



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİKMİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**COVID-19 PNÖMONİSİ TANISIYLA YATAN
HASTALARIN KOMORBİDİTE VE AŞILAMA
DURUMLARININ HASTALIK PROGNOZUNA
ETKİSİ**

Dr. Sümeyra KARAKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs, 2023

İSTANBUL



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİKMİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

COVID-19 PNÖMONİSİ TANISIYLA YATAN
HASTALARIN KOMORBİDİTE VE AŞILAMA
DURUMLARININ HASTALIK PROGNOZUNA
ETKİSİ

Dr. Sümeyra KARAKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hülya ÇAŞKURLU

TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI

Doç. Dr. Pınar ERGEN

Mayıs, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Sümeyra Karakuş'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Covid-19 Pnömonisi Tanısıyla Yatan Hastaların Komorbidite ve Aşılama Durumlarının Hastalık Prognozuna Etkisi" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Doç. Dr. Hülya ÇAŞKURLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Yasemin ÇAĞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Doç. Dr. Ferhat ARSLAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

İMZA

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi:05/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“Covid-19 Pnömonisi Tanısıyla Yatan Hastaların Komorbidite ve Aşılama Durumlarının Hastalık Prognozuna Etkisi” isimli uzmanlık tezinde Dr. Sümeyra KARAKUŞ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2023

Dr. Sümeyra KARAKUŞ

İmza:

BİLGİLENDİRME

Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Sümeyra KARAKUŞ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üstün bilgi ve tecrübeleriyle bizlere yol gösteren, bizlere öğrenmeyi öğretmek için çabalayan, kendisiyle çalışmış olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Haluk VAHABOĞLU'na,

Çalışkanlığı ve azmiyle kendime örnek aldığım, her zorlukta rahatlıkla kapısını çalabildiğimiz Prof. Dr. Yasemin ÇAĞ'a,

Tez hazırlama süresince desteklerini esirgemeyen, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, sadece tıbbi değil sosyal öğretileriyle de hayatıma dokunan Doç. Dr. Hülya ÇAŞKURLU'ya,

Öğrenme ve öğretme azmiyle bizlere örnek olan, farklı bakış açılarıyla ufukumuzu genişleten Doç. Dr. Ferhat ARSLAN'a,

Tez sürecim boyunca güleryüzü ve klinik birikimiyle yanımda olan Doç. Dr. Pınar ERGEN'e

Klinik tecrübelerinden faydalandığım ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Saadet Yazıcı, Uzm. Dr. Ayşe Canan ÜÇİŞİK, Doç. Dr. Özlem AYDIN'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, kıymetli dostluk ve yardımlarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen, bu günlerimin değerli mimarı kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime

Varlığıyla hayatıma anlam katan, sevgisini her daim hissettiğim yol arkadaşım, eşim Oğuz Bilal'e ve evimizin neşe kaynağı biricik oğlum Çağrı'ya

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Sümeyra KARAKUŞ

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SARS-COV 2 ve COVID-19.....	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Taksonomi	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Genom yapısı ve Replikasyon	5
2.1.5. Patogenez	8
2.1.6. Klinik Özellikler.....	8
2.1.7. Prognoz.....	10
2.2. TANI	11
2.2.1. Direkt Tanı Yöntemleri	11
2.2.2. Serolojik Tanı Testleri.....	12
2.2.3. Hızlı antijen Testleri.....	12
2.2.4. Radyolojik Tanı.....	12
2.3. TEDAVİ VE ÖNLEMLER	13
2.3.1. Tedavi.....	13
2.3.2. Covid-19 Aşıları.....	16
3. MATERYAL METOD.....	20
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI.....	20
3.2. TANIMLAR	21
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI	21

3.4. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR.....	21
3.5. İSTATİSTİK.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	36
KAYNAKLAR	37
EKLER	45
EK-1: BENZERLİK RAPORU	45
EK-2: ETİK KURUL ONAYI	46



KISALTMALAR

ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT2.....	Anjiyotensin-2
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CDC.....	Centers for Disease Control and Prevention
CI.....	Confidince Interval
CLIA.....	Chemiluminescence immunoassay
Covid-19	Coronavirus disease 2019 (Koronavirüs hastalığı 2019)
CT.....	Cycle thesold (Döngü Eşik Değeri)
CTD	C terminal domain
DAMP.....	Damage-associated molecular patterns
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIA	Enzyme immunassay
ER.....	Endoplazmik Retikulum
ERGIC	ER-Golgi intermediate compartment
FDA.....	Food and Drug Administration
HCoV.....	Human coronaviruses
HR	Hazard Ratio
IL	Interleukin
IQR.....	Interquartile range
LNP	Lipid NanoParticle
MERS-CoV.....	Middle East Respiratory Synrome Coronavirus
MIA	Microparticle immunoassay
NAAT	Nucleic acid amplification test
NF.....	Nazofarenks
Nsp	Non structural protein
NTD.....	N terminal domain
OF.....	Orofarenks
Pp1a.....	Poliprotein 1a
Pp1b.....	Poliprotein 1b
RBD.....	Reseptör binding domain

RdRp.....	RNA-dependent RNA polymerase
RNA.....	Ribonükleik Asit
RNaseP	Ribonuclease P
RR.....	Relatif Risk
RT-Qpcr.....	Real-time polymerase chain reaction
RTC	Replication-transcription complex
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- alfa
TRS.....	Transcriptional regulatory sequence



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 Klinik Sınıflaması.....	9
Tablo 2.2:	DSÖ Tarafından Acil Kullanım Onayı Verilen Covid-19 Aşıları.....	17
Tablo 4.1:	Çalışma Kohortunun Özellikleri.....	23
Tablo 4.2:	Çalışma Kohortunun Aşı Durumuna Göre Özellikleri	27
Tablo 4.3:	Çalışma Kohortunun Akıbet Durumuna Göre Özellikleri	28
Tablo 4.4:	Kohort Özelliklerinin Tek Değişkenli Hazard Ratio'ları	29
Tablo 4.5:	Çok Değişkenli Zaman-Akıbet Analizi.....	30
Tablo 4.6:	Virüs Yüğü İle Akıbet İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Koronavirüs Şematik Yapısı	5
Şekil 2.2:	Koronavirüsün Hücre İçi Döngüsü	7
Şekil 2.3:	Covid-19 Pnömonili Hastada Bilateral Multilobar Buzlu Cam Dansiteleri...	13
Şekil 4.1:	Hastaların Covid 19 Aşılama Durumları.....	24
Şekil 4.2:	Eşlik Eden Hastalıklar.....	24
Şekil 4.3:	Yaş Aralıklarına Göre Kötü Akıbet Oranı	25
Şekil 4.4:	Aşılama Durumuna Göre Hayatta Kalma-Zaman Eğrisi	31



ÖZET

COVID-19 PNÖMONİSİ TANISIYLA YATAN HASTALARIN KOMORBİDİTE VE AŞILAMA DURUMLARININ HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİ

Çalışmamızda Covid-19 pnömonisi tanısıyla yatarak izlenen hastaların kötü akıbet olarak tanımladığımız ölüm veya mekanik ventilasyon ihtiyacı oranlarının tespit edilmesi ve buna etki eden prognostik faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli kohort çalışmasıdır. 01.09.2021 ile 31.12.2021 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvurarak Covid-19 pnömonisi tanısıyla servise yatırılan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölüm, “kötü akıbet” olarak belirlendi. Hastaların demografik verileri, akıbetleri hastane veri tabanından kaydedildi. Hastaların komorbiditeleri ve Covid-19’a karşı aşılama durumları ile kötü akıbet arasındaki ilişkisi incelendi.

Çalışmamıza Covid-19 pnömonisi tanısıyla yatışı yapılan 501 hasta dahil edildi. 501 hastanın 246 (%49)’sı erkek iken 255 (%51)’i kadındı. Yaş median değeri (IQR- Interquartile Range) 66 (51-80) olarak saptandı. Aşısız grup 209, kısmi aşılı grup 121, tam aşılı grup ise 171 hastadan oluşmaktadır. Kötü akıbeti olan 138 (%27,5), kötü akıbeti olmayan ise 363 (%72,5) hasta mevcuttu. Kötü akıbete sahip hastalarda median yaş anlamlı olarak yüksekti (76’ya karşı 62 $p<0.001$) Malign hastalık varlığı kötü akıbeti etkileyen bağımsız faktör olarak saptandı. Aşısız hastalarda kötü akıbet oranı %25, kısmi aşılı hastalarda %30, tam aşılı hastalarda %29 olarak saptanmış olup aşı grupları arasında kötü akıbet açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak ileri yaş ve malign hastalık varlığı kötü akıbeti artıran faktörler olarak saptanmıştır. Kötü akıbete sahip olanlar ve olmayanlar arasında Covid-19’a karşı aşılama

durumları açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Mevcut aşıların etkinliğinin değerlendirilmesi için uzun sureli randomize kontroll çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, aşı etkinliği, komorbidite, prognoz, mortalite



ABSTRACT

THE EFFECT OF COMORBIDITY AND VACCINATION CONDITIONS ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19 PNEUMONIA

In our study, it was aimed to determine the rates of death or need for mechanical ventilation, which we define as poor outcome, of inpatients with the diagnosis of Covid-19 pneumonia and to examine the prognostic factors affecting this.

Our study is a retrospective, single-center cohort study. Patients aged 18 years and older who applied to the emergency department of our hospital between 01.09.2021 and 31.12.2021 and were hospitalized with the diagnosis of Covid-19 pneumonia were included.

The primary endpoints were the need for invasive mechanical ventilation or death, which were defined as 'poor outcome'. Demographic data and outcomes of the patients were recorded from the hospital database. The relationship between patients' comorbidities and their vaccination status against Covid-19 and poor outcome was examined.

501 patients hospitalized with the diagnosis of Covid-19 pneumonia were included in our study. Of 501 patients, 246 (49%) were male and 255 (51%) were female. Age median value (IQR) was determined as 66 (51-80). There were 209 patients in the unvaccinated group, 121 patients in the partially vaccinated group, and 171 patients in the fully vaccinated group. There were 138 (27.5%) patients with poor outcome and 363 (72.5%) patients without poor outcome. Median age was significantly higher in patients with poor outcome (76 vs 62, $p<0.001$). Presence of malignant disease was determined as an independent factor affecting poor outcome. Poor outcome rate was found to be 25% in unvaccinated patients, 30% in partially vaccinated patients, and 29% in fully vaccinated patients, and no significant difference was found between vaccine groups in terms of poor outcome.

As a result advanced age and the presence of malignant disease were found to be factors that increase poor outcome. It was determined that there was no significant difference in vaccination status against Covid-19 between those who had a poor outcome and those who did not. Long-term randomized controlled studies are needed to evaluate the efficacy of current vaccines.

Key Words: Covid-19, vaccine effectiveness, comorbidity, prognosis, mortality



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan viral pnömoni kliniği gösteren hastalardan izole edilmiştir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir (1). Virüs kısa sürede tüm dünyada yayılmıştır. Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüş olup aynı gün salgın Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir (2, 3).

Covid-19 geniş bir klinik spektruma sahiptir. Enfekte olan hastaların bir kısmında üst solunum yolu enfeksiyonu kliniği görülürken; ciddi pnömoni, ARDS, sepsis, multiorgan disfonksiyonu bulguları görülebilmektedir (4). İleri yaş, eşlik eden komorbiditeler, erkek cinsiyet şiddetli hastalık için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (5).

Dünya genelinde Covid-19'u önlemeye yönelik farklı aşılar uygulanmaya devam etmektedir. Pfizer/BioNTech Comirnaty (BNT162B2) aşısı için 31 Aralık 2020'de, Sinovac-CoronaVac için 1 Haziran 2021'de Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından acil kullanım onayı verilmiştir(6). Ülkemizde aşılama 14.01.2021'de CoronaVac aşısı için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından acil kullanım onayı verilmesiyle başlamıştır. 12.04.2021 tarihi itibarıyla de BNT162B2 uygulanmaya başlanmıştır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Erciyes Üniversitesi tarafından geliştirilen Turkovac aşısı için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca 22.12.2021'de acil kullanım onayı verilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Halen bu üç aşının uygulanmasına devam edilmektedir.

Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde 01.09.2021 ile 31.12.2021 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvurarak Covid-19 pnömonisi tanısıyla yatmış olan hastaların kötü akıbet olarak tanımladığımız ölüm veya mekanik ventilasyon ihtiyacını oranlarının tespit edilmesi ve buna etki eden prognostik faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARS-COV 2 ve COVID-19

2.1.1. Tarihçe

İnsanlık tarihi boyunca ortaya çıkan çeşitli salgınlar milyonlarca insanın hayatını önemli ölçüde etkilemiştir (7). Bu salgınlar tıp ve halk sağlığı alanında yarattığı zorlukların yanı sıra ekonomik, sosyal ve siyasal alanda yıllarca sürecekt bazı krizleri de beraberinde getirmiştir (8).

14. yüzyılda Avrupa nüfusunun üçte birinin ölümüne neden olan veba, 16. ve 19. yüzyıl boyunca Avrupa, Asya ve Amerika kıtalarında çok sayıda insanın ölümüne, dahası birçok şehrin yok olmasına neden olan kolera ve çiçek hastalığı salgınları, 20. yüzyılda I.Dünya Savaşı'ndan dönen askerler tarafından yayıldığı tahmin edilen, influenza virüsünün neden olduğu ve 500 milyondan fazla insanı doğrudan etkileyen İspanyol Gribi, bu salgınlara birer örnek teşkil etmektedir (9).

Dış yüzeyindeki sivri uçlarının, görünümü itibariyle tacı andırması sebebiyle ismini Latince'de "taç" anlamına gelen *corona* kelimesinden alan koronavirüslerin insanlarda hastalık yapabildiği 1960'lardan bu yana bilinmektedir. Bununla birlikte koronavirüslerin 2000'li yılların başına kadar ölümcül hastalıklara neden olmadığı düşünülmekteydi (10). Dünya, 2002 yılında bir koronavirüs türü olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (severe acute respiratory syndrome- coronavirus, SARS-CoV) isimli bir etkenin neden olduğu şiddetli akut solunum sendromu (severe acute respiratory syndrome, SARS) olarak adlandırılan, koronavirüs kaynaklı ilk ölümcül hastalığa tanık oldu (11). Bu salgın, Güney Çin'de başlamış ve 29 ülkeye yayılmıştır. Bu salgın, kontrol altına alınmadan önce yaklaşık 8000 kişiyi enfekte etmiş ve 774 kişinin ölümüne neden olmuştur. Bununla birlikte 2004 yılından bu yana hiçbir ülkede SARS vakası bildirilmemiştir (12).

SARS-CoV' in ortaya çıkmasından yaklaşık 10 yıl sonra, Eylül 2012'de, başka bir koronavirüs türü olan Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüsü'nün (Middle East Respiratory Synrome- Coronavirus, MERS-CoV) neden olduğu ilk Ortadoğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) vakası Suudi Arabistan'da

bildirilmiştir (13). MERS-CoV, 27 ülkeye yayılmış, yaklaşık 2500 kişiyi enfekte etmiş ve 858 kişinin ölümüne neden olmuştur (14).

