

T.C
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 HASTALARINDA BEDEN KİTLE
İNDEKSİNİN PROGNOZA OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Niyazi Can ERTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muzaffer Onur TURAN

İZMİR
MAYIS- 2021

T.C
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 HASTALARINDA BEDEN KİTLE
İNDEKSİNİN PROGNOZA OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Niyazi Can ERTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muzaffer Onur TURAN

İZMİR
MAYIS- 2021

T.C
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TEZİ HAZIRLAYAN

Dr. Niyazi Can ERTÜRK

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muzaffer Onur TURAN - İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN - İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Cenk KIRATLI - S.B.Ü Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi

Prof. Dr. Barış Önder PAMUK

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca beni yetiştiren, her türlü sorunumda yanımda olan, benim iyi bir hekim, iyi bir insan olmam için her türlü desteği veren gerek kişilikleri gerek engin bilgileriyle bulunduğu ortama ışık tutan ve bizlere örnek olan değerli hocalarım; **Prof. Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN'a**, **Doç. Dr. Muzaffer Onur TURAN'a** ve **Doç. Dr. Ceyda ANAR'a**,

Her zaman yanımda olan, sevgisi, şefkati, özverisiyle hayatımı aydınlatan, canımdan çok sevdiğim ruh eşim, hayat arkadaşım **Uzm. Dr. Zeynep ERTÜRK'e**;

Sonsuz destek ve sevgileriyle beni bugünlere getiren, minnettarlığın en büyüğünü hak eden canım babam ve annem **Uzm. Dr. Cihan ERTÜRK'e** ve **Candan Ertürk'e**;

Eğitimim süresince bilgilerini, tecrübelerini, sabır ve desteklerini esirgemeyen ailemizin çok değerli Göğüs Hastalıkları Kliniği Uzmanları: **Uzm. Dr. İpek Çoşkunol**, **Uzm. Dr. Zehra Canan Kaçar**, **Uzm. Dr. Melek Çekiç**, **Uzm. Dr. Aydın İlker Alp** ve **Uzm. Dr. Burak EŞKUT'a**

Dört yıllık ihtisas sürem boyunca beraber çalıştığım ve pek çok şey paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlerine, rotasyon süresi boyunca birlikte çalıştığım öğretim üyelerine ve diğer branşlardaki asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Niyazi Can ERTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
GRAFİK LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezite tanımı ve beden kitle indeksi	3
2.1.2. Obezite epidemiyolojisi	3
2.1.3. Obezite etyolojisi	4
2.1.4. Obeziteye eşlik eden hastalıklar	6
2.1.5. Obezite tedavisi	7
2.2. Koronavirüsler	9
2.2.1. Viroloji	9
2.2.1.1. S proteini	10
2.2.1.2. M proteini	10
2.2.1.3. N proteini	11
2.2.1.4. E proteini	11
2.2.1.5. HE (Hemaglutininesteraz) proteini:	12
2.2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19	12
2.2.2.1. Epidemiyoloji	13
2.2.2.2. Patogenez	17
2.2.2.3. Klinik özellikler	20
2.2.2.4. Laboratuvar bulguları	27
2.2.2.5. Radyolojik bulgular	28
2.2.2.6. Tanı	31
2.2.2.7. Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Tasarımı	40
3.2. Çalışma Popülasyonu	40

3.3. Çalışma Protokolü	41
3.4. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	43
4.2. Hastaların COVID-19 ile İlgili Özellikleri	45
4.3. Hastaların Kilo ile İlgili Özellikleri	47
4.4. Hastaların Kiloya Göre Demografik ve Semptomatik Özellikler, Hastane Yatış Süresi ve Vital Bulguların Karşılaştırılması	48
4.5. Hastaların Kiloya Göre Laboratuvar ve Radyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	49
4.6. Hastaların Prognostik Özellikleri	51
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	59
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu)
SARS CoV	: Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus-2
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CRP	: C-reaktif protein
NCD-RisC	: Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration (Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu)
DM	: Diyabetes Mellitus
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
POMC	: Pro-Opiomelanokortin
HCoV	: Human Coronaviruses
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome causing Coronavirus
ORF	: Open Reading Frames
IFN	: Interferon
RNA	: Ribonükleik asit
RNP	: Ribonükleoprotein
ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
TMPRSS2	: Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
SpO2	: Oksijen Satürasyonu
PaO2	: Arteriyel Oksijen Basıncı
FiO2	: Fraction of Inspired Oxygen (Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi)

PTE	: Pulmoner Tromboemboli
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PT	: Protrombin Zamanı
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ABH	: Akut böbrek hasarı
NLR	: Neutrophil to Lymphocyte Ratio
RT-PCR	: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
EKG	: Elektrokardiyografi
RECOVERY	: Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy
IL	: İnterlökin
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
JAK	: Janus Kinaz
JAK/STAT	: Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
Ig	: İmmünglobulin
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
µl	: Mikrolitre
ng	: Nanogram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
PO	: Peroral
Tb	: Tablet
Hb	: Hemoglobin
CK-MB	: Serum Kütle Kreatin Kinaz-Myokardiyal Band

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Yetişkinlerde BKİ sınıflaması	3
Tablo 2:	Sekonder obezite nedenleri	5
Tablo 3:	Obeziteye eşlik eden hastalıklar	6
Tablo 4:	Çeşitli çalışmalarda verilen COVID-19 semptomlarının sıklığı	21
Tablo 5:	Ağır ve ağır olmayan klinikteki COVID-19 hastalarında laboratuvar bulguları	27
Tablo 6:	COVID-19’da toraks BT bulguları (163).....	30
Tablo 7:	Vaka tanımlarına göre tedavi protokolleri (170).....	39
Tablo 8:	Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri.....	43
Tablo 9:	Hastaların COVID-19 ile ilgili özellikler	45
Tablo 10:	Hastaların kilo ile ilgili özellikleri.....	47
Tablo 11:	COVID-19 hastalarında kiloya göre demografik ve semptomatik özellikler hastane yatış süresi ve vital bulguların karşılaştırılması	48
Tablo 12:	COVID-19 hastalarında kiloya göre laboratuvar ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması	49
Tablo 13:	Hastaların prognostik özellikleri	51
Tablo 14:	Hastaların kiloya göre prognostik özellikleri	52
Tablo 15:	Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre bağımsız değişkenlerle COVID-19 hastalarında mortalite arasındaki ilişki	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Koronavirüs'ün şematik yapısı.....	9
Şekil 2:	SARS-CoV-2'nin hücreye girişi	18
Şekil 3:	SARS-CoV-2 hücre içi döngüsü	19



RESİM LİSTESİ

Resim 1 ve 2:	COVID 19 enfeksiyonu olan iki hastanın PAAC grafileri	29
Resim 3:	COVID-19 tanısı ile izlenen hastanın takibinde seri toraks BT görüntülemeleri.	29



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Hastalarda görülen komorbid hastalıkların dağılımı	44
Grafik 2: Hastalarda görülen semptomların dağılımı	46
Grafik 3: Hastaların BKİ Gruplarına göre yüzdeleri	47



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde gözlenen küresel bir problemdir (1). Obezite önlenabilir ölüm nedenleri arasında ikinci sırada bulunmaktadır (2). Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) verilerine göre dünyada, 670 milyondan fazla yetişkin obez birey vardır (3). Türkiye, Avrupa’da obezite ve tip 2 Diyabetes Mellitus’un (DM) prevalansının en yüksek olduğu ülkedir (4).

Bir toplumda obezite tanısını koyma, sıklığını ve ilişkili riskleri tahmin etmede kullanılabilen en faydalı ölçüm Beden Kitle İndeksi (BKİ) dir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine [$BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$] dayanarak yapmaktadır. Buna göre, Fazla Kiloluluk: $BKİ = 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ve Obezite: $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilmektedir (5). 2016 yılında, DSÖ verilerine göre 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkin kilolu, 650 milyonun üzerinde obez, 18 yaş ve üzeri erişkinlerin %39’u aşırı kilolu ve %13’ü obez, 5 yaşın altındaki 41 milyon çocuk fazla kilolu veya obez, 5-18 yaşlarındaki 340 milyon çocuk ve ergen aşırı kilolu veya obez olarak raporlanmıştır (6). Türk erişkin toplumunda standart obezite prevalansının 1998’de %22,3’ten %40 artarak 2010’da %31,2’ye ulaştığı bulunmuştur (7).

2019 sonlarında, DSÖ Çin Ülke Ofisi tarafından, Çin’in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirilmiştir (8). 7 Ocak 2020’de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak, virüs ise Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (SARS CoV)’e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (9). SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşıрма yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Enfeksiyonun yaygın belirtileri ateş, öksürük ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, Akut Solunum

Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır (10).

COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkili çok sayıda risk faktörü vardır. Çalışmalar, DM, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olay, akciğer hastalıkları, yaş ve erkek cinsiyet faktörlerinin mortalitenin önemli belirleyicileri olduğunu göstermiştir (11-15).

Obezite, fizyolojik süreçlerin çoğunu etkilemekte ve bağışıklık sistemi dahil sistemin işlevlerini değiştirmektedir (16). COVID-19 hastalığı seyrinde aşırı kilolu ve obez hastalarda hospitalizasyon ve mortalite oranı yüksek olduğu saptanmıştır (17). Mortaliteyi azaltmak ve morbiditeyi önlemek için obezitenin, enfeksiyonun seyri üzerindeki etkisini anlamak çok önemlidir (18).

Yapılan çalışmalar aşırı kilolu ve obez hastalarda COVID-19 prognozunun daha kötü olduğu ve bu grupta yoğun bakıma yatış oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (19).

Bu araştırmanın birincil amacı, BKİ yüksekliğinin COVID-19 hastalarında kötü prognoz ve mortalite ile olan ilişkisini araştırmaktır. Araştırmamızın diğer amacı, COVID-19 enfeksiyonunda obezite dahil tüm bağımsız risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, ilişkili komorbiditeler ve laboratuvar parametreleri) mortaliteye olan etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezite tanımı ve beden kitle indeksi

DSÖ, beden kitle indeksini kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre (m) cinsinden boyun karesine bölünmesiyle bulunan değer olarak tanımlar (20).

BKİ, kişinin sağlık ve iyilik halinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Daha yüksek BKİ olan kişilerin diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, artritis, astım gibi komorbiditeler açısından daha yüksek riske sahip oldukları bilinmektedir (21).

BKİ, obezite ve fazla kilo tanısında en sık kullanılan, en pratik yöntemlerden biridir. Boy uzunluğuna oranla vücut ağırlığının tahmin edilmesinde de kullanılabilir (20).

BKİ, obezite tanı, tedavi ve öngörülmesinde objektif ölçüm sağlayan önemli bir parametredir (22). Yaş ve cinsiyet farkı gözetmediğinden kolay uygulanabilen standart bir yöntemdir (20).

Erişkin bireylerde BKİ 18,5 kg/m² altı zayıf, 18,5-24,9 kg/m² arası normal, 25-29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu (preobez), 30 kg/m² üstünde olanlar obez olarak tanımlanmaktadır (20). Tablo 1’de yetişkin bireylerin BKİ değerlerine göre sınıflandırılması gösterilmiştir (2).

Tablo 1: Yetişkinlerde BKİ sınıflaması

Sınıflama	BKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	<18,5
Normal kilolu	18,5-24,9
Fazla kilolu	≥25
Preobez	25,0-29,9
Obez	≥ 30,0

2.1.2. Obezite epidemiyolojisi

Dünya çapında BKİ eğilimlerini araştıran 128,9 milyon katılımcının bulunduğu bir çalışmada 1975-2016 yılları kıyaslandığında yaşa göre standardize

edilmiş ortalama BKİ değerlerinin kadınlarda 17,2'den 18,6'ya; erkeklerde 16,8'den 18,5'e çıktığı bulunmuştur (23). 1980 yılına kıyasla 2015 yılında fazla kilolu prevelansı %26,5'ten %39'a yükselirken, obezite prevelansı %7'den %12,5'a yükselmiştir (24).

DSÖ 2016 yılı verilerine göre 1,9 milyarın üzerinde fazla kilolu kişi vardır. Bunların 650 milyonundan fazlası obez sınıfına girmektedir (20). İngiltere' de erişkinlerin %50'den fazlasının obez olduğu bildirilmiştir (25). Dünya nüfusuna bakıldığında yetişkin erkeklerde obezite oranı %11 iken, kadınlarda bu oran %15'tir (20). Yine yetişkin erkeklerin ise %39'u, yetişkin kadınların %40'ı fazla kilolu gruptadır (20).

2005 yılı verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada 2030 yılında dünya genelinde 1,12 milyar obez ve 2,16 milyar fazla kilolu birey olması beklenmektedir (26).

Obeziteye bağlı ölümler dünya çapında yılda 2,8 milyona varan rakamlara ulaşmaktadır (27).

Türkiye ise DSÖ 2016 verilerine göre, %29,5 prevelans ile Avrupa'nın obezite sıklığı en yüksek olan ülkesidir (2). Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması'na (TOHTA) göre obezite oranı erkeklerde %14,4, kadınlarda %24,3 oranındadır (28).

Kardiovasküler risk faktörlerine yönelik çalışmaların derlendiği, 2018 yılında yayınlanan bir meta-analizde, ülkemizdeki obezite sıklığı kadınlarda %33,2, erkeklerde %18,2 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, DSÖ 2016 dünya geneli obezite oranlarına göre (kadınlarda %15, erkeklerde %11) oldukça yüksektir (29).

2.1.3. Obezite etyolojisi

Obezite gelişiminde genetik, sosyokültürel, davranışsal ve çevresel çeşitli faktörlerin etkisi vardır (2). Obeziteye neden olabilen diğer risk faktörleri cinsiyet, yaş, psikolojik nedenler, doğum sayısı, ilaç kullanımı, sigara, alkol kullanımı, gelir düzeyi vb. olarak özetlenebilir (30).

Altta yatan temel neden alınan enerji miktarının harcanan enerji miktarından fazla olmasıdır (2). Günlük harcanan enerji miktarını bazal metabolizma ve fiziksel

hareket için kullanılan toplam enerji oluşturur (31). Bu nedenle obezitenin temel sebepleri arasında yanlış beslenme ve fiziksel inaktivite bulunmaktadır (32).

Çocuklarda ve gençlerde obezitenin artışı etyolojide genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının etkisini göstermektedir (32).

Günlük hayatta hareket azlığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülmektedir. Kronik Hastalıklar Risk Faktörleri Araştırması verileri Türkiye’de fiziksel aktivite yetersizliğinin kadınlarda %87, erkeklerde ise %77 gibi yüksek oranlarda bulunduğunu göstermektedir (33).

Ülkemizdeki obezite oranlarının artışında sedanter yaşam, karbonhidrat tüketimi, öğün sayısı gibi faktörlerin etkili olduğu saptanmıştır (34). Yine ülkemizde gelir düzeyi ve eğitim düzeyi gibi faktörler de obezite oranlarında belirleyici rol oynamaktadır (35).

Sekonder obezite, primer obeziteye oranla çok daha nadir görülmektedir. Obeziteye yol açan sekonder nedenler dışlandıktan sonra hastalar primer obezite olarak değerlendirilir (24). Tablo 2’de sekonder obezite nedenleri gösterilmiştir (36).

Tablo 2: Sekonder obezite nedenleri

Endokrin Nedenler	Hipotiroidi Cushing Hastalığı Polikistik Over Hastalığı Büyüme Hormonu Eksikliği Hipotalamik Obezite Hipogonadizm İnsülinoma Psödohipoparatiroidizm
Genetik Nedenler	Leptin reseptör defekti Pro-Opiomelanokortin (POMC) eksikliği Melanokortin reseptör 4 eksikliği Prehormon Konvertaz eksikliği
Sendromik Obezite Nedenleri	Prader Wili Sendromu Bardet Biedl Sendromu Beckwith Wideman Sendromu Alstrom Hallgreen Sendromu Carpenter Sendromu Cohen Sendromu

2.1.4. Obeziteye eşlik eden hastalıklar

Yağ doku miktarındaki artışla birlikte obezite, çeşitli sistemik komplikasyonlara neden olmaktadır (37). Bu komplikasyonların başlıca nedeni olarak artan yağ dokuya bağlı adipokin salınımının artışı düşünülmektedir (30). BKİ'nin 40 ve üzeri olması daha düşük BKİ olan obez bireylere göre diyabet ve diğer tıbbi durumlar için çok daha büyük risk oluşturmaktadır (38).

Başta kardiyovasküler sistem olmak üzere, metabolik, endokrinolojik, romatolojik, gastrointestinal, pulmoner, üriner ve psikolojik pek çok komplikasyona yol açmaktadır (39). Tablo 3'te obezitenin neden olduğu komplikasyonlar gösterilmiştir (39).

Tablo 3: Obeziteye eşlik eden hastalıklar

Kardiyovasküler Hastalıklar	Koroner Arter Hastalığı Miyokard Enfarktüsü Konjestif Kalp Yetmezliği Ani Ölüm Hipertansiyon Serebrovasküler Olaylar
Endokrinolojik Hastalıklar	Polikistik Over Sendromu Hiperandrojenizm Akantozis Nigrikans İnsülin Direnci Tip 2 DM Dislipidemi Metabolik Sendromu
Pulmoner Hastalıklar	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Obezite Hipoventilasyon Sendromu Astım
Gastrointestinal Hastalıklar	Dispepsi Konstipasyon Kolelitiyazis Hepatosteatoz Pankreatit Gastroözefagiyal Reflü Hastalığı
Romatolojik Hastalıklar	Osteoartrit Tuzak Nöropatileri

Tablo 3: (Devamı)

Kanser	Gastrointestinal Sistem Kanseri Genitoüriner Sistem Kanseri (kadınlarda meme, over, endometriyum, serviks; erkeklerde prostat kanseri)
Üriner Hastalıklar	Üriner Stres inkontinansı Obezite ile ilişkili glomerülopati Proteinüri Nefrotik Sendrom Prolapsus Erektile Disfonksiyon
Nöropsikolojik Hastalıklar	Özgüvende azalma Apati İrritabilite artışı Kognitif fonksiyonlarda azalma Baş ağrısı Hiperaleji Anksiyete ve depresyon Beden imaj bozukluğu Sosyal damgalanma Sosyal yaşamdan uzaklaşma
Dermatolojik Hastalıklar	Cilt enfeksiyonları Selülit Akantozis Nigrikans Hipertrikozis İntertrigo Hirsutizm

2.1.5. Obezite tedavisi

Obezite tedavisi, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz tedavisi ve davranış tedavisinden oluşan bir kombinasyon tedavisidir (30).

Tıbbi beslenme tedavisinde toplam enerji alımını azaltmak esastır ve bir uzman tarafından kişinin enerji ihtiyacına göre hazırlanmış bir beslenme programından oluşmalıdır (40). Uyumun sağlanabilmesi için kişilerin kültürel ve ekonomik özelliklerine uygun birlikte karar verilmiş programlar olmalıdır böylece kalıcı beslenme alışkanlıkları oluşturulabilir (41). En az kişilerin bazal metabolizması düzeyinde olacak şekilde kalorisi azaltılmış beslenme programları sıklıkla tercih

edilmektedir (42). Genellikle enerjinin %50-60'ı karbonhidrat, %25-30'u yağ, %15-20'si proteinden oluşacak şekilde kalori hesabı yapılmalıdır (41).

Egzersiz tedavisi bireysel olarak planlanmalı, mümkünse günde en az 30-45 dakika ve orta şiddette olmalıdır (33). Egzersizin düzenli yapılması insülin direncini azaltan ve yağ oksidasyonunu artıran etkisinden daha fazla yararlanılmasını sağlamaktadır (33). Egzersizin bu etkilerini görebilmek için maksimum nabız düzeyinin %60-70'ine ulaşacak düzeyde olması ve haftada 150-180 dakikaya ulaşacak şekilde planlanması gereklidir. Bu sürelerle ayrıca 5-10 dakikalık ısınma soğuma süreleri de eklenmelidir (43). Uygun şekilde yapılan düzenli egzersizle kilo vermenin yanı sıra hipertansiyon, DM, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık, hiperkolesterolemi, osteoporoz gibi pek çok hastalık riski azalmaktadır (44).

