmıştır ($p<0.001$).

Hidroksiklorokin ve favipiravirin ilk tedavi olarak verildiği hastalarda tedavi başarıları incelendi. Favipiravir alan grupta başarısızlık %52 olarak hesaplanırken, Hidroksiklorokin alan grupta ise %32 bulunmuştur. Hidroksiklorokin $p=0.011$ değeri ile favipiravire göre ilk tedavi başarısında üstünlük göstermiştir. (OR:2.2675, %95 CI: 4.2553-1.2048)

Tablo 15. Başlangıç tedavisi olarak favipiravir veya hidroksiklorokin alan hastaların tedavi başarılarının karşılaştırılması

İlk tedavi	Başarılı	Başarısız	Toplam
Favipiravir	35	39	74
Hidroksiklorokin	61	30	91

İlk tedavi başarısızlığı durumunda bazı hastaların tedavisine kortikosteroid eklenmiştir. Kortikosteroid tedavisi başlanan ve başlanmayan hastaların mortalite oranları incelendi. Steroid eklenen 55 hastanın 23 ‘ü (%41), steroidsiz izlenen 14 hastanın 1’i (%7)

takiplerde hayatını kaybetti. Steroid kullanımının $p=0.015$ değeri ile mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu sonucuna ulaşılmış, ölüm riskini yaklaşık 9 kat artırdığı bulunmuştur. (OR:9.344, %95 CI: 1.140-76.558) (Tablo16)

Tablo 16. Tedavi başarısızlığı nedeniyle tedaviye kortikosteroid eklenen hastaların ölüm oranları

	Hayatta Kalanlar(n:45)	Ölenler(n:24)	Toplam
Steroid Eklenenler	32(%59)	23(%41)	55
Steroid Eklenmeyenler	13(%93)	1(%7)	14

Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerini belirlemek için tüm bulgular ve değişkenler univaryant lojistik regresyon analizine alınmıştır. Yaş faktörünün mortalite üzerine doğrudan etkili olduğu bulunmuştur. Özellikle 65 yaş üzerinde olmanın ölüm riskini yaklaşık 6 kat artırdığı saptanmıştır. Erkek cinsiyetin mortalite açısından daha yüksek risk oluşturduğu belirlenmiştir. Sigara kullanımının miktarı (paket/yıl) arttıkça mortalite riski de anlamlı olarak artmaktadır. Hastalık şiddetini belirleyen saturasyon değerleri başvuru anında ve takiplerde ne kadar düşükse hastanın mortalite riski de o kadar yüksek bulunmuştur. Toraks BT görüntülemesinde hastalığın akciğer tutulumunun derecesi arttıkça mortalite riski de artmaktadır. Uzmanış yatış süresi de mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Hastanın tıbbi özgeçmişindeki ek hastalıkları gösteren mCharlson indeksinin artışının da mortaliteyi artırmakta olduğu tespit edilmiştir (Tablo17).

Tablo 17. COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkili faktörlerin univaryant lojistik regresyon analizi ile gösterilmesi

Değişkenler	OR	%95 güven aralığı	p değeri
Yaş (Yıl)	1.091	1.047-1.137	<0.001
Yaş> 65	6.069	2.274-16.203	<0.001
Cinsiyet (E/K)	4.545	1.485-13.888	0.004
VKİ (kg/m ²)	0.985	0.908-1.070	0.722
Sigara (pk/yıl)	1.028	1.008-1.048	0.006
Geliş ateş (C°)	1.028	0.833-1.268	0.799
Geliş sO2%	0.885	0.845-0.928	<0.001
En Düşük sO2%	0.848	0.796-0.903	<0.001
En yüksek ateş (C°)	3.164	0.947-10.568	0.061
BT skoru	1.119	1.056-1.186	<0.001
Yatış süresi (gün)	1.043	1.004-1.083	0.030
mCCI	1.539	1.260-1.879	<0.001

İskemik kalp hastalığının ve kronik böbrek hastalığının mortalite riskini artırdığı saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkili ek hastalıkların univaryant lojistik regresyon analizi ile gösterilmesi

Ek Hastalıklar	OR	%95 güven aralığı	p değeri
DM	1.417	0.582-3.699	0.417
HT	2.383	0.965-5.881	0.060
İKH	5.231	2.102-13.014	<0.001
HL	0.783	0.167-3.676	0.756
KBH	4.561	1.567-13.273	0.005
KOAH	0.341	0.107-1.085	0.069
MALİGNİTE	1.177	0.249-5.566	0.837
SVO	0.426	0.078-2.328	0.325

(SVO: Serebrovasküler olay, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, HL: Hiperlipidemi, İKH: İskemik kalp hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus)

İskemik kalp hastalığının mortaliteyi yaklaşık 5 kat (OR: 5.231), kronik böbrek hastalığının da yaklaşık olarak 4 kat (OR:4.561) artırdığı tespit edilmiştir (Tablo18).

Laboratuvar parametrelerinin univaryant lojistik regresyon analizine bakıldığında nötrofil, CRP, ferritin, total bilirubin ve üre değerlerinin yüksekliği ile mortalite arasında korelasyon edilmiştir. Nötrofil değerleri 4000/ μ L ve üzerinde olduğunda mortalite riskinde yaklaşık 9 kat artış görülmektedir. NLR değerinde her bir birimlik artışın ölüm riskinde %13 artışa yol açtığı izlenmiştir.

Üre değerinde bir birimlik artış mortalite riskinde %3'lük artışa yol açarken, total bilirubin değerindeki her bir birimlik artışın mortalite riskini 6 kat arttırdığı tespit edilmiştir.

Akut faz reaktanları ile ölüm riski arasındaki ilişki incelendiğinde CRP düzeyi 50mg/L üzerindeki olgularda 5.7 kat , ferritin düzeyi >700 ng/ml üzerindeki olgularda ise 3.8 kat artış izlenmiştir. (Tablo 19)

	OR	%95 güven aralığı	p değeri
Nötrofil>4000 (/µL)	9.497	2.716-33.204	<0.001
Lenfosit< 800 (/µL)	1.385	0.503-3.809	0.527
NLR	1.135	1.040-1.238	0.004
Hemoglobin (g/dL)	1.025	0.898-1.170	0.716
Hematokrit(%)	1.003	0.839-1.071	0.941
Trombosit<100000/ml	2.957	0.512-17.081	0.226
Üre (mg/dL)	1.029	1.015-1.044	<0.001
Kreatinin(mg/dL)	1.093	0.802-1.491	0.573
ALT (U/L)	0.995	0.977-1.013	0.608
AST (U/L)	1.007	0.995-1.019	0.277
GGT (U/L)	1.004	0.997-1.011	0.271
LDH (U/L)	1.007	1.004-1.010	<0.001
Troponin (ng/L)	1.002	0.998-1.006	0.364
CK-MB (ng/ml)	1.040	0.942-1.150	0.435
T.bil (mg/dL)	6.600	1.845-23.600	0.004
Total protein (g/L)	0.994	0.978-1.009	0.414
Albümin (g/L)	0.871	0.789-0.960	0.005
Sedim (mm/ saat)	1.010	0.983-1.037	0.484
CRP (mg/L)	1.010	1.005-1.015	<0.001
CRP> 50 (mg/L)	5.704	2.275-14.301	<0.001
D-dimer (µg FEU/mL)	1.015	0.908-1.135	0.789
Ferritin (ng/ml)	1.001	1.000-1.001	0.002
Ferritin>700 ng/ml	3.818	1.425-10.229	0.008