Aralık 2019' da ise Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan kentinde SARS ve MERS hastalarına benzer şekilde, klinik görünümleri büyük ölçüde viral pnömoniye andıran bir dizi bilinmeyen pnömoni vakası ortaya çıkmıştır (15). Hastalığa, genom dizileme teknolojisi ile tespit edilen yeni bir koronavirüs formunun neden olduğu saptanmıştır (16). Bu yeni etkene SARS-CoV-2 adı verilirken bu hastalık Covid-19 olarak adlandırılmıştır (17). İlk vakaların ardından hastalık hızla tüm şehre, sonrasında tüm ülkeye, kısa süre sonrasında ise tüm Dünya'ya yayılmıştır (18). Hastalık, 5 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından salgın hastalık olarak adlandırılırken, Covid-19 kaynaklı ilk ölüm 11 Ocak 2020 tarihinde Çin'de bildirilmiştir (19). Ayrıca 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde ilk Covid-19 vakası bildirilmiş (2) ve yine aynı tarihte hastalık DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (3).

2.1.2. Taksonomi

Koronavirüsler, Nidovirales takımına ait Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesine mensuptur. Koronavirüsler; Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Deltakoronavirüs ve Gamakoronavirüs olmak üzere dört cinsten oluşmaktadır (20). Deltakoronavirüs ve Gamakoronavirüs cinsleri daha çok kuşları enfekte ederken; Alfakoronavirüs ve Betakoronavirüs cinsleri insanları enfekte edebilmektedir (21). Koronavirüslerin bugüne kadar yedi türünün insanları enfekte ettiği bilinmektedir. Bunlardan, HCoV- 229E ve HCoV-NL63 Alfakoronavirüs cinsine ait iken; HCoV-OC43, HCoV-HCU1 ve son 20 yılda ölümcül salgınlara neden olan SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS- CoV-2 Betakoronavirüs cinsine aittir (22). Betakoronavirüs cinsi ise Embecovirus, Hibecovirus, Merbecovirus, Nobecovirus ve Sarbecovirus olmak üzere beş alt cinsten oluşmaktadır. MERS-CoV, Merbecovirus alt cinsine mensup iken SARS- CoV ve Covid-19 etkeni olan SARS-CoV-2 Serbecovirus alt cinsine aittir (10, 20).

2.1.3. Epidemiyoloji

Aralık 2019 sonunda ilk Covid-19 vakasının görülmesinin ardından salgın, üzerinde yerleşik hayat bulunan tüm kıtalara ve hemen hemen her ülkeye hızla yayıldı.

15 Mart 2023 tarihi itibarıyla tüm dünyada 760.360.956 doğrulanmış vaka ve Covid-19 kaynaklı 6.873.477 ölüm bildirilmiştir (23). Ülkeler, bildirilen Covid-19

vakalarına göre sıralandığında yaklaşık 102 milyon vaka ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD) başı çekmektedir. ABD'yi yaklaşık 99 milyon vaka ile Çin ve 44 milyon vaka ile Hindistan izlemektedir (23). Ülkemizde ise aynı tarih itibariyle, salgının başından bu yana 17.042.722 vaka bildirilirken, Covid-19 kaynaklı 101.492 ölüm bildirilmiştir (24).

Yarasa ve pangolin gibi bazı hayvanların virüsün kaynağı olduğu düşünülse de SARS-CoV-2 için başlıca bulaş yolu, insandan insana bulaşmadır (25). İnsandan insana bulaşın ise iki metreden daha kısa mesafe olarak ifade edilen yakın temas ile veya enfekte bir kişinin öksürme ya da hapşırmasıyla daha uzak mesafelere yayılabilen solunum damlacıkları yoluyla gerçekleştiği bilinmektedir (26, 27). SARS-CoV-2'nin doğrudan hava yoluyla bulaşı, dışkı yoluyla bulaşı, anneden çocuğa bulaşı iddia edildiyse de kanıtlanamamıştır (28). Ayrıca Covid-19' un, SARS'ın aksine virüsle enfekte olmuş asemptomatik kişiler tarafından bulaşabileceği ifade edilmektedir (29). Asemptomatik bireylerin tahmininin, Covid-19 bulaşının ve hastalık yelpazesinin anlaşılmasını kolaylaştıracağı ve salgının yayılımı hakkında bilgi sağlayacağı düşünülmektedir (30). Bu konuda yapılan araştırmalar asemptomatik bireylerin oranının yaklaşık % 30 (% 7.7- 53.8) civarında olduğunu ifade etmektedir (31). Ayrıca enfeksiyonun asemptomatik seyri her yaşta saptanabilmekle birlikte çocuk ve gençlerde daha sık görülmektedir (32). Hastalığın bulaştırıcılığında dikkate değer bir başka faktör ise R_0 olarak ifade edilen temel çoğalma sayısıdır (basic reproductive number). Bu değer, virüsle enfekte bir kişinin, virüse duyarlı bir toplumda bu etkeni ortalama kaç kişiye bulaştıracakını göstermektedir. Yapılan çalışmalar SARS-CoV-2' nin ortalama R_0 değerinin 3.8 olduğunu göstermiştir (33). Bununla birlikte R_0 değerinin, kullanılan yöntemler ve bölgesel farklılıklara göre değişebileceği ifade edilmektedir (25, 28).

Hastalığın inkübasyon süresi ile ilgili yapılan çalışmalar, etkene maruziyet ile semptomların başlaması arasındaki ortalama sürenin yaklaşık 4-5 gün olduğunu göstermekle birlikte bu sürenin 14 güne kadar uzayabileceği ifade edilmektedir (27, 34). Bu durum Covid-19' un inkübasyon süresinin SARS ve MERS gibi diğer koronavirüs etkenli hastalıklara benzer; fakat influenza virüsüne göre biraz daha uzun olduğunu göstermektedir (35).

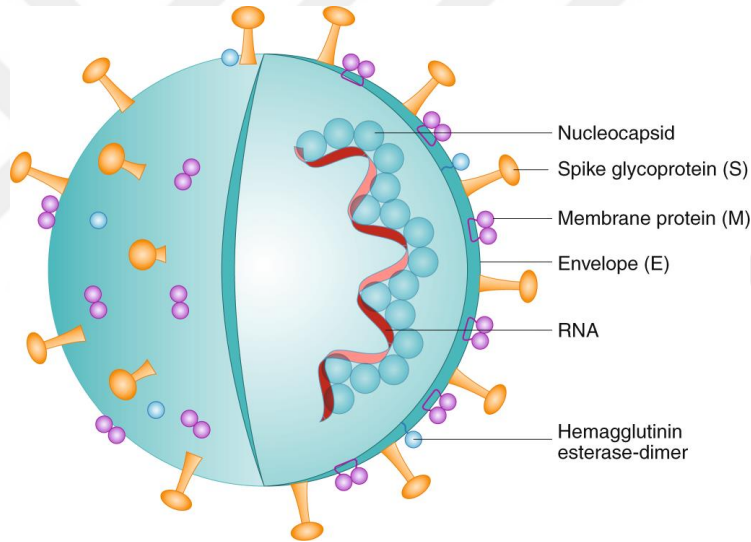
Covid-19 her yaşta görülebilmekle birlikte, çoğu ülkede vaka sayısının 20- 60 yaş arası bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Çocuklarda ise hastalığın, erişkin yaş grubuna kıyasla daha nadir görüldüğü ve daha hafif bir klinikle seyrettiği bilinmektedir (36).

2.1.4. Genom yapısı ve Replikasyon

Koronavirüsler, 26-32 kilobaz uzunluğu ile en büyük genoma sahip zarflı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Bu virüsler, pozitif polariteli, segmentli ve tek sarmallı yapıdadır (17). Virüsün şematik yapısı Şekil 2.1’de gösterilmiştir.

SARS-CoV-2 nükleotid dizisi yarası koronavirüsü RaTG13 ile %96; SARS-CoV ile %80 MERS ile %55; Pangolin CoV ile %91.02 oranında benzer bulunmuştur (37).

Coronavirüs genomu 6 ila 11 arasında açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) içerir. 5’ ucunda bulunan ORF1a/b, genomun yaklaşık %67’sini oluşturur ve 16 adet yapısal olmayan proteini (non structural protein, nsp 1-16) kodlar. Genomun 3’ ucunda dört ana yapısal protein- membran (M), zarf (E), nükleokapsid(N), spike(S),- ve aksesuar proteinler kodlanır (38).



Şekil 2.1: Koronavirüs Şematik Yapısı (39)

Zarf (E) proteini integral membran proteinidir. Bu proteinin N terminalinde; 7-9 aminoasitlik (aa) hidrofilik bölgesi ve 21-29 aminoasitlik hidrofobik bölgesi bulunur. C terminal ucu ise hidrofobik özelliktedir. E proteinleri viryonların oluşumunda, morfogenezinde ve virüs salınımında önemlidir (40). Ayrıca viroporin ve iyon kanalı aktivitesine sahiptir. Endoplazmik retikulum (ER) ve golgi membranında kalsiyum geçirgenliğini artırarak NLRP3 inflamazomunu aktifler ve IL-6, TNF ve IL-1 β gibi proinflamatör mediyatörlerin üretimini artırır. Bu durum pulmoner epitel hasarı ve ödem ile ilişkilendirilmiştir (41).

Membran (M) proteini viryonda en fazla bulunan yapısal proteindir. Konakçı hücrede golgi aygıtının içinde yoğunlaşır (42). M proteini, kısa bir amino-terminal alan ve

virionun içinde ve dışında yer alan uzun bir karboksi-terminal kuyruğu ile çevrili üç transmembran alana sahiptir. Virüs oluşumunda nükleokapsid proteini ile etkileşime girer. M-M etkileşimi viral zarfın şeklinin korunmasında önemlidir (43).

Nükleokapsid(N) proteini viral RNA'ya bağlanarak ribonukleoprotein oluşturur. Viral RNA ile birlikte konak hücreye girerek replikasyon ve transkripsiyonu sağlar. Virüs oluşumu ve salınımı için gereklidir. N proteini N-terminal alan (NTD), C-terminal alan (CTD) ve serin argininden zengin bağlantı alanı olmak üzere üç bölümden oluşur. NTD ve CTD alanlarının pozitif yükü nükleik asitlere bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. N proteini SARS-Cov-2 için yüksek antijenik bir yapıdır (44, 45).

Spike (S) proteini; viral zarftan çıkıntı yapan transmembran, trimerik proteinlerdir. Ektodomain bölge, transmembran bölge ve intraselüler alan olmak üzere üç bölümden oluşur. Ektodomain bölgesinde S1 ve S2 alt birimler bulunur. S1 bölgesi ana yüzey antijeni olarak işlev görür. S1 alt birimi bir amino terminal alan ve reseptör bağlama alanından (reseptör binding domain-RBD) oluşur. S2 alt birimi membran füzyonunu sağlar (46).

SARS-CoV-2 spike proteini aracılığıyla hedef hücrede ACE-2 reseptörüne bağlanmaktadır. Virüsün füzyonu ve hücreye girişinin tamamlanması için spike proteinin furin yada TMPRSS2 gibi konak proteazları tarafından kesilerek aktive edilmesi gerekmektedir (47).

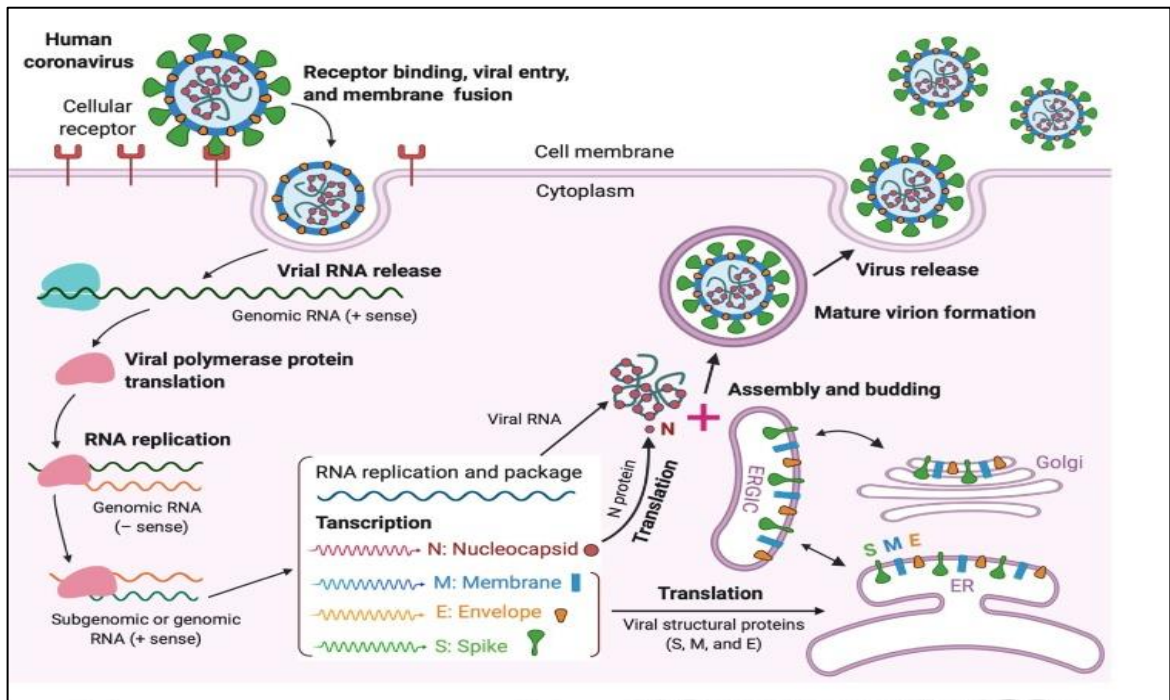
SARS-CoV-1'den farklı olarak S proteinin S1 ve S2 alt birimlerinin birleşme noktasına dört amino asit kalıntısı (PRRA) eklenmiştir. Bu eklemenin, furin ve diğer proteazlar tarafından etkili bölünme sağlayan bir polibazik bölünme alanı oluşturduğu düşünülmektedir (47).

Virüs membran füzyonu veya endositoz yoluyla hücreye girer. Viral genom sitozol içinde serbest bırakılır. Pozitif sarmallı viral genomik RNA kalıp olarak kullanılır. ORF1a-1b konak ribozomlarında translasyona uğrayarak poliprotein-1a (pp1a) ve poliprotein-1b (pp1ab) sentezlenir. On altı yapısal olmayan protein (non structural protein, nsp); nsp3 (papain benzeri proteaz; PLpro) ve nsp5 (kimotripsin benzeri proteaz; 3CLpro) içinde yer alan iki sistein proteazı tarafından proteolitik bölünme ile pp1a'dan (nsp1-11) ve pp1ab'dan (nsp1-10, nsp12-16) salınır. 3CLpro bölünme bölgelerinin çoğunluğunun proteolitik işlenmesinden sorumlu olduğu için ana proteaz (main protease-Mpro) olarak da adlandırılır. Sentezlenen nspler replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTC) oluşturur. RTC, endoplazmik retikulumdan kaynaklanan kıvrımlı zarlar (CV' ler) ve perinükleer çift

zarlı kesecikler (DMV' ler) içerir. Replikasyon için en önemli enzim nsp12de yer alan RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRP) enzimidir. Nsp7 ve nsp8; RdRP için kofaktör görevi görmektedir (48, 49).