Davranış tedavisinde ise amaç hastanın beslenme ve egzersiz uyumunu artıracak yaşam tarzı değişiklikleri yaratmaktır (45). Bu tedavinin basamakları kendini izleme, hedef belirleme, dürtü kontrolü, davranışsal yerine koyma ve pozitif pekiştirme (46). Öncelikle bilişsel davranışçı terapi olmak üzere bireysel ve grup terapileri, motivasyonel görüşme, stres azaltma gibi çeşitli yöntemler bu grup tedaviler içine girmektedir (40). Standart bir davranış tedavisi ile yaklaşık %10 kilo kaybı sağlanabildiği bilinmektedir (47). Yaşam tarzı değişiklikleri ile yeterli kilo kaybı olmayan hastalarda medikal tedaviler düşünülebilir (48).

Yukarıdaki tedavilere rağmen sonuç alınamayan BKİ ≥ 30 kg/m² ya da BKİ 27-29,9 kg/m² değerleri arasında olup ek hastalığı olan hastalarda orlistat ve liraglutid gibi medikal tedaviler düşünülebilir (2). Ancak obezite tedavisinde ilaç kullanımı, yaşam tarzı değişikliklerine oranla daha fazla yan etkisi bulunduğundan daha az tercih edilir (49).

BKİ ≥ 40 kg/m² olan ya da BKİ ≥ 35 kg/m² olup obeziteyle ilişkili ek hastalığı bulunan hastalarda bariyatrik cerrahi tedaviler tercih edilebilir (50).

Hızlı kilo kaybı sonrası bireylerin büyük kısmında kiloların geri kazanıldığı gösterilmiştir bu nedenle tedavide kalıcı kilo kaybı sağlamak önemlidir (51).

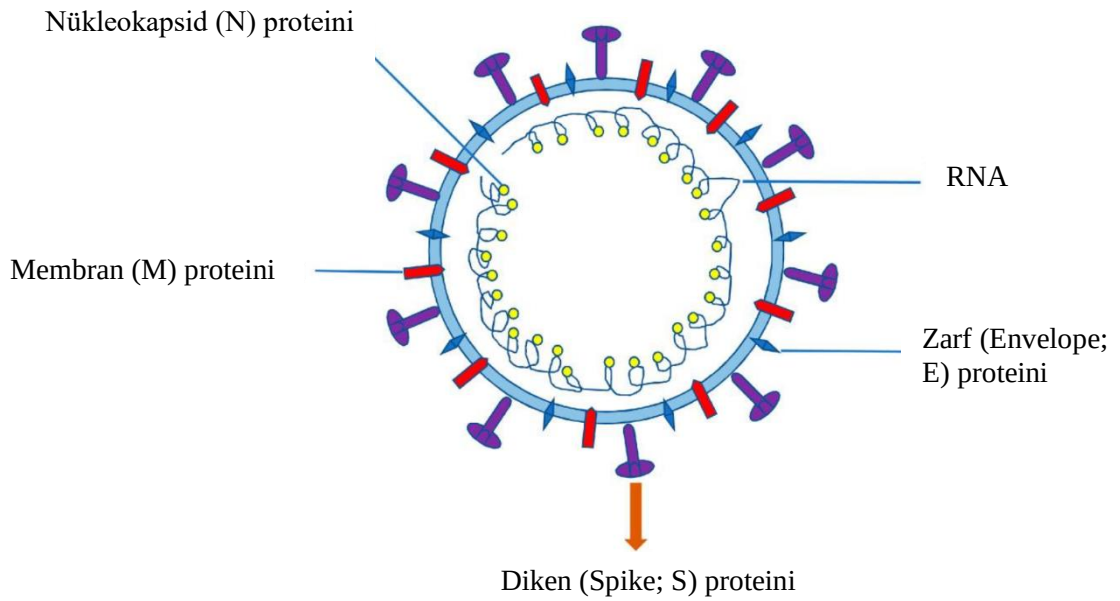
Sonuç olarak tedavide esas amaç kalıcı yaşam tarzı değişiklikleri sağlayarak kişilerin mortalite ve morbiditesini azaltmaktır (52).

2.2. Koronavirüsler

2.2.1. Viroloji

Koronavirüsler, Nidovirales takımı içinde yer alan Coronaviridae ailesinden alfa-coronavirus, beta-coronavirus, delta-coronavirus ve gama-coronavirus gruplarını içeren Orthocoronavirinae alt ailesine aittir (53). Alfa-coronavirus ve betacoronavirus'ler memelileri enfekte ederken, deltacoronavirus ve gamacoronavirus'lerin kuşları enfekte ettiği bilinmektedir (53). Bu gruplar arasında insan koronavirüsleri (HCoV's) olan gruplar alfa (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve 26 beta (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü [Middle East Respiratory Syndrome causing Coronavirus-MERS-CoV], Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü [Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus- SARS-CoV ve SARS-CoV-2] koronavirüs gruplarıdır (54,55).

Koronavirüsler sferik yapıda, zarflı, yaklaşık olarak 125 nm çapında olup, bu virüslere yüzeyinde çubuksu uzantıları olması nedeniyle Latince'de taç anlamına gelen coronavirus (taçlı virüs) adı verilmiştir. Şekil 1'de Koronavirüs'ün şematik yapısı gösterilmiştir (56).



Şekil 1: Koronavirüs'ün şematik yapısı

Koronavirüsler en büyük RNA genomuna sahip virüs ailesidir. Koronavirüslerin tek zincirli olup büyüklüğü 26-33 kb arasında değişmekte olup, genomu pozitif polaritelidir. İsimleri elektron mikroskopundaki taç benzeri görüntülerinden gelmektedir. Genomun büyük olması nedeniyle virüs replikasyon esnasında konak hücreye daha az bağımlıdır. Virüsün replikasyonu daha çok solunum sistemi ve gastrointestinal sistemin epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşmektedir (57). Koronavirüslerin RNA'sının kodladığı ORF1a (Open reading frames) ve ORF1b bölgelerinden iyi korunan 16 adet yapısal olmayan (nsp1-nsp16) protein kodlanır. Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden ise envelope-zarf (E), membran (M), spike-diken (S) ve nükleokapsid (N) proteinlerinden oluşan dört adet yapısal protein kodlanır. Ayrıca, farklı koronavirüslerde bu esas yapısal proteinlerden başka o virüse özgü, Hemagglütinin esteraz (HE) proteini, 4a/b proteini, 3a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler kodlanır (58).

2.2.1.1. S proteini

Diken (Spike-S) proteini, viral zarf boyunca uzanarak koronavirüsün taç kısmındaki karakteristik sivri uçları oluşturur. Bu protein ağır bir şekilde glikoziledir ve olasılıkla bir homotrimer oluşturur. Virüs, S proteini aracılığıyla konak hücre reseptörüne bağlanarak konakçı hücre membranıyla birleşir. S proteini aynı zamanda konakta sitotoksik lenfositlerini ve antikor yapımını uyaran ana antijenleri içermektedir (59). Aynı zamanda bu protein, konak seçimi ve doku tropizminde de rol oynamaktadır; nötralizan antikorların ve antiviralpeptitlerin ana hedefidir (60).

2.2.1.2. M proteini

Membran (M) proteininin C terminal ucu, uzun ve zarf içinde bulunurken, N-terminal ucu kısadır ve zarfın yüzeyine doğru uzanarak zarfı üç kez sarar(61).Yapısal proteinler içinde en fazla bulunan ve viral zarfın şekillenmesinde önemli rolü olan bir proteindir. Aynı zamanda virüsün salınımını ve diğer majör yapısal proteinlerle olan ilişkileri yönetir. Virüsün hücre içi dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde bu protein önemlidir. Toll-like

reseptör bağımlı mekanizma ile Interferon beta(IFN-beta) yolağının aktive olmasını sağlar (62).

2.2.1.3. N proteini

Virüsle enfekte hücrede en fazla bulunan proteindir. Görevi yaklaşık 30 kb büyüklüğünde tek zincirli, pozitif polariteli, viral genom RNA'yı ribonükleoprotein (RNP) kompleksi adı verilen kapsid içine paketlemektir. Bu olay virüsün kendi kendine tomurcuklanmasında esas rolü oynar. RNP kompleksi replikasyon için gerekli olan RNA bağımlı RNA polimeraz kompleksinin temel şablonunun oluşmasına katkı sağlar.

Aynı zamanda N proteini konak hücresel yanıtını modüle ederek, virüsün immün sistem tarafından yok edilmeye çalışılmasını önler (62,63). Viral N proteini; gen sekansında en az varyasyon gösteren ve genetik olarak stabil bir protein olup, bu özelliği sayesinde virüse karşı geliştirilebilecek etkili ilaçlar için önemli bir aday olabilir. Birçok konak hücre proteini (B23 fosfoprotein, Smad3, kemokin Cxcl16, translasyon elongasyon faktör 1-alfa, pirüvatkinaz ve 14-3-3 vb.) ile N proteininin etkileşimi gösterilmiş olup; gelecekte bu etkileşimleri hedef alabilecek antiviral ajanların geliştirilmesi ve bu yönde araştırmalar planlanması açısından önemli olabilir (63).

2.2.1.4. E proteini

Major yapısal proteinler içinde en küçük olan proteindir. Replikasyon döngüsü sırasında, enfekte olmuş hücrenin içinde bolca eksprese edilir, ancak virion zarfına sadece küçük bir kısmı dahil olur. Proteinin büyük bir kısmı intraselüler tarafta olup; virüs parçalarının bir araya getirilmesi (assembly), maturasyonu ve tomurcuklanmasında görev alır. E proteininin eksik olduğu rekombinant koronavirüsler deviral yükün daha düşük, virüs maturasyonunun ve yeni virüs oluşumunun yetersiz olması; bu proteinin, virüsün çoğalması ve olgunlaşmasındaki önemini göstermektedir (62).

2.2.1.5. HE (Hemaglütininesteraz) proteini:

Sadece beta koronavirüsleri olan HCoV-OC43 ve HKU1'da bulunur. Hemaglutinin kısmı, konakçı hücre yüzeyinde nöraminik aside bağlanıp olasılıkla virüsün hücre membranına absorpsiyonuna izin vermekle görevliyken, esteraz ise, nöraminik asitten asetil gruplarını ayırmakla görevlidir (64).

Koronavirüsler, soğuk algınlığının ikinci en sık etkeni olarak dünya genelinde %10-30 oranında görülmektedir. Son yıllara kadar koronavirüslerin soğuk algınlığından daha ciddi hastalık tablolarına nadiren sebep olduğu düşünülmekteydi. İlk koronavirüs 1937'de izole edilmiş olup, 1960'larda ilk defa soğuk algınlığı olan bir kişinin nazal kavitesinden kültürü yapılmıştır (65). İnsanları enfekte ettiği bilinen 7 adet koronavirüs mevcuttur. HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, düşük patojenitesi olan ve hafif solunum yolu semptomlarına sebep olurken, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 ise ölümcül olabilecek solunum yolu hastalığı oluşturabilen alt tipleridir (65).

2.2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19

2019 yılı sonunda, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei Eyaleti'ndeki Wuhan şehrinde görülmeye başlanan pnömoni vakalarının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edilmiş, yapılan full genom dizileme ve filogenetik analiz sonunda virüsün SARS (severe acute respiratory syndrome) virüsü ile aynı genus olan beta koronavirüs grubuna dahil olduğu görülmüştür. Çok hızlı bir şekilde Çin'de epidemiye neden olan, ardında da tüm dünyada giderek artan vakalara yol açan bu virüsü Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu SARS-CoV-2 olarak adlandırırken, Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından virüsün neden olduğu tabloya COVID-19 (Coronavirus Disease-19) adı verilmiştir (66,67). SARS-CoV-2 çok hızlı bir şekilde tüm dünya genelinde yayılmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (68).

Son 20 yılda 2 koronavirüs salgını yaşanmıştır. 2002-2003 yılları arasında SARS-CoV'un neden olduğu ve fatalite oranı %10,8 olan SARS salgını görülmüştür. Ardından 2012-2019 yılları arasında toplamda 2502 konfirme vaka ile birlikte 861 kişinin ölümüne sebep olan fatalite oranı %34,4 ile MERS-CoV'un neden olduğu

MERS salgını görülmüştür. Bu iki viral pnömoni salgınının neden olan SARS ve MERS CoV'lar SARS-CoV-2 virüsü gibi beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır (53).

Nükleotid sekanslama ile SARS-CoV-2'nin; MERS CoV ile %51, SARS CoV ile %79, oranında benzerlik gösterdiği saptanmış olup; yarasa kökenli SARS benzeri koronavirüs (bat-SL-CoVZC45) ile %87,6-%89 oranında benzerliği gösterilmiştir. Genom sekanslama verilerine dayanarak; yarasaların SARS-CoV-2'nin rezervuarı olduğu ön görülmüştür fakat ara konağın ne olduğu henüz bilinmemektedir (68).

SARS-CoV-2'nin konakçı hücre reseptörü ACE-2'dir (69). SARS-CoV-2, dikenproteininin reseptör bağlayıcı gen bölgesi yoluyla ACE-2'ye bağlanır. Konak hücre enzimi olan serin proteaz TMPRSS2 ise SARS-CoV-2'nin hücresel girişini destekler, yani viral enfektivite için Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 (Angiotensin Converting Enzyme2 -ACE-2) ve Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2) gereklidir ve olası aşı ile ilaç tedavileri için de hedef oluşturmaktadırlar (70). SARS-CoV-2 izolatlarının diken proteinindeki amino asit değişikliklerini izleyen bir çalışmada tüm dünyada D614G (aspartik asit için glisin) polimorfizminin baskın olduğu görülmüştür (71).

2.2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde 17.01.2021 itibari ile toplam konfirme vaka sayısı 93. 217. 287, ölüm sayısı 2.014.957 olarak bildirilmiştir. Bölgelere göre bakıldığında en yüksek vaka sayısı Amerika kıtasında olup 17.01.2021 itibariyle 41.329.493'tür ve bu rakamlar dünyadaki toplam vakaların %40'ından fazlasını oluşturmaktadır (72). Avrupa ise toplam vaka 30.509.880, ölüm sayısı 666.237 olup Amerika'dan sonra vaka ve ölüm sayılarında ikinci sırada yer almaktadır (72). Türkiye'de aynı tarihte toplamda 2.387.101 vaka, 23.997 ölüm sayısı bildirilmiştir (73).

Her yaş grubundan hastada COVID-19 bildirimleri yapılmasına rağmen en çok etkilenen yaş grubu 30 yaş üzerindeki kişilerdir ve yaş ilerledikçe hastalığın daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (74, 75). Çocuklarda ve genç erişkinlerde ise enfeksiyon oranının daha düşük olduğu (%0,8-0,04) ve vakaların genellikle asemptomatik olduğu bildirilmiştir (74, 76). Kadın ve erkek vaka sayıları benzer saptanmıştır (77).

2.2.2.1.1. Bulaşma

Salgının başladığı Wuhan'daki epidemiyolojik araştırmada salgının başlangıcının canlı hayvanlar satan bir deniz ürünleri pazarı ile ilişkili bulunmuştur (78). Ancak, salgın ilerledikçe SARS-CoV-2'nin primer bulaşma yolu direkt insandan insana haline gelmiştir. Bulaşın özellikle solunum damlacıklarıyla olmak üzere, yakın mesafeden temas yoluyla olduğu düşünülmektedir. Enfekte kişinin hapşırması, konuşması veya öksürmesi ile solunum sekresyonlarında bulunan virüs çevreye yayılır ve bir başka kişinin müköz membranlarıyla doğrudan temas ettiğinde diğer kişiye bulaşabilir. Bireyin ellerinin virüs ihtiva eden kontamine yüzeylerle veya damlacıklarla teması sonrasında ağzına, burnuna veya gözlerine dokunması sonucunda da yine enfeksiyon gelişebilir. Damlacıklar yaklaşık iki metreden fazla hareket edemez, fakat SARS-CoV-2, havada kalan damlacıklardan daha küçük parçacıkların zaman ve mesafe içinde solunması yoluyla da bulaşabilir (79).

Koronavirüsler genellikle dış ortama dayanıksızdırlar. Ortamın sıcaklığı ve nem içeriği, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi birçok faktör ile değişebilen bulaştırıcılık süresi söz konusudur (80). Tek bir öksürükle yaklaşık olarak 3000 damlacık üretilir ve havadaki damlacıklarda koronavirüsün aktif ve muhtemel enfeksiyöz olarak ortalama 3 saat boyunca kaldığı tahmin edilmektedir. Koronavirüslerin plastik ve metal yüzeylerde ise yaklaşık 72 saat canlı ve enfeksiyöz kalabildiği gösterilmiştir (81).

Hastaların kan ve gaita örneklerinde virüs tespit edilmiştir ancak DSÖ tarafından bu yolla bulaştırıcılığın ihmal edilebileceği belirtilmiştir (82). Ayrıca semen ve testiküler örneklerden yapılan analizlerde virüs tespit edilmemiş olup cinsel yolla bulaşmanın olmadığı öne sürülmüştür (83).

Asemptomatik ve pre-semptomatik kişiler, solunum yollarında virüs taşıyabildiklerinden dolayı bulaştırıcı kabul edilir. Pre-semptomatik kişilerden bulaşma, semptomlar gelişmeden yaklaşık 3 gün önce gerçekleşmektedir (84).

Semptomların çıkış döneminde viral yük en yüksektir, bunu izleyen 7-14. günlerde hızla düşer. Ağır vakalarda hafif veya asemptomatik vakalara göre viral yükün 60 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (80).

Bulaşmada R0 değeri önemli bir faktördür. R0 (basic reproduction number), hastalığın bulaştırma katsayısıdır. Tamamı duyarlı olan bir toplumda, hastanın bulaştırıcı döneminde etkeni kaç kişiye bulaştıracığını gösterir. R0 değeri 1'den ne kadar büyükse salgının yayılma potansiyeli o kadar fazladır (74). Bir meta-analizde SARS-CoV-2'nin R0 değerinin 1.44-6.49 arasında değiştiği saptanmıştır (85). Türkiye'de, R0 değeri pandeminin başında 9.6 iken, 45.gününde 1.30 olduğu bulunmuştur (74). R0 değeri, hastalığın toplumsal farkındalığı, modellemelerin farklılığı ve etkili müdahalelerin yapılıp yapılmaması ile ilişkili değişkenlik gösterebilir. Salgının sonraki aşamalarında yapılan R0 tahminlerinin; farkındalık, daha fazla veriye dayandıkları ve etkili müdahalelerin etkisini içerdikleri için daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (85). Bu değer salgın dönemlerinde düzenli aralıklarla hesaplanması salgının yönetiminde önemlidir (74).

2.2.2.1.2. Vaka fatalite hızı

Vaka fatalite hızı, yapılan test sayısı ve asemptomatik vakaların yakalanabilmesi ile ilişkili olup; ayrıca yaşlı nüfusun yoğunluğundan ve altta yatan kronik hastalıkları olan popülasyondan da etkilendiğinden, ülkeler arası farklılıklar gösterilmiştir (86).

Türkiye'de fatalite hızı %2 civarında olup Avrupa ve Amerika ortalamasının altındadır (80). Bu oranın düşüklüğünün, yaşlı nüfusun daha az olmasından kaynaklanabileceği gibi yapılan test sayısı ile de ilişkili olabilir (86).

2.2.2.1.3. Korunma

SARS-CoV-2'den korunmak için kişiler arası iki metre mesafeyi koruyarak sosyal mesafeyi uygulaması, bireylerin kalabalık alanlardan kaçınması, halka açık yerlerde maske takılması ve özellikle hasta bireylerle yakın temastan kaçınmaları önerilmektedir. Diğer korunma yöntemleri, sık el yıkama, el yıkamanın mümkün olmadığı hallerde en az %60 alkol içeren el dezenfektanı kullanma, öksürme ve hapşırma esnasında ağız ve burnun örtülmesi, ev dışında yüze dokunulmaması, sık kullanılan eşyaların ve yüzeylerin temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi, ortamların düzenli havalandırılmasıdır (87).