Tablo 19. COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkili laboratuvar değerlerinin univaryant lojistik regresyon analizi ile gösterilmesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, hastanemiz bünyesinde pandemi servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak takip edilen 18 yaş üstü COVID-19 olgularının demografik, klinik-laboratuvar verilerinin değerlendirilmesini, yatış süreleri ve sağ kalıma etkili faktörlerin saptanmasını amaçladık. Sonuç olarak; COVID-19'a yakalanmış komorbiditesi yüksek, yaşlı, erkek, başlangıçta dispneik ve oksijen saturasyonu düşük, toraks BT skoru yüksek ve laboratuvar parametreleri bozulmuş olan hastalarda mortalite oranını daha fazla saptadık. Ayrıca; ilk tedaviye yanıtızsızlık, klinik kötüleşme nedeniyle tedaviye steroid ekleme gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacının olması, uzun süreli hastanede yatış ve anti-sitokin tedavilerin uygulanması (tocilizumab) veya immün plazma tedavisi kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörler olarak belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen 165 hastanın yaş ortalaması 59 ± 16 idi. Hastaların %42'si kadın (n:69), %58'i erkekti (n:96). Erkeklerin hastalığı ağır geçirme ve COVID-19 nedeni ile ölüm riskinin kadınlara göre daha yüksek olduğu bulundu. Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın 25'i takipte hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden grupta 21 hasta erkek, 4 hasta kadındı. İleri yaş ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$). 65 yaş üzerinde olmanın mortaliteyi yaklaşık 6 kat artırdığı saptanmıştır (OR:6.069, %95 CI: 2.274-16.203).

Wuhan' da 799 hasta ile yapılan bir çalışmada 113 ölüm vakasının %27'si kadınsa, %73'ünün erkek olduğu görülmüştür (143). Şubat-Haziran 2020 tarihleri arasında 10 Avrupa ülkesinin verilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, ileri yaş ve erkek cinsiyetin mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. 60-69 yaşlar arasında cinsiyet farkının mortalite üzerinde etkisi belirginken, 80 yaş üzerinde cinsiyet farkının önemi azalmıştır. Kadınlarda mortalitenin düşük olmasının multifaktöriyel nedenlere, immün yanıt farklılıklarına ve komorbiditelere bağlı olabileceği düşünülmektedir (144). Erkek cinsiyette, kanda serbest dolaşan ACE-2 düzeyinin yüksek olmasının da mortalite üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (145).

Hastaların %57'si (n:94) hiç sigara içmemişken, %38' ini oluşturan 63 kişilik bir grup ise sigarayı bırakmış hastalardan oluşmaktaydı. Yalnızca %5 hasta (n=8) aktif sigara içicisi idi. Sigara kullanımının hastalık şiddeti ile ilişkisi tespit edilemezken, sigarayı bırakan hastaların, sigara içme miktarı (paket/yıl) arttıkça mortalitenin de arttığı görülmüştür ($p < 0.001$).

Bazı çalışmalar sigara içenlerde havayolu ve oral kavite epitel dokusunda ACE-II reseptör sayılarının arttığını öne sürmekte iken (146,147) bazı çalışmalarda nikotinin reseptörlerde down-regülasyon yaptığı bildirilmiştir (148). Bu sonuçlar sigara içenlerde hastalığa yakalanma riski ile ilgili net bilgi sunmamaktadır. Sigara içiciliğinin solunum yollarında mukosilier klirensi azalttığı, mukozal immüniteyi zayıflattığı ve peribronşiyal inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. Sigara öyküsü olan kişilerin alt solunum yolu viral ve bakteriyel enfeksiyonlarına yatkınlıklarının arttığı ve enfeksiyonların bu kişilerde daha kötü seyrettiği ortak bir görüştür. 33 ülkeden 233 çalışmanın verilerinin derlendiği bir meta analiz raporunda aktif sigara içenlerin SARS-CoV-2 için PCR testi pozitifliği ihtimalinin daha az olduğu ve eski sigara içicilerin hiç sigara içmeyenlere kıyasla hastaneye yatış oranları ve hastalık şiddeti artmış, ölüm risklerinin daha fazla olduğu bulunmuştur (149). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bulgular saptanmış olup sigaranın hastalığa yakalanma riskini artırıp artırmadığı ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır.

15 çalışma ve 2473 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir başka meta analizde ise COVID-19 vakalarında KOAH prevalansı düşük bulunmasına rağmen, KOAH tanılı hastalarda şiddetli hastalık riskinin ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Hiç sigara içmeyenler ve eski içicilere kıyasla aktif sigara kullanıcılarının ciddi komplikasyon gelişme ve ölüm oranı riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (150).

Tüm hastalarımız içinde en sık görülen ilk 3 komorbid hastalık sırasıyla 83 hastada (%50.3) hipertansiyon, 42 hastada (%25.5) diyabetes mellitus, 33 hastada (%20) iskemik kalp hastalığı (İKH) idi. Bu bulgular literatürdeki verilerle uyumluydu. İlk dönemde Çin’de 191 hasta ile yapılan bir çalışmada %30 hipertansiyon, %19 diyabetes mellitus, %8 İKH bildirilmiştir (151). COVID-19 hastalarında komorbiditelerin özelliklerini bildiren Çin kaynaklı 10 çalışmanın (n:2209) verilerini değerlendiren bir makalede; hipertansiyon yaklaşık %21, diyabet %11 ve kardiyovasküler hastalık yaklaşık %7 oranında tespit edilmiştir (152). Amerika kökenli 5700 hasta ile yapılan bir başka çalışmada, en sık görülen komorbiditeler %56.6 oranında hipertansiyon, %41.7 obezite (VKİ ≥ 30) ve %33.8 diyabet olarak bildirilmiştir. Bunları sırasıyla KOAH, KBH, İKH ve malignite takip etmiştir (153). Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun ek hastalık profilinin de literatürle benzer olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ek hastalığı olan hastalar ve mortalite oranları incelendiğinde İKH ($p < 0.001$) ve KBH ($p = 0.003$) varlığının mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. KOAH

($p=0.059$) ve hipertansiyon ($p=0.055$) tanılarının ise mortalite ile sınırda ilişkili olduğu görülmüştür. DM, HL, SVO ve malignite varlığının mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir. CCI yüksekliği hastalık şiddetiyle olduğu gibi mortalite ile de anlamlı olarak ilişkili izlenmiştir ($p<0.001$). Literatürdeki daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarda İKH, KBH, HT bulgularımız desteklenirken daha kapsamlı sonuçlara ulaşıldığı da görülmektedir.