Viral genomik replikasyon, yeni pozitif sarmallı genomik RNA'nın üretimi için şablonlar olarak işlev gören tam uzunluktaki negatif anlamlı genomik kopyaların sentezi ile başlatılır. Sentezlenen pozitif sarmallı RNA negatif sarmallı subgenomik RNA(SgRNA) sentezi için kalıp olarak kullanılır veya yeni viryonlara paketlenir. Negatif sarmallı sgRNAdan pozitif sarmallı sgRNA sentezlenir. Ve bu yapılar translasyonda kullanılarak yapısal proteinler sentezlenir (48, 50). Negatif sarmallı sgRNA sentezinde kesintili transkripsiyon, transkripsiyon düzenleyici diziler (TRS) ile sağlanır. Viral RNA polimeraz, her TRS dizisinde duraklar. Duraklama, bitişik genin sentezine devam edilerek çözülebilir ya da bir sgRNA üretimi ile transkripsiyonun sona ermesine yol açabilir (51).

Sentezlenen yapısal proteinler endoplazmik retikulum (ER) zarlarına ve buradan ER- Golgi ara bölmesine (ERGIC) geçer. Kapsidlenmiş genomik RNA ve yapısal proteinler ERGIC'de bir araya getirilerek yeni viryonlar oluşturulur. Oluşan viryonlar enfekte hücreden ekzositoz yoluyla salınır (48). SARS-CoV-2'nin hücre içi döngüsü Şekil 2.2'de şematize edilmiştir.



Şekil 2.2: Koronavirüsün Hücre İçi Döngüsü (52)

2.1.5. Patogenez

S proteinlerinin bağlandığı ACE-2 reseptörü; tip 2 alveolar epitel hücrelerde bol miktarda bulunmaktadır. Ayrıca endotel hücrelerinde, ince bağırsak enterositlerinde, böbrek proksimal tubuler hücrelerde, üst özafagus ve ileum enterositlerinde, miyokardiyal hücrelerde, mesane ürotelyal hücrelerde eksprese edildiğinden Covid-19 multisistemik bir hastalıktır (53).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoninin patogenezini erken ve geç faz olarak ayırmak gerekir. Viral replikasyon ile karakterize erken fazda doğrudan virüs aracılı doku hasarı söz konusudur. Otoinflamatuvar geç fazda ise enfekte olmuş konak hücreden salınan hasar ilişkili moleküler yapılar (DAMP- damage-associated molecular patterns) alveolar makrofajları uyarak proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını uyarır. Lenfosit, monosit ve nötrofiller enfeksiyon bölgesine çekilerek inflamasyon desteklenir. Ciddi Covid hastalarında IL-6 ve TNF-alfa başta olmak üzere yüksek düzeyde sitokin salınımıyla karakterize immün sistem hiperaktivasyonu söz konusudur. Oluşan sitokin fırtınası multiorgan hasarına neden olabilir (22, 54). Hastalar sekonder enfeksiyonlar ve sepsisle komplike olabilir.

Pulmoner hasarın patogenezini ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Doğrudan viral hasar veya perivasküler inflamasyon sonucu gelişen endotelit tablosunun vasküler geçirgenlikte artış ve pulmoner ödem mekanizmasında önemli olduğu düşünülmektedir (22). Virüsün ACE2 reseptörüne bağlanması, hücre içine alınması ve parçalanması renin anjiyotensin aldesteron sistemini etkileyerek ACE1 tarafından oluşturulan anjiyotensin-2 (AT2)' yi artırır. AT2 artışının pulmoner vasküler geçirgenliği artırarak pulmoner hasarın patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (55).

Akciğer biyopsisinde bilateral interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu, yaygın alveolar hasar, fibromiksoid eksuda, pulmoner ödem, tip2 pnömosit hiperplazisi, aynı zamanda bir ARDS bulgusu olan pnömosit deskuamasyonu ve hiyalin membran oluşumu gözlemlenmiştir (22, 56).

2.1.6. Klinik Özellikler

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ortalama inkübasyon süresi 5-6 gün olmakla birlikte bu süre 14 güne kadar uzayabilmektedir. Hastaların % 97,5'i ilk 11,5 günde semptom vermektedir (57, 58). En sık görülen semptomlar; ateş, öksürük, kas ağrısı, halsizlik ve

nefes darlığıdır. Daha az sıklıkta baş ağrısı, balgam, tat ve koku kaybı, hemoptizi, diyare, göğüs ağrısı, bulantı kusma görülmektedir (59, 60).

Dünya Sağlık Örgütü'nün klinik sınıflamasına göre Covid-19 hastalığı; asemptomatik enfeksiyondan, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral pnömoni, ARDS, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme kadar giden geniş bir yelpazede seyretmektedir (Tablo 2.1) (4).

Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 Klinik Sınıflaması (4)

Hafif hastalık	Pnömoni ya da hipoksi olmaksızın ateş, öksürük, miyalji gibi viral solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının olması
Pnömoni	Klinik ve radyolojik olarak pnömoni bulgularının olması Oda havasında $SpO_2 \geq 90$ ve Solunum sayısı ≤ 30
Ciddi pnömoni	Klinik ve radyolojik olarak pnömoni bulguları Oda havasında $spO_2 < 90$ veya solunum sayısı > 30 /dakika veya ciddi nefes darlığının olması Bir hafta içinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunum semptomları
ARDS	PaO_2/FiO_2 a ≤ 300 mmHg (PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH ₂ O) Akciğer görüntülemesinde volüm yükü, nodül yada kollaps ile açıklanamayan bilateral opasite varlığı
Sepsis	
Septik Şok	

Covid-19, akciğer tutulumu ön planda olmakla birlikte birçok sistemi tutabilen bir hastalıktır. Lenfopeni, hastalığın en sık görülen laboratuvar bulgusudur ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Daha az sıklıkta trombositopeni ve lökositoz görülmektedir (61). Ayrıca hastalarda tromboza yatkınlık görülmektedir. Özellikle Covid-19 nedeniyle yoğun bakımda yatan hastalarda pulmoner emboli, akut miyokard enfarktüsü, inme sıklığının diğer nedenlerle yoğun bakımda yatan hastalara göre fazla olduğu gözlenmiştir (62). Kritik hastalarda hepatoselüler hasar görülebilmektedir. Aminotransferaz seviyelerinde artış olabilmekle birlikte bu artış nadiren normalin beş katını aşmaktadır (60). Nörolojik semptomlar ise hastaların %36'sında görülmektedir. Baş ağrısı, baş dönmesi, anosmi sık görülmektedir. Daha az sıklıkta kritik hastalarda inme, konfüzyon, bilinç değişiklikleri

görülebilmektedir. Vaka raporlarında Gullian-Barre Sendromu, meningoensefalit, akut nekrotizan ensefalopati bildirilmiştir (61).

2.1.7. Prognoz

Semptomatik hastaların büyük çoğunluğunda kliniğin hafif seyrettiği; küçük bir kısmında ise klinik olarak yatış gerektirecek kadar ağırlaştığı bilinmektedir. Çalışmalarda ülke, hasta popülasyonu ve çalışma zamanına göre farklı mortalite oranları bildirilmektedir (% 0,1-% 25) (63).

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yayımladığı yaklaşık 72000 hastanın alındığı vaka serisinde hastaların %81'inin kliniğinin hafif seyirli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %14'ünde ciddi pnömoni, hipoksi veya ARDS bulguları görülürken, %5'inde sepsis, septik şok veya multiorgan disfonksiyonu bulguları mevcuttur. Genel vaka ölüm oranı %2,3 saptanmış olmakla birlikte kritik hastalarda bu oran % 49' a yükselmektedir (64). Ölüm oranının ileri yaşta arttığı görülmüştür. 70-79 yaş arasında ölüm oranı %8 iken 80 yaş üzerinde %14,8 saptanmıştır. 9 yaş altında ise ölüm görülmemiştir (64). ABD'de yapılan çalışmada yaklaşık 2450 Covid-19 tanılı hastanın %31'inin 65 yaş üzerinde olmasına karşın yoğun bakım yatışlarının %53' ü, ölümlerin ise % 80' inin 65 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır. 18 yaş altında yoğun bakım yatışı ya da ölüm gözlenmemiştir (65).

Wuhan'da 138 yatan hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %26'sı yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Hastaların %12'sinde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Ölüm oranı ise %4,3 olarak saptanmıştır. Yoğun bakımda yatan hastaların daha ileri yaşta olduğu ve eşlik eden komorbiditelerin daha fazla olduğu gözlenmiştir (66).

80847 hastanın dahil edildiği uluslararası bir meta-analizde, hastalığın ölüm oranı %5,6 olarak saptanmıştır. Hastaların %0,9'u yoğun bakımda takip edilirken, %7,1'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır (5).

Cinsiyet ve tıbbi ek tanıların Covid-19 gidişatıyla ilişkisi incelendiğinde Covid-19'un; diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, malignite gibi ek hastalığı olanlar veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve kadınlara kıyasla erkeklerde daha şiddetli bir klinik tablo ile ilişkili bulunmuştur(5, 18, 67–69).

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) ileri yaş, kanser, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları, diyabet, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, sigara içiciliği, obezite ve tüberküloz varlığını şiddetli hastalık için risk faktörü olarak tanımlamıştır. (70)

Covid-19 pnömonisinde ciddi kliniği olan ya da bu hastalık nedeniyle ölen vakalarda; hafif seyirli olanlara göre belirgin şekilde lökosit seviyelerinde yükseklik, lenfosit ve trombosit sayısında düşüklük gözlenmiştir. Ferritin, d-dimer, IL-6 yüksekliği, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik, koagülasyon testlerinde bozulma kötü prognostik belirteçlerdir (71).

2.2. TANI

2.2.1. Direkt Tanı Yöntemleri

Covid-19 hastalığının tanısında genellikle üst solunum yolu örnekleri kullanılmaktadır. Nazofarenks (NF) örneklerinin duyarlılığı orofarenks (OF) örneklerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle duyarlılığı artırmak için yalnızca OF örneği yerine NF örneği ya da kombine (NF+OF) örnek alınması, negatif sonuç alınmışsa yüksek şüphe varlığında; mümkünse alt solunum yolu örneği alınması önerilmektedir (72, 73).

Tanı için altın standart olan testler nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile viral RNA'nın gösterilmesidir. Tüm dünyada ve ülkemizde de en sık gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (real-time polymerase chain reaction, RT-qPCR) tercih edilmektedir (74).

PCR tahlilleri için kullanılabilen moleküler hedefler nükleokapsid protein geni, spike (S), zarf (E), transmembran (M), helikaz (Hel) gibi yapısal proteinleri kodlayan genler veya RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp), hemaglutinin-esteraz (HE) ve ORF1a ve ORF1b gibi viral replikasyon için gerekli olan yapısal olmayan proteinleri kodlayan yardımcı genlerdir. (75, 76)

RT-PCR'deki döngü eşiği (Cycle threshold-CT) değerleri, viral RNA'nın saptanabilir bir düzeye ulaşması için çoğaltılması için gereken bir RT-PCR testindeki döngü sayısını ifade etmektedir. CT değerleri RT-PCR platformlarında standartlaştırılmamıştır, bu nedenle sonuçlar farklı testler arasında karşılaştırılamaz. Düşük CT değeri viral yükün yüksek olmasıyla ilişkili olup bulaştırmıcılığın öngörülmesinde de kullanılabilir. RT-PCR testlerinin özgüllüğü yüksek olup duyarlılıkları %60 ile 91 arasında

değişmektedir. Ancak PCR pozitifliği haftalarca devam edebilmekte, her zaman bulaştırıcılığı göstermemektedir (73).

Solunum yolu örneklerinden viral hücre kültürü Covid-19 tanısında rutin kullanılmamaktadır.

2.2.2. Serolojik Tanı Testleri

Serolojik yöntemler SARS-Cov-2'ye karşı gelişen antikorları saptayarak hastalığın epidemiyolojisinin ve bağışıklık durumunun belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Antikorların semptomların başlangıcından itibaren 1-2 hafta sonra oluşması nedeniyle serolojik yöntemlerin tanı için kullanılması mümkün görünmemektedir. Serum antikor seviyeleri Enzim immünassay (EIA), Chemiluminescence immunoassay (CLIA) veya Mikropartikül immünoassay (MIA) yöntemleriyle tespit edilmektedir (77).

IgM titreleri başlangıçtan itibaren 4-14 gün içerisinde yükselip 5-7 haftada saptanamaz düzeye düşmektedir. IgG antikorları semptom başlangıcından itibaren ortalama 12-15 gün sonra saptanabilmektedir (78). Spike IgG, RBD IgG ve nükleokapsid IgG titrelerinin 6-8 ay süreyle stabil kaldığı, SARS-CoV-2'ye özgü CD4⁺ T hücreleri ve CD8⁺ T hücrelerinin 3-5 aylık bir yarı ömürle azaldığı gösterilmiştir. Semptom başlangıcından itibaren altıncı ayda SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar için seropozitiflik yüzdesinin % 90 olduğu saptanmıştır (77).