Bireysel önlemlere ek olarak, devlet tarafından uygulanabilecek yöntemler, sosyal mesafeye uyum, bireylerin evde kalması, okul, mekan ve zorunlu olmayan iş yerlerinin kapatılması, seyahat kısıtlaması hasta bireyin izolasyonu, halka açık toplantıların yasaklanması, temaslı kişilerin tayini ve karantinaya alınmasıdır (87).

Maruziyet sonrası ilaç profilaksisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için klinik araştırmalar yürütülmektedir. Enfeksiyonu önlemede etkili olduğu bilinen hiçbir müdahale henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle temas sonrası profilaksinin, klinik araştırmalar dışında rutin denenmesi önerilmemektedir. (88,89).

COVID-19'un önlenmesi için nükleik asit bazlı aşılar, viral vektör aşılar ve inaktive veya rekombinant protein aşıları dahil olmak üzere çeşitli aşı çalışması devam etmektedir (90,91). Bazı ulusal düzenleyici kurumların kullanımına izin verdiği üç COVID-19 aşısı vardır (92). Dünya genelinde onay verilen aşılar ile aşılama çalışmaları devam etmekte olup 21.01.2021 tarihi itibarıyla 54.000.000 kişi aşı olmuştur (93).

2.2.2.1.4. Risk faktörleri

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, DM, kronik akciğer hastalığı, başta hematolojik olmak üzere maligniteler, immünsüpresif tedavi veya hastalık, organ nakli, kronik böbrek yetmezliği, obezite, sigara kullanımı, mortalite açısından risk faktörleri arasındadır (94,95,8,96). Çin'de yapılan 1558 hasta ve altı çalışmayı kapsayan meta-analizde, sırasıyla kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalık, DM ve hipertansiyon en önemli bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (97). 221 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada, bilinen tip 2 DM öyküsü ve $BKİ \geq 28 \text{ kg/m}^2$ COVID-19'lu hastalarda ciddi hastalıkların bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir (98).

Şimdiye kadarki en büyük veri çalışması, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin laboratuvar ile teyit edilen 44.000 vakalık COVID-19 raporudur. Bu raporda kardiyovasküler hastalık, yaşlılık, kronik solunum hastalığı, DM, hipertansiyon ve kanser, ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (75).

Orta yaş üstü gruptaki bireyler en çok etkilenmiş olsa da ileri yaşlı bireylerin ciddi hastalığa yakalanma oranı daha yüksektir. İleri yaş ve erkek cinsiyet, Çin, İtalya

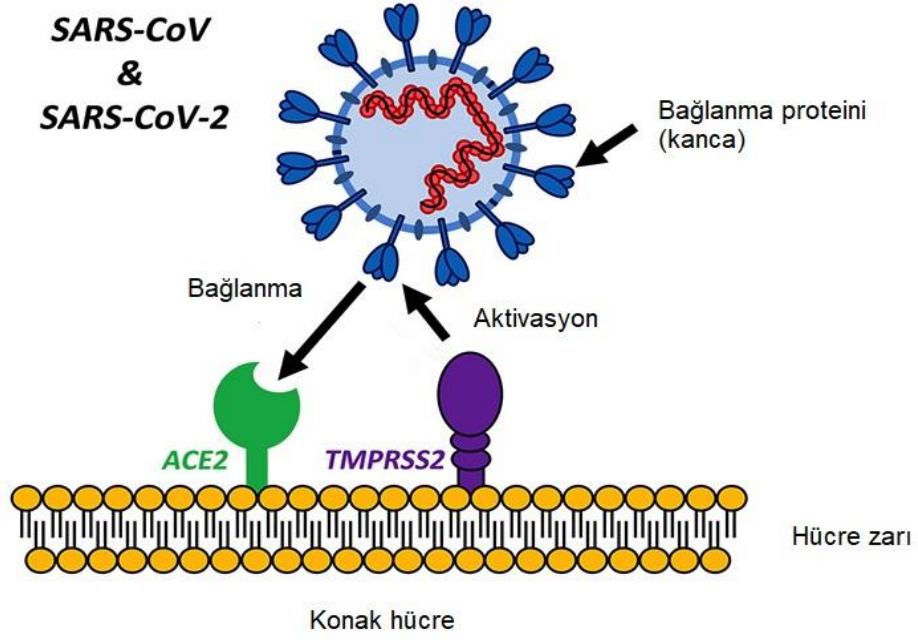
ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nden gelen gruplarda orantısız olarak yüksek sayıda ölüm meydana getirmiştir (99). Bununla birlikte, hastalığın şiddeti (oksijen saturasyonu, solunum hızı, kan lökosit/lenfosit sayısı ve akciğer röntgeni/tomografisi bulguları dahil) kötü klinik sonuçları öngörebilmektedir (95).

Kanser hastalarının içinde prostat malignitesi nedeniyle anti-androjen kullanan hastalarda, hastalığa yakalanma ve mortalite oranı diğer onkoloji hastalarına göre düşük bulunmuştur. Bu durum, bu hastalarda kullanılan anti-androjen ilaçların, SARS-COV-2 patogeneğinde virüsün S protein ile etkileşimi olan ve vücutta prostat dokusu dışında akciğerlerde de bulunan bir proteaz olanTMPRSS2 ekspresyonunun azalmasına bağlanmıştır (reseptör down regülasyon). TMPRSS2 transkripsiyonu androjen kontrolünde olduğu için androjen baskılayıcı tedavi alan hastalarda SARS-COV-2 enfeksiyonunun riski daha düşüktür (100,101).

Gebelerde COVID-19’un seyrinde belirgin mortalite artışı görülmemekle birlikte, COVID-19 ilişkili yoğun bakımda yatış ihtiyacı ve fetal ölümler bildirilmiştir (102).

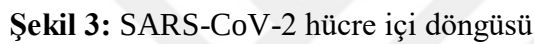
2.2.2.2. Patogenez

Virüsün konakçı hücredeki hayat döngüsü 5 adımdan oluşmaktadır: Bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salınım. İlk aşamada virüs konakçı hücreğine bağlanır, SARS-CoV-2’nin konak hücreye bağlanmasının ardından S proteinleri proteazlar tarafından birtakım değişikliklere uğratılır ve aktive edilir (103). Koronavirüslerin S proteinleri diğer virüslerden farklı olarak birçok farklı proteaz tarafından aktive edilebilir (104). Konak hücrede yer alan TMPRSS2, ACE-2 reseptörünü yararak ve SARS-CoV-2 S proteinini aktifleştirerek virüsün konak hücreğine girişine aracılık eder (105). Şekil 2’de SARS-CoV-2’nin hücreye girişi gösterilmiştir (106).



Şekil 2: SARS-CoV-2'nin hücreye girişi

Virüs hücreye girdikten sonra virüs RNA'sı replikasyon için konakçının çekirdeğine gider. Virüsün mRNA'sı viral proteinlerin sentezi için kullanılır (biyosentez). Sonrasında olgunlaşan virüsün salınımı gerçekleşir (107). Şekil 3'de SARS -CoV-2 hücre içi döngüsü gösterilmiştir (108).



Virüsün hücreye girerken kullandığı ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonu en fazla, akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanede gerçekleşmektedir (109). Akciğerlerde ACE-2 reseptörleri, yüksek oranda tip 2 alveoler epitelyal hücrelerde sentezlenir. ACE-2 reseptörünün ekspresyonunda cinsiyet, ırk, yaş ile ilişkili olarak bir farklılık saptanmamıştır (110). Ancak ACE inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokerlerinin kullanımının, ACE-2 reseptörlerinin upregüle olarak SARS-CoV-2 virüsüne karşı duyarlılığı arttırabileceği varsayılmaktadır (111,112). Benzer mekanizmayla, sigara kullanımının enflamasyona neden olarak akciğerlerdeki ACE-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak hastalık duyarlılığını artırabileceği öne sürülmüştür (113). Bunların yanında pek çok faktörün patojeniteye etki edebileceği düşünülmektedir. Örneğin, erkeklerde hastalık gelişimi daha şiddetli ve ölüm oranları kadınlardan daha yüksektir. Bunun sebebi, hormonal yapı farklılıklarıyla açıklanabilir. Erkeklerde prostat bezindeki androjenler, proteinin aktifleşmesi için SARS-CoV-2 tarafından kullanılan serin proteaz TMPRSS2'nin ekspresyonunu artırır (105).

19

kazanılmış immun yanıtın oluşturduğu viral enflamatuvar cevap, lenfopoezi bozarak lenfosit apoptozisini arttırıp lenfopeniyi derinleştirir (111, 112).

Enfeksiyonun ilerlemesiyle viral replikasyon hızlanır, epitel-endotelyal bariyer bütünlüğü bozulur. SARS-CoV-2 epitelyal hücrelere ek olarak pulmoner kapiller endotel hücrelerini de enfekte eder ve enflamatuvar yanıt oluşturarak monosit ve nötrofillerin akışını arttırır. Otopsi çalışmalarında endotelitile alveol duvarında makrofajlar ve mononükleer lenfositlerin neden olduğu diffüz bir kalınlaşma olduğu görülmüştür (114). Sonuç olarak endotelyal bariyer hasarı, alveoler-kapiller oksijen transportunda bozulma ve oksijen difüzyon kapasitesinin azalma gerçekleşir (115).

2.2.2.3. Klinik özellikler

COVID-19'un ortalama kuluçka süresi 5 gündür, temas sonrası 2-14 gün içinde semptomlar ortaya çıkabilir ve bulaştırıcılık semptomlardan 1-2 gün önce başlayabilir (95,116). Hastalığın başlangıcında baskın semptomlar ateş ve öksürük iken, gastrointestinal semptomlar daha nadirdir. Yapılan çalışmalarda, ilk başvuruda hastaların yalnızca %43,8'inde ateş gözlemlendiği ve hastaneye yatıştan sonra %87,9'unda ateş gözlemlendiği bildirilmiştir (95). Ancak, yaşlı veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde ateş görülmeyebilir.

Ortalama 5-6. günde dispne gelişebilir, ek olarak hastalarda konjunktival hiperemi, baş ağrısı, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, sekresyon artışı, balgam, halsizlik, hemoptizi, bulantı-kusma, diyare, karın ağrısı, miyalji, döküntü, tat ve koku duyusu bozukluğu da gözlemlenebilir (95,117). Tablo 4'te COVID-19'da görülen semptomların sıklığı verilmiştir (8,94,95,118,119).

Tablo 4: Çeşitli çalışmalarda verilen COVID-19 semptomlarının sıklığı

Semptom	Tüm Olgular	Hafif Olgu	Kritik Olgu
Ateş	%43,8-98,6	%43-98	%48-100
Öksürük	%59-79	%59,8-82	%58,3-85
Balgam	%23-33,7	%21-33,4	%22,2-38
Boğaz Ağrısı	%7-17,4	%14-28,4	%13,3-33,3
Nefes Darlığı	%7-55	%15,1-37	%37,6-92
Hemoptizi	%0,9-5	%0,6-4	%0,3-8
Baş Ağrısı	%6,5-13,6	%5,9-13,4	%0-15
Halsizlik	%7-69,6	%21-65,7	%28-80,6
İştahsızlık	%39,9	%30,4	%66,7
Diyare	%3,8-10,1	%3,5-7,8	%0-16,7
Bulantı-Kusma	%5,4-10,1	%3-7,8	%6-16,7
Döküntü	%11,5	%10,8	%15
Miyalji/Artralji	%14,9-44	%14,5-39	%15-54
Konjunktival Konjesyon	%0,8	%0,5	%2,3

COVID-19, asemptomatik enfeksiyondan, ARDS, septik şok ve multipl organ disfonksiyonuna kadar gidebilen şiddetli klinik tablolara neden olabilir (120). Asemptomatik vakalar COVID-19 hastalarının yaklaşık olarak %20'den fazlasını oluşturmaktadır. Bazı çalışmalar; tanı almamış ve asemptomatik vakaların yüzdesinin %9,2-%69 arasında değiştiğini göstermiştir. Asemptomatik vakalarla semptomatik vakaların üst solunum yollarındaki viral yüklerinin benzer olduğu ve bu vakaların COVID-19'un yayılımı için primer kaynak oluşturduğu belirtilmektedir (121, 122). Ayrıca, asemptomatik vakaların yaklaşık %50'sinde akciğer tutulumu olduğu akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) değerlendirmeleri ile gösterilmiştir (121,122).

Hastalık seyrinde pulmoner tutulum ön planda olmak üzere pek çok organ tutulumu tanımlanmıştır.

Hastalık klinik şiddeti ve organ tutulumlarına göre 3 farklı grupta sınıflandırılmaktadır (75). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yaklaşık 44.500 hastalık şiddeti tahmini ile enfeksiyonları doğrulayan bir raporda, %81'inde ***hafif hastalık*** (pnömonisi olmayan veya hafif pnömoni geçiren); %14'ünde ***şiddetli hastalık*** (dispne, solunum sayısı >30/dakika, kan oksijen saturasyonu (SpO2) <%93, PaO2/FiO2 <300 ve/veya akciğerlerdeki infiltrasyonun %50'den fazla olması); %5'inde ***kritik hastalık*** (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya multipl organ disfonksiyonu) bildirilmiştir.

Genel mortalite oranı %2,3 olmakla beraber kritik olmayan vakalar arasında mortalite bildirilmemiştir (75).

2.2.2.3.1. Pulmoner tutulum

COVID-19, birçok organ tutulumu yapabilir ancak ön planda pulmoner tutulum ile seyreder. Akciğer tutulumu olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlarla da kendini gösterebilir (121). COVID-19 vakalarında %25 oranında pnömoni gelişmektedir (123). COVID-19 pnömonisinin pulmoner komplikasyonları, solunum yetmezliği ve ARDS'dir (47). COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastanede izlenen hastaların %12-%24'ünde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır (124,125).

İnvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı genellikle hastalık başlangıcından 14 gün sonra gelişmektedir (94). Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı %65-%88 arasındadır (126). İleri yaş ile mekanik ventilatördeki hastaların mortalitesi artmaktadır. Yapılan bir çalışmada invaziv mekanik ventilatör desteğindeki 18-65 yaş arası grupta mortalite %76 iken 65 yaş üstü grupta %97 olduğu bildirilmiştir (124).

COVID-19 pnömonisinin tanısında toraks BT primer görüntüleme yöntemidir. Toraks BT'nin, pnömoniyi saptamada duyarlılığı %97 olarak bildirilmiştir. SARS-CoV-2'nin akciğerdeki radyolojik bulguları diğer toplum kökenli pnömoni etkenlerinin bulguları ile benzerlik gösterebilir. COVID-19 pnömonisinde gözlenen tipik görüntüleme bulguları sıklıkla periferik ve alt lobyerleşimli buzlu cam dansiteleri (%65), konsolidasyonlar (%50), hava bronkogramları (%47), interlobüler septal

kalınlaşmalar (%35), plevral komşuluğunda kalınlaşmalar (%32) şeklindedir ve hastaların %80-90'ında bilateral tutulum mevcuttur (127,128).

Hastanede COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda yaklaşık %20 oranında ARDS gelişmektedir (129). COVID-19 ilişkili ARDS semptomların başlangıcından 8-9 gün sonra gelişebilmektedir. Hastada, lökopeni, nötrofil yüksekliği ve CRP yüksekliği invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ARDS hastalarında daha sık görüldüğü belirlenmiştir (130).

COVID-19 seyrinde gelişen ARDS'de patolojik olarak akciğerlerde diffüz alveolar hasar görülür. Hastaların uzun dönem izleminde ise pulmoner fibrozis ile karakterize bulgular gözlenebilir (130). COVID-19'lu hastalarda görülen ARDS'de vasküler tutulum sık görülmesine rağmen tipik ARDS'de vasküler tutulum nadiren görülmektedir (131).

COVID-19 ilişkili ARDS diğer nedenlerle gelişen ARDS'lerden daha kötü prognoza sahiptir. COVID-19 ilişkili ARDS'nin mortalite oranı %65-%94 iken tipik ARDS mortalitesi %35-40 arasında değişmektedir (132). COVID-19 ilişkili ARDS SARS-CoV-2'nin ekstrapulmoner komplikasyonları ile bağlantılıdır. ARDS hastalarında izlemde kardiyomiyopati, perikardit, perikardiyal efüzyon, aritmi gibi ciddi kardiyak komplikasyonlar ile akut böbrek yetmezliği (ABY), karaciğer enzim yüksekliği de görülebilir (133). COVID-19 ilişkili ARDS'de akciğer dışı organ komplikasyonları daha sık görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (133).

COVID-19 enfeksiyonu, hipoksemi ve şiddetli inflamasyon ile bunlara bağlı endotel hasarı ve koagülopati sonucunda tromboz riskini arttırmaktadır (134). Artmış tromboz riskinin rastlantısal olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(134). Özellikle yoğun bakımda takip gerektiren COVID-19 olguları başka nedenlerle yoğun bakıma yatan olgularla karşılaştırıldığında, COVID-19 olgularında tromboz oluşma oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (135,136). Liao S-C ve ark. yaptığı meta-analizde COVID-19 hastalığı seyrinde yaklaşık %15 oranında pulmoner tromboemboli (PTE) görülebildiği belirtilmiştir (58). Bu oran pandemik influenza ve mevsimsel influenza seyrinde görülenden (%3) oldukça yüksektir. Ayrıca diğer vakalarda görülen PTE mortalite oranı %4 iken; COVID-19 hastalarındaki PTE mortalite oranı %45 olup, COVID-19 hastalığının seyrinde gelişen PTE mortalite

oranının önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (137). PTE gelişen grupta, PTE gelişmeyen gruba göre D-dimer seviyelerinde belirgin fark olduğu ayrıca yoğun bakımda yatış oranı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (138). COVID-19 hastalarında D-dimer yüksekliği PTE riskinin öngörülmesinde önemli olabilir (138). COVID-19 hastalığı seyrinde gelişen PTE, mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığından COVID-19 hastalığında PTE açısından gerekli profilaksinin yapılması önemle vurgulanmaktadır (139).

2.2.2.3.2. Ekstrapulmoner tutulum

COVID-19 hastalık seyrinde akciğer dışı organ tutulumları görülebilmektedir. COVID-19 seyrinde akut koroner sendrom, akut böbrek hasarı, gastrointestinal semptomlar, hepatik hasar, trombotik komplikasyonlar, miyokardiyal disfonksiyon ve aritmiler, hiperglisemi ve ketozis, dermatolojik komplikasyonlar ve nörolojik bulgular görülebilir. Ekstrapulmoner bulgular akciğer tutulumu olmadan da görülebilir (140).

Kardiyak tutulum, birçok farklı mekanizma ile ilişkilidir. Hipoksemi, stabil olmayan hemodinamik durum ve hipoperfüzyon, direkt viral hasar, aşırı sistemik enflamatuvar cevap, endojen katekolamin üretiminin artışı ve ilaç ilişkili toksik durumlar kardiyak hasara yol açabilmektedir (141). COVID-19 ilişkili kardiyak komplikasyonlar sırasıyla; kalp yetmezliği (%23-%52), akut kardiyak hasar (%8-%12), aritmi (%8,9-%16,7) daha az olarak da akut miyokardit, kardiyojenik şok şeklinde görülebilir (141). Kardiyak tutulumu olan COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon ihtiyacının daha fazla olduğu ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94).

Gastrointestinal tutulum, %9,2-%26,8 aralığında görülmekte olup en sık semptomlar, iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. ACE-2 reseptörleri, gastrik glandular hücrelerde, duodenal epitel, rektal epitel ve endotelial hücreler ile ince barsakta enterositlerde bol miktarda bulunmaktadır (141). Bu nedenle, SARS-CoV-2 solunum yolu örneklerinin yanında özefageal, gastrik, duodenal ve rektal örnekler ile fekal materyalde de saptanabilmektedir (142). Ek olarak fekal materyalde SARS-CoV-2'nin solunum yolları materyalinde negatifleştikten sonra da saptanabileceği belirlenmiştir. Hastalık

başlangıcından itibaren fekal materyalde 33 güne kadar pozitiflik görüldüğü belirtilmiştir (143). COVID-19 seyrinde, solunum sistemi bulguları olmaksızın yalnızca gastrointestinal semptomlarda görülebilmektedir (143).

Hepatik tutulum: COVID-19 seyrinde %16,1-%53,1 oranında anormal karaciğer fonksiyon testleri, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış görülmektedir. Karaciğerdeki hasar SARS-CoV-2'nin karaciğer hücreleri üzerindeki direkt sitopatik etkisinden kaynaklanmaktadır (141). Ayrıca pnömoni ilişkili hipoksi ve immün aracılı enflamasyon da karaciğer hasarına katkı sağlayarak karaciğer yetmezliği gibi durumların gelişimine neden olabilir (144).

Nörolojik tutulum: Şiddetli COVID-19 vakalarının %36'sında nörolojik bulgular olduğu bildirilmiştir (126).

SARS-CoV-2'nin nörolojik bulgu ve semptomları 3 temel klinik şekilde görülebilir (145):

****Periferik sinir sistemi bulguları:** Tat ve koku duyusunda azalma, nevralji

****İskelet kas hasarı**

****Santral sinir sistemi bulguları:** Baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, akut serebrovasküler olay, nöbet, ensefalopati

Ayrıca COVID-19 ilişkili meningoensefalit ve Guillain-Barré Sendromu olguları da bildirilmiştir (146,147).

Dermatolojik tutulum: En sık cilt bulguları, veziküler döküntüler, makülopapüler döküntüler, akrokutanöz lezyonlar ve ürtiker benzeri lezyonlar olduğu belirtilmiştir. Hastalık şiddeti ile cilt tutulumu arasında bir korelasyon saptanmamış olup, hastalık seyrinde görülen cilt lezyonları kendi kendini sınırlamıştır (140, 148).

Hematolojik tutulum: COVID-19 hastalarında laboratuvar anormallikleri ve tromboembolik komplikasyonlar görülebilmektedir. Lenfopeni majör laboratuvar bulgusu olup %67-%90 oranında ortaya çıkmakta olup kötü prognoz ile ilişkilidir (140).

Lenfopeniye göre daha az görülmesine rağmen lökositoz ve nötrofili de negatif prognostik gösterge olarak belirlenmiştir (140). Trombositopeni ise %5-%36 oranında görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (140).

COVID-19 pnömonili hastalarının %6'sında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), %5 inde protrombin zamanında (PT) ve %36'sında D-dimer seviyelerinde artış olduğu görülmüştür (149). Trombotik komplikasyonlar özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda daha sık görülmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda trombotik komplikasyon görülme sıklığı %36 olup bunların %27'si venöz tromboembolizm, %3,7'si arteriyel trombotik olay şeklinde görülmektedir (150). Trombotik komplikasyonlar ve koagülasyon bozuklukları kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (141).

Endokrinolojik Bulgular: COVID-19 hastalarında önceden var olan endokrinolojik hastalıklarından bağımsız bir takım hormonal bozukluklar gözlenebilmektedir. Klasik diyabetik ketozis, öglisemik ketozis ve hiperglisemik kontrolün bozulması gibi glukoz metabolizmasında bozukluklar gözlenebilir. Hastalık seyrinde DM olmaksızın da ketozis gelişebilmektedir (151). DM ve obezitesi olan hastalarda mortalitenin arttığı ve yoğun bakım ünitelerine yatış oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (140). Ayrıca kortizol metabolizmasında da birtakım bozukluklar gerçekleşebilir. SARS CoV-2 adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağlanan antikorları taklit eden birtakım aminoasitlerin sentezlenmesine neden olarak göreceli olarak kortizol eksikliğine yol açabilir.

ACE-2 reseptör ekspresyonu ile ilişkili olarak; adrenal bezde nekroz, geri dönüşümlü hipofizit veya direkt hipotalamik hasar ile hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın bozulmasına neden olur ve kortizolün dinamiğini etkileyebilir(152).

Renal Tutulum: Şiddetli COVID-19 hastalarında böbrek disfonksiyonu sıklıkla görülmektedir. En sık klinik ortaya çıkış şekilleri, sırasıyla proteinüri, hematüri, akut böbrek hasarı (ABH), elektrolit bozuklukları (hiperkalemi, hiponatremi vb.), metabolik asidoz şeklindedir (153). ABH gelişiminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). Ayrıca, renal transplant alıcılarında ve son dönem böbrek yetmezliği hastalarında normal popülasyona göre COVID-19'un mortalitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (140).

2.2.2.4. Laboratuvar bulguları

COVID-19 hastalığında en sık gözlenen laboratuvar bulguları, lenfositopeni (%83,2), trombositopeni (%36,2) ve lökopeni (%33,7)'dir (95,155,156). Enfeksiyon belirteçlerinden CRP, karaciğer fonksiyon testleri (ALT/AST) ve D-Dimer yüksekliği de sıklıkla bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe ilk tanıda prokalsitonin düzeyi sıklıkla normal sınırdadır, ancak yoğun bakıma yatan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (8,94,132). Tablo 5'de COVID-19 hastalarındaki laboratuvar bulguları gösterilmiştir (95, 155, 156).

Tablo 5: Ağır ve ağır olmayan klinikteki COVID-19 hastalarında laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları, %	Tüm Olgular, %	Ağır Hastalık, %	Ağır Olmayan Hastalık, %
WBC < 4000/mm ³	33,7	61,1	28,1
Lenfosit < 1500/mm ³	83,2	96,1	80,4
Trombosit < 150.000/mm ³	36,2	57,7	31,6
CRP ≥ 10 mg/L	60,7	81,5	56,4
LDH ≥ 250 u/L	41	58,1	37,1
AST > 40 u/L	22,2	39,4	37,1
D-Dimer ≥ 500 mg/dL	46,6	59,6	43,2

İlk tanıda ve hastalık süresince devam eden ciddi lenfopeni ve yüksek D-Dimer mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ilk tanıda yüksek olan veya takip sırasında yükselen D-Dimer, serum ferritin, Troponin I, LDH, arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) <90 mmHg olması ve yüksek interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili “*kötü prognostik faktörler*” olarak tanımlanmıştır (8,94,157). Ağır pnömoni olgularında bu parametrelerin takibinin ARDS'ye gidiş ve aşırı tetiklenmiş bağışıklık sisteminin neden olduğu “*sitokin fırtınası*” konusunda yararlı olduğu gösterilmiştir (8,94,132,157).

Çin’de yapılan bir çalışmada 60 COVID-19 hastası prospektif olarak değerlendirilmiş, ileri yaş (≥ 50 yaş) ve nötrofil lenfosit oranı (Neutrophil to Lymphocyte Ratio -NLR) $\geq 3,13$ olan grupta yoğun bakım yatışı ve ciddi hastalık anlamı olarak yüksek bulunmuş ve NLR, hastalıkla ilgili bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (158).

Sonuç olarak COVID-19 enfeksiyonu, özellikle ileri yaşta ARDS ve solunum yetmezliği gelişen olgularda yüksek mortalite ile seyretmektedir. Yüksek ateş, öksürük, nefes darlığı, hipoksi gibi ağır pnömoniye düşündüren klinik bulguların ve kötü prognoza işaret eden laboratuvar bulgularının yakın takibi mortalitesi yüksek olabilecek hastaların tanınmasında ve zamanında etkin tedavinin uygulanmasında yol göstericidir.

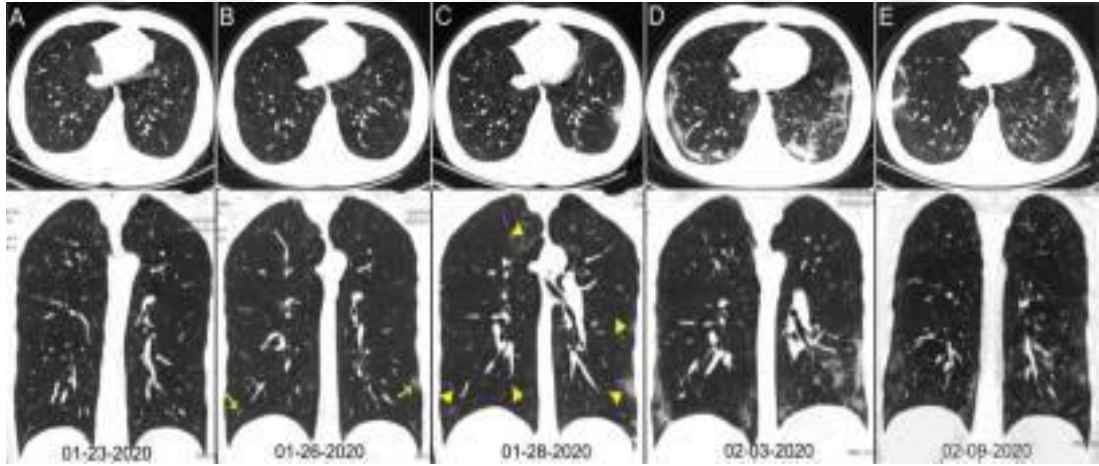
2.2.2.5. Radyolojik bulgular

COVID-19 pnömonisinin gösterilmesinde akciğer grafisi ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Hastalar BT’ye göre daha düşük doza maruz kalmaları nedeniyle özellikle genç ve çocuk yaş grubunda tercih edilmelidir. Hastalık kuşkusuz ya da tanısı olan olguların bulaştırıcılık riski nedeniyle cihaz temizliğinin daha kolay olması ve yatan hastalarda izlem açısından hasta başı çekim yapılabilmesi, grafinin avantajlarıdır. Bununla beraber özellikle hastalığın erken döneminde akciğerde oluşan buzlu cam tarzındaki sınırlı tutulumun grafide görülemeyeceği akılda tutulmalıdır. Hastalık tutulumunun gösterilmesinde akciğer grafisinin duyarlılığı %30-60 arasında bildirilmektedir (159). Akciğer grafisinde bilateral, özellikle orta ve alt zon yerleşimli, periferik ağırlıklı, düzensiz sınırlı dansite artışı ve konsolidasyon gözlemlenebilir. Normal akciğer grafisinin bu hastalığı ekarte ettirmediği unutulmamalı ve kliniği uyumlu olgular BT ile değerlendirilmelidir (159). Resim 1 ve 2 COVID-19 enfeksiyonu olan iki hastanın akciğer grafilerini göstermektedir (160).



Resim 1 ve 2: COVID 19 enfeksiyonu olan iki hastanın PAAC grafileri

COVID-19 hastalığının başlıca BT bulguları bilateral, özellikle bazallerde ve periferde yerleşimli buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlardır. Bazı vakalarda buzlu cam dansiteleri ve konsolide alanlar birlikte görülebilmektedir (161).



Resim 3: COVID-19 tanısı ile izlenen hastanın takibinde seri toraks BT görüntülemeleri.

(A) Başvuru anında anormal BT bulgusu yok (B) Her iki alt lobda minimal buzlu cam dansiteleri (sarı oklar) (C) Buzlu cam dansitelerinde artış izleniyor (sarı ok başları) (D) Bulgularda progresyon (E) Buzlu cam dansiteleri ve organize pnömoni bulgularında gerileme gözleniyor (162).

919 hastadan oluşan literatür taramasında görülen BT bulguları, buzlu cam opasiteleri (88,0%), çoğunlukla tek başına (%77) veya retiküler/interlobülerseptal kalınlaşmalarla (kaldırım taşı manzarası) birlikte (%75) görülmüştür. Buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlar (%59), sadece konsolidasyon (%55), hava bronkogramları ve daha az sıklıkla interlobülerseptal kalınlaşma, bronşiektazi ve plevral kalınlaşma gözlenmiştir (162).

İngiliz Toraks Görüntüleme Derneği (British Society of Thoracic Imaging) toraks BT bulgularının COVID-19 açısından spesifik olup olmaması ve doğru tanıya götürebilmesi açısından Tablo 6’de gösterilen sınıflandırma önerisinde bulunmuştur (163).

Tablo 6: COVID-19’da toraks BT bulguları (163).

PATERN	GÖRÜNÜM
Tipik COVID-19 (%100 uyumlu)	- Periferik yerleşimli, alt loblarda yaygın, multipl, bilateral buzlu cam dansite artışları - Kaldırım taşı görünümü - Hava bronkogramları - Organize olmuş pnömoni ile uyumlu periferik konsolidasyonlar - Ters halo görünümü / perilobülerpatern
Olası COVID-19 (%71-99 uyumlu)	- Periferik yerleşimli, alt loblarda yaygın bronkocentrik konsolidasyonlar - Sınırlı buzlu cam dansite görünümleri - Perilobülerpatern
Şüpheli COVID-19 (<%70 uyumlu)	- Diğer üç grupta uyumlu olmayan hastalar - Radyolojik görünümü uyumlu olup başka bir tanısı olan hastalar (interstisyel akciğer hastalığı vb.)
Dışlanmış COVID-19	- Lobar pnömoni - Kavitasyon - Lenfadenopati - Tomurcuklanmış ağaç görünümü - Plevraeffüzyon - İleri pulmonerfibrozis

Prospektif bir çalışmada COVID-19 tanısında BT'nin %97 sensitivitesi olduğu saptanmıştır. Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yönteminin sensitivitesi aynı çalışmada %60-70 olarak görülmüştür (164). Bir başka çalışmada ise COVID-19 tanısı konmuş hastalarda tipik tutulum olarak bilateral, multilober, periferik buzlu cam dansiteleri görülmüş olup toraks BT sensitivitesi %97, spesifitesi ise %56 olarak bulunmuştur (165).

2.2.2.6. Tanı

COVID-19 için altın standart tanı yöntemi RT-PCR yöntemi ile viral RNA'nın saptanmasıdır (166).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 kılavuzuna göre, tanı için örnekleme alt veya üst solunum yollarından yapılmaktadır. Alt solunum yollarından bronkoskopi veya trakeal aspirat ile örnekleme yapılamadığı durumlarda üst solunum yollarından nazofaringeal yıkama ile veya nazal ve orofaringealsürüntü ile örnek gönderilmelidir(116). RT-PCR altın standart tanı yöntemi olsa da tekniğinin sensitivitesi %50-62 arasında değişmektedir (167). Bu testin negatif sonuçlanmasının hastalığı ekarte ettirmeyeceği birçok çalışma ile gösterilmiştir (164). Bir çalışmada, 1014 hasta ele alınmış; 601 hastanın PCR'ı pozitif sonuçlanmış; bu hastaların BT bulgularına bakıldığında BT'ninsensitivitesi %97 olarak görülmüştür. PCR negatif olan 413 hastanın 308'inde tipik BT bulgularına rastlanmıştır. Başta BT bulgusu olup PCR negatif olan hastalardan 15'inde, seri yapılan PCR test sonuçları doğrultusunda pozitifleşme saptanmıştır (164).

SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş olan antikorların “enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi ile tespit edilmesi mevcut enfeksiyonu olan bazı hastaları tanımlayabilir (özellikle hastalık seyrinde geç başvuran hastalar). Ancak enfeksiyonun akut döneminde reaktif olma olasılığı daha düşüktür ve daha az faydalı olabilirler. IgM ve IgA antikor ortalama saptama süresi 5 gündür. IgG antikorları ise semptom başladıktan sonra ortalama 14 günde tespit edilmektedir (168).

173 hastayı kapsayan bir çalışmada, semptom başlangıcından antikor saptamaya kadar geçen ortalama süre IgM için 12 gün ve IgG için 14 gün olarak hesaplanmıştır. Semptomun başlamasından sonra ilk haftada, %40'tan azında

antikorlar tespit edilmiştir. 15. günde IgM ve IgG sırasıyla %94 ve %80 olarak saptanmıştır (169).

2.2.2.7. Tedavi

COVID-19 için etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla çok sayıda çalışma devam etmektedir(170).

Mevcut pandemi sırasında COVID-19'a özgü bir tedavinin bulunması çok zaman alacağı için ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde, bu hastalığa karşıinsanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in-vitro olarak SARS-CoV 2'ye etkili olduğu belirlenmiş hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar kullanılmaktadır.Bu konuda çalışmalar sürmektedir (170).

2.2.2.7.1. Tedavide kullanılan ilaçlar ve ajanların genel özellikleri

2.2.2.7.1.1. Klorokin / Hidroksiklorokin

Genelde romatizmal hastalıklarda ve sıtmada kullanılan klorokin analoglarının virüs-hücre füzyonu için gerekli olan endozom asidifikasyonunu inhibe ederek (pH'ıarttırarak) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV), Dengue, Hepatit C, Chikungunya, İnfluenza, Ebola, SARS, MERS ve COVID-19 etkeni gibi pek çok virüse karşı in vitronon-spesifik antiviral etki gösterdiği saptanmıştır (171). Öte yandan ACE-2 reseptörünün terminal glikozilasyonunu bozarak S proteininin tutunmasını engelledikleri gösterilmiştir (172).

Invitro çalışmalarda, hidroksiklorokin kloronkine göre 5 kat daha potent etkiye sahip olduğu görülmüştür. Tedavide esas tercih edilen ajandır. Günümüzde hidroksiklorokin için en etkili sayılan ve en çok kabul gören kullanım dozu, ilk gün 12 saatte bir 400 mg ile yükleme dozu sonrası 4 gün boyunca günde 2 kere 200 mg şeklindedir (173). Yapılan bir çalışmada 36 kişide hidroksiklorokin 3x200 mg/gün dozunda 10 gün süreyle azitromisin ile birlikte kullanılmış ve nazofarengeal

örneklerde 6. günde spesifik bir tedavi almayan kontrol grubuna göre SARS-CoV-2 RNA'da daha yüksek negatifliğe (%70 vs. %12,5) neden olduğu saptanmıştır (174).

İlacın sınırlı etkinliği ve olası yan etkileri kullanımı sınırlandıran en önemli unsurlardır. Nadiren uzun dönem kullanımda retinal toksisite ortaya çıkabilmektedir. Öte yandan elektrokardiyografide (EKG) QT uzaması daha sık karşılaşılan bir durumdur. Optimal dozlarda rutin EKG kontrolü gerektirmez. Yüksek dozlarda veya QT uzatan başka ilaçlar ile kombinasyonlarında fatal aritmiler ortaya çıkabildiğinden EKG kontrolleri önerilir (175).

2.2.2.7.1.2. Favipiravir

Selektif bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravir, bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisinde kullanılan bir antiviraldir. İnfluenza dışında arena-, bunya-, flavi- andfilovirusler, ebola gibi hemorajik ateş virüsleri gibi pek çok virüse karşı da inhibitör etki gösterir (176). Bundan dolayı COVID-19 pandemisi sırasında etkili olabileceği düşünülmüş ve ülkemizde de halen kullanılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısı konulan 80 hastadan 35 hastaya favipiravir ve inhaler interferon (IFN) alfa kombinasyonu, 45 hastaya ise lopinavir/ritonavir ve IFN alfa kombinasyonu uygulanmıştır. Favipiravir grubunda viral RNA'nın negatifleşme süresi daha kısa bulunmuştur. Öte yandan yine favipiravir grubunda kontrol grubuna kıyasla toraks görüntüleme bulgularında daha hızlı iyileşme saptanmıştır (177).

2.2.2.7.1.3. Remdesivir

Bir adenosin nükleotid analogu olan remdesivir hücre içinde aktif metabolitine dönüşerek RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral RNA sentezini durdurur. Esas olarak Ebola tedavisi için geliştirilmiş olmasına rağmen SARS-CoV ve MERS-CoV üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (178). Amerika'da ilk ortaya çıkan COVID-19 vakasında intravenözremdesivir kullanımının hastaya fayda sağladığı bildirilmiştir (179).

Yapılan bir çalışmada akciğer tutulumu olan 1.063 doğrulanmış COVID-19 hastasının dâhil edilmiş olup çalışmanın ön sonuçları 29 Nisan 2020 tarihinde

açıklamıştır. Buna göre, remdesivir alan hastalarda iyileşme süresi plaseboyla karşılaştırıldığında (11 güne karşılık 15 gün, $p<0,001$) daha kısa (hastaneden taburcu olma veya oksijen gereksinimi olmaması olarak tanımlanmış), mortalite daha düşük (%8 vs %11,6, $p:0,059$) bulunmuştur (180).

2.2.2.7.1.4. Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir/ritonavir, HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Proteaz enzimi koronavirüsün poliprotein oluşumu için kilit bir enzimdir. SARS tedavisinde çelişkili sonuçlar elde edilse de, MERS-CoV için özellikle interferon-beta (IFN beta) ile birlikte in vitro ve in vivo güçlü etki göstermesinden dolayı COVID-19 tedavisinde umut bağlanan antiviral ilaçlardan birisi olmuştur (181).

47 hasta ile yapılan bir çalışmada, lopinavir/ritonavir kombinasyonu verilen grupta kontrol grubuna göre daha kısa sürede RT-PCR negatifliği saptanmıştır (182). Başka bir araştırmada 199 hastadan lopinavir/ritonavir alan grup ile kontrol grubu arasında klinik iyileşmeye kadar geçen sürelerde anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür (128). Yapılan çalışmalar arasında farklı sonuçlar görülmüş olup bu tedavinin SARS-CoV-2 yönetiminde yeri olup olmadığı tartışmalıdır.

Sağlık Bakanlığı kılavuzu Ekim 2020 itibariyle lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg kombinasyon tedavisini sadece risk faktörü olan gebelerde kullanılmasını önermektedir (170).

2.2.2.7.1.5. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin immün sistemi baskılayıcı etkilerinden dolayı, COVID-19'da ortaya çıkabilen aşırı immün yanıtı karşı etkili olabilecekleri düşünülmüştür. Fakat yapılan birçok çalışmaya rağmen faydaları kanıtlanamamıştır. SARS ve MERS için yapılan araştırmalarda steroidlerin viral klirensi yavaşlattığı; hatta hastaları sekonder infeksiyonlara açık hale getirdikleri görülmüştür (184). Ancak Eylül 2020 başında DSÖ, COVID-19 tedavisinde kortikosteroid kullanımı ile ilgili bir rehber yayınlamıştır. Bu rehber hazırlanırken Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy RECOVERY çalışması da dahil 8 randomize kontrollü çalışmayı içeren iki meta-analiz incelenmiştir. Panel kortikosteroid tedavisi ile ilgili iki tavsiyede bulunmuştur.

Panel, şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında 7 ila 10 gün boyunca sistemik (oral veya intravenöz günlük 6 mg deksametazon veya 8 saatte bir 50 mg hidrokortizon) kortikosteroid tedavisi için güçlü öneri tavsiyesinde bulunurken, şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin kullanılmaması için şartlı bir öneride bulunmuştur (185).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı güncel rehberinde, oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6mg deksametazon veya 0,5-1 mg/kg prednizolon tedavisi başlanması önerilmektedir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz belirteçleri yükselen hastalarda, risk durumları gözününe alınarak, yüksek doz (pulse, ≥ 250 mg/gün metilprednizolon) steroid verilebileceği belirtilmiştir (186).

2.2.2.7.1.6. İnterlökin-6 (IL-6) Antagonistleri

IL-6 immün sistem hücrelerinin proliferasyonunu artırır ve aşırı immün yanıt oluşumunda rol oynar. COVID-19 hastalarında yüksek plazma IL-6 düzeyleri olduğu ve bunun kötü prognoz ile ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir (187). Buradan yola çıkılarak IL-6 düzeylerini düşürecek tedavilerin mortaliteyi azaltacağı düşünülmüştür.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı güncel rehberinde önerilen tosilizumab kullanım şekli kritik hastalarda veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişenlerde, 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz tek doz veya 400 mg ilk dozdan 12-24 saat sonra 200-400 mg ek doz uygulanması şeklindedir (188).

2.2.2.7.1.7. Anakinra

IL-1'in rekombinant antagonisti olan anakinra, birçok otoimmün hastalıkta ve romatoid artrit hastalarında kullanılmaktadır (189). IL-1 ailesi inflamasyonda ve fibroziste rolü olansitokinlerdir. MAS ve sitokin fırtınası oluşumunda rol oynarlar (190).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı güncel rehberinde önerilen anakinra kullanım şekli MAS bulguları gelişenlerde, klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması şeklindedir. Ayrıca ciddi MAS bulguları olan hastaların ancak yüksek doz İV uygulamalara yanıt verebildiği gözlenmiş olup

nakinra dozu bazı dirençli hastalarda 6 saatte bir 200 mg dozuna çıkılabileceği belirtilmiştir (188).

2.2.2.7.1.8. JanusKinaz (JAK) inhibitörleri

JAK/ STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) yolağına ait interlökinler (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23), IFN (α , β , γ) ve büyüme faktörleri [GM-CSF (Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör), TGF- β , eritropoietin ve trombopoietin] aracılık eder. JAK inhibitörleri reseptör sonrası sinyal yolağını etkileyen potent inhibitörlerdir. JAK enzimlerini inhibe ederler (191). COVID-19'un sitokin fırtınasına karışan birçok proinflamatuvar sitokin, JAK inhibitörleri tarafından inhibe edilebilir (192). JAK inhibitörlerinin klinik kullanımı için çalışmalar devam etmektedir.

2.2.2.7.1.9. Mavrilimumab

GM-CSF sitokin fırtınasında ve MAS'ta rol oynamaktadır. Mavrilimumab, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir GM-CSF antagonistidir. COVID-19 tedavisinde kullanımı araştırma aşamasındadır. Yapılan bir çalışmada mavrilimumab ile tedavi edilen grupta hastane taburculuk zamanı ve mortalite üzerinde anlamlı etkileri olduğu bildirilmiştir (193).

2.2.2.7.1.10. İntravenöz immünglobulin (IVIG)

IVIG, poliklonal IgG içeren bir kan ürünüdür. İmmün Trombositopenik Purpura (ITP), Kawasaki hastalığı, inflamatuvar nörolojik ve kas hastalıkları olan hastalarda kullanılmak üzere sağlıklı donörlerden elde edilir. Bilinmeyen etki mekanizmaları ile immünmodülatör özelliğe sahiptirler (194). SARS ve MERS için yapılan çalışmalarda, IVIG tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçta ciddi COVID-19 hastalarında yüksek doz IVIG bir seçenek hâline gelmiştir (195).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı güncel rehberinde önerilen IVIG kullanım şekli, Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) genel olarak erişkin hastalarda 20 gr/gün 5 gün olmak üzere önerilmekle birlikte, klinik gereklilik hallerinde toplam doz 2 g/ kg olacak şekilde 2 gününde (1 g/kg/gün) ya da 5 gün içerisinde (0,4

g/kg/gün) verilebileceği belirtilmiştir. Ayrıca 2gr/kg/gün dozu ciddi yüklenme bulgularına neden olabileceği bildirilmiştir (188).

2.2.2.7.1.11. İmmün (Konvalesan) Plazma

20. Yüzyılın başlarından beri uygulanan İmmün plazma yöntemi; bir enfeksiyon etkeni ile enfekte olup iyileşen hastaların enfeksiyon etkenine geliştirdiği antikorların aferez ile alınarak enfekte hastaya verilmesidir (196). Bu yöntem İspanyol Gribi, Batı Nil Virüsü, SARS ve Ebola'da denenmiştir (197).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Mart 2020'de geçmişte çeşitli salgınlarda immün plazma kullanıldığını belirten tavsiye metni yayınlamıştır (198). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 ile viral yükü azalttığı ve klinik iyileştirmeyi arttırdığı ortaya çıkmıştır. Günümüzde bu yöntemle ilgili araştırmalar devam etmektedir (199).

Ülkemizde COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi yayınlanmış ve immün plazma kullanımı ile ilgili kapsamlı öneriler yapılmıştır. Bu rehber doğrultusunda uygun donörlerden alınan immün plazma uygun hastalara verilmektedir (200).

2.2.2.7.2. Covid-19 tedavi protokolleri

2.2.2.7.2.1. Vaka tanımları ve hastane yatış ölçütleri

Komplike olmayan olası/kesin vaka; ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı <24 , $SpO_2 > 93$ oda havasında) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan vakalardır (170).

Hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin vaka; ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum dakika sayısı <24 oda havasında $SpO_2 > \%93$ olan, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $<500ng/ml$ veya D-Dimer $>1000 ng/ml$, vb) bulunmayan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni ($<\%50$ tutulum) bulgusu olan vakalardır (170).

Ağır pnömonisi olan olası/kesin vaka; takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO_2 düzeyi $\leq 90\%$ olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın ($> 50\%$ tutulum) pnömoni bulgusu olan vakalardır (170).

Aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi birine sahip olan hastaların hastanede takip edilmesi önerilmiştir (170):

“Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥ 24 ve $SpO_2 \leq 93\%$ olanlar

» Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu l$ veya serum CRP > 10 x Normal değerin üst sınırı veya ferritin > 500 ng/ml veya D-Dimer > 1000 ng/ml, vb) saptananlar.

» Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30 , oda havasında $SpO_2 \leq 90\%$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ($> 50\%$ tutulumu olanlar)

» Hipotansiyon (< 65 mmHg), taşikardi (> 100 atım/dakika)

» Sepsis, septik şok

» Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,

» Akut böbrek hasarı,

2.2.2.7.2.1. Vaka tanımlarına göre tedavi protokolleri

Tablo 7’de vaka tanımlarına göre tedavi protokolleri gösterilmiştir.

Tablo 7: Vaka tanımlarına göre tedavi protokolleri (170)

AYAKTAN İZLENECEK ASEMPTOMATİK KESİN VAKA	Hidroksiklorokin 200 mg t 2x200 mg PO (5 gün)	VE/VEYA	Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg PO yükleme 2x600 mg PO idame (5 gün)
AYAKTAN İZLENECEK KOMPLİKE OLMAYAN VEYA HAFİF ORTA SEYİRLİ PNÖMONİLİ OLASI / KESİN VAKA	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2x200 mg PO (5 gün)	VE/VEYA	Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg PO yükleme 2x600 mg PO idame (5 gün)
YATIŞ ENDİKASYONU OLAN KOMPLİKE OLMAYAN OLASI / KESİN VAKA	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2x200 mg PO (5 gün)	VE/VEYA	Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg PO yükleme 2x600 mg PO idame (5 gün)
YATIŞ ENDİKASYONU OLAN HAFİF-ORTA SEYİRLİ PNÖMONİLİ OLASI / KESİN VAKA	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2x200 mg PO (5-10 gün) *	VE/VEYA	Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg PO yükleme 2x600 mg PO idame (5-10 gün) *
YATIŞ ENDİKASYONU OLAN AĞIR PNÖMONİLİ OLASI / KESİN VAKA	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2x200 mg PO (5-10 gün) *	VE/VEYA	Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg PO yükleme 2x600 mg PO idame (5-10 gün) *
HİDROKSİKLOROKİN TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESE OLAN VAKA	Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg PO yükleme 2x600 mg PO idame (5-10 gün) *		

*Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda Hidroksiklorokin ve/veya Favipiravir tedavisi 10 güne uzatılabilir. Ayrıca bu grupta oksijen ihtiyacı olanlarda 6mg/gün deksametazon (veya eşdeğeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabilir (170). PO: Peroral Tb: Tablet.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışma olarak planlanmış, tarama yöntemiyle Mart-Nisan-Mayıs 2020 aylarında, hastanemiz göğüs hastalıkları bölümü tarafından takip edilen COVID-19 tanısı almış hastalar geriye dönük incelenmiştir. Çalışma protokolü İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.09.2020 tarihinde onaylanmıştır (17.09.2020 Karar No:913).

3.2. Çalışma Popülasyonu

Hastanemizde göğüs hastalıkları bölümü tarafından Mart-Nisan-Mayıs 2020 aylarında takip edilen ICD-10 tanı kodu olarak **U07.3** (COVID-19, tanımlanmış virüs) girilmiş (dolayısıyla Sağlık Bakanlığı bildirimi yapılmış) ≥ 18 yaş olan 271 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri

- ICD-10 tanı kodu olarak **U07.3** (COVID-19, tanımlanmış virüs) girilmiş (dolayısıyla Sağlık Bakanlığı bildirimi yapılmış), hastanede göğüs hastalıkları bölümü tarafından takip edilmiş COVID-19 hastaları.

Dışlama kriterleri

- COVID kuşkusu olan ancak COVID olası / kesin vaka tanımına uymayan hastalar
- Hastaneye yatırılmayan COVID-19 hastaları,
- Boy ve kilo bilgilerine sistem veya kayıtlardan ulaşılamayan hastalar.

3.3. Çalışma Protokolü

COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılıp göğüs hastalıkları bölümü tarafından takibi yapılan hastalarda demografik bilgiler, risk faktörleri ve eşlik eden komorbid hastalıklar, başvuru semptomları, laboratuvar verileri, radyolojik bulgular ve klinik seyir excel formatında kaydedilmiştir. Çalışmamızda ağır pnömoni ve hipoksemi tanımı T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavi Rehberindeki vaka tanımlarına göre yapılmıştır. Çalışmamızda nötropeni için nötrofil sayısı $<2 \times 10^9/L$, lenfopeni için lenfosit sayısı $<0,8 \times 10^9/L$, trombositopeni için trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$, anemi için hemoglobin (Hb) $<12 \text{ g/dL}$, aminotransferaz yüksekliği için alanin aminotransferaz (ALT) $>55 \text{ U/L}$ veya aspartat aminotransferaz (AST) $>34 \text{ U/L}$, serum kreatinin yüksekliği için serum kreatinin $>1,3 \text{ mg/dL}$, hipoalbuminemi için albümin $<35 \text{ g/L}$, hipokalsemi için serum kalsiyum $<8,5 \text{ mg/dL}$, hiperbilirubinemi için total bilirubin $>1,2 \text{ mg/dL}$, hiponatremi için serum sodyum $<135 \text{ mmol/L}$, hipokalemi için kanda potasyum $<3,5 \text{ mmol/L}$, yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH) değeri için serum LDH $>220 \text{ U/L}$, yüksek serum C-reaktif protein (CRP) değeri için serum CRP $>5 \text{ mg/L}$, yüksek serum prokalsitonin için serum prokalsitonin $>0,1 \text{ ug/L}$ ve yüksek serum kardiyak enzim değerleri için serum troponin I $>0,075 \text{ ng/ml}$ ve serum kütle kreatin kinaz-myokardiyal band (CK-MB) $>5 \text{ ug/L}$ olarak belirlenmiştir. Hastaların hemşire ve doktor gözlemlerinden, tanı anındaki boy ve kilosu öğrenilmiş ve kayıt sistemine kaydedilmiştir. Beden kitle indeksi; vücut ağırlığının, boyun karesine oranı (kg/m^2) ile hesaplanarak, 25 ile 29,9 arası fazla kilolu, 30 ile 39,9 arası obez yani şişman, 40'ın üzerinde morbid obez olarak tanımlanmıştır. Araştırmada hasta verileri, hastanemiz bilgi sistemlerinden alınmış ve başhekimlikten yazılı onay alınarak retrospektif hasta kaydı gerçekleştirilmiştir. Hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi, mortalite gelişip gelişmemesi ve hospitalizasyon süresi üzerinden yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada toplanan tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük –en büyük değer; kategorik değişkenler için sayı, oran, yüzde kullanılarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılımı uyumu Kolmogorov Smirnov ile test edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda, değişken özelliğine uygun olarak, Ki-kare, kesin ki-kare, Student t, Mann Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Gruplara ait ortalamaların kendi içinde karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda T-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mc Nemar Ki-kare testi kullanılmıştır. Mortaliteye etki eden faktörleri belirlemek amaçlı Kaplan-Meier sağ kalım analizi yapılmıştır. P değerinin 0,05 ‘in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

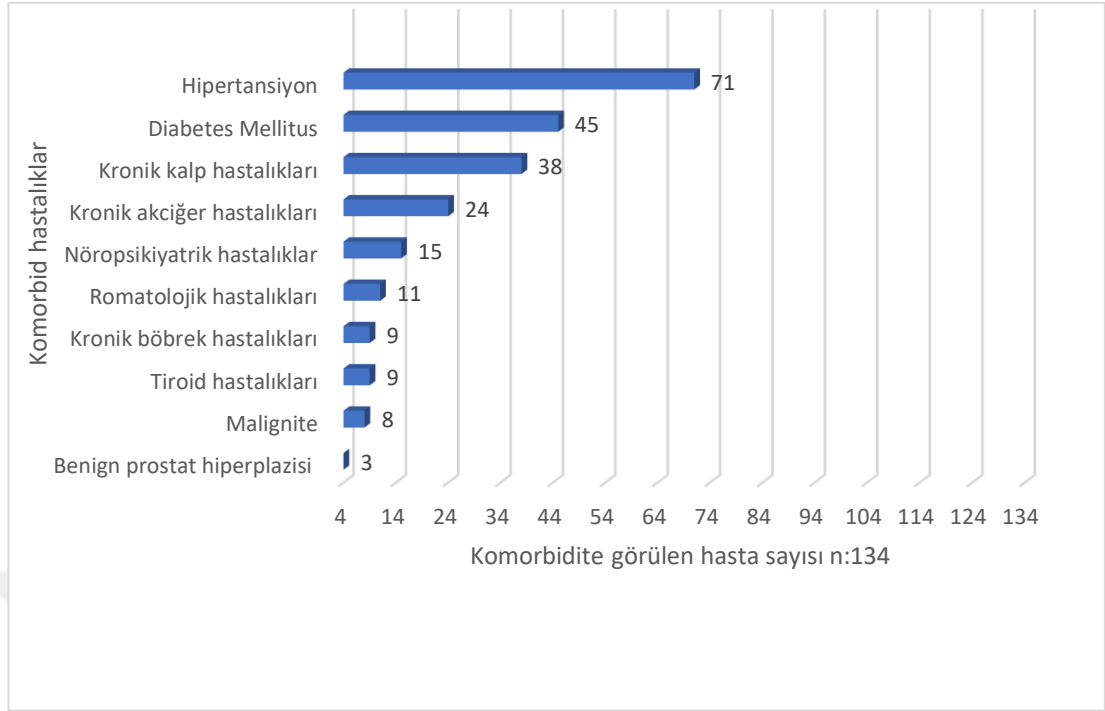
4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Tablo 8: Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri

Değişkenler	n=271	%
Cinsiyet		
Kadın	120	44,3
Erkek	151	55,7
Yaş		
65 yaş ve üstü	198	73,1
65 yaş altı	73	26,9
Obezite		
Var	70	25,8
Yok	201	74,2
Komorbidite		
Var	134	49,4
Yok	137	50,6
Sigara Öyküsü		
Aktif içici	53	19,6
Bırakmış	43	15,9
İçmiyor	175	64,5

Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,3'ü kadın, %55,7'si erkekti. Yaş ortalaması $53,9 \pm 18,8$ (en az 17, en çok 95) idi. Hastaların %73,1'i 65 yaş altı, %26,9'u 65 yaş ve üstüydü. Hastaların %25,8'inde obezite mevcuttu. Hastaların %64,5'i sigara kullanmamakta olup hastaların %15,9'u sigarayı bırakmış %19,6'sı sigara kullanmaya devam etmekteydi (Tablo 8).



Grafik 1: Hastalarda görülen komorbid hastalıkların dağılımı

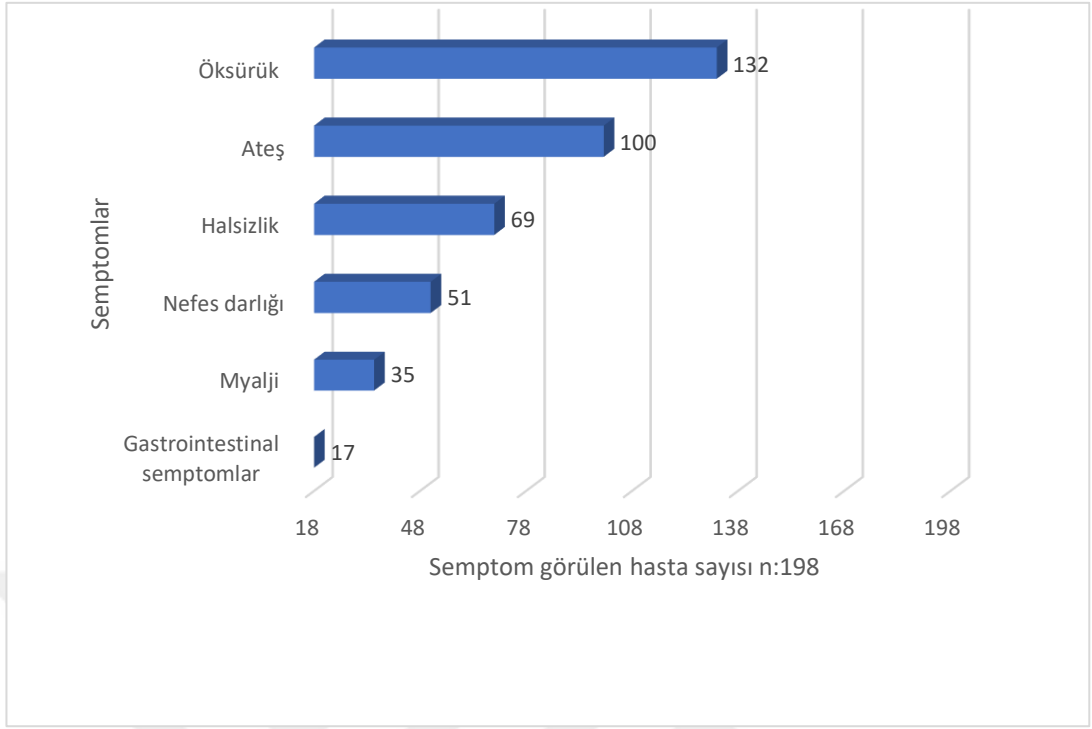
Hastaların 134'ünün (toplam hasta sayısının %49,4'ü) komorbiditesi bulunmaktaydı. En sık görülen komorbiditenin hipertansiyon (komorbidite görülen hastaların %52,9'unda) olduğu belirlendi. Sonrasında sırasıyla diabetes mellitus (%33,5), kronik kalp hastalıkları (%28,3), kronik akciğer hastalıkları (%17,9), nöropsikiyatrik hastalıklar (%11,1), romatolojik hastalıkları (%8,2), kronik böbrek hastalıkları (%6,7), tiroid hastalıkları (%6,7), malignite (%5,9) ve benign prostat hiperplazisi (%2,2) olduğu saptandı (Grafik 1).

4.2. Hastaların COVID-19 ile İlgili Özellikleri

Tablo 9: Hastaların COVID-19 ile ilgili özellikler

COVID-19 ile ilgili özellik	n=271	%
Semptomlar		
Var	198	73,1
Yok	73	26,9
Ateş		
Var	100	36,9
Yok	171	63,1
Öksürük		
Var	132	48,7
Yok	139	51,3
Nefes darlığı		
Var	51	18,8
Yok	220	81,2
Halsizlik		
Var	60	22,1
Yok	211	77,9
Myalji		
Var	35	12,9
Yok	236	87,1
Gastrointestinal semptomlar		
Var	17	6,3
Yok	254	93,7
Vital bulgular		
Takipne		
Var	36	13,3
Yok	235	86,7
Taşikardi		
Var	30	11,1
Yok	241	88,9

Çalışmaya katılan hastaların %13,3'ünde takipne ve %11,1'inde taşikardi gözlemlendi (Tablo 9).



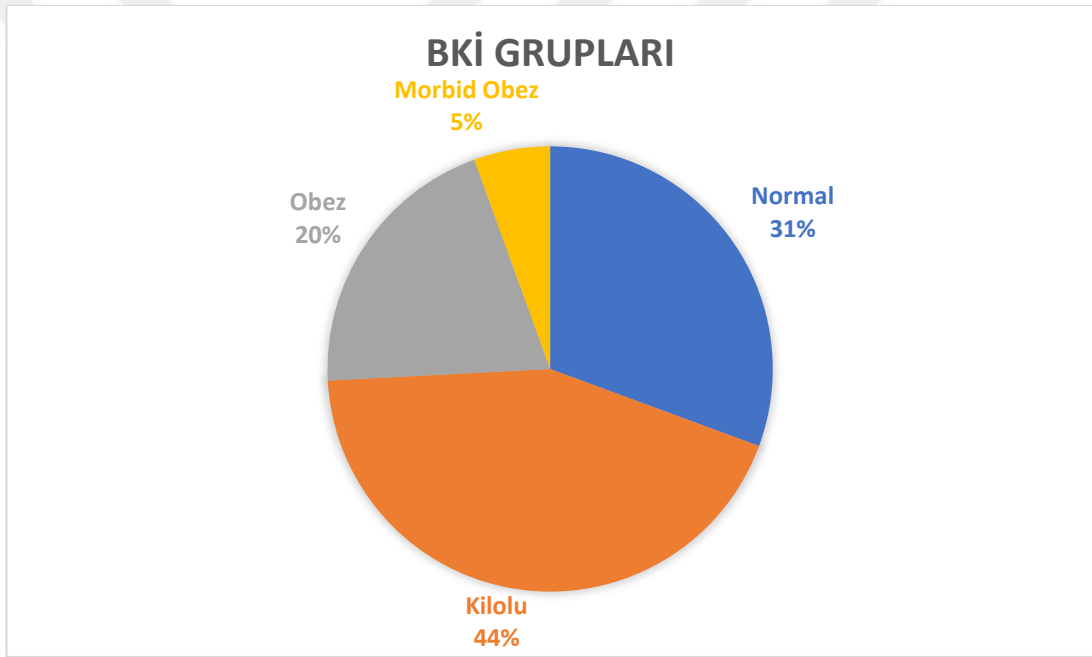
Grafik 2: Hastalarda görülen semptomların dağılımı

Hastaların %73,1'inde (198 hastada) semptom gözlemlendi. Hastaların %48,7'sinde (semptomatik hastaların %66,6'sında) görülen öksürük hastalarda en sık gözlenen semptomdu. Sonrasında sırasıyla ateş yüksekliği hastaların %36,9'unda (semptomatik hastaların %50,5'inde), halsizlik hastaların %22,1'inde (semptomatik hastaların %30,3'ünde), nefes darlığı hastaların %18,8'inde (semptomatik hastaların %25,7'sinde), myalji hastaların %12,9'unda (semptomatik hastaların %17,6'sında) ve gastrointestinal semptomlar hastaların %6,3'ünde (semptomatik hastaların %8,5'inde) gözlemlendi (Grafik 2) (Tablo 9).

4.3. Hastaların Kilo ile İlgili Özellikleri

Tablo 10: Hastaların kilo ile ilgili özellikleri

BKİ grubu	Hasta sayısı	%
20-25 Normal	83	30,6
25-30 Kilolu	118	43,6
30-35 Obez	55	20,3
35 üstü Morbid Obez	15	5,5



Grafik 3: Hastaların BKİ Gruplarına göre yüzdeleri

Çalışmaya katılan hastaların BKİ ortalaması $27,1 \pm 4,4$ (en az 17, en fazla 41) idi. Hastalar BKİ'lerine göre gruplandırıldı. Hastaların %30,6'sı normal, %43,6'sı kilolu, %20,3'ü obez ve %5,5'i morbid obez kategorisindeydi (Grafik 3) (Tablo 10).

4.4. Hastaların Kiloya Göre Demografik ve Semptomatik Özellikler, Hastane Yatış Süresi ve Vital Bulguların Karşılaştırılması

Tablo 11: COVID-19 hastalarında kiloya göre demografik ve semptomatik özellikler hastane yatış süresi ve vital bulguların karşılaştırılması

Demografik Özellikler		Kilosu normal olanlar [BMI<25] (n:84) (n, %)	Kilolu olanlar [BMI>25] (n:187) (n, %)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	43 (51,2%)	108 (57,8%)	0.355
	Kadın	41 (48,8%)	79 (42,2%)	
Yaş		48,2±21,8	56,5±16.6	<0.001*
Komorbidite	Var	30 (35,7%)	104 (55,6%)	0.003*
	Yok	54 (64,3%)	83 (44,4%)	
Semptomlar				
Ateş	Var	31 (36,9%)	69 (36,9%)	1,000
	Yok	53 (63,1%)	118 (63,1%)	
Öksürük	Var	36 (42,9%)	96 (51,3%)	0.237
	Yok	48 (57,1%)	91 (48,7%)	
Nefes darlığı	Var	7 (8,3%)	44 (23,5%)	0.002*
	Yok	77 (91,7%)	143 (76,5%)	
Halsizlik	Var	18 (21,4%)	42 (22,5%)	1,000
	Yok	66 (78,6%)	145 (77,5%)	
Myalji	Var	12 (14,3%)	23 (12,3%)	0,697
	Yok	72 (85,7%)	164 (87,7%)	
Gastrointestinal semptomlar	Var	3 (3,6%)	14 (7,5%)	0,285
	Yok	81 (96,4%)	173 (92,5%)	
Vital Bulgular				
Takipne	Var	5 (6,0%)	31 (16,6%)	0.019*
	Yok	79 (94,0%)	156 (83,4%)	
Hipotansiyon	Var	4 (4,8%)	9 (4,8%)	1,000
	Yok	80 (95,2%)	178 (95,2%)	
Taşikardi	Var	8 (9,5%)	22 (11,8%)	0,679
	Yok	76 (90,5%)	165 (88,2%)	

COVID-19: Coronavirus hastalığı 2019, * istatistiksel olarak anlamlı

Hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta (BKİ>25) yaş ortalamasının (56,5±16.6), kilosu normal olanların bulunduğu grubun (BKİ<25) yaş ortalamasından (48,2±21,8) daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Kilolu hastalarda komorbidite görülme oranı daha yüksek olarak saptandı (p=0.003). Kilolu hastalarda nefes darlığı ve takipne daha yüksek oranda görüldü (p=0.002; p=0.019) (Tablo 11).

4.5. Hastaların Kiloya Göre Laboratuvar ve Radyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 12: COVID-19 hastalarında kiloya göre laboratuvar ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları		Kilosu normal olanlar [BMI<25] (n:84) (n, %)	Kilolu olanlar [BMI>25] (n:187) (n, %)	p değeri
Nötropeni	Var	8 (9,5%)	10 (5,3%)	0.290
	Yok	76 (90,5%)	177 (94,7%)	
Lenfopeni	Var	15 (17,9%)	55 (29,4%)	0.029*
	Yok	69 (82,1%)	132 (70,6%)	
Lenfosit sayısı, ×10⁹/L		1,87±0,90	1,59±0,79	0,013*
Trombositopeni	Var	9 (10,7%)	28 (15%)	0.445
	Yok	75 (89,3%)	159 (85%)	
Anemi	Var	7 (8,3%)	22 (11,8%)	0.525
	Yok	77 (91,7%)	165 (88,2%)	
Aminotransferaz yüksekliği	Var	14 (16,7%)	56 (29,9%)	0.014*
	Yok	70 (83,3%)	131 (70,1%)	
Yüksek serum kreatinin	Var	12 (14,3%)	24 (12,8%)	0.847
	Yok	72 (85,7%)	163 (87,2%)	
Hipoalbüminemi	Var	8 (14,8%)	16 (13,3%)	0,814
	Yok	46 (85,2%)	104 (86,7%)	
Hipokalsemi	Var	11 (%19,0)	40 (31,0%)	0,110
	Yok	47 (%81,0)	89 (69,0%)	
Hiperbilirubinemi	Var	4 (5,6%)	3 (2,0%)	0,212
	Yok	67 (94,4%)	150 (98,0%)	
Hiponatremi	Var	13 (15,5%)	53 (28,3%)	0.022*
	Yok	71 (84,5%)	134 (71,7%)	
Hipokalemi	Var	4 (4,8%)	9 (4,8%)	1,000
	Yok	80 (95,2%)	178 (95,2%)	

Tablo 12: (Devamı)

Yüksek serum LDH değeri	Var Yok	11 (21,6%) 40 (78,4%)	46 (43,0%) 61 (57,0%)	0,013*
LDH değeri		197,6±157,0	234,4±115,6	0,098
CRP değeri		26,8±52,4	44,5±57,7	0,017*
Prokalsitonin değeri		0,52±1,18	0,46±1,74	0,910
Yüksek kardiyak enzim (Troponin / CK-MB)	Var Yok	3 (4,5%) 63 (95,5%)	19 (12,1%) 138 (87,9%)	0,092
Serum ferritin Değeri (> 500 ng/ml)	Var Yok	4 (4,8%) 80 (95,2%)	31 (16,6%) 156 (83,4%)	0,006*
Serum D-dimer Değeri (> 1000 µg/L)	Var Yok	5 (6,0%) 79 (94,0%)	35 (18,7%) 152 (81,3%)	0,005*
Yüksek serum prokalsitonin değeri	Var Yok	10 (17,5%) 47 (82,5%)	45 (29,6%) 107 (70,4%)	0,081
Yüksek CRP değeri	Var Yok	38 (45,2%) 46 (54,8%)	144 (77%) 43 (23%)	<0,001*
Radyolojik BT Bulguları				
Pnömoni varlığı	Var Yok	51 (60,7%) 33 (39,3%)	151 (80,7%) 36 (19,3%)	0,001*
Bilateral infiltrasyon	Evet Hayır	28 (54,9%) 23 (45,1%)	103 (69,6%) 45 (30,4%)	0,036*
Multifokal infiltrasyon	Evet Hayır	34 (65,4%) 18 (34,6%)	131 (87,9%) 18 (12,1%)	0,001*
Buzlu cam opasite	Evet Hayır	41 (78,8%) 11 (21,2%)	100 (67,1%) 49 (32,9%)	0,251
Periferik lezyon	Evet Hayır	15 (28,8%) 37 (71,2%)	62 (41,6%) 87 (58,4%)	0,240

COVID-19: Coronavirus Hastalığı 2019, CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal band, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, BT: Bilgisayarlı tomografi, * istatistiksel anlamlı

Hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta (BMI>25), kilosu normal olanların bulunduğu gruba (BMI<25) göre lenfopeni görülme sıklığı daha yüksek olarak bulundu (p=0,029). Kilolu olanların bulunduğu grupta ortalama lenfosit sayısının (1,59±0,79), kilosu normal olanların bulunduğu gruptaki lenfosit sayısından (1,87±0,90) düşük olduğu tespit edildi (p=0,013). Kilolu hastalarda LDH, CRP, ferritin (> 500 ng/ml) ve D-dimer (> 1000 µg/L) yüksekliği görülme oranı, kilolu olmayanlara göre daha fazlaydı (sırasıyla p=0,013, p<0,001, p=0,006 ve p=0,005). Kilolu hastalarda pnömoni görülme oranı, bilateral infiltrasyon görülme oranı ve

multifokal infiltrasyon görülme oranı, kilolu olmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,036$ ve $p=0,001$). İki grup arasında buzlu cam opasite görülme oranı ve periferik lezyon görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,251$ ve $p=0,240$) (Tablo 12).

4.6. Hastaların Prognostik Özellikleri

Tablo 13: Hastaların prognostik özellikleri

Değişkenler	n=271	%
Ağır pnömoni		
Var	41	15,1
Yok	161	59,4
Pnömoni yok	69	25,5
Hipoksemi		
Var	37	13,7
Yok	234	86,3
Yoğun bakıma yatış		
Var	32	11,8
Yok	239	88,2
Mekanik ventilatör gereksinimi		
Var	26	9,6
Yok	245	90,4
Entübasyon		
Var	24	8,9
Yok	247	91,1
Exitus		
Var	24	8,9
Yok	247	91,1

Çalışmaya dahil edilen hastaların %15,1’inde (pnömonisi olan hastaların %20,2’sinde) ağır pnömoni ve %13,7’sinde hipoksemi olduğu gözlemlendi. Hastaların %11,8’inin yoğun bakıma yatırıldığı, %9,6’sının mekanik ventilatör gereksiniminin olduğu belirlendi. Hastaların %8,9’unun da entübe edildiği ve aynı oranda da exitus olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 14: Hastaların kiloya göre prognostik özellikleri

Değişkenler		Kilosu normal olanlar [BMI<25] (n:84) (n, %)	Kilolu olanlar [BMI>25] (n:187) (n, %)	p değeri
Ağır pnömoni	Var	5 (6,0%)	36 (19,3%)	0,005*
	Yok	79 (94,0%)	151 (80,7%)	
Hipoksemi	Var	5 (6,0%)	32 (17,1%)	0,013*
	Yok	79 (94,0%)	155 (82,9%)	
Hastanede yatış süresi <günler>		10,55±4,62	13,47±8,21	<0.001*
Yoğun bakıma yatış	Var	3 (3,6%)	29 (15,5%)	0,004*
	Yok	81 (96,4%)	158 (84,5%)	
Mekanik ventilatör gereksinimi	Var	4 (4,8%)	22 (11,8%)	0,077
	Yok	80 (95,2%)	165 (88,2%)	
Entübasyon	Var	3 (3,6%)	21 (11,2%)	0.040*
	Yok	81 (96,4%)	166 (88,8%)	
Exitus	Var	5 (6,0%)	19 (10,2%)	0,356
	Yok	79 (94,0%)	168 (89,8%)	

Hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta (BMI>25), kilosuna normal olanların bulunduğu gruba (BMI<25) göre hipoksemi ve ağır pnömoni görülme sıklığı daha yüksek olarak bulundu (p=0,005; p=0,013). Kilolu hastalarda hastanede yatış süresi (13,47±8,21), kilolu olmayanlara göre (10,55±4,62) daha yüksek olarak saptandı (p<0.001). Kilolu hastalarda yoğun bakıma yatış ve entübasyon ihtiyacı kilolu olmayanlara göre daha yüksekti (p=0,004; p=0,040). Exitus oranı ve mekanik ventilatör gereksinimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,356; p=0,077) (Tablo 14).

Tablo 15: Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre bağımsız değişkenlerle COVID-19 hastalarında mortalite arasındaki ilişki

Parametreler	B	Standart hata	Wald istatistiği	Serbestlik derecesi	Exp(β)	Exp(β) için %95 Güven Sınırları		p değeri
						Alt	Üst	
Yaş	0,002	0,018	0,014	1	1,002	0,968	1,037	0,906
Ağır Pnömoni	1,538	0,695	4,898	1	4,655	1,192	18,174	0,027*
Anemi	0,568	0,599	0,900	1	1,765	0,546	5,707	0,343
Trombositopeni	0,290	0,539	0,289	1	0,748	0,260	2,151	0,591
Lenfopeni	1,843	0,579	10,141	1	6,315	2,031	19,632	0,001*
Serum kreatinin yüksekliği	0,660	0,575	1,320	1	1,935	0,628	5,966	0,251
Aminotransferaz yüksekliği	0,589	0,561	1,103	1	1,802	0,600	5,408	0,294
CRP değeri yüksekliği	0,299	1,213	0,061	1	0,741	0,069	7,984	0,805
Serum D-dimer Değeri (> 1000 μ g/L)	0,208	0,589	0,125	1	1,232	0,388	3,909	0,724

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre hastalarda ağır pnömoni ve lenfopeni (Lenfosit sayısı $<0,8 \times 10^9/L$) olması mortalite ile ilişkili olarak bulundu ($p=0,027$; $p=0,001$). Diğer parametrelerde mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta kilolu olmayanların bulunduğu gruba göre mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,847$).

Mortaliteye etki eden faktörleri belirlemek amaçlı yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde hastanın 65 yaş üstü olması, lenfopeni, trombositopeni, anemi, D-dimer > 1000 μ g/L olması, serum kreatinin yüksekliği, aminotransferaz yüksekliği, CRP yüksekliği ve ağır pnömoni bulunması mortalite ile ilişkili olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,03$, $p<0,001$, $p=0,046$, $p=0,029$, $p=0,002$, $p=0,015$, $p=0,008$, $p=0,025$ ve $p<0,001$).

Kilolu olan hastaların bulunduğu grupta yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde lenfopeni, LDH yüksekliği, D-dimer yüksekliği ve ağır pnömoni bulunması mortalite ile ilişkili olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,0034$, $p=0,007$ ve $p<0,001$).

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı dünya genelinde Aralık 2019'da başlamış, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan olarak kabul edilmiş olup, mortalitesi ve morbiditesi beklenenden yüksek seyretmektedir. Obezite tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olup; sıklığı kadınlarda %33,2, erkeklerde %18,2 olarak hesaplanmıştır; ayrıca ülkemizde BKİ ortalaması tüm grupta 27,4 kg/m², kadınlarda 28,2 kg/m², erkeklerde ise 26,5 kg/m² olarak bulunmuştur (29). COVID-19 hastalığını ağır geçirenlerde ve ölen hastalarda, ileri yaş, erkek cinsiyet, fazla kilolu olmak, hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik hastalıkların varlığı dikkati çekmektedir (201). COVID-19 hastalığı seyrinde obez ve fazla kilolu hastalarda hospitalizasyon ve mortalite oranı yüksek olduğu saptanmıştır (17). Çalışmamız COVID-19 hastalarında kilo ve BKİ ile prognoz arasında ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastalar BKİ'ye göre gruplanmış olup hastaların %43,5'i kilolu olduğu belirlendi. Literatürde Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının %32'sinin kilolu olduğu gözlenmiştir (202). Hendren NS ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise COVID-19 hastalarının %30'unun kilolu olduğu belirtilmiştir (203). Benzer şekilde Kalligeros M ve ark. tarafından ABD, Rhod Island'da yapılan çalışmada COVID-19 hastalarının %33,9'unun kilolu olduğu saptanmıştır (204). Çalışmamızda hastaların %20,3'ünün obez olduğu belirlendi. Literatürdeki çalışmalarda benzer şekilde COVID-19 hastalarının obezite oranı %21 olarak bulunmuştur (203, 204). Hendren NS ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %22'si morbid obez kategorisinde yer almakta iken benzer şekilde Kalligeros M ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %26,2'si morbid obez kategorisinde yer aldığı belirlenmiştir (203, 204). Literatür verisinden farklı olarak çalışmamızdaki COVID-19 hastalarının %5,5'inin morbid obez olduğu saptandı. Sonuç olarak, literatür verileriyle birlikte bizim çalışmamızda da COVID-19 hastalarının büyük bir çoğunluğunun kilolu sınıfında olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebinin Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 ['Angiotensin-Converting Enzyme' 2 (ACE2)] reseptörü ekspresyonu obez hastaların ve diyabetiklerin adipositlerinde artmış olduğundan hastaların potansiyel hedef ve viral rezervuar olabileceği bildirilmiştir (205).

Çalışmamızda hastaların BKİ ortalaması $27,1 \pm 4,4$ (en az 17, en fazla 41) olarak belirlendi. Busetto L ve ark. tarafından İtalya’da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde COVID-19 hastalarının BKİ ortalaması $27,2 \pm 4,6$ (en az 17,7, en fazla 40,8) olduğu belirlenmiştir (206). Çalışmamızda olduğu gibi literatürde de COVID-19 hastalarında BKİ ortalamasının 25’in üzerinde olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarından kilolu olanların bulunduğu grupta (BMI>25) yaş ortalamasının ($56,5 \pm 16,6$), kilosu normal olanlara göre ($48,2 \pm 21,8$) daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde COVID-19 hastalarında obezite prevalansının yaşla arttığı ve bununla birlikte obezitenin sebep olduğu komorbiditelerin de daha sık görüldüğü belirtilmiştir (207). Ancak çalışmamızın aksine; 60 yaşından genç hastalarda, BKİ 30-34 kg/m² arası olanlar, BKİ<30 kg/m² olanlarla karşılaştırıldığında iki kat fazla hastaneye yatırıldıkları, yoğun bakıma 1,8 kat daha fazla girdikleri; BKİ >35 kg/m² olanların ise 2,2 kat fazla hastaneye yatırıldığı ve yoğun bakıma 3,6 kat fazla girdiği belirlenmiştir (208). Sonuç olarak her yaş grubunda kilolu ve obez COVID-19 hastalarında kötü seyir gözlenebilir.

Çalışmamızda hastaların 134’ünün (toplam hasta sayısının %49,4’ü) komorbiditesi bulunmaktaydı. En sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olduğu belirlendi. Sonrasında sırasıyla diabetes mellitus, kronik kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, nöropsikiyatrik hastalıklar, romatolojik hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, tiroid hastalıkları, malignite ve benign prostat hiperplazisi olduğu saptandı. Ayrıca kilolu hastalarda komorbidite görülme oranı daha yüksek olarak saptandı. Literatürde hastaneye yatan hastaların %89,3’ünde bir veya birden fazla altta yatan bir komorbid durumun var olduğu bildirilmiştir. Komorbid hastalıklar içerisinde hipertansiyonun %49,7, kronik akciğer hastalığının %34,6, diabetes mellitusun %28,3 ve kardiyovasküler hastalıkların %27,8 sıklığında olduğu bildirilmiştir (209). Başka bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde BKİ arttıkça hipertansiyon, diyabet kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonların da arttığı görülmüştür (17). BKİ arttıkça yağ dokusu artışının kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitusla ilişkisi iyi bilinmektedir (210). Obezite; kendisinin de ayrıca risk faktörü olması yanında diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditelere yatkınlık oluşturarak COVID 19 seyrini olumsuz etkilemektedir (211).

Çalışmamızda hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta lenfopeni görülme sıklığı daha yüksek, ortalama lenfosit sayısı daha düşük olarak bulundu. Ayrıca yine bu grupta LDH, CRP, ferritin ve D-dimer yüksekliği istatistiksel açıdan daha yüksek oranda gözlemlendi. Palaiodimos L ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastalar; BKİ 25 kg/m², BKİ 25–34 kg/m² ve BKİ ≥ 35 kg/m² olarak 3 gruba ayrılmış; lenfopeni, lenfosit sayısı, LDH yüksekliği ve D-dimer yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup, ferritin ve CRP değerlerinde gruplar arasında farklılıklar gözlemlenmiştir (212). Çalışmamızda kilolu olanların bulunduğu grupta daha sık gözlenen lenfopeni majör laboratuvar bulgusu olarak %67-%90 oranında ortaya çıkmakta olup kötü prognoz ile ilişkilidir (140). Ayrıca kilolu olan grupta daha yüksek bulunan D-dimer, serum ferritin ve LDH düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili “kötü prognostik faktörler” olarak tanımlanmıştır (8,94,157). Yani kilolu hastalarda COVID-19 için kötü prognoz göstergesi olan laboratuvar bulgularının yüksek olduğu görülebilir.

Çalışmamızda kilolu hastalarda pnömoni varlığı, bilateral ve multifokal infiltrasyon görülme oranı, kilolu olmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde fazla kilolu ve obez grupta pnömoni görülme oranı ile bilateral infiltrasyon görülme oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (212). Prognostik açıdan daha olumsuz seyir gösteren obez COVID-19 hastalarında her iki akciğerde de pnömoni gelişmesi sürecin daha da kötü seyretmesine neden olabilir.

Çalışmamızda kilolu olanların bulunduğu grupta hipoksemi, nefes darlığı ve takipne görülme sıklığı daha yüksek olarak bulundu. Bunun sebebi obez COVID-19 hastalarında ekspiratuvar rezerv volum, fonksiyonel kapasite ve solunum sisteminin kompliyansı azalması ve abdominal obezitede diyafragma hareketlerinin azalması ile akciğerin fonksiyonları bozulması sonucu ventilasyonun etkilenerek oksijen saturasyonunda azalma olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ventilasyonun bozulması ve oksijen saturasyonunda azalma ile nefes darlığı ve takipne kilolu hastalarda daha sık olarak görülmektedir (213).

Çalışmamızda kilolu hastalarda ağır pnömoni görülme sıklığı daha yüksek olarak bulundu. Ağır pnömoninin kilolu olan grupta daha sık görülmesinin sebebi, kilolu ve obez hastalarda görülen kronik inflamasyon ile proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımında artışı ile immün yanıtın olumsuz etkilenmesi olabilir (213). Ayrıca kilolu

hastalarda adiposit – miyofibroblast dönüşümü ile dönüşen miyofibroblastların pulmoner fibroziste etkili olacağı ve akciğerde COVID-19’a lokal cevabın şiddetini artıracığı düşünülmektedir (214,215). Cai Q ve ark. tarafından yapılan çalışmada; kilolu hastalarda %86, obezlerde 2,42 kat daha fazla ağır pnömoni gelişme riski olduğu gözlenmiştir (202). Wu J ve ark. tarafından yapılan çalışmada; ağır COVID-19’lu hastaların BKİ değerleri hastalığı hafif geçirenlerden istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu saptanmıştır (211). Yapılan başka bir çalışmada obezitenin COVID-19’lu hastalarda hastalığın şiddetlenme nedeni olabileceği bildirilmiştir (216). Ayrıca şiddetli COVID-19 komplikasyonu görülen olguların yaklaşık üçte ikisinin obez olduğu ya da fazla kilolu olduğu bildirilmiştir (217).

Çalışmamızda kilolu hastalarda yoğun bakıma yatış ve entübasyon ihtiyacı kilolu olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Peng YD ve ark. tarafından yapılan çalışmada; yoğun bakıma yatırılan COVID-19 hastalarının BKİ’si daha yüksek [25,5 kg/m² vs 22,0 kg/m², p=0.003] olarak saptanmıştır (218). Kalligeros M ve ark. tarafından COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmada; BKİ ≥ 35 kg/m² olan hastaların 5,4 kat daha fazla yoğun bakıma girme riski olduğu belirlenmiştir (204). Aynı çalışmada invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı obezlerde ve morbid obezlerde daha yüksek olarak bulunmuştur (204). Ayrıca invaziv mekanik ventilasyon kullanımı ile obezitenin bağımsız bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir (204). Simonnet A ve ark. tarafından COVID-19 hastaları yapılan çalışmada yoğun bakımdaki obez olguların mekanik ventilasyon ihtiyacının istatistiksel olarak daha fazla olduğu raporlanmıştır (219). Ayrıca Birleşik Krallık verilerinde yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarının %41,8’inin obez olduğu belirlenmiştir (217). Önceki paragraflarda da değinildiği üzere, kiloluluk ve obezite, COVID-19 açısından yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacının gelişebileceği olumsuz seyre neden olabilen parametrelerdir.

Çalışmamızda kilolu COVID-19 hastalarında hastanede yatış süresi daha yüksek olarak saptandı. Literatürde bu konuda çalışmamıza uymayan sonuçlar olduğu gibi (203,212), Morris AE ve ark. tarafından yapılan çalışmada çalışmamıza benzer şekilde; obez hastaların hastanede kalma süreleri normal kilolu hastalara göre daha uzun olduğu belirlenmiştir (ortalama artış, 10,5 gün; %95 CI, 4,8-16,2 gün; p <0.001) (220). Obez COVID-19 hastalarında komplikasyonların ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olmasının hastanede yatış süresini uzattığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda mortaliteye etki eden faktörleri belirlemek amaçlı yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızdaki sonuçlardan farklı olarak; Mehra MR ve ark. tarafından yapılan çalışmada mortalite gelişenlerde daha yüksek BKİ ortalaması olduğu bulunmuştur. BKİ her kg/m² başına artışı ile olum riski HR 1,063 (1,060–1,067) kat arttığı belirlenmiş. BKİ artışının her kg/m² başına bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (221). Docherty Annemarie B ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise obezite, hastanede mortalite artışıyla ilişkili olarak bulunmuştur (222).

Çalışmamızda obezite ile COVID-19 hastalığında gelişen mortalite arasında bir ilişki bulunmasa da hastanın 65 yaş üstü olması, lenfopeni, trombositopeni, anemi, D-dimer > 1000 µg/L olması, serum kreatinin yüksekliği, aminotransferaz yüksekliği, CRP yüksekliği ve ağır pnömoni bulunması gibi mortalite ile ilişkili bulunan parametrelerin hemen hepsi kilolu veya obez COVID-19 hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum COVID-19 hastalarında kilolu olma durumu ile mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi; hastaların boy ve kiloları retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edilmesi nedeniyle bu verilerde yanlış kayıt yapılması ihtimalidir. Ayrıca çalışmaya boy ve kilo bilgileri mevcut olan COVID-19 hastaları dahil edildiğinden; bu bilgiler daha yüksek oranda olsaydı, daha yüksek hasta sayısına ulaşılabilirdi.

6. SONUÇLAR

- COVID-19 hastalarının %43,5'inin kilolu, %20,3'ünün obez ve %5,5'inin morbid obez olduğu belirlendi.
- COVID-19 hastalarında BKİ ortalamasının 27,1 kg/m² (25'in üzerinde) olduğu gözlemlendi.
- COVID-19 hastalarından kilolu olanların bulunduğu grupta yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı.
- COVID-19 hastalarının yarısına yakınının komorbiditesi bulunmaktaydı. En sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olduğu belirlendi. Ayrıca kilolu hastalarda komorbidite görülme oranı daha yüksek olarak saptandı.
- COVID-19 hastalarından kilolu olanların bulunduğu grupta kötü prognoz ile ilişkili olan lenfopeni görülme sıklığı daha yüksek, ortalama lenfosit sayısı daha düşük olarak bulundu. Ayrıca yine bu grupta kötü prognostik faktörler olan LDH, CRP, ferritin ve D-dimer yüksekliği istatistiksel açıdan daha yüksek oranda gözlemlendi.
- COVID-19 hastalarından kilolu hastalarda pnömoni varlığı, bilateral ve multifokal infiltrasyon görülme oranı daha yüksek olduğu belirlendi.
- COVID-19 hastalarında kilolu olanların bulunduğu grupta hipoksemi, nefes darlığı ve takipne görülme sıklığı daha yüksek olarak bulundu.
- COVID-19 hastalarında kilolu hastalarda ağır pnömoni görülme sıklığının daha yüksek olduğu saptandı.
- COVID-19 hastalarında kilolu hastalarda yoğun bakıma yatış ve entübasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu belirlendi.
- Kilolu COVID-19 hastalarında hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu gözlemlendi
- COVID 19 hastalarında hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı ancak mortalite ile ilişkili bulunan parametrelerin hemen hepsi kilolu veya obez COVID-19 hastalarında daha yüksek oranda mevcuttu.

Sonuç olarak; COVID-19 hastalarında kilolu olan grupta, olumsuz laboratuvar parametrelerinin daha yüksek oranda bulunması, lenfopeninin daha sık gözlenmesi, ağır pnömoni görülme sıklığının daha fazla olması, hastanede yatış süresinin daha uzun olması, yoğun bakıma yatış ve entübasyon ihtiyacının daha sık olması ve mortalite ile ilişkili parametrelerin daha fazla görülmesi nedeniyle, BKİ artışının COVID-19 prognozunu olumsuz olarak etkilediğini düşünmekteyiz.



7. ÖZET

COVID-19 Hastalarında Beden Kitle İndeksinin Prognoza Olan Etkisi

AMAÇ: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından, 2019 sonlarında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirilmiştir. Etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Sonrasında 2019-nCoV hastalığının adı Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak, virüs ise Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (SARS CoV)'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar aşırı kilolu ve obez hastalarda COVID-19 prognozunu daha kötü olduğunu göstermektedir. Araştırmamızın amacı, obezite durumunun ve Beden Kitle İndeksi (BKİ) yüksekliğinin COVID-19 hastalarında kötü prognoz ve mortalite ile olan ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışma olarak planlanmış, tarama yöntemiyle Mart-Nisan-Mayıs 2020 aylarında, hastanemiz göğüs hastalıkları bölümü tarafından takip edilen COVID-19 tanısı almış 271 hasta geriye dönük incelenmiştir. Araştırma sürecinde hastalara ilişkin demografik ve genel hastalık ile ilgili bilgiler toplanmış, toplanan veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) paket programı ile incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda hastaların %44,3'ü kadın, %55,7'si erkekti. Yaş ortalaması $53,9 \pm 18,8$ idi. Hastaların 134'ünün (toplam hasta sayısının %49,4'ü) komorbiditesi bulunmaktaydı. En sık görülen komorbiditenin hipertansiyon (komorbidite görülen hastaların %52,9'unda) olduğu belirlendi. Hastaların %73,1'inde semptom gözlemlendi. Hastaların %48,7'sinde (semptomatik hastaların %66,6'sında) görülen öksürük hastalarda en sık gözlenen semptomdu. Çalışmaya katılan hastaların BKİ ortalaması $27,1 \pm 4,4$ idi. Hastaların %30,6'sı normal, %43,6'sı kilolu, %20,3'ü obez ve %5,5'i morbid obez kategorisindeydi. Hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta ($BKİ > 25$) yaş ortalamasının ($56,5 \pm 16,6$), kilosu normal olanların bulunduğu grubun ($BKİ < 25$) yaş ortalamasından ($48,2 \pm 21,8$) daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Kilolu hastalarda komorbidite görülme oranı daha yüksek

olarak saptandı ($p=0.003$). Kilolu olanların bulunduğu grupta kötü prognoz ile ilişkili olan lenfopeni görülme sıklığı daha yüksek ($p=0,029$), ortalama lenfosit sayısı daha düşük olarak bulundu ($p=0,013$). Ayrıca yine bu grupta kötü prognostik faktörler olan laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), ferritin ve D-dimer yüksekliği istatistiksel açıdan daha yüksek oranda gözlemlendi (sırasıyla $p=0,013$, $p<0,001$, $p=0,006$ ve $p=0,005$). Hastaların %15,1'inde ağır pnömoni ve %13,7'sinde hipoksemi olduğu gözlemlendi. Hastaların %11,8'inin yoğun bakıma yatırıldığı, %9,6'sının mekanik ventilatör gereksiniminin olduğu belirlendi. Hastaların %8,9'unun da entübe edildiği ve aynı oranda da exitus olduğu saptandı. Kilolu olanların bulunduğu grupta hipoksemi ve ağır pnömoni görülme sıklığı daha yüksek olarak bulundu ($p=0,005$; $p=0,013$). Kilolu hastalarda hastanede yatış süresi, yoğun bakıma yatış ve entübasyon ihtiyacı daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0,004$ ve $p=0,040$). Yapılan sağ kalım analizinde hastanın 65 yaş üstü olması, lenfopeni, trombositopeni, anemi, D-dimer>1000 $\mu\text{g/L}$ olması, serum kreatinin yüksekliği, aminotransferaz yüksekliği, C-reaktif protein CRP yüksekliği ve ağır pnömoni bulunması mortalite ile ilişkili olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,03$, $p<0,001$, $p=0,046$, $p=0,029$, $p=0,002$, $p=0,015$, $p=0,008$, $p=0,025$ ve $p<0,001$).

SONUÇLAR: Hastalardan kilolu olanların bulunduğu grupta, olumsuz laboratuvar parametrelerinin daha yüksek oranda bulunduğu ve lenfopeninin daha sık görüldüğü saptandı. Kilolu hastalarda ağır pnömoni görülme sıklığının daha fazla, hastanede yatış süresinin daha uzun, yoğun bakıma yatış ve entübasyon ihtiyacının daha sık olduğu ve mortalite ile ilişkili bulunan parametrelerin daha yüksek oranda olduğu görüldü. Bu veriler değerlendirildiğinde kilolu olma durumunun ve BKİ artışının COVID-19 prognozunu olumsuz olarak etkilediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Beden kitle indeksi, obezite

8. ABSTRACT

The Effect of Body Mass Index on Prognosis in COVID-19 Patients

AIM: Cases of pneumonia with unknown etiology were reported in Wuhan, Hubei province, China in late 2019 by the World Health Organization (WHO) China Country Office. A new type of Coronavirus, Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) that has not been detected in humans before, was identified. COVID-19 and named as SARS-CoV-2 due to its close similarity to the Severe Acute Respiratory Failure Syndrome Coronavirus (SARS CoV). Studies show that the prognosis for COVID-19 is worse in overweight patients and the ones with obesity. The aim of our study is to research the relationship between the obesity and high Body Mass Index (BMI) with poor prognosis and mortality in COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS: The study was planned as a single center, retrospective observational cohort study, and 271 COVID-19 patients, who were followed up by the chest diseases department throughout March-April-May 2020, were retrospectively analyzed. During the research process, information about the demographics and general illness of the patients were collected, and the collected data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) package program.

RESULTS: In our study, 44.3% of the patients were female and 55.7% were male. The mean age was 53.9 ± 18.8 . There were 134 of the patients (49.4% of the total number of patients) with comorbidity. It was determined that the most common comorbidity was hypertension (in 52.9% of the patients with comorbidity). Symptoms were observed in 73.1% of the patients. Cough seen in 48.7% of patients (66.6% of symptomatic patients) was the most common symptom in patients. The average BMI of the patients participating in the study was 27.1 ± 4.4 . According to BMI, 30.6% of the patients are in the normal category, 43.6% were in the overweight, 20.3% in the obese, and 5.5% in the morbidly obese category. It was observed that the mean age (56.5 ± 16.6) in the group with overweight patients ($BMI > 25$) was higher than the average age (48.2 ± 21.8) of the group with normal weight ($BMI < 25$) ($p < 0.001$). The incidence of comorbidity was higher in overweight patients ($p = 0.003$). In the

overweight group, the frequency of lymphopenia, was found to be higher ($p=0.029$) and the mean lymphocyte count was statistically lower ($p=0.013$). Also, in this group, elevated lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), ferritin and D-dimer levels, were observed at a statistically higher rate ($p=0.013$, $p<0.001$, $p=0.006$ and $p=0.005$, respectively). It was observed that 15.1% of the patients had severe pneumonia and 13.7% had hypoxemia. It was determined that 11.8% of the patients are hospitalized in intensive care, and 9.6% required a mechanical ventilator. It was determined that 8.9% of the patients were intubated and exitus occurred at the same rate. The incidence of hypoxemia and severe pneumonia was found to be higher in the overweight group ($p=0.005$; $p=0.013$). Hospitalization duration, intensive care admission and need for intubation were found to be higher in overweight patients ($p<0.001$, $p=0.004$ and $p=0.040$, respectively). In the survival analysis, the patient being over 65 years of age, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia, having D-dimer >1000 $\mu\text{g/L}$ serum creatinine elevation, aminotransferase elevation, C-reactive protein CRP elevation and presence of severe pneumonia were found to be associated with mortality ($p=0.03$, $p<0.001$, $p=0.046$, $p=0.029$, $p=0.002$, $p=0.015$, $p=0.008$, $p=0.025$ and $p=0.001$, respectively).

CONCLUSION: It was found that in the group with overweight patients, laboratory parameters suggesting poor prognosis were detected at a higher rate and lymphopenia was observed more frequently. The incidence of severe pneumonia was higher, the duration of hospitalization was longer, the need for intensive care admission and intubation was more frequent, and the parameters associated with mortality were higher in overweight COVID-19 patients. With these results, we think that being overweight and an increase in BMI negatively affect the prognosis of COVID-19.

Key Words: COVID-19, Body mass index, obesity

9. KAYNAKLAR

1. Uccioli L, Monticone G, Russo F, Mormile F, Durola L, Mennuni G, Bergamo F, Menzinger G (1994). Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Diabetologia* 37: 1051–1055.
2. TEMD (2019). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd Şti.
3. No Title (2020). <http://ncdrisc.org/obesity-population-stacked.html>. Available at: <http://ncdrisc.org/obesity-population-stacked.html>.
4. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S, Güldiken S, Örük G, Saydam BO, Baldane S, et al. (2019). Impact of obesity on the metabolic control of type 2 diabetes: Results of the Turkish nationwide survey of glycemic and other metabolic parameters of patients with diabetes mellitus (TEMD Obesity study). *Obesity Facts* 12: 167–178.
5. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: The World Health Organization; 2000. Technical Report Series no. 894.
6. WHO. Obesity and overweight. WHO fact sheet No 311, updated March 2013. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ accessed on 3rd May 2013.
7. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-56
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;

10. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020.
11. Li X., Xu S., Yu M. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(July (1)):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
12. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(May (5)) doi: 10.1183/13993003.00524-2020. pii: 13993003.00524-2020.
13. Kang Y.J. Mortality rate of infection with COVID-19 in Korea from the perspective of underlying disease. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020:1–6.
14. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(June (6)):1294–1297. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z
15. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;(April) doi: 10.1001/jama.2020.5394. pii: 276436
16. Fischer-Posovszky P., Moller P. The immune system of adipose tissue: obesity-associated inflammation. *Pathologie*. 2020;41(May (3)):224–229. doi: 10.1007/s00292-020-00782-z.
17. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York. *medRxiv*. 2020.04.08.20057794. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>. Posted April 11, 2020. Accessed April 19, 2020.
18. Houdek M.T., Griffin A.M., Ferguson P.C., Wunder J.S. Morbid obesity increases the risk of postoperative wound complications, infection, and repeat surgical procedures following upper extremity limb salvage surgery for Soft tissue sarcoma. *Hand (N Y)* 2019;14:114–120.

19. Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L., Savastano S., Colao A. Commentary: Obesity: the “Achilles heel” for COVID-19 Metabolism. 2020;108.
20. WHO (2018). No Title. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight..>
21. BMI_ Hastalar ve sağlık uzmanları için hayati bir işaret.pdf (n.d.).
22. Prentice AM, Jebb SA (2001). Beyond body mass index. Obesity Reviews 2: 141– 147.
23. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, Riley LM, Taddei C, Hajifathalian K, Lu Y, et al. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. The Lancet 390: 2627–2642.
24. Chooi YC, Ding C, Magkos F (2019). The epidemiology of obesity. Metabolism: Clinical and Experimental 92: 6–10.
25. Mercer SW, Tessier S (2001). A qualitative study of general practitioners’ and practice nurses’ attitudes to obesity management in primary care. Health bulletin 59: 248–253.
26. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. International Journal of Obesity 32: 1431–1437
27. WHO (2009). Global Health Risks.
28. HATEMİ HH (2006). Obezite ve Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2: 1–3.
29. Ural D, Kiliçkap M, Gökşülük H, Karaaslan D, Kayıkçioğlu M, Özer N, Barçin C, Yilmaz MB, Abacı A, Şengül Ş, et al. (2018). Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and metaregression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi 46: 577–590.

30. Türkiye BBSKİO ve DKR, Kurumu H (2017). Obezite ve diyabet klinik rehberi.
31. Akkurt S (2012). OBEZİTE VeEgzersiTedavisi. Spor Hekimliği Dergisi 47: 123– 130.
32. Brand-Miller JC, Griffin HJ, Colagiuri S (2012). The carnivore connection hypothesis: Revisited. Journal of Obesity 2012.
33. Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi (2014).
34. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması.
35. Ergin I, Hassoy H, Kunst A (2012). Socio-economic inequalities in overweight among adults in Turkey: A regional evaluation. Public Health Nutrition 15: 58– 66.
36. Allen G, Safranek S (2011). Secondary causes of obesity. American Family Physician 83: 972–973.
37. Tam AA, Çakır B (2012). Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım Approach Of Obesity In Primary Health Care. Ankara Medical Journal 12: 37–41.
38. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, De Backer G, De Bacquer D, Kornitzer M, Whincup P, et al. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. The Lancet 373: 1083–1096.
39. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cennamo G, Gualtieri P (2020). Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. Nutrition 71: 110615.
40. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R (2016). American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocrine Practice 22: 1–203.

41. Akbulut G, Rakıcıoğlu N (2010). Şişmanlık Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Akbulut ve Rakıcıoğlu Genel Tıp Derg 20: 35–42.
42. Ped G, Beslenme O, Yeni T, Kavram B, Concept N, Therapy N, Obesity C, Index FI (2018). ÖZ : SUMMARY : 16: 205–218.
43. Elcock D, Shackelford D (2019). The Validity of the Six Minute Walk Test in Determining VO2peak in Cancer Survivors: A Pilot Study 6.
44. Serter R (2004). Obezite Atlası 1. Obezite Atlası Karakter Color Basımevi.
45. Teixeira PJ, Silva MN, Coutinho SR, Palmeira AL, Mata J, Vieira PN, Carraça E V., Santos TC, Sardinha LB (2010). Mediators of weight loss and weight loss maintenance in middle-aged women. Obesity 18: 725–735.
46. Stuart RB (1967). Behavioral control of overeating. Behaviour Research and Therapy 5: 357–365.
47. Fabricatore AN (2007). {A figure is presented}Behavior Therapy and CognitiveBehavioral Therapy of Obesity: Is There a Difference? Journal of the American Dietetic Association 107: 92–99.
48. Kaur J (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiology Research and Practice 2014.
49. Bayraktar A (2015). Obezite Tedavisinde Eczacının Rolü ve Katkısı 106–110.
50. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH (2016). Treatment of obesity. Circulation Research 118: 1844–1855
51. Toker MK, Altıparmak B, Uysal Aİ, Demirbilek SG (2019). Comparison of pressure-controlled volume-guaranteed ventilation and volume-controlled ventilation in obese patients during gynecologic laparoscopic surgery in the Trendelenburg position. Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition) 69: 553–560.

52. Hensley RD (2018). Primary care management of obesity. *Nurse Practitioner* 43: 41–48.
53. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105951.
54. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465
55. International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
56. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses*. 2019;11(1):60.
57. Doç.Dr Ebru Evren PDEU. COVID 19 etkeni. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19. 2020:10-1.
58. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
59. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol*. 1995;380:197.
60. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(4):660-94.
61. Masters PS, Kuo L, Ye R, et al. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol*. 2006;581:163.
62. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*. 2019;16(1):1-22.

63. Chang C-k, Hou M-H, Chang C-F, Hsiao C-D, Huang T-h. The SARS coronavirus nucleocapsid protein—forms and functions. *Antiviral research*. 2014;103:39-50.
64. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AF, et al. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1988;166(2):415.
65. Rocte R. American Society for Microbiology. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Update: Uncoating the Virus.. American Society for Microbiology. 2020.
66. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.<http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
67. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
68. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and experimental pediatrics*. 2020;63(4):119.
69. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270. Epub 2020 Feb 3.
70. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271. Epub 2020 Mar 5.

71. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812. Epub 2020 Jul 3.
72. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---19-january-2021>
73. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
74. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(SI-1):563-70.
75. 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*. 2020;323(13):1239-42.
76. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
77. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2020;41(2):145.
78. World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).
79. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020.
80. TCSBHSG. COVID-19; Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 2020.
81. Hammett E. How long does Coronavirus survive on different surfaces? *BDJ Team*. 2020;7(5):14-5.

82. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. Feb; 2020.
83. Liu W-jW, Yuan C, Yu M-l, Li P, Yan J-b. Detection of novel coronavirus by rt-pcr in stool specimen from asymptomatic child, china. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7).
84. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(14):411.
85. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*. 2020.
86. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection, and case fatality of COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020.
87. www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?sectionName=EPIDEMIOLOGY&search=Coronaviruses&topicRef=8298&anchor=H4014462337&source=see_link#H3271257201
88. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308668> (Accessed on March 23, 2020).
89. Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e639. Epub 2020 Mar 19.
90. World Health Organization. <https://www.who.int/publications-detail/an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-covid-19>
91. Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 2020;368(6494):948. Epub 2020 May 11.

92. World Health Organization [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
93. <https://vaccinecounter.com/>
94. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395:1054-62.
95. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1708-20.
96. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [06.05.2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/needextra-precautions/people-at-higher-risk.html>.
97. Wang B, Li R, Lu Z, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049.
98. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, et al. Clinical Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Jiangsu Province, China: A Retrospective, Multi-Center Study. *SSRN Electron J*. 2020;
99. Kenneth McIntosh M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. *Uptodate* 2020 [07.05.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-featuresdiagnosis-and-prevention#H4141359801>.
100. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano C V., et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;

101. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;
102. Zaigham M, Anderson O Maternal and paternal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 2020.
103. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology.* 2020:108427.
104. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 2020.
105. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020.
106. Markus Hoffmann, <https://www.eurekalert.org/multimedia/pub/226254.php>
107. Bosch BJ, Van der Zee R, De Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of virology.* 2003;77(16):8801-11.
108. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research.* 2011.
109. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine.* 2020:1-8.
110. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty.* 2020;9:1-7.

111. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
112. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *Jama*. 2020;324(2):168-77.
113. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Developmental Cell*. 2020.
114. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-
115. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020.
116. T.C. Sağlık Bakanlığı, Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması Ankara; 2020 [updated 7 Aralık 2020; cited 2020]. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
117. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of medicine*. 2020:1-10.
118. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020.

119. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
120. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, Zhong N, et al. Clinical characteristics of 2019 coronavirus pneumonia (COVID-19): an updated systematic review. *MedRxiv*. 2020.
121. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
122. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(12):1177-9.
123. Shi Y, Wang G, Cai X-p, Deng J-w, Zheng L, Zhu H-h, et al. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2020:1.
124. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020.
125. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *bmj*. 2020;369.
126. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020(ja).
127. Wang L, Wang Y, Ye D. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019.

128. Awulachew E, Diriba K, Anja A, Getu E, Belayneh F. Computed Tomography (CT) Imaging Features of Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology Research and Practice*. 2020;2020.
129. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
130. Gibson PG, Qin L, Puah S. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020.
131. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology*. 2020;1-9.
132. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020.
133. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
134. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *Lancet Rheum* 2020; in press.
135. Oissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Circulation* 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
136. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology* 2020;201561.

137. Liao S-C, Shao S-C, Chen Y-T, Chen Y-C, Hung M-J. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020;24(1):1-5.
138. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2020.
139. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS_CoV-2 enfeksiyonu) antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması Ankara 2 Kasım 2020:11-17.
140. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(7):1017-32.
141. Lai C-C, Ko W-C, Lee P-I, Jean S-S, Hsueh P-R. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020:106024.
142. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):680-2.
143. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung K, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020.
144. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(5):428-30
145. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH extra-pulmonary complications COVID-19: a multi-system disease? *Journal of Medical virology* 2020

146. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020;19(5):383-4. 53
147. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel SC, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology*. 2020;296(2):119.
148. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. *Acta Dermato-Venereologica*. 2020;100(6-7):1-2.
149. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
150. Henry BM, De Oliveira MHS, 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)*. 2020;58(7):1021-8.
151. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1935-1941. doi: 10.1111/dom.14057. Epub 2020 May 18. PMID: 32314455; PMCID: PMC7264681.
152. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanas-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*. 2020:1-14.
153. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020.
154. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020:1-10.

155. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa272.
156. Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470–473.
157. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
158. Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *Medrxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.
159. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200028.
160. <https://www.turkrad.org.tr/assets/pdfDocs/COVID-19-Radyolojik-Bulgular-30-3-2020.pdf>
161. Ai, Tao, et al. "Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases." *Radiology* (2020): 200642.
162. Salehi, Sana, et al. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients." *American Journal of Roentgenology* (2020): 1-7.
163. British Society of Thoracic Radiology COVID-19 CT Classification 2020
164. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26;200642
165. Caruso D, Zerunian M, Polici M., Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020 Apr 3;201237.

166. Huang Y., Cheng W., Zhao N., Qu H., Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Mar 26;S1473-3099(20)30241-3.
167. He J-L, Luo L, Luo Z-D, Lyu J-X, Ng M-Y, Shen X-P. et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, *Respir Med.* 2020 Jul;168:105980.
168. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;
169. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;
170. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavi Rehberi [updated 12 Ekim 2020]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>
171. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, vd. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-71. Available from: <http://www.nature.com/ articles/s41422-020-0282-0>
172. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal* 2005 Aug 22; 2: 69.
173. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P. et al. 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.* 2020 Mar 9;ciaa237.

174. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, vd. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
175. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C. et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007 May; 46 (5): 808- 810.
176. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, Laverigne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, vd. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa478/5825667>
177. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J. et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020 Mar 18.
178. Şimşek Yavuz S., Ünal S., “Antiviral treatment of COVID-19,” *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619.
179. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H. et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5; 382(10): 929-936.
180. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2020 May 5; Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trialshows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
181. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, vd. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*;11(1):222.

182. Ye XT, Luo L, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y. et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(6): 3390-3396.
183. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wanget J et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787-1799.
184. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395 (10223): 473-475.
185. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1
186. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu AĞIR PNÖMONİ, ARDS, SEPSİS VE SEPTİK ŞOK Y]Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39297/0/covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokkyontemipdf.pdf>
187. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12;ciaa248
188. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi [updated 07 Kasım 2020]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>
189. FDA. Kineret (anakinra) for injection, for subcutaneous use: highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf.
190. Conti P, Gallenga CE, Tete G, Caraffa A, Ronconi G, Younes A. et al. How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020 Mar 31;34(2)

191. A TV, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAK inhibits: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019; 33 (1): 15-32
192. Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. “COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs” *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1): 620-632.
193. Kiniksa Pharmaceuticals. Kiniksa reports data for mavrilimumab in COVID-19 pneumonia and hyperinflammation and for vixarelimab in diseases characterized by chronic pruritus. <https://investors.kiniksa.com/news-releases/news-release-details/kiniksa-reports-datamavrilimumab-covid-19-pneumonia>
194. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immünoglobulin (IVIG). Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing LLC.; 2020.,
195. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H. et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Mar 21;7(3):ofaa102.
196. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Catalano L., Liunbruno G.M. et al. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus.* 2016 Mar;14(2):152-7.
197. Shimon Z., Niven M.J., Pitlick S., Bulvik S. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis.* Jul-Aug 2001;7(4):759.
198. FDA, “Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs.”. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-deviceexemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>s
199. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with Covid-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582–1589.

200. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ [updated Ekim 2020] Available from: <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/Eklenti/39167/0/covid-19-immun-plazma-rehberi-v5.pdf>
201. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Groups at Higher Risk for Severe Illness. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>.
202. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*.2020;dc200576.
203. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, Rosenblatt A, Walchok J, Omar W, Khera R, Hegde AA, Drazner MH, Neeland IJ, Grodin JL. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*.2021 Jan 12;143(2):135-144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33200947.
204. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020.
205. Tse GM, To KF, Chan PK, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. 2004;57:260-265.
206. Busetto L, Bettini S, Fabris R, et al. Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(9):1600-1605. doi:10.1002/oby.22918
207. Bayraktaroğlu T, Kutlutürk F, Tekin S. “COVID-19 Pandemisi ve Obezite” Prognozu: İki Pandemiden Ne Öğrendik? *Türk Diyab Obez* 2020;2: 138-146.

208. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa415.
209. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratoryconfirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:458-464.
210. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab*. 2017;26:292-300.
211. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *J Intern Med*. 2020;10.1111/joim.13063.
212. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020; 108:154262. doi:10.1016/j. metabol. 2020.154262
213. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1005.
214. Habel DM, Hogaboam CM. Heterogeneity of fibroblasts and myofibroblasts in pulmonary fibrosis. *Curr Pathobiol Rep*. 2017; 5:101-110.
215. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367:1260-1263.
216. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Apr 1.

217. ICNARC. Report on 196 patients critically ill with COVID-19, 20 March 2020, BMI distribution of patients critically ill with confirmed COVID-19, page 10. Available at <https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/03/22/Report-On-196-Patients-Critically-Ill-With-COVID-19>
218. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;48(0): E004.
219. Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A.,... Jourdain, M. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity. doi: 10.1002/oby.22831
220. Morris AE, Stapleton RD, Rubenfeld GD, Hudson LD, Caldwell E, Steinberg KP. The association between body mass index and clinical outcomes in acute lung injury. Chest. 2007 Feb;131(2):342-8. doi: 10.1378/chest.06-1709. PMID: 17296631.
221. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. N Engl J Med. 2020; NEJM 2007621.
222. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. BMJ. 2020; 369:m1985.