25 çalışma 489 hastanın verilerinin derlendiği bir metanaliz çalışmasında kardiyovasküler hastalığı, hipertansiyonu, diyabeti, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı ve malignitesi olan COVID-19 hastalarının, bu komorbiditeleri olmayan hastalara kıyasla daha yüksek mortalite riskine sahip olduğu bildirilmiştir (154).

Amerika New York eyaleti sağlık veri tabanındaki verilerle yapılan bir çalışmaya göre KOAH, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diyabet ve kanserin artan ölüm oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak üç ve üzerinde komorbid hastalığı olanlarda, komorbiditesi olmayan gruba göre mortalite oranları anlamlı olarak yüksek sonuçlanmıştır (155). Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, COVID-19'da ek hastalıkların hastalık seyri ve mortaliteye etkisi değerlendirilirken CCI'den faydalanabileceği sonucuna ulaşılabilir.

Çalışmamızda statin ($p=0.011$), antiagregan ($p=0.03$), beta bloker ($p<0.001$) ve diüretik ($p=0.002$) kullanımının mortalite ile sonlanan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Diğer ilaçların mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. Literatürde antihipertansif ve kardiyoprotektif ilaçlarla COVID-19 mortalitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar incelendiğinde; antihipertansif tedavi alan ve hastanede yatarak tedavi gören 8078 hasta ile yapılan çok merkezli, retrospektif bir çalışmada kalsiyum kanal blokleri ve beta bloker kullanan hastalarda bu ilaçların minimal koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörü kullanan hastalarda ise hastane içi mortalitede herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (156). COVID-19 nedeniyle yatırılarak izlenen 3080 kalp yetmezliği hastası ile yapılan bir çalışmada, ölüme en sık yol açan durumun kardiyak dekompanseasyon olduğu bildirilmiştir. ACEİ, ARB, beta bloker gibi ilaçların aniden kesilmesi ile oluşan geri çekilme etkisinin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (157).

Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda; koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçların mortalite ile ilişkili olmasının, ilaçların direkt etkisine

değil iskemik kalp hastalığı grubunda mortalitenin daha yüksek olması ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

Hastaların başvuru semptomları incelendiğinde; en sık iki semptomun 89 hastada (%53.9) görülen halsizlik ve öksürük olduğu, bunu 84 hasta ile (%50.9) nefes darlığının takip ettiği görülmüştür. 67 hastada (%40.6) ateş öyküsü mevcuttur. En az görülen semptom ise balgam çıkarma (%5.5) olarak izlenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda genellikle ateş en sık görülen semptomken, genel olarak semptomların dağılım oranları benzerdir. Çin’de 262 hasta ile yapılan bir çalışmada başvuru anında en sık görülen semptomlar; ateş (%82,1), öksürük (%45,8), yorgunluk (%26,3), nefes darlığı (%6,9) ve baş ağrısı (%6,5) olarak bildirilmiştir.(158)

Ocak 2020 de 135 hasta ile Çin’ de yapılan bir diğer çalışmada da ateş %88.9, öksürük %76.5, miyalji/ halsizlik %32.5 ve baş ağrısı %17.7 oranında bildirilmiştir (159). Bizim çalışmamızda, hastaların semptomlarının yatış esnasında kaydedilmiş olması ve başlangıç semptomlarını yansıtmaması, bazı hastalarda ise ateşin yatış sonrası takiplerde yükselmesi nedeniyle ateş sıklığı diğer çalışmalara kıyasla daha az saptanmış olabilir. Yine, ateşin hem bir semptom hem de bir bulgu olarak değerlendirilmesi ve bizim örneklemimizi oluşturan hastaların çeşitli nedenlerle ateş ölçümü yapmamış/yapamamış olması da bu semptomun literatüre göre daha az sıklıkta olmasını açıklayabilir.

Başvuru semptomları ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; yalnızca başvuru anında dispnesi olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha fazla izlendiği tespit edilmiştir ($p=0.006$). Diğer semptomlar ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki laboratuvar parametreleri istatistiksel olarak incelendiğinde hastalık şiddetine ve mortaliteye etkisi olan bazı değerler tespit edilmiştir.

a.Hemogram Parametreleri:

Başvuru anındaki hemogram değerlerinden; WBC ($p=0.012$) ve nötrofil ($p<0.001$) sayısındaki artışın kötü prognoz ile ilişkili olduğu, lenfopeni şiddeti arttıkça hastalığın şiddetinin de arttığı ve NLR’nin ağır hastalıkta belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Hayatını kaybeden hasta grubunda lenfopeni ($p=0.047$) ve NLR yüksekliği ($p<0.001$) daha fazla izlenmiştir Hemogram parametrelerinden nötrofil sayısı (OR: 9.497, %95 CI: 2.716-33.204, $p=<0.001$) ve NLR (OR: 1.135, %95 CI: 1.040-1.238, $p=0.004$) ile mortalite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Nötrofil sayısının $4000/\mu\text{L}$ üzerinde

olması ölüm riskinde 9 kattan daha fazla artışa yol açmaktadır. Literatürde bu bulguları destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Lenfosit sayısı azaldıkça ve nötrofil sayısı arttıkça mortalite ve hastalık şiddetinin arttığı bildirilmiştir (160). Yoğun bakımda yatan 24 kritik hasta ile yapılan bir kohortta mortalite ile sonuçlanan grupta hayatta kalanlara kıyasla lenfosit sayısında progresif düşüş izlendiği kaydedilmiştir. Lenfopeni varlığının hastalık şiddetini, miyokard hasarını, ARDS oluşumunu ve YBÜ mortalitesini predikte ettiren en önemli risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır. Ziadi ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada 7 günlük yoğun bakım takibinde ölen hastaların lenfosit sayılarında progresif düşüş izlenirken; hayatta kalanların lenfosit sayılarında 2. günden sonra artış olduğu izlenmiştir (161).