2.2.3. Hızlı antijen Testleri

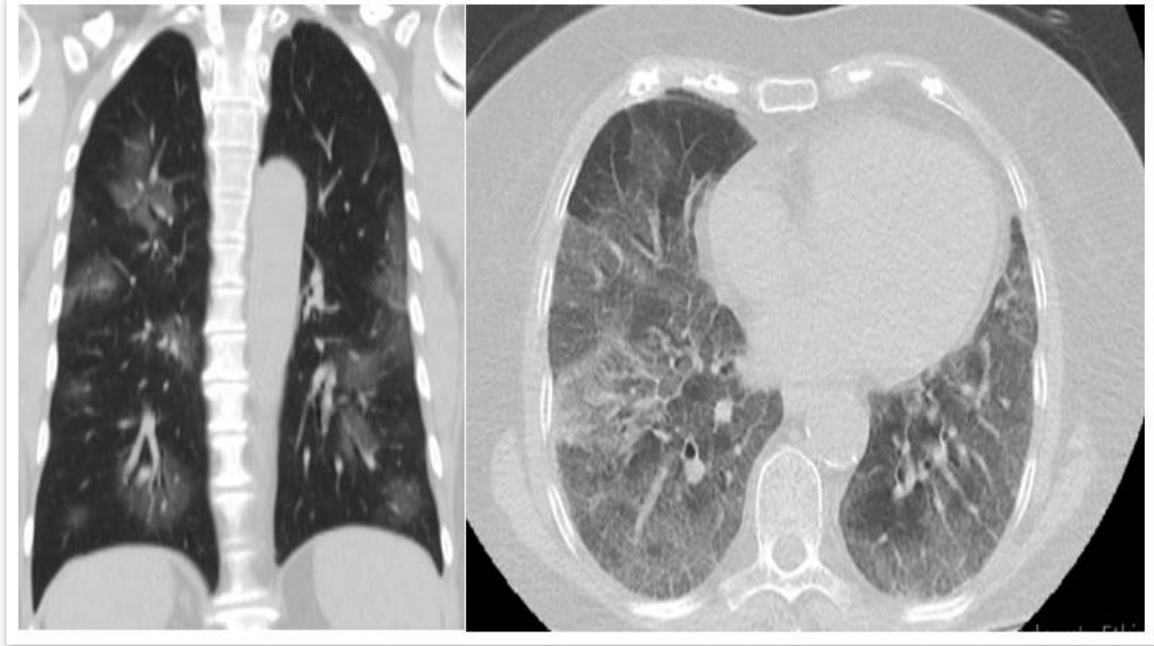
Hızlı antijen testleri genellikle plastik kaset biçiminde tek kullanımlık lateral flow immünassay testleridir. SARS-CoV-2 için en sık kullanılan antijen nükleoproteindir. Test için nazofarinks veya kombine nazofarink orofarinks örneği kullanılır. 15 ile 30 dakika arasında sonuç vermektedir. Antijen testleri NAAT testlerine göre daha hızlı sonuç vermekle birlikte duyarlılıkları daha düşüktür (79).

2.2.4. Radyolojik Tanı

SARS-CoV-2 pnömonisi tanısında akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) yaygın olarak kullanılmaktadır. Görüntüleme yalnızca tanı için değil; hastalığın ağırlığının, komplikasyonların ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Asemptomatik veya hafif şiddette hastalığı olup hastalığın ilerlemesi için risk faktörü bulunmayan hastalarda görüntüleme yapılması önerilmemektedir.

Covid-19 pnömonisinin erken evresinde ve hafif şiddette hastalıkta akciğer grafiği çoğunlukla normal bulunmaktadır. İlerleyen dönemde ve ağır hastalık tablosunda akciğer grafisinde sıklıkla konsolidasyon, bilateral buzlu cam dansiteleri görülmekte olup; plevral efüzyon, pnömotoraks nadiren görülmektedir (80).

Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları Covid-19 pnömonisine özgü olmamakla birlikte bu bulguların duyarlılığı oldukça yüksektir. BT’de en sık görülen lezyonlar bilateral, periferik, multilobar buzlu cam dansiteleridir (Şekil 2.3). Konsolidasyon, hava bronkogramı da sık görülen lezyonlar arasındadır. Geç dönemde yamasal konsolidatif opasiteler, retiküler dansiteler, bronşiyal duvar kalınlaşması, interlobuler septal kalınlaşma görülmektedir. Plevral efüzyon, lenfadenopati, kavitasyon, pnömotoraks nadiren saptanmaktadır (81).



Şekil 2.3: Covid-19 Pnömonili Hastada Bilateral Multilobar Buzlu Cam Dansiteleri

2.3. TEDAVİ VE ÖNLEMLER

2.3.1. Tedavi

Hastalığa yönelik etkinliği kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunamamıştır. Pandemi başlangıcından beri hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçların tedavide kullanılması önerilmiş ve çok sayıda hastada kullanılmıştır. Sağlık bakanlığı güncel tedavi rehberinde rutin antiviral tedavi önerilmemektedir (82).

Hidroksiklorokin:

Romatizmal hastalıklar ve sıtma için yıllardır kullanılmakta olan anti-paraziter ve antiinflamatuvar bir ilaçtır. Covid-19'a karşı antiviral ve immünmodülatör etkisi invitro çalışmalarda gösterilmiştir (83, 84). Bununla birlikte randomize kontrollü çalışmalarda, Covid-19 pnömonisi nedeniyle yatan hastalarda hidroksiklorokin mekanik ventilasyona gidiş ve mortalite insidansına olumlu bir etki göstermemiştir (85, 86). Pandemi başlangıcında acil kullanım onayı alan bu ilaç, QT mesafesinde uzama ve aritmi gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Ayrıca bu tedavinin klinik gidişat ve mortalite üzerine etkinliği net bir şekilde gösterilememiştir. Tüm bu nedenlerle hidroksiklorokinin acil kullanım onayı Haziran 2020' de FDA (Food and Drug Administration- ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından kaldırılmıştır (87).

Favipiravir:

T-705 olarak da bilinen favipiravir (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) bir ön ilaç olup hücre içinde fosforilasyona uğrayarak aktif formu olan favipiravir ribofuranosyl-5B-trifosfatı (favipiravir-RTP) oluşturur. Bu aktif form pürin nükleozidleri kompetitif etki göstererek RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder (88). Favipiravir'in, influenza, bunyavirüsler, flavivirüsler gibi RNA virüslerine karşı invitro ve invivo etkinliği gösterilmiştir (89).

Favipiravir Covid-19 pnömonisi tedavisinde ülkemizde ve dünyada uzun süre kullanılmıştır. En sık görülen yan etkiler bulantı ishal gibi gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler, transaminaz ve ürik asit seviyesinde artış olup; ilaç iyi tolere edilmektedir (90).

Randomize kontrollü açık etiketli çok merkezli bir çalışmada hastalığın erken döneminde başlanan favipiravirin klinik belirti ve bulguların süresini azaltabileceği bildirilmiştir (90). Faz 3 PRESECO çalışması, hafif-orta şiddette semptomlar gösteren Covid-19 hastalarında favipiravirin erken tedavideki güvenliğini ve etkinliğini araştıran çift kör, plasebo kontrollü, randomize, çok merkezli bir çalışmadır. Birincil sonlanım noktası olan klinik iyileşmeye kadar geçen sürede anlamlı istatistiksel fark gözlenmediği duyurulmuştur(91). Ülkemizde yapılmış bir derlemede ise favipiravir kullanımının orta ve ciddi kliniğe sahip hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (92). Son veriler ışığında Aralık 2021 itibariyle Sağlık Bakanlığı tedavi algoritmasından çıkarılmıştır (82).

Molnupiravir:

Molnupiravir, sentetik nükleozid türevi N4-hidroksi sitidinin bir ön ilacı olup RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi üzerinden etki etmektedir. Faz 3 çalışmasında ayaktan başvuran hafif ve orta şiddette semptomu olan hastalarda erken dönemde molnupiravir başlanmasının hastane yatışını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (93,94). Semptomların ilk 10 gününde olup Covid-19 pnömonisi nedeniyle yatan hastaların dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada viral yük azalması, tam iyileşmeye kadar geçen süre ve sağ kalımda molnupiravirin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Yan etki profili açısından ise iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (95).

12.04.2022 tarihli sağlık bakanlığı rehberinde semptomların ilk 5 gününde olan ve daha ciddi klinik seyir açısından yüksek risk teşkil eden hafif orta şiddette kliniği olan hastalarda bu ilacın kullanılması önerilmektedir. Molnupiravir gebe hastada kullanılmamalıdır. Laktasyon döneminde ise tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki 4 gün boyunca emzirmeye ara verilmesi önerilmektedir (82).

Doksisiklin:

Doksisiklin; tetrasiklin grubundan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. 30S ribozomal alt birimine bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe etmektedir. Aynı zamanda proinflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe ederek anti-enflamatuar etki göstermektedir (96). Doksisiklinin antiviral aktivitesi daha önce çeşitli gruplar tarafından chikungunya virüsü, dang virüsüne karşı gösterilmiştir (97, 98).

Doksisiklinin antiinflamatuar etkileri ve bazı RNA virüslerine karşı potansiyel antiviral etkileri Covid-19 pnömonisinde alternatif tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesini sağlamıştır. İn vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini ve girdikten sonra viral replikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (99,100). Klinik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. 89 hastalık vaka serisinde yüksek riskli hastalarda erken dönemde başlanan doksisiklin tedavisinin erken klinik iyileşme, hastane yatışında ve mortalitede azalma sağladığı bildirilmiştir (101). Randomize kontrollü başka bir çalışmada ise doksisiklin kullanımının hastaneye yatış ve ölüm oranlarında ve iyileşme süresinde klinik olarak anlamlı bir azalma sağlamadığı gözlenmiştir (102).

Lopinavir-ritonavir:

Lopinavir HIV-1 proteaz inhibitörü olup ritonavir ile güçlendirilmiştir. Ritonavir sitokrom p450 inhibisyonu yaparak lopinavirin plazma yarılanma ömrünü uzatmaktadır.

Lopinavirin SARS-CoV, MERS-CoV, hCoV-229E'e karşı antiviral etkinliği gösterilmiştir (103).

İnvitro deneylerde lopinavir-ritonavirin SARS-CoV-2 üzerine antiviral etkinliği gösterilmiştir. Bu ilacın SARS-CoV-2 ana proteazı (mpro proteaz) inhibe ederek viral replikasyonu engellediği düşünölmektedir (104). Ancak randomize kontrollü çalışmalarda mortalite, hastane yatış süresi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi parametreler üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (86, 105, 106).

Remdesivir:

Remdesivir, ATP analoguna hücre içi olarak metabolize edilen bir nükleotid analogu ön ilaçtır. Bazı patojenik koronavirüslerde RNA bağımlı RNA polimeraza bağlanarak viral replikasyonu inhibe eder. SARS-CoV-2'ye karşı invitro ve invivo etkinliği gösterilmiştir (104,107). Yapılan randomize kontrollü çalışmada hafif ve orta şiddette semptomlarla başvuran hastalarda hastalığın erken döneminde başlanan remdesivir tedavisinin hastane yatış ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (108). Covid pnömonili hastaların değerlendirildiği meta analizde remdesivirin düşük oksijen akımı alan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölümlü azalttığı gözlenmiştir. Aynı etki yüksek akım oksijen ihtiyacı olan hastalarda gözlenmemiştir (109). Yapılan randomize-kontrollü başka bir çalışmada ciddi Covid-19 kliniği nedeniyle yatan hastalarda remdesivirin etkinliği gösterilememiştir (110).

Glukokortikoidler:

Randomize kontrollü çalışmalarda oksijen desteği ihtiyacı olan veya mekanik ventilasyondaki hastalarda kortikosteroid tedavisinin sağ kalımı artırdığı gözlenmiştir. Oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda ise klinik yararı gözlenmemiştir (111, 112). Semptomların erken döneminde kortikosteroid kullanımının immün hücreleri baskılayarak viral sağılım süresini uzatabilmesi nedeniyle bu tedavinin hastalığın erken döneminde ve oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (113).

2.3.2. Covid-19 Aşıları

Covid-19 pnömonisinin ve buna bağılı ölümlerin dünya genelinde hızla artışı araştırmacıları, SARS-CoV-2'ye yönelik aşı çalışmaları yapılmasına yönlendirmiştir. Farklı teknolojilerle aşılar çok kısa sürede geliştirilmiş ve aşılama faaliyetleri küresel düzeyde başlamıştır.

Dünya genelinde inaktif aşı, mRNA aşıları, vektör aşısı, rekombinant protein aşısı gibi farklı teknolojilerle geliştirilmiş Covid-19 aşıları mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından acil kullanım onayı verilmiş olan 11 aşı bulunmaktadır (Tablo 2.2) (6).

Tablo 2.2: DSÖ Tarafından Acil Kullanım Onayı Verilen Covid-19 Aşıları

Aşı Adı	Aşı Tipi	Ülke	Firma	Onay tarihi
Comirnaty (BNT162B2)	mRNA	Almanya	Pfizer/Biontech	31.12.2020
CoronaVac	İnaktif	Çin	Sinovac	01.06.2021
Nuvaxovid	Protein subunit	Çek Cumhuriyeti	Novavax	17.12.2021
Spikevax	mRNA	İspanya	Moderna	30.04.2021
Ad26.COV2.S	Vektör	Belçika	Janssen(Johnson&Johnson)	12.03.2021
Covavax	Protein subunit	Hindistan	Serum Institue of India	17.12.2021
Vaxzevria	Vektör	Kore	Oxford/AstraZeneca	15.02.2021
Covishield	Vektör	Hindistan	Serum Institue of India	15.02.2021
Covaxin	İnaktif	Hindistan	Bharat Biotech	03.11.2021
Covilo	İnaktif	Çin	Sinopharm (Beijing)	07.05.2021
Convidecia	Vektör	Çin	Cansino	19.05.2022

Kaynak: <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>

Ülkemizde inaktif (CoronaVac, Turkovac) ve mRNA (BNT162b2 -Comirnaty-Biontech) aşıları uygulanmaya devam etmektedir.

İnaktif virüs aşıları fiziksel veya kimyasal olarak etkisiz hale getirilmiş virüs aşılarıdır. İnaktif virüs aşılarının etkili olabilmesi için genellikle bir adjuvan ve tekrarlayan uygulama gerekmektedir (114). CoronaVac, CZ02 suşuna dayalı, Vero hücre bazlı, alüminyum hidroksit adjuvanlanmış, β -propiolakton ile inaktive edilmiş bir tam virüs aşısıdır. Bu SARS-CoV-2 suşu hastanede yatan bir hastanın bronkoalveolar lavajından izole edilmiştir ve 2019-nCoV-BetaCoV Wuhan/WIV04/2019 suşu ile yakından ilişkilidir (115). Ülkemizde bu aşı, 14.01.2021’de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından acil kullanım onayı verilmesinin ardından uygulanmaya başlanmıştır.

CoronaVac aşısının Endonezya’da yapılan faz 3 çalışmalarında etkinliği 18-59 yaş aralığındaki kişilerde %65,30 olarak bildirilirken Türkiye faz 3 çalışmalarında 43 gün takip edilen gönüllüler üzerinde aşının etkinliği %83,5 olarak bildirilmiştir. En sık görülen yan etkiler halsizlik, miyalji, baş ağrısı, kolda ağrı olup ciddi yan etki gözlenmemiştir (116,117). Brezilya’da yapılan bir çalışmada bu aşının 70 yaş üstü kişilerde semptomatik hastalığı %46,8; hastane yatışını %55,5; ölümü %61,2 oranında önlediği bildirilmiştir (118). CoronaVac aşısı sonrasında aylar içinde koruyuculuk azalmakta olup booster doz önerilmektedir. Brezilya’da yapılan randomize çalışmada farklı bir aşı türü ile booster

uygulamanın, homolog uygulamaya göre daha güçlü immün yanıt oluşturduğu belirtilmiştir (119). Temmuz 2022’de yayınlanan meta analizde CoronaVac aşısının Covid-19 enfeksiyonu, hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüme karşı inaktif aşının etkinliği sırasıyla %65.18, %79.10, %90.46 ve %86.69 olarak bildirilmiştir (120).

Nükleik asit bazlı aşılar ilk olarak yirmi yıldan uzun süre önce tanımlanmıştır. BNT162b2, lipid nanopartikül (LNP) ile formüle edilmiş SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlanma alanını (RBD) kodlayan, nükleozid modifiye mRNA aşısıdır. LNP’ler, mRNA’yı kapsülleyen ve stabilize eden ve hücre içi alımını destekleyen katı bir lipid kompleksi oluşturur. RNA, yüksek stabilite ve çeviri verimliliği için optimize edilmiştir; doğal immün yanıtı kaçışı sağlamak ve in vivo transkripsiyonunu artırmak için üridin yerine 1-metilpsödouridin içermektedir (121). Uygulamadan sonra, mRNA-LNP’ler konakçı hücrelerin sitozolüne iletilir ve mRNA, spike proteinin sentezi için şablon olarak kullanılır. Spike proteini aşılama sonrası hücrelerde üretildiğinden, aşı hem antikör üretimini hem de T-hücrelerini indükleyebilmektedir (122). Aşının saklama koşulları EMA tarafından düzenlenerek bu aşının -90 °C ile -60 °C arasında saklandığında 15 ay, 2 °C ile 8 °C’de ise bir ay muhafaza edilebileceği bildirilmiştir (123).

BNT162b2 Dünya Sağlık Örgütü tarafından acil kullanım onayı verilen ilk aşıdır. FDA tarafından 12 yaş ve üzeri kişiler için onaylanmış olup; 6 ay-11 yaş arasındaki çocuklar için de acil kullanım onayı bulunmaktadır.

Çok uluslu randomize plasebo kontrollü çalışmada 21 gün arayla 2 doz uygulama sonrası aşı etkinliği %95 olarak bildirilmiştir (124). İsrail’de yapılan gözlemsel çalışmada BNT162b2 aşısının semptomatik hastalığı %97, Covid-19 ilişkili hastane yatışını %97,2, Covid-19 ilişkili ölümü %96,7 oranında engellediği bildirilmiştir (125). 2021 yılına Amerika’da yapılmış olan retrospektif kohort çalışmasında yaklaşık 3,5 milyon hasta değerlendirilmiştir. Tam aşıli bireylerde aşı etkinliği %73 olarak saptanırken bu aşının Covid-19 ilişkili hastane yatışını %90 azalttığı bildirilmiştir. 65 yaşın üzerinde aşının etkinliğinin azaldığı görülmüş olup koruyuculuğu %61 olarak saptanmıştır. Aşı etkinliği zamanla azalmış olup aşılamadan birinci ayında %88 iken beşinci ayda %47’ye düşmektedir (126).

Aşı sonrası lokal ve sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Enjeksiyon yerinde ağrı, baş ağrısı, miyalji, ateş, eklem ağrısı sık görülen yan etkilerdir. Anafilaksi, miyokardit, perikardit nadir olarak görülen ciddi yan etkilerdir (127, 128). Miyokardit daha çok erkek adolesan ve genç erişkinlerde görülmüştür (127).

Bivalan formülasyonu (Orijinal suj ve Omicron BA.4 ve BA.5) ise 12 yaş ve üzeri kişiler için takviye doz olarak acil kullanım onayı almıştır.

Turkovac ülkemizde Sağlık Bakanlığı ve Erciyes Üniversitesi tarafından geliştirilen inaktif tam viryon aşısıdır. Preklinik etkinlik ve güvenlik çalışmaları fareler ve gelinciklerde test edilmiştir. Deney hayvanlarında hümorale bağışıklık tepkilerini indüklerken, aşı güvenliğiyle ilgili sorun gözlenmemiştir. SARS-CoV-2'ye bağlı ölümünü ve üst solunum yolu enfeksiyonunu azalttığı gözlenmiştir (129). Bu aşının faz 1 ve faz 2 çalışmalarında kabul edilebilir bir etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür (130). Turkovac 22 Aralık 2021'de acil kullanım onayını aldıktan sonra ülkemizde uygulanmaya başlanmıştır. Faz 3 çalışmalarında Turkovac aşısının en az CoronaVac kadar etkili olduğu ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (131).

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız için öncelikle Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınmış ve sonrasında çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından 16.03.2022 tarihi 2022/0130 numarası ile onaylanmıştır. Retrospektif çalışma olduğundan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmamıştır. Çalışma Helsinki Bilgilendirmesi'ndeki etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür.

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli kohort çalışması olup, çalışmaya 01.09.2021 ile 31.12.2021 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvurarak Covid-19 pnömonisi tanısıyla servise yatırılan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Covid-19 pnömonisi tanısı RT-PCR pozitifliği veya Bilgisayarlı Tomografide Covid-19 pnömonisi tipik tutulum varlığı ile konulmuştur.

Kliniğimizde Covid-19 pnömonisi için yatış kararı Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi'nin önerileri doğrultusunda verilmekte olup solunum sayısı ≥ 24 /dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi $\leq \%93$ olan ve/veya akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ($\geq \%50$ ' den fazla) tutulumu hastalar; ek olarak kötü klinik seyre sahip olacağı öngörülen ileri yaş veya immünsupresif hastalar yatırılarak takip edilmiştir. Solunum sayısı < 24 /dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi $> \%93$ olan ve akciğer görüntülemesinde yaygın tutulumu olmayan hastalar izolasyon önerileriyle ayaktan izlenmektedir.

Primer sonlanım noktası invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölüm, "kötü akıbet" olarak belirlendi.

Covid-19 tanısı PCR pozitifliği ve/veya akciğer tomografi bulgusu ile desteklenmeyen hastalar, yeterli klinik verisine ulaşılamamış hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. TANIMLAR

Kötü akıbet: Hastane yatışından itibaren 30 gün içinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmesi veya ölüm

Aşısız: Covid aşısı yapılmamış olan hastalar

Kısmi aşı: Tek doz sinovac veya BNT162b2 aşısı veya iki doz sinovac aşısı olan hastalar

Tam aşı: Toplam 3 veya daha fazla doz aşı veya 2 BNT162b2 aşısı olan hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastane elektronik veri tabanından kaydedildi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), komorbiditeleri (hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, diyabet, serebrovasküler hastalık, demans, kronik böbrek hastalığı, malignite, immünsupresif ilaç), Covid-19 aşılama durumları, son aşı tarihleri, başvurusundaki muayenede tespit edilen solunum sayısı, oda havasında saturasyonu, RT-qPCR CT değeri, yoğun bakım yatışı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hasta akıbeti(taburculuk/ölüm) excel formatında hazırlanan veri setine kaydedildi.

3.4. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

RT-qPCR CT değeri hastanemiz PCR laboratuvarı verilerinden elde edildi. RT-qPCR CT değeri hesaplanırken; SARS-CoV-2 gerçek zamanlı RT-PCR testi, üreticinin talimatlarına göre Bio-Rad CFX96 Touch platformunda gerçekleştirilmiştir. Coronex® Covid-19 Multiplex RT-qPCR Diagnosis Kiti kullanılmıştır. Bu kitle virüse ait ‘Orf1ab’ ve ‘N’ genleri ile internal kontrol olarak kullanılan insan ‘RNaseP (Ribonuclease P)’ genleri hedef alınmaktadır.

3.5. İSTATİSTİK

Çalışmanın istatistik analizleri R platformunda yapıldı (version 4.2.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi. İkili veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildiler. Sürekli veriler medyan ve .25-.75 persentil olarak ifade edildiler.

Time-to-event analizleri için soldan sınırlandırılmış sağdan sansür edilmiş zaman değerleri oluşturuldu. Zaman hastaneye yatış ile başlayıp primer sonlanım tarihi ile

sonlandırıldı. Time-to-event analizlerinde univariate cox regression ile Hazard Ratio (HR) değerleri bulundu. Anlamalı değişkenlerin katılımı ile multivariate cox-regresyon analizi yapıldı. Multivariate cox-regresyon analizi ile primer outcome süreci üzerine etkili değişkenler belirlendi.



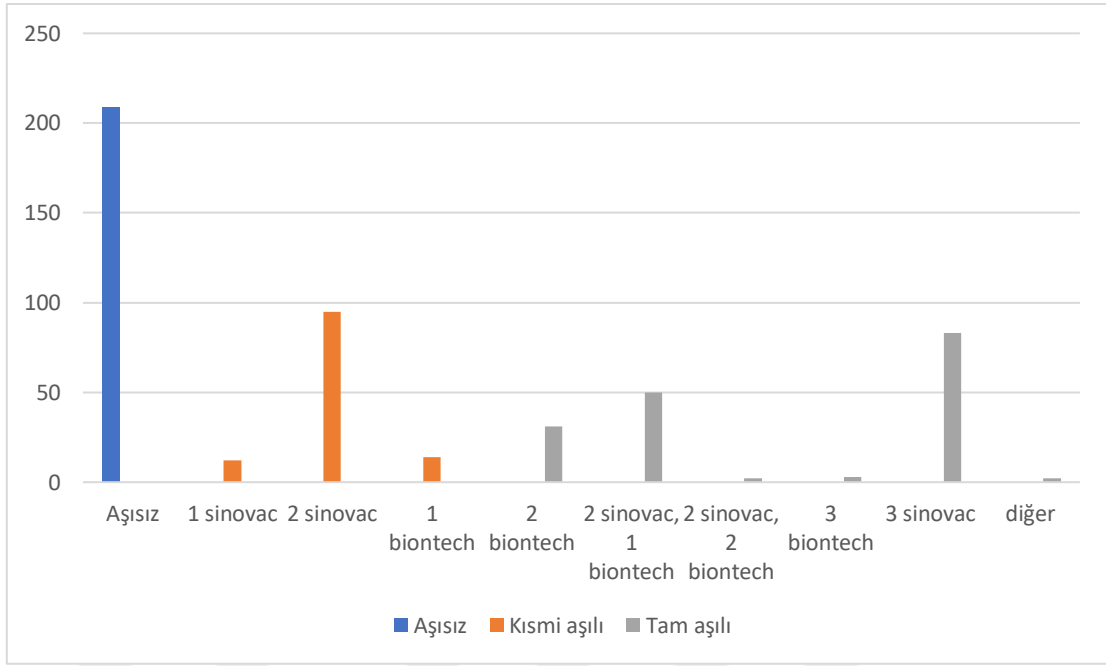
4. BULGULAR

Çalışmamıza Covid-19 pnömonisi tanısıyla hastaneye yatışı yapılan 501 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastaların median yaşı çeyrekler arası uzaklık (IQR) 66 (51-80) olarak bulunmuştur. Katılımcıların 246 (%49)'sı erkek iken 255 (%51)'i kadındır.

Hastalar aşılanma durumuna göre tam aşı, kısmi aşı ve aşısız olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Tam aşı grup; en az iki doz BNT162b2 aşısı veya herhangi bir aşıyla üç veya daha fazla doz aşılanmış hastaları kapsamaktadır. Kısmi aşı grup ise tek doz BNT162b2 aşısı veya herhangi bir aşıdan en çok iki doz aşılanmış hastaları kapsamaktadır (Şekil 4.1). Aşısız grup 209, kısmi aşı grup 121, tam aşı grup ise 171 hastadan oluşmaktadır. Ayrıca vakalar kötü akıbet varlığına göre ikiye ayrılmaktadır. Kötü akıbeti olan 138 (%27,5), kötü akıbeti olmayan ise 363 (%72,5) hasta mevcuttur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışma Kohortunun Özellikleri

Özellikler	N=501 ¹
Yaş	66 (51- 80)
Cinsiyet	
E	246 (49%)
K	255 (51%)
Aşı durumu	
Aşısız	209 (42%)
Kısmi aşı	121 (24%)
Tam aşı	171 (34%)
Yoğun bakım ihtiyacı	
Var	156 (%31)
Yok	345 (%69)
Kötü akıbet	
Var	138 (27.5%)
Yok	363 (72.5%)
¹ Median (IQR); n (%)	



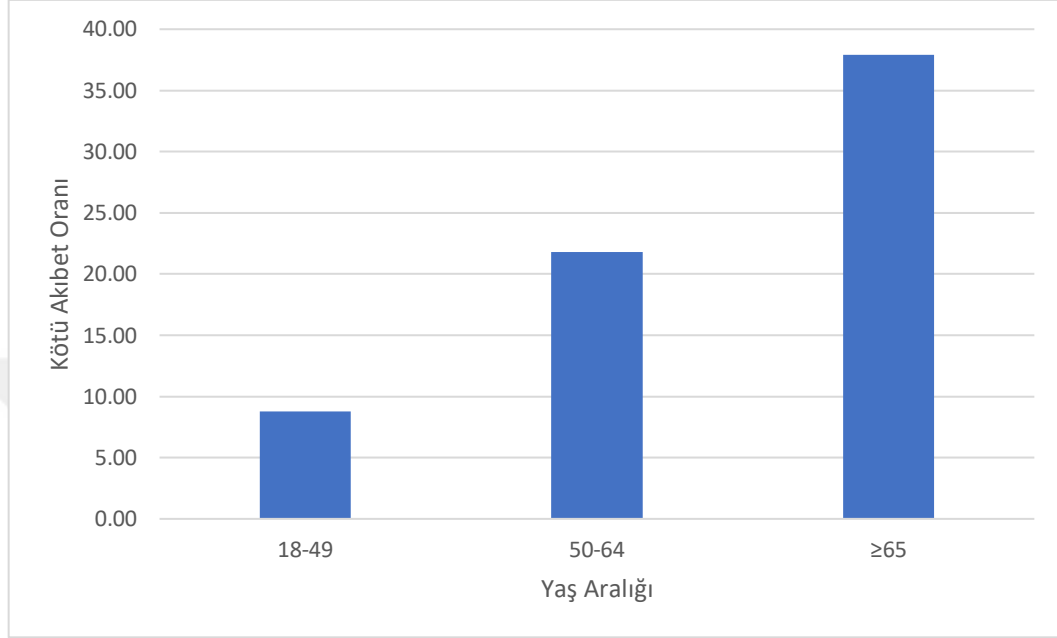
Şekil 4.1: Hastaların Covid 19 Aşılama Durumları

Çalışmaya dahil edilen hastalar eşlik eden hastalıklar yönüyle değerlendirildiğinde 168 (%33,6) hastanın herhangi bir ek hastalığı bulunmazken 333(%66,4) hastanın en az bir ek hastalığı bulunmaktadır. Vakaların eşlik eden hastalıkları Şekil 4.2’de özetlenmiştir. Buna göre en sık görülen üç ek hastalık sırasıyla hipertansiyon (n=243), diabetes mellitus (n= 157) ve kronik akciğer hastalığı (n=74)’dır.



Şekil 4.2: Eşlik Eden Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş aralıklarına göre kötü akıbeta sahip hasta oranları Şekil 4.3'te özetlenmiştir. 18-49 yaş arasında 113 hasta takip edilmiş olup kötü akıbet oranı %8,8 saptanmıştır. 50-64 yaş arasındaki 119 hastanın %21,8'inde, 65 yaş ve üzeri 269 hastanın %37,9'unda kötü akıbet gözlenmiştir.