22 çalışma ve 4969 hasta verisi ile yapılan bir meta analizde ise; lenfopeni ve nötrofilinin COVID-19 hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hem hastalık şiddeti hem de mortalite riskinde; lenfopeni varlığı 3 kattan fazla, nötrofili varlığı ise 7 kattan fazla artışla ilişkilendirilmiştir (162). Çalışmamız verileri de bu verileri destekler niteliktedir.

b. Biyokimya Değerleri:

Çalışmamızdaki hastaların böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde üre değerleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki izlenmezken, üre yüksekliği ile mortalite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (OR: 1.029, %95 CI: 1.015-1.044, $p<0.001$). Kreatinin yüksekliğinin ise hem hastalık şiddeti ($p<0.001$), hem de mortalite ile ($p=0.002$) anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun kötü prognoz ve mortalite ile birlikteliğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Cheng ve arkadaşları, başvuru esnasında altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu (yüksek serum kreatinin düzeyi) olan hastaların yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyaçlarının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Buna ek olarak çalışma, yüksek başlangıç serum kreatinin ve üre değerleri, proteinüri ve hematüri gibi böbrek tutulumu göstergelerinin artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (163). Shao ve arkadaşlarının çalışmasına göre de serum kreatinin ve üre seviyeleri hastane içi mortaliteyi gösteren bağımsız risk faktörleriydi (164). 15017 hastayı ve 29 çalışmayı kapsayan bir derlemede de; şiddetli COVID-19 tablosundaki hastalarda, eşlik eden akut böbrek yetmezliği veya KBH varlığının ve sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) gereksiniminin daha yüksek olduğu bulunmuştur (165).

Hastalarımızın karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; AST ($p=0.006$) ve GGT ($p=0.024$) yüksekliğinin hastalık şiddeti ile ilişkisi saptanmış ancak karaciğer

fonksiyon testlerinin mortalite ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. Doku hipoksisi ve organ hasarını gösteren, sepsiste hastalık şiddetini belirlemede kullanılmakta olan LDH seviyelerinin hem şiddetli hastalık grubunda ($p<0.001$), hem de mortalite ile sonuçlanan grupta ($p<0.001$) anlamlı olarak yükseldiği kaydedilmiştir. Ayrıca LDH yüksekliği ile mortalite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (OR: 1.007, %95 CI: 1.004-1.010, $p<0.001$). Bir negatif akut faz reaktanı ve karaciğer fonksiyon testi olan albüminin, şiddetli hastalık grubunda azaldığı kaydedilmiştir ($p<0.001$). Hayatını kaybeden hasta grubunda total protein ve albümin düşüklüğü daha fazla izlenmiştir (sırasıyla $p=0.016$, $p<0.001$). Albümin düşüklüğü ile mortalite arasında korelasyon izlenmiştir (OR: 0.871, %95 CI: 0.789-0.960, $P=0.005$). Bilirubin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Direkt bilirubin yüksekliği ise $p=0.037$ değeri ile mortal seyreden grupta anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Total bilirubin düzeyleri ile mortalite arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır (OR: 6.600, %95 CI: 1.845-23.600, $p=0.004$).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, sonuçların çalışmamızdan elde edilen bulgularla benzerlik gösterdiği görüldü. 25 çalışma ve 5971 hastayı kapsayan bir derlemede; hayatta kalan hastaların ölenlere kıyasla daha düşük AST, ALT, total bilirubin, LDH ve GGT seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Yine aynı derlemeye göre hayatta kalan grupta albümin düzeyleri ölenlere kıyasla daha yüksekti (166). Çok merkezli retrospektif 377 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada daha yüksek LDH, CRP ve ALT düzeylerinin artan hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (167). Tüm çalışmaların ortak görüşü, karaciğer hasarı varlığının hastalık şiddeti ve mortalite için prediktör olduğu yönündedir. Karaciğer enzim yüksekliği COVID-19 hastalarında kullanılan ilaçlara bağlı olarak da görülebilmektedir. Bu ayrımın dikkatli yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, direkt bilirubin yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuşken literatürdeki bulgular genellikle total bilirubin yüksekliği ile mortalitenin ilişkili olduğu yönünde idi (166,168).

Çalışmamızda kardiyak belirteçlerden CK-MB yüksekliği mortalite ile ($p=0.046$); troponin yüksekliği hem hastalık şiddeti ($p<0.001$) hem de mortalite ($p<0.001$) ile ilişkili saptanmıştır. Kardiyak biyobelirteçlerle mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok bilimsel çalışma mevcuttur. 2389 hastayı ve 13 çalışmayı derleyen bir meta analizde high sensitive troponin I (hs-Tn I) düzeyinin 99 persentilden yüksek olması kardiyak hasar göstergesi olarak kabul edilmiş, kardiyak hasarın şiddetli hastalık tablosu, yoğun bakım

yatışı ve mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (169). Kardiyak biyobelirteçlerdeki artışın, virüsün doğrudan yaptığı miyokard tutulumuna bağlı olabileceği gibi, sitokin fırtınasına bağlı olarak artan inflamatuvar belirteçlere paralel olduğu da düşünülmektedir. Wuhan’da 416 yatan hasta ile yapılan bir çalışmada da kardiyak hasarın hastane içi mortaliteyi artıran ve sık karşılaşılan bir durum olduğu belirtilmiştir (170).

Çalışmamızın sonuçlarından bir diğeri ise, akut faz reaktanı olarak klinik pratikte sıkça kullanılan sedimentasyon ve CRP değerlerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olarak değiştiğidir ($p<0.001$). Sedimentasyon yüksekliğinin mortalite ile ilişkisi gösterilememişken, hayatını kaybeden hasta grubunda hayatta kalanlara göre CRP yükseliği daha fazla görülmüştür ($p<0.001$). CRP >50 mg/L ve üzerindeki değerlerden sonra mortalite riskinde yaklaşık 5.7 kat artış olduğu izlenmiştir (OR: 5.704, %95 CI: 2.275-14.301, $p<0.001$). Yüksek ferritin düzeyleri de mortalite ile pozitif korelasyon göstermiştir (OR: 1.001, %95 CI: 1.000-1.001, $p=0.002$). Ferritin değeri 700 ng/ml ve üzerinde olan hasta grubunda mortalite riski 3.8 kat artmaktadır (Tablo 19).