Şekil 4.3: Yaş Aralıklarına Göre Kötü Akıbet Oranı

Olgular aşı durumuna göre gruplandırılmış ve sosyodemografik verileri, ek hastalık durumu, son aşı zamanı, kötü sonlanım özellikleri karşılaştırılmıştır.

Covid aşısı olmayan grupta median yaş 54 iken, kısmi aşıli grupta 72, aşısı tam olan grupta ise 74 bulunmuştur. Covid aşısı olan grupların daha ileri yaşta olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Olgular cinsiyetleri yönüyle karşılaştırıldığında aşısı olmayan grubun %46'sı ($n=96$), kısmi aşıli grubun %40'ı ($n=49$), aşısı tam olan grubun ise %59'u ($n= 101$) erkektir. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p= 0.004$).

Olgular diabetes mellitus ek hastalığı yönüyle karşılaştırıldığında aşısı olmayan grubun %22'sinde ($n= 46$), kısmi aşıli grubun %40'ında ($n= 48$) ve tam aşıli grubun ise %37'sinde ($n=63$) diabetes mellitus tanısının olduğu saptanmıştır. Aşılanan grupta diabetes mellitus sıklığı daha fazla bulunmuştur. ($p<0.001$).

Gruplar kronik akciğer hastalığı yönüyle karşılaştırıldığında aşısı olmayan grubun %5,7'sinde ($n=12$), kısmi aşıli grubun %16'sında ($n=19$) ve tam aşıli grubun %25'inde ($n=$

43) kronik akciğer hastalığı tanısını olup aşıl原因an grupta kronik akciğer hastalığı sıklığı daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$).

Gruplar kronik böbrek hastalığı yönüyle karşılaştırıldığında aşısı olmayan grubun %1,9'unda ($n=4$), kısmi aşılı grubun %5,8'inde ($n=7$) ve tam aşılı grubun %7.6'sında ($n=13$) kronik böbrek hastalığı tanısının varlığı saptanmış olup aşıl原因an grupta kronik böbrek hastalığı daha sık saptanmıştır ($p=0.03$).

Gruplar hipertansiyon ek hastalığı yönüyle karşılaştırıldığında aşısı olmayan grubun %29'unda ($n=61$), kısmi aşılı grubun %60'ında ($n=72$) ve tam aşılı grubun %64'ünde ($n=110$) kronik hipertansiyon ek tanısı olup aşıl原因an grupta daha sık görülmüştür ($p<0.001$).

Gruplar malign hastalık varlığı yönüyle karşılaştırıldığında aşısı olmayan grubun %3,8'inde ($n=8$), kısmi aşılı grubun %9,9'unda ($n=12$) ve tam aşılı grubun %11'inde ($n=18$) malign hastalık varlığı saptanmış olup aşıl原因an grupta daha sık gözlenmiştir ($p=0.027$).

Gruplar son aşının üzerinden geçem zaman açısından karşılaştırıldığında kısmi aşılı ve tam aşılı grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur (kısmi aşılı ve tam aşılı grubun ortalama değerleri sırasıyla, 5,5 ay, 4 ay; $p<0.001$).

Gruplar kötü akıbet oranları yönüyle karşılaştırıldığında aşısı olmayan grubun %25'i ($n=52$), kısmi aşılı grubun %30'u ($n=36$) ve tam aşılı grubun %29'u ($n=50$) kötü sonlanım özelliklerine sahiptir. Bu yönüyle gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.5$).

Olguların aşı durumuna göre sosyodemografik verileri, ek hastalık durumu, son aşı zamanı ve kötü sonlanım özelliklerinin dağılımı Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Çalışma Kohortunun Aşı Durumuna Göre Özellikleri

Özellikler	AŞI DURUMU			p-value ²
	Yok, N = 209 ¹	Kısmen, N = 121 ¹	Tam, N = 171 ¹	
Yaş	54 (43, 70)	72 (61, 81)	74 (60, 83)	<0.001
Cinsiyet				0.004
E	96 (46%)	49 (40%)	101 (59%)	
K	113 (54%)	72 (60%)	70 (41%)	
Diabetes mellitus	46 (22%)	48 (40%)	63 (37%)	<0.001
Kronik akciğer hastalığı	12 (5.7%)	19 (16%)	43 (25%)	<0.001
Kronik böbrek hastalığı	4 (1.9%)	7 (5.8%)	13 (7.6%)	0.030
Hipertansiyon	61 (29%)	72 (60%)	110 (64%)	<0.001
Malign hastalık	8 (3.8%)	12 (9.9%)	18 (11%)	0.027
Son aşı zamanı (ay)	NA (NA, NA)	5.5 (2.0, 7.0)	4.0 (2.6, 5.0)	<0.001
Kötü akıbet	52 (25%)	36 (30%)	50 (29%)	0.5

¹ Median (IQR); n (%)² Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test

Hastaların akıbet durumuna göre sosyodemografik özellikleri incelendiğinde kötü akıbet sahibi hastaların median yaşı 76, kötü akıbeti olmayan grubun median yaşı 62 saptanmış olup kötü akıbet sahibi grubun anlamlı bir şekilde daha yaşlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).

Her iki gruptaki erkek cinsiyet oranı da %49 bulunmuş olup, cinsiyet yönüyle iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Diabetes mellitus ek tanısı yönüyle gruplar karşılaştırıldığında; kötü akıbet sahibi olmayan hastaların %31 ($n=112$)'inde, kötü akıbeti olan hastaların ise %33 ($n=45$)'ünde diabetes mellitus ek hastalık öyküsü olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kronik akciğer hastalığı yönüyle gruplar karşılaştırıldığında, kötü akıbet sahibi olmayan hastaların %16 ($n= 57$)'sında, kötü akıbet sahibi olan hastaların ise %12 ($n= 17$)'sinde kronik akciğer hastalığı ek hastalık öyküsü olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kronik böbrek hastalığı yönüyle gruplar karşılaştırıldığında, kötü akıbet sahibi olmayan hastaların %5 ($n= 18$)' inde, kötü akıbet sahibi olan hastaların ise %4,3 ($n= 6$)'ünde kronik böbrek hastalığı olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kötü akıbeta sahip olmayan hastaların %45 (n=162)'inde hipertansiyon tanısı mevcutken, kötü akıbeta sahip hastaların %59 (n=81)'unda vardır. Hipertansiyon tanısı olan hastalarda kötü akıbet oranı daha yüksek saptanmıştır (p= 0.005).

Gruplar malign hastalık varlığı yönüyle karşılaştırıldığında kötü akıbeta sahip olan hastalarda malign hastalık oranı %16 (n=22), kötü akıbeta sahip olmayan hastalarda %4,4 (n=16) saptanmış olup malignitesi olan hastalarda kötü akıbet oranı daha yüksek bulunmuştur (p< 0.001).

Gruplar son aşı zamanı açısından karşılaştırıldığında, kötü akıbeta sahip olmayan hastalar ile kötü akıbeta sahip olan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortanca değerler sırasıyla 4 ve 4,8 ay, p= 0.053).

Her iki grup aşılama durumlarına göre karşılaştırıldığında, kötü akıbeta sahip olmayan olguların %43 (n=157)'ü hiç aşılanmamış, %23'ü (n=85) kısmi aşı ve %33'ü (n= 121) ise tam aşıdır. Kötü akıbeti olan grupta ise bu oranlar sırasıyla %38 (n= 52), %26 (n= 36) ve %36 (n=50) bulunmuştur. Her iki grup arasında aşılama oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (tüm p değeri >0.05)

Tablo 4.3'te olguların akıbet durumuna göre sosyodemografik verileri, ek hastalık durumu, son aşı zamanı ve aşı durumu ile ilgili veriler özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Çalışma Kohortunun Akıbet Durumuna Göre Özellikleri

Özellikler	Kötü akıbet		p-value ²
	Yok, N = 363 ¹	Var, N = 138 ¹	
Yaş	62 (48, 77)	76 (61, 85)	<0.001
Cinsiyet			0.9
E	179 (49%)	67 (49%)	
K	184 (51%)	71 (51%)	
Diabetes mellitus	112 (31%)	45 (33%)	0.7
Kronik akciğer hastalığı	57 (16%)	17 (12%)	0.3
Kronik böbrek hastalığı	18 (5.0%)	6 (4.3%)	0.8
Hipertansiyon	162 (45%)	81 (59%)	0.005
Malign hastalık	16 (4.4%)	22 (16%)	<0.001
Son aşı zamanı (ay)	4.0 (2.0, 5.0)	4.8 (3.0, 7.0)	0.053
Aşı			0.5
Yok	157 (43%)	52 (38%)	
Kısmen	85 (23%)	36 (26%)	
Tam	121 (33%)	50 (36%)	

¹ Median (IQR); n (%)

² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

Çalışmada incelenen hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve son aşı zamanı gibi özelliklerinin kötü akıbet etkisinin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda ileri yaştan kötü akıbet ihtimalini anlamlı bir şekilde artırdığı saptanmıştır (HR 1.02 (1.01- 1.04), $p < 0.001$).

Hastalarda cinsiyet, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon gibi ek hastalık varlığı ile kötü akıbet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (HR değerleri sırasıyla, 1.15 (0.82- 1.61), 0.96 (0.67- 1.37), 0.74 (0.45- 1.24), 0.87 (0.28-1.97), 1.33 (0.95- 1.87), tüm p değerleri > 0.05).

Çalışmaya alınan hastalarda malign hastalık varlığının ise kötü akıbet ihtimalini artırdığı saptanmıştır (HR 2.08 (1.32- 3.28), $p = 0.002$).

Aşısı olan hastaların son aşı zamanının kötü akıbet etkisine bakıldığında; son aşı üzerinden geçen zamandaki artışın kötü akıbet ihtimalini artırdığı saptanmıştır (HR 1.12 (1.01- 1.23), $p = 0.024$).

Çalışmaya alınan hastaların aşısız, kısmi aşı veya tam aşı olmasının kötü akıbet üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (HR değerleri sırasıyla 1.14 (0.75- 1.75), 1.18 (0.80-1.75) tüm p değerleri > 0.05).

Tablo 4.4: Kohort Özelliklerinin Tek Değişkenli Hazard Ratio'ları

Özellikler	N	HR ¹	95% CI ¹	p-value
Yaş	501	1.02	1.01, 1.04	<0.001
Cinsiyet	501	1.15	0.82, 1.61	0.4
Diabetes mellitus	501	0.96	0.67, 1.37	0.8
Kronik akciğer hastalığı	501	0.74	0.45, 1.24	0.3
Kronik böbrek hastalığı	501	0.87	0.38, 1.97	0.7
Hipertansiyon	501	1.33	0.95, 1.87	0.10
Malign hastalık	501	2.08	1.32, 3.28	0.002
Son aşı zamanı (ay)	282	1.12	1.01, 1.23	0.024
Aşı	501			
Yok		—	—	
Kısmen		1.14	0.75, 1.75	0.5
Tam		1.18	0.80, 1.75	0.4

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tablo 4.5'te ise çalışmada incelenen hastaların aşılama durumu, yaş, malign hastalık ve hipertansiyon ek hastalığı özelliklerinin kötü akıbet etkisiyle ilgili çok değişkenli cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur.

Aşılama durumunun kötü akıbet olan etkisi incelendiğinde; katılımcıların aşısız, kısmi aşıli veya tam aşıli olmasının kötü akıbet varlığı üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (HR değerleri sırasıyla; 1.00, 0.70 (0.44-1.12), 0.74 (0.48-1.13) ve tüm p değerleri>0.05).

Çalışmada hastalarda ileri yaşın çok değişkenli analize göre de kötü akıbet ihtimalini artırdığı saptanmıştır (HR: 1.03 (1.02-1.04), p<0.01).

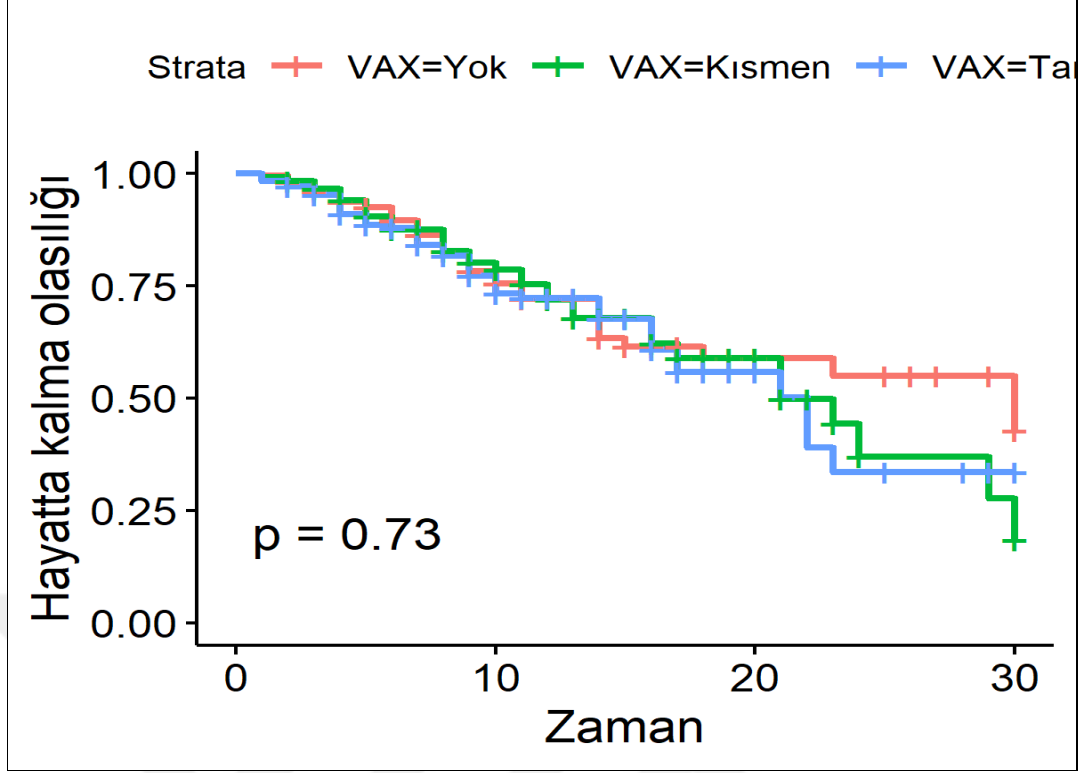
Çalışmaya alınan hastalarda malign hastalık varlığının da kötü akıbet ihtimalini artırdığı saptanmıştır (HR: 2.08 (1.31-3.32), p=0.002). Bununla birlikte hipertansiyon ek tanısı varlığının ise kötü akıbet ihtimalini anlamlı bir şekilde artırmadığı tespit edilmiştir (HR: 0.95 (0.65-1.40), p=0.8).

Tablo 4.5: Çok Değişkenli Zaman-Akıbet Analizi

Özellikler	HR¹	95% CI¹	p-value
Aşı			
Yok	1.00	—	
Kısmen	0.70	0.44, 1.12	0.14
Tam	0.74	0.48, 1.13	0.2
Yaş	1.03	1.02, 1.04	<0.001
Malign hastalık	2.08	1.31, 3.32	0.002
Hipertansiyon	0.95	0.65, 1.40	0.8

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Çalışmada incelenen hastaların aşılama durumuna göre hayatta kalma- zaman eğrisi Şekil 4.4'te sunulmuştur. Aşısız, kısmi aşıli veya tam aşıli hastaların, ilk 30 gün içerisindeki hayatta kalma oranları arasında klinik olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir (p>0.05).



Şekil 4.4: Aşılama Durumuna Göre Hayatta Kalma-Zaman Eğrisi

Çalışmaya dahil edilen 275 hastanın SARS-CoV 2 PCR CT değerine ulaşılmıştır. Bu hastaların 78 tanesinde kötü akıbet görülmüştür. Kötü akıbete uğramayan 197 hastanın CT değeri ortalama 25,6 saptanmıştır. Kötü akıbete sahip hastaların CT değeri ortalama 24,1 tespit edilmiştir. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Virüs Yüğü İle Akıbet İlişkisinin Değerlendirilmesi

Characteristic	N	Kötü akıbet	
		Yok, N = 363 ¹	Var, N = 138 ¹
CT	275	25.6 (4.8)	24.1 (4.2)
CT elde edilemeyen hastalar	226	166	60

¹ Mean (SD)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Covid-19 pnömonisi tanısıyla yatan 501 hastayı retrospektif olarak değerlendirerek kötü akıbete etki edebilecek faktörleri incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastanede yatan hastaların median yaşı 66 olarak tespit edilmiştir. Kötü akıbete sahip olan hasta oranı %27,5 (138/501) olarak saptanmıştır. Hastaların %72,5'i (n=363) şifa ile taburcu edilmiştir. İleri yaş ve malign hastalık varlığı kötü akıbet varlığı etkileyen bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların tam aşı, kısmi aşı veya aşısız olmasının kötü akıbet üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda yatan 501 hastanın %31'inde yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkmışken mekanik ventilasyon ihtiyacı olan veya ölen hastaların oranı %27.5 olarak saptanmıştır. Pandemi başlangıcında Wuhan'dan bildirilen retrospektif çalışmada 191 yatan hastada ölüm oranı %28 saptanmıştır. Gold ve arkadaşlarının yaptığı 305 yatan hastanın dahil edildiği çalışmada mekanik ventilasyon ihtiyacı olan veya ölen hasta oranı %30,6 olarak bildirilmiştir. (132, 59). Hastanemizde kötü akıbet oranı bu iki çalışmayla benzer sonuçlanmıştır.

Çalışmalar incelendiğinde Covid-19 pnömonisine en sık eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalıkları ve kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır (59, 133, 134). Çalışma grubumuzda da hastaların %66'sının en az bir ek hastalığı olup en sık hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik akciğer hastalığı gözlenmiştir.

Literatüre göre farklı yayınlarda hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalıkları, malignite, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı varlığı Covid-19 pnömonisinde mortaliteyi artıran komorbiditeler olarak bildirilmiştir (5, 59, 134, 135). Çalışmamızda ise malign hastalık varlığının kötü akıbet ihtimalini artırdığı saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve diabetes mellitus açısından kötü akıbete sahip olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hipertansiyon kötü akıbete sahip hastalarda daha sık gözlenmiş olmakla birlikte cox regresyon analizinde kötü akıbet ihtimalini artırmadığı saptanmıştır. Bunun

nedeni kötü akıbeta sahip hastaların daha ileri yaşta olup hipertansiyon sıklığının daha fazla olmasıdır. Ancak hasta grubumuzda hastalık prognozuna etkisi gözlenmemiştir.

Covid-19 pnömonisi her yaş grubunda görülmekle birlikte ileri yaş grubunda daha ağır klinik tablolara neden olmaktadır. İleri yaş hastalarda semptomlar daha şiddetli görülmektedir ve Covid-19 pnömonisi nedeni hastane yatışı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm riski yaşlı nüfusta artmaktadır (59, 135–137). Çin’den bildirilen 72000 doğrulanmış Covid-19 tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada genel ölüm oranı % 2.3 iken; 70-79 yaş arasında % 8, 80 yaşın üzerinde ise % 14.8 olarak tespit edilmiştir (64). Gold ve arkadaşlarının Covid pnömonisi tanısıyla yatan hastaların değerlendirildiği çalışmasında invaziv mekanik ventilasyon veya ölüm oranları 18-49 yaş arasında 18,2 , 50-64 yaş arasında %23,9 , 65 yaş ve üzerinde % 47,5 olarak saptanmıştır (132). Bizim çalışmamızda da kötü akıbeta sahip hastalar olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri yaşta bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet Covid-19 pnömonisi için kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Çin’den bildirilen bir çalışmada erkek ve kadınlarda Covid-19 prevalansı benzer olmakla birlikte ölen erkeklerin sayısı kadınların 2.4 katı olarak gözlenmiştir. Akciğer ve solunum yollarında ACE-2 reseptörünün ekspresyonu erkeklerde kadınlara göre daha fazladır, östrojenin ACE-2 reseptör ekspresyonunun azaltılmasında rol oynadığı; bu sebeple de erkeklerde Covid-19 pnömonisinin daha kötü prognozlu olduğu düşünülmektedir (135, 138, 139). Hastanede yatarak takip ettiğimiz hastaların %51’i kadın, %49’u erkek olup; iki cinsiyet arasında kötü akıbet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma grubumuzdaki erkek hastaların aşılama oranı, kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bu durumun Covid-19 pnömonisinin erkek cinsiyette daha kötü klinik seyre sahip olmasına rağmen; çalışmamızda erkek ve kadınların benzer kötü akıbeta sahip çıkmasına katkı sağlamış olabileceğini düşünmekteyiz. İki cinsiyet arasındaki hastalık prognozundaki farklılıkların biyolojik nedenlerin yanında yaşam tarzı, vücut kitle indeksi, sigara içilmesi gibi faktörlerden de etkilendiği bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların bu ek faktörlerinin yeterince değerlendirilememesi bu konuda literatürden farklı sonuçlar elde edilmesini açıklayabilir.

Dünya genelinde Covid-19’u önlemeye yönelik inaktif aşı, mRNA aşıları, vektör aşısı, rekombinant protein aşısı gibi farklı mekanizmalarla etki gösteren aşılar kullanılmaktadır. Ülkemizde ise inaktif aşı ve mRNA aşıları uygulanmaktadır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar CoronaVac veya BNT162b2 ile aşılanmış olup,

hastaların %42'si aşısız, %24'ü kısmi aşı ve %34'ü tam aşıdır. Aşı grubunda hastalar daha ileri yaşta olup erkek cinsiyette aşılanma oranı anlamlı şekilde daha yüksektir. Aşılanmış grupta diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, malign hastalık sıklığı anlamlı şekilde daha yüksektir. Bunun nedeni ülkemizde aşılanmanın öncelikle ileri yaş ve komorbiditesi olan bireylerle başlamış olmasıdır.

Aşısız hastalarda kötü akıbet oranı %25, kısmi aşı hastalarda %30, tam aşı hastalarda %29 olarak saptanmış olup aşı grupları arasında kötü akıbet açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Covid-19 aşısının etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma yürütülmüştür. İnaktif Covid-19 aşısı olan CoronaVac için yapılan faz 3 çalışmalarının sonuçları ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Türkiye'de yapılan faz 3 çalışmasında hastalar median 43 gün süreyle takip edilmiş ve 2 doz CoronaVac aşılamasının 14 gün sonrasında maskelemenin kaldırıldığı süreye kadar aşı grubunda 6646 kişiden 9 kişi semptomatik hastalık geçirirken, plasebo grubunda 3568 kişiden 32 kişi geçirmiştir. Aşının semptomatik hastalığı önlemede etkinliği %83,5 olarak bildirilmiştir. Takip edilen süre içerisinde aşı uygulanan grupta Covid-19'a bağlı hastane yatışı ve ölüm meydana gelmemiştir. (117). Brezilya'da 9823 kişinin değerlendirildiği faz 3 çalışmasında aşı grubundaki 4953 kişiden 85'i semptomatik Covid-19 enfeksiyonu geçirirken, plasebo grubunda 4870 kişinin 168'i enfeksiyon geçirmiş, aşının etkinliği %50,7 olarak bildirilmiştir. Aşı grubunda 5; plasebo grubunda 30 hastada ciddi Covid-19 enfeksiyonu gelişmiş olup; ciddi hastalığı önlemede aşı etkinliği %83,7 olarak bildirilmiştir (140).

Çin'de 24 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde inaktif aşının etkinliği semptomatik hastalık, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı ve ölüm için sırasıyla %65, %79, %90 ve %86 olarak bildirilmiştir(120).

BNT162b2 mRNA aşısı için yapılan randomize kontrollü faz 3 çalışmasında 21.720 kişiye BNT162b2 ve 21.728 kişiye ise plasebo uygulanmış. Kişiler median 2 ay süreyle takip edilmiş. Aşı kolunda 8, plasebo kolunda ise 162 kişide Covid-19 geliştiği gözlenmiş olup aşı etkinliği %95 olarak bildirilmiştir (124). Polonya'dan bildirilen bir çalışmada BNT162b2 aşısının Covid-19 ilişkili ölümleri önlemedeki etkinliği retrospektif olarak irdelenmiş. 36.362.777 kişilik kohortun 14.220.548'unun aşısız, 14.441.506'sının tam aşı olduğu görülmüştür. Aşısız kolda Covid-19 ilişkili ölüm oranı %4,55 olarak saptanırken,

tam aşılı kolda %0,43 olarak saptanmıştır. Aşı etkinliği ölümleri önleme açısından %90,40 olarak bildirilmiştir (141).

İleri yaş grubunda yapılan çalışmalarda aşı etkinliği daha düşük saptanmıştır. 70 yaş üzerindeki kişilerin dahil edildiği çalışmada semptomatik hastalığı önlemede CoronaVac aşısının etkinliği %46,8 olarak saptanmış olup, hastane yatışını %55,5, Covid-19 ilişkili ölümü %61,2 oranında önlediği bildirilmiştir (118). Aşılı gruptaki hastalar daha ileri yaşta olup bu durum aşı etkinliğinin azalmasına katkı sağlamıştır.

Aşılı gruptaki hastalar aşısız gruba göre daha ileri yaşta ve daha fazla ek hastalığa sahip olduğundan dolayı kötü akıbet açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki aşılı grubun ek risk faktörleri nedeniyle aşı etkinliği açısından diğer çalışmalarla benzerlik göstermemektedir.

Hastaları dahil ettiğimiz dönemde Covid-19 vakalarında hâkim olan Covid varyantı delta varyantıdır. Covid-19 aşılarının delta varyantında etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir. Çin’de yapılmış olan bir meta-analizde alfa varyantı için mRNA aşılarının etkinliği % 90, diğer aşılarda etkinliği %76,6 bildirilirken; delta varyantı için mRNA aşılarının etkinliği %83,4, inaktif aşı etkinliği %56,7 olarak bildirilmiştir (142). Başka bir çalışmada BNT162b2 aşısının etkinliği delta varyantı öncesi %87, delta varyantı döneminde ise %52 olarak bildirilmiştir (143).

Aşının üzerinden geçen zamanın aşı etkinliğini azalttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Amerika’dan bildirilen retrospektif kohortta aşı etkinliğinin 4.ayda delta varyantı için %52’ye; diğer varyantlar için %67’ye düştüğü gözlenmiştir (126). Çalışmamızda kötü akıbetle sahip hastalarda son aşının üzerinden geçen zaman median 4.8 ay iken; kötü akıbetle sahip olmayan hastalarda 4 ay olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda aşılı ve aşısız grupta kötü akıbet açısından anlamlı fark olmamasının nedeni aşılama üzerinden geçen sürede aşılarda etkinliğinin azalmış olması olabilir.

Özetle aşılınmış grubun daha fazla ek hastalığa sahip olması ve ileri yaşta olması, çalışma döneminde hâkim olan Covid-19 varyantının delta varyantı olması ve aşılama üzerinden geçen zamanın aşılı ve aşısız grupta kötü akıbet oranının benzer bulunmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif tek merkezli bir çalışma olması, aşı etkinliğinin değerlendirilebilmesi için hasta sayısının yeterli olmamasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastanemizde Covid-19 pnömonisi nedeniyle yatan hastalarda kötü akıbet olarak tanımladığımız mekanik ventilasyon veya ölüm oranı %27,5 olarak tespit edilmiştir. İleri yaş ve malign hastalık varlığı kötü akıbeti artıran faktörler olarak saptanmıştır. Hastalarını tam aşı, kısmi aşı veya aşısız olmalarının ise kötü akıbeti sahip olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Mevcut aşının etkinliğinin değerlendirilmesi için uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. Temmuz 2020;24:91-8.
2. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNE YÖNELİK GENEL BİR DEĞERLENDİRME: TÜRKİYE ÖRNEĞİ. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi. 17 Mayıs 2020;(1):62-79.
3. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [a.yer 04 Kasım 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020 [Internet]. [a.yer 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
5. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, vd. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. Mart 2021;93(3):1449-58.
6. WHO – COVID19 Vaccine Tracker [Internet]. [a.yer 04 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>
7. Liao Y, Xu B, Wang J, Liu X. A new method for assessing the risk of infectious disease outbreak. Sci Rep. 09 Ocak 2017;7(1):40084.
8. Ak BABATR. Covid-19 Bağlamında Tarihteki Büyük Salgınlar ve Ekonomik Sonuçları. TurkishStudies. 2020;Volume 15 Issue 4(Volume 15 Issue 4):189-200.
9. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, vd. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. Mol Pharm. 01 Mart 2021;18(3):754-71.
10. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, vd. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Molecules. 23 Aralık 2020;26(1):E39.
11. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. Front Immunol. 11 Eylül 2020;11:552909.
12. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med. Aralık 2004;10(12 Suppl):S88-97.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, vd. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 22 Şubat 2020;395(10224):565-74.
14. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Sah R, Alqumber MA, Haque S, Patel SK, vd. MERS-CoV: epidemiology, molecular dynamics, therapeutics, and future challenges. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 18 Ocak 2021;20(1):8.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. Şubat 2020;395(10223):497-506.
16. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, vd. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature. Temmuz 2020;583(7815):286-9.
17. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. Temmuz 2020;24:91-8.
18. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, vd. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. FEBS J. 23 Mayıs 2020;10.1111/febs.15375.