Koagülasyon ve inflamasyon belirteci olan D-dimer de mortalite için anlamlı bir belirteç olarak bulunmuştur ($p=0.035$). Valerio ve ark.’nın 577 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; seri ölçümlerle inflamatuvar belirteçler takip edilmiş, sonuç olarak hayatını kaybeden grupta, hayatta kalanlara kıyasla D-dimer ve CRP seviyelerinin ve artış hızlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. D-dimer ve CRP’nin hastalık aktivitesinin izlenmesinde önemli belirteçler olabileceği sonucuna varılmıştır (171). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olacak şekilde, CRP ve D-dimer’in hastalık şiddeti ile paralel olarak artan inflamasyonu belirlemede ve takip etmede kullanışlı belirteçler olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. 116 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise, CRP/albumin yüksekliğinin mortaliteyi predikte ettirebilen bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (172). 25 çalışma ve 5350 hastanın verilerinin derlendiği bir meta analizde; yükselmiş serum CRP, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin; şiddetli hastalık, yüksek mortalite, ARDS ve yoğun bakım ihtiyacında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (173). Bizim çalışmamızda da inflamatuvar belirteçlerden; D-dimer, CRP ve ferritin seviyelerinin şiddetli hastalık, mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu belirteçlerin tek tek değerlendirilmesinin yanında birlikte değerlendirilmesinin de hastalık seyrinin takibi açısından daha anlamlı sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Hipoksemi COVID-19'un klinik takibinde hekimleri uyaran en önemli bulgudur. Hastalık şiddeti hipokseminin derecesine göre kategorize edilmekte olup, çalışmamızın sonuçlarına göre de hipoksemi, mortalite oranları ile anlamlı ilişkisi olan parametrelerden birisidir. Başvurudaki ve takip sırasındaki hipokseminin derinliğinin de mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Xie ve ark.'nın 140 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmaya göre; dispne ile başvuran ve kliniği hipoksemik seyreden hastaların mortalite oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (174). COVID-19'a bağlı akciğer tutulumunun derecesini belirleyen toraks BT skorunun, mortalite ile sonuçlanan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Yatış anında ve takiplerde toraks BT takibi yapılan bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre; COVID-19 nedeni ile ölen hastalarda, BT şiddet skorları ile inflamasyon belirteçleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş, toraks BT görüntülemesinin hastalığın takibinde ve prognozu tahmin etmede önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (175). Francone ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada BT puanlamasının, hastanın riskini belirlemede ve COVID-19 pnömonisi olan hastaların kısa vadeli sonuçlarını tahmin etmede yardımcı olabileceği bildirilmiştir. BT tutulumunun şiddeti; klinik evreleme ve laboratuvar parametreleriyle yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (142).

Biz de hastalarımızın toraks BT'lerindeki tutulum derecesini bu kaynaktaki skora sistemine göre yaptık ve benzer sonuçlar bulduk. Özellikle başvurudaki radyolojik tutulum derecesi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunduğu literatür bilgileri ile desteklenmiş olmasına rağmen, hangi skora sisteminin daha duyarlı olduğuna dair daha geniş ve karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Çalışmamızın sonuçlarından bir diğeri de; tocilizumab ve immün plazma alan grupta mortalitenin daha yüksek olduğudur ($p<0.001$). Yoğun bakım yatışının da mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Hayatını kaybeden hastaların hastanede yatış sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı ($p<0.001$). Hastanede yatırılarak tedavi edilen ağır COVID-19 olguları ile yapılan bir başka çalışmada, 28 günlük süreçte mortalite veya klinik iyileşmede tocilizumab kullanımının plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (176). Benzer bir çalışmada 389 hastada tocilizumab kullanımının mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilse de sağ kalım üzerine olumlu etkisi olmadığı belirtilmiştir (177).

Çalışmamızın verilerine göre ilk tedavi başarısızlığı durumunda tedavisine kortikosteroid eklenen 55 hastanın 23 'ü (%41), steroidsiz izlenen 14 hastanın 1'i (%7) takiplerde hayatını kaybetmiştir (p=0.015). Tedavisine steroid eklenen hasta grubunda, ölüm riski yaklaşık 9 kat daha fazla bulunmuştur (OR:9.344, %95 CI: 1.140-76.558). Bu sonuç RECOVERY çalışmasının (101) sonuçlarıyla uyumlu değildir. Steroid eklenen grubun klinik özellikleri detaylı incelendiğinde, bu grupta kreatinin (p<0.001), ferritin (p=0.001), CRP (p=0.06) ve D-dimer (p=0.074) değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, çalışmamıza alınan hasta grubunda şiddetli hastalık tablosunda steroid verildiğini, yüksek mortalite oranlarının steroid tedavisinden ziyade şiddetli hastalığa bağlı olduğunu işaret etmektedir. RECOVERY çalışmasının sonuçlarının etkisiyle steroid kullanımı daha erken ve daha hafif kliniği olan hastalarda uygulanmaya başlanmıştır.

Khan ve arkadaşlarının meta analiz çalışmasının sonucunda tocilizumab alan hasta grubunun yatış sürelerinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, retrospektif çalışmaların sonuçlarında tocilizumabın mortaliteyi azaltıcı etkileri tespit edilmiş olsa da prospektif çalışmalarda sağ kalım yararının net olarak gösterilemediği belirtilmiştir (178). Çalışmamızda tocilizumab kullanımının sonuçlarının literatürle benzer olmamasının en önemli nedeninin ilaca erişim zorlukları, pandeminin ilk döneminde etkinlik konusunda yeterli veri olmaması ve yüksek maliyet nedeni ile sadece prognozu kötü olan hastalara uygulanmış olabileceğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Hekimlerin tocilizumab deneyiminin artması sonrası tedavi edilen hastalarla başlangıçta tedavi edilen hastaların, bu anlamda heterojen bir grup oluşturması ve bu iki grup arasında karşılaştırma yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir.

Çalışmamızda hastalar ilk tedavi olarak hidroksiklorokin ve favipiravirin alanlar olarak gruplandı. Favipiravir alan grupta tedavi başarısızlığı %52 oranında görülürken, hidroksiklorokin alan grupta ise %32 bulunmuştur. Hidroksiklorokin p=0.011 değeri ile favipiravire göre ilk tedavi başarısında üstünlük göstermiştir. (OR:2.2675, %95 CI: 1.2048-4.2553) Yapılan çalışmalarda hidroksiklorokinin gastrointestinal ve kardiyak yan etkilere sahip olduğu (85), favipiravire üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (179). Hidroksiklorokinin hastanede kalış süresine veya 28 günlük mortaliteye katkı sağlamadığı gösterilmiştir (72). Daha sonra Sağlık Bakanlığı'nın tedavi rehberinden de çıkartılan ilaç (73) ile ilgili bulgularımız literatürle uyumlu değildir. Çalışma popülasyonumuzda hidroksiklorokin ile

tedavi edilen olguların pandeminin başlangıç dönemindeki komplike olmamış, izolasyon amaçlı yatırılan olgular olması nedeniyle bu sonuca ulaştığımızı düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; COVID-19'a yakalanmış komorbiditesi yüksek, yaşlı, erkek, başlangıçta dispneik ve oksijen saturasyonu düşük, toraks BT skoru yüksek ve laboratuvar parametreleri bozulmuş olan hastalarda mortalite oranı daha fazladır. Bu hastaların ilk başvuru anından itibaren daha yakın takip edilmesi gerekir. Başlangıç tedavisine yanıtızlık, klinik kötüleşme nedeniyle tedaviye steroid ekleme gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacının olması, uzun hastane yatış süreleri ve anti-sitokin tedavilerin (tocilizumab) ve plazma tedavisinin uygulanması kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörlerdir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı COVID-19 servisleri ve yoğun bakım ünitesi bünyesinde gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamızda prognoza etki eden klinik bulgular ve demografik veriler incelendi. Sonuç olarak:

- 165 hastanın verileri incelendi. Hastaların yaş ortalaması 59 ± 16 yıl, %58'inin erkek olduğu görüldü. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%50,3) ve diyabetes mellitus (%25,5) idi.
- Erkek cinsiyet, ileri yaş, solunumsal semptomların ve hipoksinin varlığı, Toraks BT skorlarının yüksek olması hem hastalık şiddeti hem de mortalite ile ilişkili idi.
- Lökosit, nötrofil, NLR, sedimentasyon, CRP, D-dimer, ferritin, serum kreatinin, AST, LDH, troponin değerlerinin yüksekliği; lenfosit, total protein ve serum albümin seviyelerinin düşük olması hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkiliydi. Bunlara ek olarak serum üre, LDH, troponin, direkt bilirubin düzeylerinin yüksek seyretmesi de mortalite ile ilişkili bulundu. Hastaların klinik izleminde bu kötü prognoz göstergelerinin daha yakın ve dikkatli takip edilmesi gerektiği sonucuna ulaşıldı.
- İlaçların tedavi etkinlikleri değerlendirildiğinde; hidroksiklorokin favipiravire göre daha üstün olduğu gibi bir sonuç çıksa da, bunun hafif seyirli hastalara hidroksiklorokin verilmesinden kaynaklı olduğu düşünüldü. Takipte kötüleşen, tedavisine steroid, tocilizumab, immün plazma eklenmek zorunda kalan hastaların mortalitesi daha yüksekti. Klinik olarak zaten kötü olan bu tür hastalarda bahsi geçen ilaçlarla mortalite arasındaki ilişki hakkında yorum yapabilmek için daha geniş örneklem grubuyla yapılmış, kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.
- Mortalite ile ilişkili faktörlerin univaryant lojistik regresyon analizinde ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, yüksek modifiye Charlson indeks skoru (özellikle İKH ve KBH varlığı), geliş oksijen saturasyon düşüklüğü, başvuru anında yüksek BT skoru, uzun yatış süresi, nötrofil sayısı, NLR, üre, total bilirubin, ferritin ($>700 \mu\text{g/L}$), ve CRP ($>50 \text{ mg/L}$) yüksekliğinin mortaliteyi öngördüğü belirlendi. Bu bulguların evde izlem veya yatış kararı verilmesi konusunda hekimlere yardımcı olabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*,395(10223), 497-506.
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR(2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. Mar;55(3):105924.
3. Rothan HA, Byrareddy SN (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 Feb 26:102433.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al(2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
5. Tekol D (2020). SARS-CoV-2: Viroloji ve Mikrobiyolojik Testler. *South. Clin. Ist. Euras*. 2020;31(Suppl):8-12).
6. WHO (2020). Modes of transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention and control precaution recommendations
7. Clinical Synopsis of COVID-19, Clinical Manifestations of Corona Virus Disease, p:31, Piyush Srivastava and Nidhi Gupta.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*.
9. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai A, Zhou J, et al(2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*, 24(6), 490–502.
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2019). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733.
11. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, et al(2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*. 2020 Sep;883:173375.
12. Lan J, Ge J, Yu J, et al(2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 581, 215–220
13. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z et al(2020). Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020;69:1010-1018
14. Estola T (1970). Coronaviruses, a new group of animal RNA viruses. *Avian Dis*. 1970;14:330–6
15. McIntosh K (1974). Coronaviruses: a comparative review. Arber W, Haas R, Henle W, Hofschneider PH, Jerne NK, Koldovský P, Koprowski H, Maaløe O, Rott R, (editors). *Current topics in microbiology and immunology*, Springer; sayfa:87

16. Kendall EJ, Bynoe ML, Tyrrell DA(1962). Virus isolations from common colds occurring in a residential school. *Br Med J.* 1962;2:82–6.
17. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM(1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;57:933–40.)
18. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 30 Jan 2019. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed Jan 30, 2020)
19. World Health Organization(2003). Summary table of SARS cases by country, November 1, 2002-August 7,2003. [http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/.](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/))
20. World Health Organization(2020) Coronavirus Situation Report, <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>
21. TC Sağlık Bakanlığı(2020). COVID-19 Durum Raporu, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68443/covid-19-durum-raporu.html>
22. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (erişim: 21 Haziran 2021)
23. Li J, Huang D. Q, Zou B, Yang H, Hui W. Z, Rui F et al(2021). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of medical virology*, 93(3), 1449–1458.
24. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M(2020). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;23(5):1416-1424
25. Wu Z, McGoogan JM(2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* 323(13), 1239–1242.
26. Mehra M. R, Desai S. S, Kuy S, Henry T. D, & Patel A. N (2020). Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* The New England journal of medicine, 382(26), 2582.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>)
28. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B et al(2020). Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2020;147:104390.
29. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ (2020). Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2451-2460.
30. Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev.* 2020;100(4):1455-1466.

31. Siddiqi, H. K, Mehra, M. R (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 39(5), 405–407.
32. TC Sağlık Bakanlığı, Erişkin Hasta Tedavisi. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
33. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A(2020). Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356–60
34. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al (2020). Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):1–6
35. Ma L, Song K, Huang Y(2020). Coronavirus disease-2019 (COVID-19) and cardiovascular complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;S1053-0770(20)304
36. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F et al (2020). Systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*. 2020;20:1–11.
37. Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano et al (2021). GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2112131.
38. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Goyal H(2020). Clinical insights into the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):1932–9
39. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J et al (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667–78.
40. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al(2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9.
41. Lippi G, Plebani M, Henry BM (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–8.
42. Singh G, Sharma PK, Malviya R, Awasthi R(2020). Novel corona virus disease (COVID-19) and ophthalmic manifestations: Clinical evidences [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. *Dermatol Ther* 2020;e13814
43. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K (2020). Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575–8.
44. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR et al(2020). The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an

- international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)32126-5.
45. Rodríguez C, Luque N, Blanco I, Sebastian L, Barberà J. A, Peinado V. I, & Tura-Ceide O (2021). Pulmonary Endothelial Dysfunction and Thrombotic Complications in Patients with COVID-19. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 64(4), 407–415.
 46. T.C Sağlık Bakanlığı 7 Kasım 2020 tarihli Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi rehberi ,erişim 11.04.2021; <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>
 47. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X. S, Yang X. L, Hu B et al(2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect* 2020; **9**: 386– 9
 48. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low J. G, Tan S. Y, Loh J.et al(2020). Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488
 49. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al(2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720.
 50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al(2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China. *The Lancet* 2020; **395**: 497– 506.
 51. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J(2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* , 46(5), 846–848.
 52. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G et al (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352– 71.
 53. L. Naymagon, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S et al(2020). Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19, *Thrombosis Research* 196 (2020) 99–105
 54. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(6), 1324–1329.
 55. Kernan K.F, Carcillo JA(2017). Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017;29(9):401–9
 56. Shoenfeld Y(2020). Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev* 2020:102538.
 57. Lin Z, Long F, Yang Y(2020). Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect* 2020 Jun 24 (Epub ahead of print). doi:10.1016/j.jinf.2020.06.053.

58. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, & Li, Y (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(10), e23618.
59. Kanne J. P, Little B. P, Chung J. H, Elicker B. M, & Ketai L. H. (2020). Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*, 296(2), E113–E114.
60. Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G(2020). Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Med Clin (Engl Ed)*. 2020 Jul 10; 155(1): 36–40.
61. Kaufman AE, Naidu S, Ramachandran S, Kaufman DS, Fayad ZA, Mani V(2020). Review of radiographic findings in COVID-19. *World J Radiol* 2020; 12(8): 142-155
62. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane N. D et al(2020). COVID-19 and Pneumothorax: A Multicentre Retrospective Case Series. *The European respiratory journal*, 56(5), 2002697.
63. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung S.T, Chin T. W, Lo C et al(2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160
64. Ng MY, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H et al(2020). Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200034
65. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad Z. A, Zhang N et al(2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, 295(3), 200463.
66. C.Long, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C et al(2020). Diagnosis of the Coronavirus disease(COVID-19):rRT-PCR or CT?, *European Journal of Radiology* 126 (2020) 1089612
67. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. et al(2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177– 9.
68. Z Yong, C Cao, Z Shuangli, S Chang(2020). Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly* 2020; 2: 123– 4.
69. Zhou D, Dai SM, Tong Q(2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(7), 1667–1670.
70. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al(2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 105949.
71. Tan Q, Duan L, Ma Y, Wu F, Huang Q, Mao K et al(2020). Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorg Chem*. 2020;104:104257.

72. RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>.
73. Bilimsel Danışma Kurulu, 7 Mayıs 2021 tarihli COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi (https://ekmud.org.tr/files/uploads/files/covid-19%20%20eriskin%20hasta%20yonetimi%20ve%20tedavi%20rehberi%2C%2007_05_2021.pdf)
74. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al(2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing) 2020; 10.1016/j. eng.2020.03.007
75. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M et al (2021). Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int J Infect Dis. 2021;102:501-508.
76. Koshi E, Saito S, Okazaki M, Toyama Y, Ishimoto T, Kosugi T et al(2020). Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. CEN case reports. 10. 10.1007/s13730-020-00534-1.
77. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavipdf.pdf>
78. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al(2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11:222.
79. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y et al(2020). Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Mar;24(6):3390-3396
80. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al(2020). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med 2020; 382:178
81. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Erişim: 24 Temmuz 2020)
82. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al(2020). Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature 2020; 10.1038/ s41586-020-2423-5
83. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta A.K, Zingman B.S, Kalil A.C et al(2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813-1826
84. Echeverría-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al(2020). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021;19(2):147-163.

85. Timothy F. Simpson, Richard J. E (2020). Ventricular Arrhythmia Risk Due to HydroxychloroquineAzithromycin Treatment For COVID-19. American College of Cardiology. 2020 Mar 29.
86. Rizk J. G, Kalantar-Zadeh K, Mehra M. R, Lavie C. J, Rizk, Y, & Forthal D. N. (2020). Pharmacologic-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*, 80(13), 1267–1292.
87. Aouba A, Baldolli A, Gefray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N & Justet, A. (2020). Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 79(10), 1381–1382.
88. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I et al(2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2(7), e393–e400.
89. Dimopoulos G, de Mast, Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M et al(2020). Favorable anakinra responses in severe Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*. 2020;28(1):117–123.e1.
90. Cao X(2020). COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269–70.
91. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al(2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:10970–5.
92. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J(2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 92(7), 814–818.
93. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al(2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 323(16), 1582–1589.
94. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al(2020). Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 324(5), 460–470
95. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan Ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı Covid-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik Ve Klinik Kullanım Rehberi, <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/Eklenti/39167/0/covid-19-immun-plazma-rehberi-v5.pdf>
96. Schwab I, Nimmerjahn F(2013). Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 13(3):176–89.
97. Herth FJF, Sakoulas G, Haddad F(2020). Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of COVID-19: retrospective case series. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 99(12), 1145–1153.
98. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al(2020). Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *Clinical & translational immunology*, 9(10), e1192.
99. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>

100. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo J. C, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al(2021). Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019-1040.
101. The RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436> published online Jul 17
102. Cumhuri Cure M, Kucuk A, Cure E(2020). Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2101–2.
103. Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G(2020). Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: insights from a large health care database analysis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102566.
104. The Greek Study in the Effects of Colchicine in Covid-19 Complications Prevention (GRECCO-19), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326790>
105. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G & Bahar M. (2017) et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal*. 2017;15:23.
106. Lefebvre AL, McAuliffe L(2013). Targeted immunomodulatory therapy: an overview. *R I Med J* (2013). 2016;99(12):19–22.
107. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H et al(2020). Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *The Journal of infection*, 80(6), 639–645.
108. Hussell T, Pennycook A, Openshaw PJ(2021). Inhibition of tumor necrosis factor reduces the severity of virus-specific lung immunopathology. *Eur J Immunol*. 2001;31:2566–73.
109. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa, Y., Tokunaga, K., Sata, T et al(2008). Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(22), 7809–7814.
110. Gerriets V, Bansal P, Khaddour K(2020). Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. *Treasure Island: StatPearls Publishing*; 2020, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/>
111. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate S. T, Winter G, Rowland M. et al(2020). Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1407–1409.
112. Rösler B, Herold S(2016). Lung epithelial GM-CSF improves host defense function and epithelial repair in influenza virus pneumonia-a new therapeutic strategy? *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):29.
113. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y et al(2020). Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020, Volume 7, Issue 6, Pages: 998–1002

114. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P(2006). SARS: systemic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3:e343.
115. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD(2020). SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. Preprint. *bioRxiv.* 2020;2020.03.07.982264.
116. Totura AL, Bavari S(2019). Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(4):397–412.
117. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung T. W, Chu M. Y et al(2020). Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695–1704.
118. Troeman DP, Postma DF, van Werkhoven CH, Oosterheert JJ(2013). The immunomodulatory effects of statins in community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Infect.* 2013;67(2):93–101.
119. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak A. J, Paranjpe I, Richter F et al(2020). Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 533–546.
120. Chang Y, Wei W(2015). Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(2):137–45.
121. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al(2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–9.
122. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel A. B, Iturrate, E., Johnson, S. B. et al(2020). Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–8.
123. Mancina G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G(2020). Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431–40.
124. Zheng Y. Y, Ma Y. T, Zhang J. Y, & Xie X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system, *Nature reviews. Cardiology*, 17(5), 259–260.
125. L Mao, M Wang, S. Chen, Q. He, J. Chang, C. Hong, Y et al (2020) Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID19 in Wuhan, China:a retrospective case series study, *SSRN Electron. J.* (2020) <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544840>
126. Vlachou, M, Drebes A, Candilio L, Weeraman D, Mi N, Murch N et al(2021). Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission. *J Thromb Thrombolysis* 51(4), 978–984.
127. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al(2020). High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089-98.
128. Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, & Landoni G et al(2021). Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence. *Int J Cardiol.* 2021;324:261-266.

129. WHO, COVID-19 target profile for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemics, <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-target-product-profiles-for-priority-diagnostics-to-support-response-to-the-covid-19-pandemic-v.0.1>
130. WHO, Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjwuvmHBhAxEiwAWAYj-E8aLcYYwUIyhLJQ07TLxJkyzd0iCo_BKNv5rg1gUttE9Hu1exTTIhoCi04QAvD_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjwuvmHBhAxEiwAWAYj-E8aLcYYwUIyhLJQ07TLxJkyzd0iCo_BKNv5rg1gUttE9Hu1exTTIhoCi04QAvD_BwE)
131. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR(2020). A review of the progresss and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:585354.
132. Badgett MR, Auer A, Carmichael LE, Parrish C. R, & Bull J. J (2002). Evolutionary Dynamics of viral attenuation. *J Virol.* 2002; 76:10524-9.
133. Jain S, Batra H, Yadav P, Chand S(2020). COVID-19 vaccines currently under preclinical and clinical studies and associated antiviral immune response. *Vaccines* 2020; 8:649
134. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller M. S, Lichty B. D & Xing Z (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20: 615-632
135. Wang n, Shang J, Jiang S, Du L(2020). Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020; 11:298
136. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J et al(2020). Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020; 11:2601
137. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al(2020). Phase I/II studyof COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586: 589-593
138. Poland GA, Ovsyannikova IG, Crooke SN, Kennedy RB(2020). SARS-CoV-2 Vaccine development: Current status. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95: 2172-2188
139. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>, erişim tarihi: 29.06.2021
140. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR(1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan 1;40(5):373–83
141. Extermann M(2000). Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;35(3):181–200
142. Francone M, Iafrate F, Masci G. M, Coco S, Cilia F, Manganaro L et al(2020). Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis, *European Radiology* 30(12), 6808–6817.
143. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. (2020). *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m1295. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1295>

144. Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R(2021). Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):393-398.
145. Patel SK, Velkoska E, Burrell LM(2013). Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* (2013) 40:551–9.
146. Brake S. J, Barnsley K, Lu W, McAlinden K. D, Eapen M. S, Sohal S. S(2020). Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med* 2020; **9**: 841.
147. Cai G(2020). Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020107>
148. Oakes J. M, Fuchs R. M, Gardner J. D, Lazartigues E, Yue X(2018). Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; **315**: R895–R906.
149. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O(2021). The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction.* 2021;116(6):1319-1368.
150. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al (2020). Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 15(5): e0233147.
151. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al(2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
152. Singh AK, Gupta R, Misra A(2020). Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):283-287.
153. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059.
154. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM (2020). Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 15(8): e0238215.
155. Wang A, Zhong X, Hurd Y.L (2020). Comorbidity and Sociodemographic determinants in COVID-19 Mortality in an US Urban Healthcare System, medRxiv 2020.06.11.20128926; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128926>
156. Chouchana L, Beeker N, Garcelon N, Rance B, Paris N, Salamanca E et al(2021). Association of Antihypertensive Agents with the Risk of In-Hospital Death in Patients

- with Covid-19, Cardiovascular Drugs and Therapy 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07155-5>
157. Rey J.R, Caro-Codón J, Rosillo S. O, Iniesta Á. M, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I et al(2020). Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 2205–2215.
 158. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z et al(2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection* 80(4), 401–406
 159. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y et al(2020). Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020;92(7):797-806
 160. Henry BM, De oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G(2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 58(7), 1021–1028.
 161. Ziadi A, Hachimi A, Admou B, Hazime R, Brahim I, Douirek F et al(2021). Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: A predictor factor of severity and mortality, *Int J Lab Hematol.* 43(1), e38–e40.
 162. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al (2020). Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(3), e2020008.
 163. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al(2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–38.
 164. Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y(2020). Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res.* 161, 105107.
 165. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala R. C et al(2021). Kidney disease and COVID-19 disease severity—systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Medicine* 1–11. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00715-x>
 166. Ye L, Chen B, Wang Y, Yang Y, Zeng J, Deng G, Deng Y & Zeng F. (2021). Prognostic value of liver biochemical parameters for COVID-19 mortality. *Annals of hepatology*, 21, 100279.
 167. P.Vidal-Cevallos, F. Higuera-De-La-Tijera, N.C.Chávez-Tapia et al(2021). Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study, *Annals of Hepatology Annals of hepatology*, 21, 100279.
 168. Liu Z, Li J, Long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, et al (2020). Bilirubin Levels as Potential Indicators of Disease Severity in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front. Med.* 7:598870
 169. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi M. J, Huang I, & Antariksa B. (2021). Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 44, 352–357.

170. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810
171. Valerio L, Ferrazzi P, Sacco C, Ruf W, Kucher N, Konstantinides S. V (2021). Course of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels in Survivors and Nonsurvivors with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Analysis of 577 Patients. *Thromb Haemost* 2021;121:98–101.
172. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, Abdelmoaty AA, Alazzouni AS, Esawy MM(2021). Interleukin-6 and C-reactive protein/ albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality, *The Egyptian Journal of Bronchology* (2021) 15:5
173. Huang I, Pranata R, Lim M.A, Oehadian A, & Alisjahbana B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-Dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020, Vol. 14: 1–14
174. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G et al(2020). Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(6):1138-1147
175. Hu Y, Zhan C, Chen C, Ai T, Xia L (2020). Chest CT findings related to mortality of patients with COVID-19: A retrospective case-series study. *PLoS ONE* 15(8): e0237302.
176. Rosas I. O, Brău N, Waters M, Go R. C, Hunter B. D, Bhagani S et al(2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *NEJM*, 384(16), 1503–1516.
177. Salama C, Han J, Yau L, Reiss W. G, Kramer B, Neidhart J. D et al(2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. 384(1), 20–30.
178. Khan F. A, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth A. R & Jenkins G. (2021). Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*, thoraxjnl-2020-215266.
179. Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G (2021). Safety and efficacy of favipiravir versus hydroxychloroquine in management of COVID-19: A randomised controlled trial. *Sci Rep.* 2021;11(1):7282.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : 40465587-050.01.04-262
Konu : Etik Kurul

03.12.2020

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bilge YILMAZ KARA

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Covid-19 Enfeksiyonu Nedeniyle Yatırılarak Tedavi Edilen Hastaların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Prognoz İle İlişkisinin Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz etik kurulunuz yönergesine göre 26.11.2020 tarihinde yapmış olduğunuz toplantıda incelenmiş olup, 2020/215 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Hüseyin Ayni UYDU
Başkan

Tel :Fax :

Bilgi : BURAK HANKAYA

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Kodu : 52B1112A-A947-4E2F-884F-F834C1A98DDD - <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulan>