19. Coronavirus timeline: Tracking the critical moments of Covid-19 [Internet]. [a.yer 10 Kasım 2021]. Erişim adresi: <https://www.nbcnews.com/health/health-news/coronavirus-timeline-tracking-critical-moments-covid-19-n1154341>
20. Nakagawa S, Miyazawa T. Genome evolution of SARS-CoV-2 and its virological characteristics. *Inflamm Regen*. 2020;40:17.
21. Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, vd. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 29 Ocak 2021;538:88-91.
22. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [a.yer 04 Kasım 2021]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
23. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [a.yer 11 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>
24. <https://covid19.saglik.gov.tr/>.
25. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 21 Nisan 2020;50(SI-1):563-70.
26. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, vd. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. Temmuz 2020;26(7):1583-91.
27. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. Mayıs 2020;109:102433.
28. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzentichler F, Holzmann T, vd. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. Nisan 2021;49(2):233-9.
29. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, vd. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. Mayıs 2020;581(7809):465-9.
30. He D, Zhao S, Lin Q, Zhuang Z, Cao P, Wang MH, vd. The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Int J Infect Dis*. Mayıs 2020;94:145-7.
31. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, vd. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. Mayıs 2020;94:154-5.
32. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, vd. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. Mayıs 2020;63(5):706-11.
33. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 13 Mart 2020;27(2):taaa021.
34. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. Nisan 2021;49(2):199-213.
35. Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol*. Mayıs 2020;92(5):476-8.
36. Steinman JB, Lum FM, Ho PPK, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 06 Ekim 2020;117(40):24620-6.
37. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife*. 9:e57309.
38. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, vd. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 11 Mart 2020;27(3):325-8.
39. Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, vd. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat Nanotechnol*. Ağustos 2020;15(8):630-45.
40. Wilson L, Mckinlay C, Gage P, Ewart G. SARS coronavirus E protein forms cation-selective ion channels. *Virology*. 05 Aralık 2004;330(1):322-31.

41. Nieto-Torres JL, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Castaño-Rodríguez C, Fernandez-Delgado R, vd. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 01 Kasım 2015;485:330-9.
42. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, vd. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *Journal of General Virology*. 86(5):1423-34.
43. Arndt AL, Larson BJ, Hogue BG. A Conserved Domain in the Coronavirus Membrane Protein Tail Is Important for Virus Assembly. *J Virol*. Kasım 2010;84(21):11418-28.
44. Zeng W, Liu G, Ma H, Zhao D, Yang Y, Liu M, vd. Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 30 Haziran 2020;527(3):618-23.
45. Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, vd. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm Sin B*. Temmuz 2020;10(7):1228-38.
46. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. Mart 2021;61(3):180-202.
47. Örd M, Faustova I, Loog M. The sequence at Spike S1/S2 site enables cleavage by furin and phospho-regulation in SARS-CoV2 but not in SARS-CoV1 or MERS-CoV. *Sci Rep*. 09 Ekim 2020;10:16944.
48. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. Mart 2021;19(3):155-70.
49. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
50. Ueffing M, Bayyoud T, Schindler M, Ziemssen F. Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2. *Ophthalmologe*. 01 Temmuz 2020;1-6.
51. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*. 20 Mayıs 2020;9(5):1267.
52. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology*. 01 Mayıs 2020;41(5):355-9.
53. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 15 Nisan 2020;14(2):185-92.
54. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. Haziran 2020;20(6):363-74.
55. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, vd. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875.
56. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, vd. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. Nisan 2020;8(4):420-2.
57. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, vd. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 10 Mart 2020;M20-0504.
58. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [a.yer 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
59. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study - The Lancet [Internet]. [a.yer 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
60. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China | NEJM [Internet]. [a.yer 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
61. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, vd. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. Temmuz 2020;26(7):1017-32.

62. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, vd. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 01 Haziran 2020;46(6):1089-98.
63. Estimating mortality from COVID-19 [Internet]. [a.yer 01 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
64. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 07 Nisan 2020;323(13):1239-42.
65. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 27 Mart 2020;69(12):343-6.
66. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 Mart 2020;323(11):1061-9.
67. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, vd. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 19 Haziran 2020;69(24):759-65.
68. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, vd. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Temmuz 2020;146(1):110-8.
69. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 25 Mayıs 2020;11(1):29.
70. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 21 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
71. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 01 Temmuz 2020;58(7):1021-8.
72. CDC. Labs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 02 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
73. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 26 Mayıs 2020;58(6):e00512-20.
74. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, vd. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 23 Ocak 2020;25(3):2000045.
75. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, vd. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* Eylül 2020;40(5):351-60.
76. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH, vd. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol.* 23 Nisan 2020;58(5):e00310-20.
77. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, vd. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 06 Ocak 2021;eabf4063.
78. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, vd. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244126.
79. Dinnes J, Sharma P, Berhane S, Wyk SS van, Nyaaba N, Domen J, vd. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2022 [a.yer 03 Şubat 2023];2022(7). Erişim adresi: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd013705.pub3>
80. Sadiq Z, Rana S, Mahfoud Z, Raoof A. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19. *Clin Imaging.* Aralık 2021;80:229-38.

81. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *American Journal of Roentgenology*. Temmuz 2020;215(1):87-93.
82. covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf [İnternet]. [a.yer 10 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>
83. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst MV. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 08 Ekim 2004;323(1):264-8.
84. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, vd. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 28 Temmuz 2020;71(15):732-9.
85. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 19 Kasım 2020;383(21):2030-40.
86. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, vd. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 Şubat 2021;384(6):497-511.
87. Research C for DE and. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. FDA [İnternet]. 26 Haziran 2020 [a.yer 10 Mayıs 2022]; Erişim adresi: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
88. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, vd. Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. Mart 2005;49(3):981-6.
89. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. Kasım 2013;100(2):446-54.
90. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, vd. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. Şubat 2021;103:62-71.
91. Appili Therapeutics Provides Update on Phase 3 PRESECO Clinical Trial Evaluating Avigan®/Reeqonus™ [İnternet]. 2021 [a.yer 20 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://www.businesswire.com/news/home/20211112005554/en/Appili-Therapeutics-Provides-Update-on-Phase-3-PRESECO-Clinical-Trial-Evaluating-Avigan%C2%AEReeqonus%E2%84%A2>
92. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek İB, vd. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Aralık 2021;40(12):2575-83.
93. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, vd. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 10 Şubat 2022;386(6):509-20.
94. Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, Galustyan AN, Musungaie DB, Payne B, vd. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults. *NEJM Evidence*. 25 Ocak 2022;1(2):EVIDoa2100043.
95. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, vd. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. *NEJM Evidence*. 25 Ocak 2022;1(2):EVIDoa2100044.
96. Di Caprio R, Lembo S, Di Costanzo L, Balato A, Monfrecola G. Anti-Inflammatory Properties of Low and High Doxycycline Doses: An In Vitro Study. *Mediators of Inflammation*. 22 Nisan 2015;2015:e329418.
97. Rothan HA, Bahrani H, Mohamed Z, Teoh TC, Shankar EM, Rahman NA, vd. A Combination of Doxycycline and Ribavirin Alleviated Chikungunya Infection. *PLOS ONE*. 13 Mayıs 2015;10(5):e0126360.

98. Rothan HA, Mohamed Z, Paydar M, Rahman NA, Yusof R. Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication in vitro. *Arch Virol*. 01 Nisan 2014;159(4):711-8.
99. Gendrot M, Andreani J, Jardot P, Hutter S, Delandre O, Boxberger M, vd. In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2. *Molecules*. Ocak 2020;25(21):5064.
100. Yethindra V, Tagaev T, Imankulova A, Kaliev M, Orozalieva B, Niyazalieva M, vd. Doxycycline inhibits SARS-CoV-2 replication in vitro. *Biomedicine*. 03 Temmuz 2022;42(3):612-5.
101. Alam MM, Mahmud S, Rahman MM, Simpson J, Aggarwal S, Ahmed Z. Clinical Outcomes of Early Treatment With Doxycycline for 89 High-Risk COVID-19 Patients in Long-Term Care Facilities in New York. *Cureus* [Internet]. 11 Ağustos 2020 [a.yer 19 Mayıs 2022];12(8). Erişim adresi: <https://www.cureus.com/articles/37354-clinical-outcomes-of-early-treatment-with-doxycycline-for-89-high-risk-covid-19-patients-in-long-term-care-facilities-in-new-york>
102. Butler CC, Yu LM, Dorward J, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, vd. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Respir Med*. Eylül 2021;9(9):1010-20.
103. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, vd. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Ağustos 2014;58(8):4875-84.
104. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, vd. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*. 01 Haziran 2020;178:104786.
105. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 24 Ekim 2020;396(10259):1345-52.
106. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, vd. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 07 Mayıs 2020;382(19):1787-99.
107. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, vd. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. Eylül 2020;585(7824):273-6.
108. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, vd. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 27 Ocak 2022;386(4):305-15.
109. Beckerman R, Gori A, Jeyakumar S, Malin JJ, Paredes R, Póvoa P, vd. Remdesivir for the treatment of patients hospitalized with COVID-19 receiving supplemental oxygen: a targeted literature review and meta-analysis. *Sci Rep*. 10 Haziran 2022;12(1):9622.
110. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, vd. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 16 Mayıs 2020;395(10236):1569-78.
111. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, vd. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 Şubat 2021;384(8):693-704.
112. Chertok Shacham E, Ishay A. New insights on Effects of Glucocorticoids in SARS-CoV-2 infection. *Endocr Pract* [Internet]. 21 Temmuz 2022 [a.yer 08 Ağustos 2022]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9300587/>
113. Tang X, Feng YM, Ni JX, Zhang JY, Liu LM, Hu K, vd. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. 2021;100(2):116-26.
114. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):615-32.
115. WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-background-2021.1-eng.pdf [Internet]. [a.yer 09 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341455/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-background-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

116. Fadlyana E, Rusmil K, Tarigan R, Rahmadi AR, Prodjosoeowojo S, Sofiatin Y, vd. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine*. 22 Ekim 2021;39(44):6520-8.
117. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, vd. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 17 Temmuz 2021;398(10296):213-22.
118. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, vd. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*. 20 Ağustos 2021;374:n2015.
119. Clemens SAC, Weckx L, Clemens R, Mendes AVA, Souza AR, Silveira MBV, vd. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *The Lancet*. 05 Şubat 2022;399(10324):521-9.
120. Fu Y, Zhao J, Wei X, Han P, Yang L, Ren T, vd. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Inactivated Vaccine to Address COVID-19 Pandemic in China: Evidence From Randomized Control Trials and Real-World Studies. *Front Public Health*. 2022;10:917732.
121. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, vd. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. Ekim 2020;586(7830):594-9.
122. Wilson B, Geetha KM. Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19. *J Drug Deliv Sci Technol*. Ağustos 2022;74:103553.
123. Commissioner O of the. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. FDA [Internet]. 27 Nisan 2022 [a.yer 09 Mayıs 2022]; Erişim adresi: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
124. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, vd. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 31 Aralık 2020;383(27):2603-15.
125. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, vd. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. Mayıs 2021;397(10287):1819-29.
126. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, vd. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 16 Ekim 2021;398(10309):1407-16.
127. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, vd. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 02 Aralık 2021;385(23):2140-9.
128. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, vd. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 16 Eylül 2021;385(12):1078-90.
129. Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, Aslan AF, Aydın G, İnan Ö, vd. Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2. *Vaccines*. Kasım 2021;9(11):1266.
130. Ozdarendeli A, Sezer Z, Pavel STI, Inal A, Yetiskin H, Kaplan B, vd. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Whole Virion SARS-CoV-2 Vaccine, TURKOVAC, in Healthy Adults: Interim Results from Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 and 2 Trials [Internet]. Rochester, NY; 2022 [a.yer 22 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://papers.ssrn.com/abstract=4090492>
131. Health Institutes of Turkey. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Two-Dose Inactivated COVID-19 Vaccine (TURKOVAC) Versus the Two-Dose CoronaVac (Sinovac) Vaccine in Healthy Subjects: A Randomized, Observer-Blinded, Phase III Clinical Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Şub [a.yer 15 Haziran 2022]. Report No.: NCT04942405. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04942405>
132. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, da Silva J, vd. Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 — Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 08 Mayıs 2020;69(18):545-50.

133. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, vd. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
134. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, vd. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 01 Mayıs 2020;94:91-5.
135. Girma D, Dejene H, Adugna L, Tesema M, Awol M. COVID-19 Case Fatality Rate and Factors Contributing to Mortality in Ethiopia: A Systematic Review of Current Evidence. *IDR.* 04 Temmuz 2022;15:3491-501.
136. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 12 Mayıs 2020;323(18):1775-6.
137. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, vd. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 04 Mart 2021;16(3):e0247461.
138. Taslem Mourosi J, Anwar S, Hosen MJ. The sex and gender dimensions of COVID-19: A narrative review of the potential underlying factors. *Infect Genet Evol.* Eylül 2022;103:105338.
139. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, vd. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152.
140. Palacios R, Batista AP, Albuquerque CSN, Patiño EG, Santos J do P, Tilli Reis Pessoa Conde M, vd. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 Nis [a.yer 05 Haziran 2022]. Report No.: 3822780. Erişim adresi: <https://papers.ssrn.com/abstract=3822780>
141. Pietrzak Ł, Polok K, Halik R, Szuster-Ciesielska A, Szczeklik W. Effectiveness of BNT162b2 vaccination in preventing COVID-19-associated death in Poland. *Polish Archives of Internal Medicine* [Internet]. 06 Mart 2023 [a.yer 13 Mart 2023]; Erişim adresi: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16453>
142. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 23 Mayıs 2022;20:200.
143. Risk M, Shen C, Hayek SS, Hlevinski L, Schioppa E, Freed G, vd. Comparative Effectiveness of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines Against the Delta Variant. *Clin Infect Dis.* 24 Ağustos 2022;75(1):e623-9.

EKLER

EK-1: BENZERLİK RAPORU

COVID-19 PNÖMONİSİ TANISIYLA YATAN HASTALARIN KOMORBİDİTE VE AŞILAMA DURUMLARININ HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 11	% 3	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	%2
İnternet Kaynağı		
2	www.ttb.org.tr	%1
İnternet Kaynağı		
3	search.trdizin.gov.tr	<%1
İnternet Kaynağı		
4	books.akademisyen.net	<%1
İnternet Kaynağı		
5	www.utsakcongress.com	<%1
İnternet Kaynağı		
6	www.researchgate.net	<%1
İnternet Kaynağı		
7	www.acilcalisanlari.com	<%1
İnternet Kaynağı		
8	www.t24.com.tr	<%1
İnternet Kaynağı		
9	acikerisim.erbakan.edu.tr	<%1
İnternet Kaynağı		

EK-2: ETİK KURUL ONAYI

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KA EK-64)
KARAR FORMU

SAYI: Tarih: 16.03.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Covid-19 Pnömonisi Tanısıyla Yatan Hastaların Komorbidite ve Aşılama Durumlarının Hastalık Prognozuna Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr Hülya Çaşkurlu-Dr Sümeyra Karakuş- Uzm Dr Pınar Ergen- Prof Dr Haluk Bahaboğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Retrospektif	☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENİLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0130	Tarih: 16.03.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Hülya Çaşkurlu
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 16.03.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

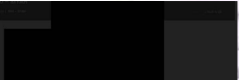
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Covid-19 Pnömonisi Tanısıyla Yatan Hastaların Komorbidite ve Aşılama Durumlarının Hastalık Prognozuna Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Saliha Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☒	☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: 
İmza: