



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN SOLİD ORGAN MALİGNİTELİ HASTALAR İLE MALİGNİTESİ OLMAYAN HASTALARDA HASTALIK SEYRİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tazegül GÜL

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail BALIK**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN SOLİD ORGAN
MALİGNİTELİ HASTALAR İLE MALİGNİTESİ OLMAYAN
HASTALARDA HASTALIK SEYRİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tazegül GÜL

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail BALIK**

**ANKARA
2023**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “COVID-19 enfeksiyonu olan solid organ maligniteli hastalar ile malignitesi olmayan hastalarda hastalık seyrinin karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 09.11.2021 tarihinde, İ9-614-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Tazegül GÜL

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN SOLİD ORGAN MALİGNİTELİ HASTALAR İLE MALİGNİTESİ OLMAYAN HASTALARDA HASTALIK SEYRİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yazar Tazegül Gül

Gönderim Tarihi: 11-Nis-2023 11:19AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2061401534

Dosya adı: tez_g_ncel..docx (2.09M)

Kelime sayısı: 19828

Karakter sayısı: 131366

COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN SOLİD ORGAN MALİGNİTELİ
HASTALAR İLE MALİGNİTESİ OLMAYAN HASTALARDA HASTALIK
SEYRİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% **18**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **14**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **7**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Tazegül GÜL	Sınav tarihi: 27 /04 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail BALIK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: COVID-19 Enfeksiyonu Olan Solid Organ Maligniteli Hastalar İle Malignitesi Olmayan Hastalarda Hastalık Seyrinin Karşılaştırılması
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. İsmail BALIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. M.Serhat BİRENGEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanı ve aynı zamanda danışman hocam **Prof. Dr. İsmail BALIK**'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım **Prof. Dr. Fügen YÖRÜK**, **Prof. Dr. Alpay AZAP**, **Prof. Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU**, **Prof. Dr. Mehmet Serhat BİRENGEL**, **Dr. Öğr. Üyesi İrem Akdemir Kalkan**, **Öğr. Gör. Dr. Ezgi Gülten**'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitim sürem boyunca ve tez aşamasında her zaman desteğini hissettiğim **Dr. Öğr. Üyesi Güle Çınar**, **Öğr. Gör. Dr. Elif Mukime Sarıcaoğlu**'na teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili babam **Mehmet EŞME**, annem **Gülseren EŞME**, sevgili eşim **Yusuf GÜL**, sevgili çocuklarım **Uygar GÜL** ve **Umut GÜL**'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Epidemiyoloji	4
4.2. SARS-CoV-2 Yapısal Özellikleri	4
4.3. SARS-CoV-2 Replikasyon Döngüsü	5
4.4. SARS-CoV-2 Karşı İmmun Sistem Yanıtı	7
4.5. SARS-CoV-2'nin Bulaş Yolları	7
4.6. Klinik Özellikler	8
4.7. Risk Faktörleri	9
4.8. Tanı Yöntemleri	9
4.9. Tedavi	12
4.9.1. Antiviral Tedavi	12
4.9.2. Monoklonal antikorlar	15
4.9.3. Konvalesan Plazma	17
4.9.4. Kortikosteroidler	17
4.9.5. İn hale Kortikosteroidler	17
4.9.6. İmmünmodölatör Tedaviler	17
4.9.7. Diğer Tedaviler	19
4.9.8. Antikoagölan Tedavi	21
4.10. Aşılama	22
4.11. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Enfeksiyonlar	22
4.11.1. Nötropeni ve Ateş	23

4.11.2. Obstrüktif Enfeksiyonlar	24
4.11.3. Kateter ile İlişkili Enfeksiyonlar ve Bakteriyemi	24
4.11.4. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	25
4.11.5. Hepatitler	26
4.11.6. Obstrüktif Üropati ve Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları	26
4.11.7. Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	27
4.11.8. Solunum Yolu Enfeksiyonları	27
5. GEREÇ ve YÖNTEM	29
6. BULGULAR	31
7. TARTIŞMA	45
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	49
9. KAYNAKLAR	50
10.EKLER	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzim (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzmi)
AF	: Atrial Fibrilasyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BCG	: Bacille Calmette-Guerin
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojeni)
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CMV	: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
CoV	: Coronavirus
COVID-19	: Coronavirus Hastalığı 2019
CPK	: Kreatinin Kinaz
CRP	: C-Reaktif Protein
CTD	: C-Terminal Domain (C-Ucu Alanı)
DAMP	: Damage-Associated Molecular Pattern (Hasarla İlişkili Molekül)
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Zarf (Envelope) Proteini
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation (Vücut Dışı Membran Oksijenasyon)
ECOG PS	: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status (ECOG Performans Ölçeği)
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzime Bağlı İmmünosorban Yöntem)
FDA	: U.S Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
HFNO	: High Flow Nasal Oxygen (Yüksek Akımlı Nazal Oksijen)

HLA-DR	: Human Leukocyte Antigen – DR isotype
HPV	: Human Papilloma Virüsü
HR	: Hazard Ratio (Risk Oranı)
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
HT	: Hipertansiyon
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÜS	: Genitoüriner Sistem
IDSA	: Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
IFN-γ	: İnterferon Gama
IgM	: İmmünglobulin M
IgG	: İmmünglobülin G
IL	: İnterlökin
JAK	: Janus Kinaz
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
kDa	: Kilo-Dalton
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LFA	: Lateral Akım Yöntemi (Lateral Flow Assay)
M	: Membran Proteini
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MasR	: Mas Reseptörü
MCP-1	: Monocyte Chemo Attractant Protein-1 (Monosit Kemoatraktan Protein-1)
MERS	: Middle-East Respiratory Syndrome (Orta-Doğu Solunum Sendromu)
MIP1-α	: Macrophage Inflammatory Protein 1- α (Makrofaj İnflamatuar Protein 1- α)
Min	: Minimum
MIS-A	: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (Multisistemik inflamatuvar Sendrom-Erişkinlerde)
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndromes (Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu)
Mpro	: Main Protease (Esas Proteaz)
N	: Nükleokapsid Proteini
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NLR	: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (Nötrofil/Lenfosit Oranı)

NTD	: N-Terminal Domain (N-Ucu Alanı)
NSP	: Non-Structural Proteins (Yapısal olmayan protein)
ORF1ab	: Open Reading Frame 1 ab (Açık Okuma Çerçevesi 1ab)
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns (Patojen İlişki Molekül)
PCP	: Pneumocystis Jiroveci Pnömonisi
PLpro	: Papain-like protease (Papain benzeri proteaz)
RBD	: Receptor Binding Domain (Reseptöre Bağlanan Bölge)
RdRp	: RNA-dependant RNA Polimeraz (RNA Bağımlı RNA Polimeraz)
RNA	: Ribonükleik Asit
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
RT-PCR	: Real Time Polimerase Chain Reaction (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
R0	: Reproductive Number (Çoğalma Sayısı)
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
S	: Spike Proteini
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Ciddi Akut Solunum Yetmezliği)
SD	: Standart Deviation (Standart Deviasyon)
SaO2	: Oksijen Satürasyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler İstatistik Paketi)
SVO	: Serebrovasküler Olay
ssRNA	: Single Sense RNA
suPAR	: Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (Çözünebilir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü)
Th	: T helper (Yardımcı T hücresi)
TLR	: Toll Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
VOC	: Variants of Concern (Endişe Varyantları)
VZV	: Varisella Zoster Virüsü
TMPRSS	: Transmembran Serin Proteaz
3CLpro	: 3C-Benzeri Proteaz (Mpro/3CLpro)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Semptom Başlangıcına Göre SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Saptanmasına Yönelik Tanı Testlerinde Zaman İçinde Tahmini Değişim	11
Şekil 4.2. COVID-19 hastalık durumlarının sınıflandırılması ve potansiyel terapötik hedefler	12
Şekil 6.1. Hastaların Kansere Türleri	33
Şekil 6.2. Tüm Hasta Popülasyonunda Semptom Dağılımları	33
Şekil 6.3. Tüm Hasta Popülasyonunda Hastalık Şiddeti Dağılımları	35
Şekil 6.4. CRP, Prokalsitonin, D-dimer, Ferritin, Lenfosit, LDH için ROC Eğrileri	39



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1.	Yapısal Olmayan ve Yapısal Proteinlerin İşlevleri.....	6
Tablo 4.2.	Antijen Testlerinin Popülasyona göre Duyarlılık ve Özgüllükleri	10
Tablo 6.1.	Hastaların Demografik Özellikleri.....	31
Tablo 6.2.	Hastaların Kanser Özellikleri.....	32
Tablo 6.3.	Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Semptomlarının Karşılaştırılması	34
Tablo 6.4.	Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Yatış, Antibiyotik ve Sekonder Enfeksiyon Durumlarının Karşılaştırılması	35
Tablo 6.5.	Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastalarda COVID-19 Seyrinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 6.6.	Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 6.7.	Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	38
Tablo 6.8.	Mortalite için Laboratuvar Değerlerinin Tanı Performansı	39
Tablo 6.9.	Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması	40
Tablo 6.10.	Tüm Hasta Popülasyonunda Yaşayan ve Eksitus Olan Hastalarda Aşı Durumu	40
Tablo 6.11.	Tüm Hasta Popülasyonunda Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri için Univariate Logistik Regresyon Analizi	41
Tablo 6.12.	Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri İçin Multivariate Logistik Regresyon Analizi.....	42
Tablo 6.13.	Solid Organ Maligniteli Hastalarda Yaşayan Hastalar ile Eksitus Olan Hastaların Kanser Özelliklerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 6.14.	Solid Organ Maligniteli Hastalarda Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri için Univariate Logistik Regresyon Analizi	44
Tablo 6.15.	Solid Organ Maligniteli Hastalarda Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri için Multivariate Logistik Regresyon Analizi.....	44

1. ÖZET

Amaç: Kanser hastalarının COVID-19 pandemisi sürecinde riskli grup içinde olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı solid organ malignitesinin COVID-19 hastalığının seyri ve mortalitesi üzerine etkisini araştırmaktır

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza 17 Mart 2020- 29 Eylül 2021 tarihleri arasından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi COVID-19 kliniğinde, COVID-19 yoğun bakımlarında yatarak tedavi gören ve COVID-19 polikliniğinde değerlendirilerek ayaktan izlenen 580 hasta dahil edildi. Hastalar 1:3 oranında eşleştirildi. Çalışma grubuna 18 yaşından büyük, SARS-COV-2 PCR pozitif olan 144 solid organ maligniteli hasta dahil edildi. Hematolojik malignitesi olan hastalar, kemik iliği nakli, solid organ nakli yapılanlar, takibinde kür veya remisyonda izlenen hastalar dışlandı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve aşılama durumu benzer şekilde 436 hasta dahil edildi. Hastaların bilgileri retrospektif olarak hastanemiz bilgi sisteminden toplandı.

Bulgular: Sonuçlarımız solid organ maligniteli hastalarda mortalite riskinin daha fazla olduğunu gösterdi (OR: 3.8, %95 CI 1.9-7.4; $p<0.001$). Hastane yatışı, sekonder enfeksiyonlar, kritik hastalık, oksijen tedavisi, YBÜ ihtiyacı, steroid tedavisi solid organ maligniteli hastalarda daha fazla saptandı ($p<0.05$). Ayrıca bu hasta grubunda daha yüksek CRP, prokalsitonin, nötrofil, NLR, D-dimer, ferritin, daha düşük lenfosit değerleri bulundu ($p<0.00$). Lenfopeni bu hasta grubunda daha belirgindi ($p<0.05$). Ayrıca CRP>54.7 mg/L, prokalsitonin>0.110 ng/mL, D-dimer>502.5 ng/mL, LDH>412.5 U/L olması mortaliteyi ile ilişkili bulundu ($p<0.001$). İleri yaş, erkek cinsiyet mortalite riskini artırmaktadır ($p<0.05$). Metastatik solid organ tümörlü hastalarda ölüm oranı daha fazla saptandı ($p<0.05$). ECOG ≥ 2 olan hastalarda ölüm oranı daha fazla bulundu ($p<0.05$). Solid organ maligniteli hastalarda CRP>54.7 mg/L, D-dimer>502.5 mortalite ile ilişkili bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma, solid organ malignitesinin COVID-19'lu hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda CRP>54.7 mg/L, D-dimer>502.5 ng/mL mortaliteyi öngörmektedir. Solid organ maligniteli hastalar aşılama ve korunma önlemleri yönünden bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, solid organ malignitesi, mortalite

2. ABSTRACT

Aim: It is known that cancer patients are in the risk group during the COVID-19 pandemic. The aim of this study is to investigate the effect of solid organ malignancy on the course and mortality of COVID-19 disease.

Material-Method: The study included 580 patients who were hospitalized in Ankara University Medical Faculty Ibni Sina Hospital COVID-19 clinic and COVID-19 intensive care, evaluated and followed outpatient in the COVID-19 polyclinic between 17 March 2020 and 29 September 2021. Patients were matched 1:3. 146 patients with solid organ malignancy, older than 18 years of age and positive for SARS-COV-2 PCR, were included in the study. Patients with hematological malignancies, marrow transplantation, solid organ transplantation, in cure or remission were excluded. As the control group, 436 patients with similar age, sex, comorbidities and vaccination status were included. The information of the patients was obtained retrospectively from the information system of our hospital.

Results: Our results showed COVID-19 patients with malignancy had higher risks in mortality (OR: 3.8, %95 CI 1.9-7.4; $p<0.001$). Hospitalization, secondary infections, critical disease, oxygen therapy, ICU, steroid treatment were found to be higher in patients with solid organ malignancy ($p<0.05$). Furthermore, solid organ malignancy patients were found to have higher CRP, prokalsitonin, nötrofil, NLR, D-dimer, ferritin values ($p<0.05$). Lymphopenia was more remarkable in this patient group ($p<0.05$). In addition, CRP>54.7 mg/L, procalcitonin>0.110 ng/mL, D-dimer>502.5 ng/mL, LDH>412.5 U/L were associated with mortality. Advanced age, male sex increases the risk of mortality ($p<0.05$). Mortality rate was higher in patients with metastatic solid organ tumors ($p<0.05$). Mortality rate was found to be higher in patients with ECOG ≥ 2 ($p<0.05$). CRP>54.7 mg/L and D-dimer>502.5 were associated with mortality in patients with solid organ malignancy ($p<0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that solid organ malignancy is an independent risk factor for mortality among patients with COVID-19. In these patients, CRP>54.7 mg/L and D-dimer>502.5 ng/mL predict mortality. Patients with solid organ malignancies should be informed about vaccination and prevention measures and should be encouraged.

Key Words: COVID-19, solid organ malignancy, mortality

3. GİRİŞ VE AMAÇ

SARS-COV-2 virüsü ilk defa 29 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve kısa sürede dünya genelinde yayılım göstererek pandemiye neden olmuştur. Hastalık oldukça bulaşıcıdır ve ana klinik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır (1).

Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bu hastalığın, malignitesi olan hastalarda yüksek komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu varsayılmaktadır. İlk raporlar, malignite geçmişi veya aktif malignitesi olan hastaların SARS-COV-2 virüsü ile enfekte olma ve COVID-19 ile ilgili komplikasyonlar geliştirme riskinin yüksek olabileceğini belirtmiştir (2). Malignitesi olan hastalar, antineoplastik tedavinin etkileri, steroidler gibi destekleyici ilaçlar ve kanserin kendisinin yaptığı immünosupresif etki nedeni ile enfeksiyonlara daha duyarlıdır (3). Malignitesi olan hastalar genellikle bir veya daha fazla komorbiditesi olan ve genellikle 60 yaşından büyük hastalar olup COVID-19 ile ilişkili morbidite ve mortalite açısından yüksek risklidir (4).

Kanser hastalarında ek hastalıklar, kanser tipi, evresi, aldığı antitümör tedavi ile ilişkili olarak şiddetli COVID-19 enfeksiyon gelişme riski daha fazladır. Hospitalize kanser hastalarında yaş, cinsiyet, ek hastalıklar yönünden denk kontrol grubuna göre COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli seyrettiği saptanmıştır. Yakın zamanda antitümör tedavi uygulanan hastalarda COVID-19 enfeksiyonuna bağlı daha yüksek mortalite ve komplikasyon gözlemlenmiştir (5).

Çok sayıda çalışma, yalnızca kanserli hasta gruplarında prognostik faktörleri tanımlamıştır. Bizim çalışmamızın amacı solid organ tümörü olan ve olmayan SARS-COV-2 ile enfekte hastalarda, ölüm oranlarının ve hastalık seyrinin karşılaştırılması, aynı zamanda solid organ tümörü olan hastalarda COVID-19 prognozu ile ilişkili risk faktörlerinin saptanmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Epidemiyoloji

Koronavirüsler, coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir (6,7). Hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabildikleri gibi SARS, MERS gibi ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına da neden olabilirler (8).

Koronavirüslerin HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV gibi pek çok insanda hastalık yapan alt türleri vardır. Bunlar çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan virüslerdir. Bunun yanında hayvanlarda saptanmış olup insanlara geçerek ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan birçok koronavirüs alt türü mevcuttur. SARSCoV'un mink kedilerinden, MERS-CoV'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı belirlenmiştir. (9) SARS ilk olarak 2003 yılında ortaya çıkmış ve %11 fatalite hızı ile yüzlerce kişinin hayatını kaybetmesine neden olmuştur. MERS 2012 yılında ortaya çıkmış, %34.4 fatalite hızı ile MERS-CoV salgınları ilk tanımlandığından bu yana 27 ülkede, 858 ölüm dahil toplam 2494 olgu ile küresel bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir (8).

Aralık 2019'un başlarında, Hubei eyaletinin başkenti Wuhan'da kaynağı bilinmeyen ilk pnömoni vakaları tespit edilmiştir. Bu vakalar Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı ile epidemiyolojik olarak bağlantılı bulunmuştur (10). Etken 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır ve etken 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır. 11 Şubat 2020'de ise Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae Çalışma Grubu tarafından "SARS-CoV-2" olarak isimlendirilmiştir. İlk ölüm vakası 9 Ocak 2020'de Çin'den bildirilmiştir (11). Sonrasında hastalık, insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle hızla yayılmış, sağlık çalışanlarında da hastalık görülmüştür (12). Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır. Devam eden süreçte dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüştür.

4.2. SARS-CoV-2 Yapısal Özellikleri

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Koronavirüs ailesi, tek iplikçikli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı pleomorfik RNA virüsleridir. Koronavirüsler en büyük pozitif polariteli RNA

genomuna sahip virüs ailesidir. Replikasyonu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir (13).

SARS-CoV-2 genomunun boyutu 26.000 ile 32.000 baz arasında olup bilinen en büyük RNA virüsleri arasında yer almaktadır. SARS-CoV ile % 79 nükleotid dizi benzerliği ve MERS-CoV ile de yaklaşık %50 civarında bir dizi benzerliğine sahiptir (14). SARS-CoV-2 RNA'sının 5'yönünde üçte ikisinden büyük bir kısmı ORF1ab bölgesi olup NSP'leri kodlar. Replikaz olarak da tanımlanan bu poliproteinler, viral proteazlar olan Mpro ve PLpro tarafından yapısal olmayan 16 proteine parçalanır. Yapısal olmayan bu proteinlerden olan NSP12 RdRp enzimini, kofaktörleri olan NSP7 ve NSP8 ile birlikte replikasyon transkripsiyon kompleksini oluşturarak genomun replikasyonunu ile yapısal ve aksesuar proteinleri oluşturan subgenomik RNA'ların sentezini sağlar (15,16). Genomun 3' yönündeki üçte biri ise yapısal proteinleri olan yüzey dikensi spike (S) glikoproteinleri, zarf (E), membran/matriks (M) glikoproteini ve nükleokapsid (N) fosfoproteini kodlar. Yapısal olmayan proteinler, virüsün yaşam döngüsünde birçok fonksiyona sahiptir (Tablo 4.1).

4.3. SARS-CoV-2 Replikasyon Döngüsü

SARS-CoV-2 hücre içine ACE-2 reseptörü aracılığıyla endozomal veya füzyon ile girer. ACE-2 akciğerlerde, kalpte, damarlarda, böbreklerde ve bağırsakta bol miktarda bulunur. Virüs S proteini ile ACE-2'ye tutunur ve S proteini hücre proteaz ile S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime ayrılır. S1 ACE-2'ye bağlanırken, konak hücrenin yüzeyindeki TMPRSS2 tarafından S2 ayrılır ve aktive edilir. Böylece, konak hücre ile virüs membranlarının füzyonu gerçekleşir ve RNA genomu konak hücrenin sitoplazması içine girer. Endozom ile hücre içine girme işleminde S2 alt ünitesi katapsin ile kesilir. Bu işlem füzyona göre daha yavaş ilerler (17).

Hücre tarafından poliproteinlerin translasyonu ve viral proteazların sentezi sağlanır. Poliproteinler, proteazlar ile 16 yapısal olmayan proteine parçalanır. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz ile birlikte replikasyon kompleksi oluşur ve negatif RNA kalıbı sentezlenir. Bu RNA kalıbı üzerinden RNA genomu çoğaltılır ve virüsün yapısal ve aksesuar proteinlerinin translasyonu için gerekli olan mRNA yapılır. Sentezlenen proteinler endoplazmik retikulum ve golgi aparatı aracılığı ile yeni virüs partikülleri oluşacak şekilde toparlanır. Golgi veziküllerinden tomurcuklandıktan sonra olgun SARS-CoV-2 virionları konak hücreden salınır (18–21).

SARS-CoV-2'nin konak reseptörüne bağlanan S protein kısmı çok esnektir, bu sayede ACE-2'ye SARS-Cov'dan 10-20 kat daha güçlü bağlanır (22). VOC'larda RBD'nin daha iyi bağlanmasını sağlayan S1 mutasyonları vardır (17 ,23).

Tablo 4.1. Yapısal Olmayan ve Yapısal Proteinlerin İşlevleri

Yapısal Olmayan Protein (nonstructural protein-nsp)	Görevi
nsp1	Hücrel mRNA degradasyonu, IFN sinyalinin inhibisyonu
nsp2	Bilinmiyor
nsp3	Konağın doğal bağışıklık sisteminin baskılanması, sitokin ekspresyonun artışı
nsp4	Membranda vezikül oluşumu
nsp5	IFN sinyalizasyonunun inhibisyonu
nsp6	Otofagozom büyümesinin sınırlanması
nsp7	nsp8 ve nsp12 ile kofaktör
nsp8	nsp7 ve nsp12 ile kofaktör
nsp9	Dimerizasyon ve RNA bağlanması
nsp10	nsp14 ve nsp16 için destek proteini
nsp11	Bilinmiyor
np12	RNA bağımlı RNA polimeraz
nsp13	RNA helikaz, 5'trifosfataz
nsp14	Ekzoribonükleaz, N7metiltransferaz
nsp15	Endoribonükleaz
nsp16	2'- O- MTase; MDA5 tanınmasından kaçmak, Doğal bağışıklığın olumsuz yönde etkilenmesi
Yapısal proteinler	
S proteini	Konak hücrede reseptöre bağlanma membran füzyonu konak hücre tropizminin belirlenmesi ACE2 reseptörüne bağlanması
M proteini	Viriyonun şekillenmesi virüs salınımı Nükleokapsit proteininin stabilizasyonu Nükleokapsit-RNA kompleksi oluşumu ve devamının sağlanması IFN-beta yolağının aktivasyonu
E proteini	Viral parçaların bir araya getirilmesi virüs salınımı
N proteini	Viriyonun şekillenmesi virüs salınımı IFN antagonisti
Hemagglütinin Esteraz proteini	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma

Osman Memikoğlu VG. COVID-19: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi: Ankara Üniversitesi Yayınevi; 2020(13)

4.4. SARS-CoV-2 Karşı İmmun Sistem Yanıtı

Hücre içine girerek çoğalan virüsler enfekte ettikleri hücrelerde hasara neden olarak çok sayıda PAMP ve DAMP ortaya çıkmasına neden olur. Bu moleküller doğal bağışıklık yanıtını uyararak enflamatuvar hücrelerin etkilenen bölgelere infiltrasyonuna ve büyük miktarlarda sitokin, kemokin, proteaz ve serbest radikal üretimine neden olarak ARDS, sepsis, septik şok ve MODS tablosunun oluşmasına sebep olur (24,25).

Enfekte akciğer epitel hücreleri, nötrofiller ve T lenfositler için kemoatraktan etkiye sahip IL-8 üretirler.(26) PAMP ve DAMP'lar makrofajların ve dentritik hücrelerin yüzeyinde yer alan TLR7 tarafından tanınarak doğal bağışıklık yanıtının başlamasını sağlar (27). TLR-7 çeşitli sinyal yollarını uyararak İL-1, İL-6, MCP-1, MIP1- α , TNF- α ve IFN1 sentezine yol açar (28). Antijenlerin CD4+ Th ve CD8+ sitotoksik T Lenfositlere sunumunu takiben antijene özgül sitotoksik T lenfositler virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırırlar, aynı zamanda aktifleşmiş B hücreleri virüse özgül antikorlar üretmeye başlalar (29,30).

Alveolar makrofajlardan salınan IL-6 diğer sitokin ve kemokinlerin üretilmesini sağlayarak CRP, D-dimer gibi akut faz reaktanlarının üretilmesine neden olur. Ayrıca CD4+ T hücrelerinin ve B hücrelerinin sayısında azalmaya neden olarak lenfopeni tablosuna neden olur. Bu sitokin aynı zamanda hem CD4+ T hücrelerin yüzeyindeki HLA-DR ifadesini azaltarak etkin antijen sunumunu bozar hem de bu hücrelerden IFN- γ üretimini baskılar (2(31)4).

COVID-19'lu hastalarda İL-1, İL-6, İL-8, İL-17, TNF- α , G-CSF, MCP-1 ve MIP sitokin ve kemokinlerin düzeyleri artması sitokin fırtınası olarak adlandırılır. Bu durum daha çok nötrofil, monosit ve diğer bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon alanına birikimine neden olur. Bunun sonucunda doku hasarı, ARDS, sepsis, septik şok, MODS tablosu ortaya çıkar (32,33).

4.5. SARS-CoV-2'nin Bulaş Yolları

Virüs asıl olarak hasta kişilerin saçtığı damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Bunun yanında virüs ile kontamine olmuş yüzeylerin elle teması sonrası ağız, burun ve göz mukozasına temas yolu ile bulaş olabilir (34). Fekal örneklerde ve kanda SARS-CoV-2 tespit edilmiştir (35).

Viral saçılım semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlayıp semptomların ortaya çıkması ile maksimum düzeye ulaşarak genellikle bir hafta içinde hızla düşmekle birlikte

bazen iki haftaya uzayabilir. Asemptomatik kişilerinde bulaştırıcı olduğu gösterilmiştir. Viral yük, kötü prognoz ile seyreden hastalarda daha yüksek saptanmıştır, ayrıca bu hastalarda boğaz sürüntülerinden temizlenme zamanı uzayabilir (13).

R0 enfekte bir kişinin duyarlı bir toplumda ortalama kaç kişiyi enfekte ettiğini göstermektedir. SARS-CoV-2 virüsü oldukça bulaştırıcı olup R0 değeri 2'nin üzerindedir. Ortaya çıkan yeni varyantlarla bulaştırıcılığı giderek artmıştır (36). Delta varyantında R0 3.2-8 aralığındadır (37). Omikron varyantının bulaştırıcılığı delta varyantından 3.2 kat daha fazladır (38). Omikronun alt varyantı olan BA.2 varyantı BA.1'den 1.4 kat daha bulaştırıcıdır. Ev içi temaslılarda BA.1 için bulaştırıcılık 10.3 iken BA.2 için 13.4 saptanmıştır (39). Omikron alt varyantları olan BA.4 ve BA.5'in bulaştırıcılık oranı BA.2'den 1.2 kat daha fazla olmakla birlikte kızamık virüsü ile benzerdir (40).

4.6. Klinik Özellikler

COVID-19 asemptomatik seyredebileceği gibi, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları veya ağır pnömoni, ARDS gibi ağır hastalık şeklinde seyredebilir. En yaygın semptomlar diğer viral enfeksiyonlarla benzer şekilde öksürük, dispne, ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, tat koku kaybı, halsizlik, myalji, bulantı, kusma, ishaldir.

Ölüm oranı bölgelere, sosyoekonomik düzeye, aşılama oranlarına ve yaş gruplarına göre değişmektedir. 12 Aralık 2022 itibarıyla, dünya çapında 645 milyondan fazla kişi COVID-19 tanısı almış olup 6,6 milyondan fazla ölüm gerçekleşmiştir (41).

Asemptomatik enfeksiyon SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olup hastalık belirtisi olmamasıdır. Pandeminin erken dönemlerinde yapılan bir meta analizde asemptomatik enfeksiyon oranları % 26-37 arasında bulunmuştur (42). Başka bir meta analizde test sırasında asemptomatik enfeksiyon oranı % 20-75 arasında olup temaslılarda %8-50, gebelerde %59 saptanmıştır (43). Daha yakın tarihli bir meta analizinde asemptomatik enfeksiyonların oranı %1,4 ile %78,3 arasında değişmektedir ve enfeksiyon epizodu boyunca asemptomatik kalan hastaların oranı %25 bulunmuştur (44).

Semptomatik olan hastalardan %40'ında hafif hastalık %40'ında orta hastalık, %15'inde oksijen desteği gerektiren ağır hastalık, %5'inde ise solunum yetmezliği, ARDS, sepsis ve septik şok, tromboemboli, çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonları olan kritik hastalık gelişmektedir (45).

DSÖ hastalık şiddet tanımlarına göre hastaların klinik ağırlık dereceleri aşağıdaki gibidir (46).

- Hafif COVID-19 hastalığı: Viral pnömoni veya hipoksinin olmadığı semptomatik hastalık
- Orta COVID-19 hastalığı: Radyolojik veya klinik olarak pnömoni bulgusu olup, oda havasında $SaO_2 \geq 90$, solunum sayısı < 30 /dakika olması
- Ciddi COVID-19 hastalığı: Radyolojik veya klinik olarak pnömoni bulgusu olan hastada oda havasında $SaO_2 < 90$, solunum sayısı > 30 /dakika olması
- Kritik COVID-19 hastalığı: ARDS, sepsis, septik şok, akut tromboz, MIS-C tablolarında herhangi birinin olması

4.7. Risk Faktörleri

Hastalığın ağır seyri için tanımlanmış risk faktörleri yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler ve prognozla ilişkilendirilmiş laboratuvar parametreleri olarak tanımlanmaktadır. Erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, obezite, kronik renal yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, immün yetmezlik gibi durumlarda ağır COVID-19 hastalık riski artmaktadır (12,47).

Kötü prognozla ilişkilendirilmiş laboratuvar testleri lenfopeni, IL-6, ferritin, LDH, CRP düzeylerinde artış olarak tanımlanmaktadır (47,48). Tam kan incelemesinde lökosit sayısının artışı, nötrofil artışı ve lenfosit azalması ile birlikte NLR/L oranı > 3.2 ise, bu hastaların ağır COVID-19 geçirme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda farklı eşik değerler bildirilmekle birlikte, genellikle $CRP > 100$ mg/dl olması, ferritin > 500 mcg/L ya da normal değerinden iki katından daha yüksek, IL-6 > 7 pg/ml ağır seyir ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (12,48,49).

4.8. Tanı Yöntemleri

RT-PCR; Transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile klinik örneklerde SARS-CoV-2 RNA'sının gösterilmesidir. Tanıda altın standart yöntemdir. Duyarlılık %70 özgüllük %90 civarında olduğu tahmin edilmektedir (50).

SARS-CoV-2 virüsünün ortalama inkübasyon süresi 5-6 gündür (1-14 gün). Virüs semptomların başlamasından 1-3 gün önce üst solunum yolu örneklerinden saptanabilir. Virüs miktarı semptomların başlangıcında maksimum olup giderek azalır (51,52). Alt solunum

yollarında virüs hastalığının ikinci haftasında artar (53). Üst solunum yolu örneklerinde virus saptanamayan fakat klinik şüphe devam eden hastalarda balgam, bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örneklerinde viral RNA saptanabilir (54). Bazı çalışmalarda rektal sürüntü örneklerinde virus RNA'sı saptanmıştır. Fekal örneklerdeki pozitifliğin solunum yolu örneklerine kıyasla daha uzun sürdüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (55). Bazı hastalarda kan örneklerinde SARS-CoV-2 RNA tespiti bildirilmiştir (56). Semptom başlangıcından sonraki ikinci haftadan itibaren, üst solunum yolu ve alt solunum yolu örneklerinde negatif olduğu ve klinik olarak COVID-19 enfeksiyonu düşünülen hastalarda dışkı örneklerinden NAAT düşünülebilir (57).

Antijen testleri; üst solunum yolu örneklerinden SARS-CoV-2 viral antijenlerinin saptanması temeline dayanır. NAAT yönteminden daha hızlı ve daha ucuzdur. Yüksek viral yükü olan kişilerde, enfeksiyonun erken döneminde en iyi performansı gösterir ve SARS-CoV-2 prevalansının $\geq$ %5 olduğu ortamlarda güvenle kullanılabilir. Düşük prevalanslı toplumlarda pozitif sonuçlar NAAT ile doğrulanmalıdır. COVID-19 şüphesi olan semptomatik bireylerde kullanım ve özellikle NAAT test kapasitesinin sınırlı olduğu ortamlarda temaslıların taranmasında kullanılabilir. Antijen testleri en iyi semptomatik kişilerde ve semptom başlangıcından itibaren 5-7 gün içinde pozitif sonuç verdiği için sıklıkla semptomatik kişilerde kullanılır (58). Antijen testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Antijen Testlerinin Popülasyona Göre Duyarlılık ve Özgüllükleri

Popülasyon	Duyarlılık	Özgüllük
Tüm popülasyon	%72 (%56-%83)	%99.2 (%98.5-%99.5)
Semptomatik	%75.1 (%57.3-%87.1)	%99.5 (%98.7-%99.8)
Asemptomatik	%48.9 (%35.1-62.9)	%98.1 (%96.3-%99.1)

Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection Interim guidance

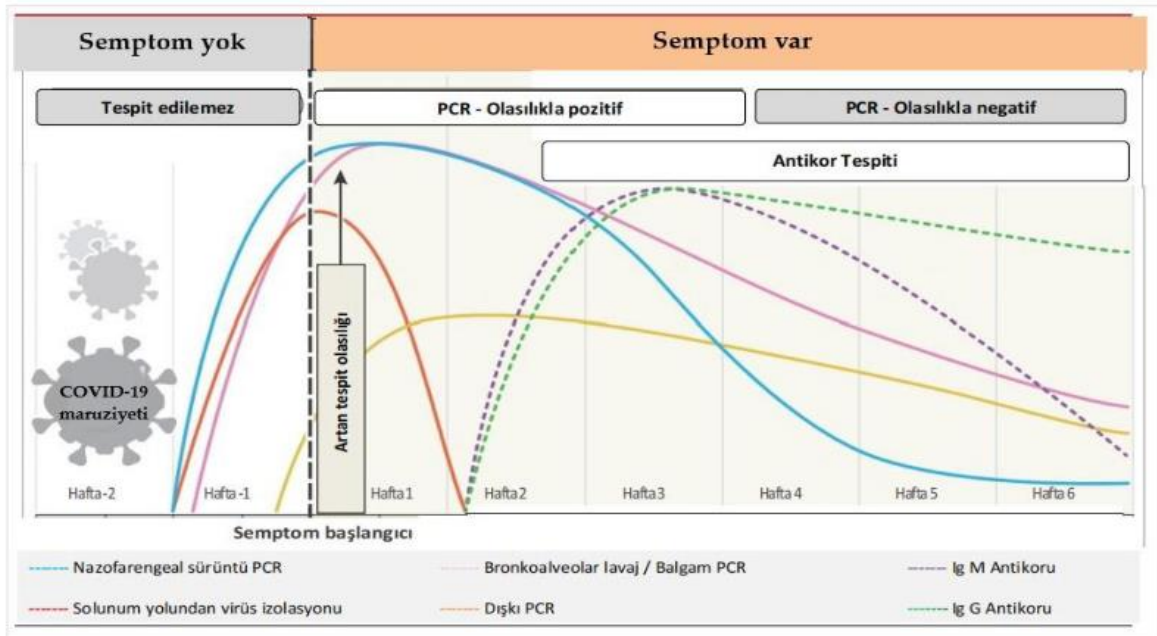
Antikor testleri; SARS-CoV-2 antikorları genellikle semptomların başlangıcından 1-2 hafta sonra saptanmaya başlar ve 3-4 hafta sonra maksimum seviyeye ulaşır. IgG, IgM, IgA tipi antikorlar oluşmaktadır. IgM antikorlarından ziyade IgG veya total antikor saptamak daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Tekrarlayan IgA ölçümü standardizasyonu zor olması ve serum IgA dinamikleri net bilinmemesi nedeni ile önerilmemektedir (59).

Nükleokapsid antijenine karşı gelişen antikorlar daha duyarlı iken spike antijenine karşı gelişen antikorlar daha özgül olması nedeniyle ikisine karşı oluşan antikor ölçümü yapan testlerin kullanılması önerilir. Nükleokapsid antijenine karşı gelişen antikor doğal enfeksiyon yanıtını gösterirken spike antijenine karşı gelişen antikorlar aşı yanıtı veya geçirilmiş enfeksiyona sekonder olabilir (60).

Çok sayıda serolojik test yöntemi bulunmaktadır. Lateral flow testleri hızlı ve kolay uygulanabilir testlerdir. Fakat duyarlılıkları immünassay testlerine göre daha düşüktür. İmmünassay testlerinin hem duyarlılıkları hem de özgüllükleri yüksektir. Birçok testin özgüllüğü %99.5 üzerindedir (59).

Serolojik testler tek başına akut SARS-CoV-2 enfeksiyon tanısında kullanılmazlar. Tekrarlayan NAAT sonuçları negatif olup yüksek klinik şüphe olan hastalarda veya geç başvuran hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilir. Ek olarak sürveyans çalışmaları ve salgın izleminde, konvelesan plazma bağışçılarında, MIS-C şüphesi olan çocuk hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilir (59,61).

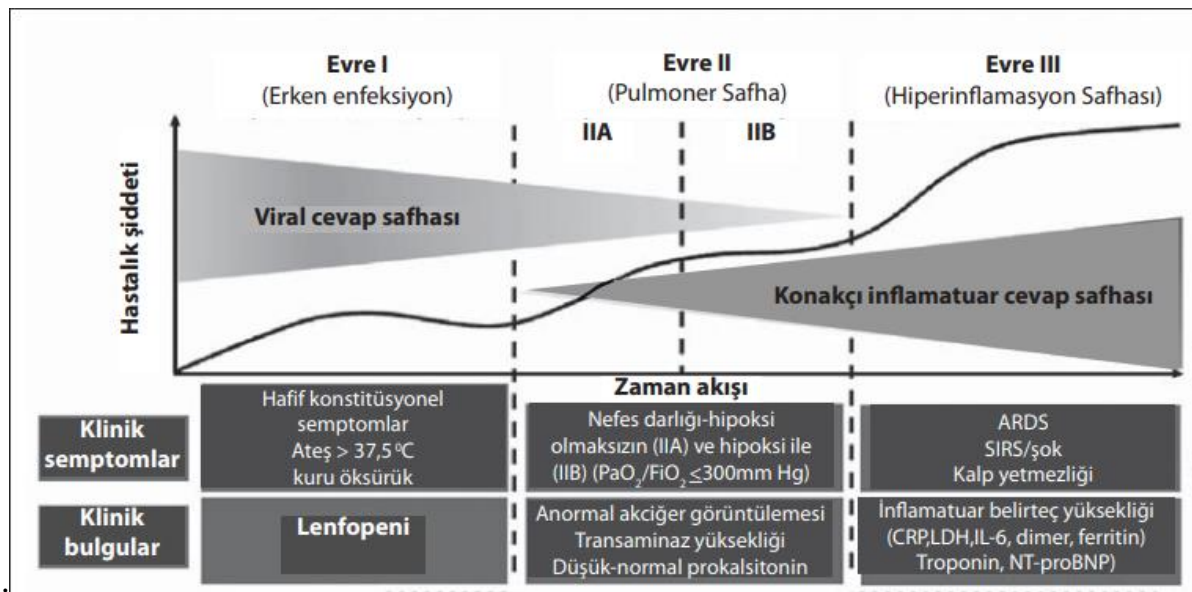
Semptomların evrelerine göre SARS-CoV-2 enfeksiyonunun saptanmasında tanı testlerinin zaman içinde tahmini değişimi Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Semptom Başlangıcına Göre SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Saptanmasına Yönelik Tanı Testlerinde Zaman İçinde Tahmini Değişim

4.9. Tedavi

COVID-19'un patogenezi iki ana sürecin yönlendirdiği düşünülmektedir. Enfeksiyon başlangıcında, hastalık öncelikle SARS-CoV-2 koronavirüsünün replikasyonu ile gerçekleşmektedir. Daha sonra enfeksiyon sırasında doku hasarına yol açan virüse karşı abartılı bir enflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Bu anlayışa dayanarak, antiviral tedavilerin hastalığın erken evrelerinde en büyük etkiye sahip olacağı beklenmektedir. İmmünoşüpresif/ antiinflamatuvar tedavilerin ise COVID-19'un ileri aşamalarında daha faydalı olması muhtemeldir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu, asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyonu ve hafif, orta, şiddetli ve kritik hastalığı içerir (62) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. COVID-19 hastalık durumlarının sınıflandırılması ve potansiyel terapötik hedefler

4.9.1 Antiviral Tedavi

-Remdesivir:

Adenozin nükleozid analogu olup RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu engeller (63). Remdesivir, omicron varyantına ve alt varyantlarına karşı in vitro nötralizasyon aktivitesini korumuştur (64).

İntravenöz remdesivir, FDA tarafından yetişkinlerde ve ≥ 28 günlük ve ≥ 3 kg ağırlığındaki pediatrik hastalarda COVID-19 tedavisi için onaylanmıştır.

Ağır hastalığa ilerleme riski yüksek olan, hafif ile orta şiddette ayaktan COVID-19 hastalarında, semptomların başlamasından sonraki 7 gün içinde başlanmalı ve 3 gün boyunca uygulanmalıdır. Hastanede yatan hastalarda hangisi önce gelirse, 5 gün süreyle veya hastaneden taburcu olana kadar remdesivir almalıdır (65).

10 Ülkede COVID-19 hastalığı nedeniyle hastanede yatan hastalarda remdesivirin çift kör, plasebo kontrollü ACTT-1 çalışmasında 1062 hasta dahil edilmiştir. Başvuru sırasında düşük akımlı oksijen tedavisi alan ve semptomlarının ilk 10 gününde olan hastalarda hastalık süresini kısalttığı görülmüştür. Başvuru sırasına yüksek akımlı oksijen, mekanik ventilasyon veya ECMO ihtiyacı olan hastalarda iyileşme süresinde fark saptanmamıştır. Mortalite oranları her iki grupta aynı saptanmıştır (66). CATCO çalışması; Kanada'da 1267 hastanın dahil edildiği açık etiketli randomize kontrollü çalışmada remdesivir standart tedavi ile karşılaştırıldığında mortalitede farklılık saptanmamış, mekanik ventilasyon ihtiyacı remdesivir kolunda daha az saptanmıştır (67). DISCOVERY çalışması, açık etiketli randomize kontrollü çalışma 857 orta-ağır COVID-19 hastası dahil edilmiş, semptom süresi 7 günden fazla olan ve düşük akımlı oksijen ihtiyacı olan hastalarda remdesivir faydalı bulunmamıştır (68). SOLIDARITY çalışması, 8.275 hasta dahil edilmiş, başvuru sırasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda faydası görülmemiş, ölüm veya mekanik ventilasyona ilerleme riskinde anlamlı olmayan fayda görülmüştür (69). PINETREE çalışması, ağır COVID-19 hastalığı için risk faktörü bulunan semptomlarının ilk 7 gününde olup ayaktan takip edilen hastaların dahil edildiği çift-kör plasebo kontrollü çalışma olup remdesivir 3 gün süre ile uygulanmıştır. Hastane yatışı ve ölüm plaseboya göre %83 daha az görülmüştür (70).

Remdesivir yan etkileri arasında; gastrointestinal semptomlar, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, protrombin zamanında uzama ve aşırı duyarlılık reaksiyonu gözlenmiştir (71). Sulfobutileter beta siklodekstrin sodyum içermesi ve renal yetmezliği olanlarda veri eksikliği olması nedeniyle GFR<30 mL/min kullanılmaması önerilir (71,72). Gebelerde kullanımı güvenli bulunmuştur (73–75).

Remdesivirin ağır COVID-19 hastalığı için risk faktörü olan ayaktan hastalarda ve ciddi seyirli ancak kritik olmayan yatan hastalarda kullanımı önerilmektedir (71).

- Ritonavir/Nirmatrelvir (Paxlovid)

Ritonavir/Nirmatrelvir viral replikasyonda önemli bir rol oynayan ve bir viral proteaz olan MPRO'ya karşı etkili oral proteaz inhibitörüdür. Bir sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörü olan ve güçlendirici olarak etki gösteren ritonavir ile kombine edilmiştir.

Pankoronavirüs etkilidir. 22 Aralık 2021'de FDA tarafından acil kullanım onayı verilmiştir (71). Semptomlarının ilk 5 gününde olup ağır COVID-19 hastalığı için risk faktörü olan ayaktan yetişkinlerde ve ≥ 12 yaşında ve ≥ 40 kg pediatrik hastalarda 5 gün süre ile kullanımı önerilir. Ritonavir bileşeni nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimi fazla olup hastanın birlikte kullandığı reçetesiz satılan ilaçlar, bitkisel takviyeler ve keyif verici ilaçlar dahil kontrol edilmelidir (71).

EPIC-HR çalışması'na aşılınmamış, ağır COVID-19 hastalığı için risk faktörü olan, semptomlarının ilk 5 gününde ayaktan hafif-orta COVID-19 hastaları dahil edilmiştir. Plaseboya kıyasla hastane yatışı ve ölüm riskini % 89 azalttığı görülmüştür (76).

Ritonavir/Nirmatrelvir'in en yaygın yan etkileri disguzi, diyare, hipertansiyon ve myaljidir. Anafilaksi ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gereklidir. Veri eksikliği nedeniyle GFR < 30 mL/min kullanımı önerilmez (71). Ritonavir/Nirmatrelvir'in ciddi karaciğer bozukluğunda (Child-Pugh Sınıf C) kullanımı önerilmez. Bilinen kronik karaciğer hastalığı olan, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (71). Hayvan çalışma sonuçları gebelerde ve emziren hastalarda güvenli kullanılabileceğini düşündürmektedir (77).

- Molnupiravir

RNA virüslerine etkili bir ön ilaç olan Molnupiravir viral mutasyonlara ve ölümcül mutageneze neden olur. Molnupiravir ağır COVID-19 hastalığı için risk faktörü olan ve semptomlarının ilk 5 günündeki ayakta izlenen ≥ 18 yaş hastalarda alternatif seçeneklere ulaşılmıyorsa veya kullanılması klinik olarak uygun değilse 5 gün süre ile kullanılması önerilmektedir. 23 Aralık 2021'de FDA tarafından acil kullanım onayı almıştır (77,78).

Gebelerde ve < 18 yaş kullanımı önerilmez. Çocuk doğurma potansiyeli olan hastalara tedavi süresince ve bitiminden 4 gün sonraya kadar kontrasepsiyon önerilmelidir. Üreme potansiyeline sahip erkek hastalara tedavi sonrası 3 ay daha kontrasepsiyon önerilmelidir.

Emziren kişilerde molnupiravir kullanımına dair veri eksikliği olması nedeniyle emziren hastalarda tedavi süresi boyunca ve bitiminden 4 gün sonraya kadar emzirmemesi önerilir. En yaygın yan etkisi bulantı, diyare, baş dönmesidir (71).

MOVE-OUT çalışmasında yüksek riskli, aşılanmamış, ayaktan hastalarda hastaneye yatış veya ölüm oranını plaseboya kıyasla %31 oranında azalttığını görülmüştür. Çalışma sırasında hastaneye kaldırılan hastaların ikincil analizinde, molnupiravir kullanmış olan hastalarda oksijen ihtiyacına yönelik müdahaleler gerektirme riski %21 daha az saptanmıştır (79).

- Favipiravir:

İnfluenza virüsü için geliştirilmiş RNA polimeraz inhibitörüdür. Ayaktan hafif-orta COVID-19 hastalarında etkinliğini araştıran randomize çift kör, plasebo kontrollü faz-3 PRESECO çalışması ABD, Meksika, Brezilya'da 1231 COVID-19 hastasında yürütülmüş olup, klinik iyileşme üzerine anlamlı bir etki saptanmamıştır (80).

Malezya'da 14 hastanede izlenmiş semptomlarının ilk 7 gününde olan ≥ 50 yaş ve ≥ 1 komorbiditeye sahip 500 COVID-19 hastası ile yapılan çalışmada favipiravir standart bakım ile karşılaştırılmış hipoksik olma, mekanik ventilasyon ihtiyacı, YBÜ gereksinimi, hastane içi mortalite anlamlı farklılık saptanmamıştır (81).

COVID-19 hastalığında favipiravir kullanımını hakkında görüş bildirmek için yeterli veri bulunmamaktadır (71).

4.9.2. Monoklonal antikorlar

SARS-CoV-2 spike proteinini hedef alan monoklonal antikorların, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde klinik faydaları olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonuçları anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorların spesifik varyantlara ve alt varyantlara karşı aktivitesinin önemli ölçüde değişebileceğini göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki baskın omicron alt varyantlarının bu ürünlere duyarlı olması beklenmediğinden, COVID-19 tedavisi için anti SARS-CoV-2 monoklonal antikorların kullanılması önerilmemektedir (71).

- Bamlanivimab + Etesevimab

BLAZE-1 çalışması, çift-kör randomize kontrollü çalışma olup ağır COVID-9 enfeksiyonu için riskli olan ayaktan hafif-orta 769 COVID-19 hastası dahil edilmiştir. Hospitalizasyon ve tüm nedenlere bağlı ölüm bamlanivimab + etesevimab kolunda plaseboya göre önemli ölçüde daha az saptanmıştır (82).

- Casirivimab+İmdevimab

Bir çalışmada semptomlarının ilk 7. gününde olan ağır COVID-9 enfeksiyonu için riskli olan ayaktan hafif-orta 4180 COVID-19 hastası dahil edilmiş, hospitalizasyon ve tüm nedenlere bağlı ölüm casirivimab+imdevimab kolunda plaseboya göre daha az saptanmıştır (83).

- Sotrovimab

COMET-ICE çalışması, ağır COVID-9 enfeksiyonu için riskli olan ayaktan hafif-orta 1057 COVID-19 hastası dahil edilmiş, hospitalizasyon ve tüm nedenlere bağlı ölüm sotrovimab kolunda plaseboya göre daha az saptanmıştır (84).

- Cilgavimab+Tiksagevimab

PROVENT çalışması faz 3, çift kör, randomize, plasebo kontrollü olup bu çalışmaya ağır COVID-19 hastalığı için yüksek riskli 5.197 hasta dahil edilmiştir. Tek doz cilgavimab+tiksagevimab uygulanması sonrası hastalar 183 gün takip edilmiş. Plaseboya göre semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonunda %82,8'lik azalma saptanmıştır.(85) Bu çalışma ile FDA cilgavimab+tiksagevimab için temas öncesi profilaksi için acil kullanım onayı vermiştir. Yeterli aşı yanıtı oluşturamayan immünsuprese kişilerde veya aşının kontrendike olduğu durumlarda temas öncesi profilakside 6 ayda bir kullanımı önerilmektedir (71).

Monoklonal antikorların SARS-CoV-2 varyantlarına karşı etkinlikleri değişken olduğundan, <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/> adresinden monoklonal antikorların etkinlikleri takip edilebilir.

4.9.3. Konvalesan Plazma

Yapılan çalışmalarda hospitalizasyon, yatış süresi mortalite oranı üzerine etkisiz bulunmuştur. (86,87) Bir randomize kontrollü çalışmada, semptomlarının ilk 3 gününde ayaktan takip edilen yaşlı hastalarda etkili bulunmuştur (88). Güncel rehberlerde kullanımı önerilmemektedir. (71,89).

4.9.4. Kortikosteroidler

Yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerin hospitalize, oksijen ihtiyacı olan hastalarda COVID-19 kaynaklı gelişen akciğer hasarını ve multiorgan yetmezliğine neden olan aşırı enflamatuvar cevabı hafifleterek klinik iyileşmeye katkıda bulunmuş ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür (90,91). Çalışmalarda hospitalize oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda kortikosteroidlerin faydası gösterilememiştir, hatta zararları olabileceği ileri sürülmüştür. (92,93)

Güncel rehberlerde hospitalize oksijen ihtiyacı olan hastalarda günde bir kez 6 mg deksametazon veya eşdeğeri kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (71,89,94).

4.9.5. İnhalasyon Kortikosteroidler

Anti-enflamatuvar etkileri ve virüsün bağlandığı reseptörün ekspresyonunu azaltarak hücre içine girişi azaltır, dolayısıyla virüs replikasyonunu azaltır (95,96).

İnhalasyon kortikosteroidlerle ilgili az sayıda hasta ile yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. PRINCIPLE çalışmasında inhalasyon budesonid iyileşme süresini kısaltmış, hospitalizasyon ve mortalite üzerine etkisi görülmemiştir (97). COVID-19 tedavisinde kullanımına yönelik öneride bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır (71).

4.9.6. İmmünmodülatör Tedaviler

- IL-6 İnhibitörleri

IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu bronşial hücrelerde IL-6 salınımına neden olarak sitokin fırtınası tablosunu tetikler (98).

FDA tarafından onaylı IL-6 inhibitörleri; sarilumab tocilizumab IL-6 reseptörlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Siltuksimab ise IL-6 sitokininine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur (99). 21 Aralık 2022'de FDA, sistemik kortikosteroid alan ve ek

oksijen, noninvaziv ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO gerektiren hastanede yatan erişkinlerde COVID-19 tedavisi için intravenöz tocilizumab kullanımını onayladı.

Tocilizumab ve kortikosteroid kombine alan hastalarda endemik bölgelerde ciddi ve yaygın strongiloidiazis vakaları bildirilmiştir (100,101).

RECOVERY çalışmasında tocilizumab tüm nedenlere bağlı ölüm oranını azaltmış ve hastanede yatış süresini kısaltmıştır (102).

- Janus-kinaz İnhibitörleri

Janus-kinaz İnhibitörleri STAT yolağını inhibe ederek IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinelere hücre yanıtını engeller (103). Bir janus kinaz inhibitörü olan barisitinib oksijen ihtiyacı olan hospitalize hastalarda kullanılmak üzere FDA tarafında Mayıs 2022'de onaylanmıştır (104).

RECOVERY çalışması, açık etiketli randomize kontrollü çalışmada olup, barisitinib genel bakım ile karşılaştırılmış. 8156 hasta çalışmaya dahil edilmiş, hospitalize hastalarda barisitinib ölüm riskini azaltmıştır (105).

Yapılan pek çok çalışmada janus kinaz inhibitörlerinin klinik iyileşmeye katkısı ve mortaliteyi azaltmada etkisi gösterilmiştir (106–110).

- IL-1 inhibitörleri

SARS-CoV-2 enfeksiyonu epitel hücrelerinde harabiyete neden olarak proinflamatuvar sitokin olan IL-1 beta salınımına neden olur. Anakinra rekombinant IL-1 antagonistidir. COVID-19 ilişkili MAS tedavisinde kullanılmak üzere 8 Kasım 2022'de FDA tarafından acil kullanım onayı verilmiştir (71).

SAVE-MORE çalışmasında suPAR $\geq$ 6 ng/mL olan orta ve ciddi pnömonili hastalarda anakinra grubunda plasebo grubuna göre hastalık progresyon riski daha az bulunmuştur (111).

REMAP-CAP çalışmasında IL-1 inhibitörleri organ desteği gereken hastalarda fayda sağlamamıştır (112). Aynı şekilde başka çalışmalarda IL-1 inhibitörlerinin klinik iyileşme ve

mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmamış olması nedeni ile güncel rehberlerde COVID-19 tedavisinde kullanılması ile ilgili veri kısıtlılığı nedeniyle öneride bulunulmamıştır (71).

4.9.7. Diğer Tedaviler

- Kolşisin

Kolşisin gut, ailesel akdeniz ateşi gibi bazı otoenflamatuvar hastalıklarda kullanılan bir antienflamatuvar ilaçtır (113). Nötrofillerin kemotaksisini azaltır, aynı zamanda IL-1 beta gibi sitokinlerin üretimini azaltarak etki gösterir (114). Bu etkileri nedeniyle COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. COLCORONA, PRINCIPLE çalışmalarında kolşisin ayaktan ve yatan hastalarda faydalı bulunmamıştır (115,116). Güncel rehberlerde COVID-19 tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (71,89).

- Fluvoksamin

Fluvoksamin, obsesif-kompulsif bozukluk ve depresyon tedavisinde kullanılan bir selektif serotonin geri alım inhibitörüdür. Murin sepsis modelinde fluvoksamin immün hücreler üzerindeki sigma-1 reseptörlerine bağlanarak sitokin üretimini azalttığı gösterilmiştir (117). İnsan endotel hücreleri ve makrofajları üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada, enflamatuvar genlerin ekspresyonunu azalttığı görülmüştür (118). TOGETHER çalışmasında fluvoksaminin mortaliteyi azaltmadığı fakat; hospitalizasyon, acil başvurusu, Sao2 <%92 durumlarını azalttığı saptanmıştır (119).

COVID-19 tedavisinde fluvoksamin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur (71,89).

- İvermektin

İvermektin paraziter hastalıkların tedavisinde kullanılan bir anti paraziter ilaç olup in vitro çalışmalarda SARS-CoV-2 virüsüne etkisi gösterilmiş (120–122). Fakat yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında faydası gösterilememiştir (123–126). COVID-19 tedavisinde kullanımı önerilmez (71,89).

- Metformin

Metformin, translasyonda yer alan proteinlere karşı olası etkisi, in vitro antiviral aktivitesi ve anti enflamatuvar ve antitrombotik aktiviteleri nedeniyle COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Gözlemsel çalışmalardan metformin kullanan diyabet hastalarında şiddetli COVID-19'a ilerleme riski daha düşük görülmüştür (127,128).

TOGETHER ve COVID-OUT iki randomize kontrollü çalışmada, ayaktan hastalarda metforminin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmadığı görülmüştür (129). COVID-19 tedavisinde kullanımı önerilmez (71,89).

- Vitamin C

Vitamin C anti enflamatuvar özellikte olup, hücrel bağışıklığı güçlendirir, endojen katekolamin üretiminde bir kofaktördür ve COVID-19 dahil birçok enfeksiyöz hastalık durumunda antioksidan ve serbest radikalleri temizleyici olarak görev yapar (130,131).

Non-COVID-19 olan sepsis ilişkili ARDS hastalarında IV vitamin C tedavisinin klinik iyileşme ve mortalite üzerinde faydasının görülmesi nedeni ile COVID-19 tedavisindeki yeri araştırılmıştır (132). Pakistan'da şiddetli COVID-19'lu hospitalize hastalarda yapılan çalışmada IV vitamin C tedavisinin standart bakıma göre daha kısa semptom süresi ve daha kısa hastanede kalış süresi göstermesine rağmen mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı yönünden fark saptanmamıştır (133). Çin'de yapılan bir çalışmada, IV vitamin C yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda plasebo ile karşılaştırılmış mortalite, mekanik ventilasyon süresi, SOFA skoru benzer olmakla birlikte oksijenizasyonda iyileşme vitamin C kolunda daha yüksek saptanmıştır (134). Düşük akımlı oksijen tedavisi alan hastalara yapılan bir çalışmada IV vitamin C'nin faydası görülmemiştir (135). Ayaktan ve yatan hastalarda vitamin C kullanımına yönelik öneride bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır (71).

- Vitamin D

Çoğu gözlemsel çalışmada D vitamin düzeyi düşük olan hastalarda klinik sonuçların daha kötü ve mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmasına rağmen D vitamini takviyesinin klinik sonuçları iyileştirdiği veya enfeksiyona karşı koruma sağladığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

D vitamini reseptörü immün hücrelerde eksprese edildiğinden ve bu hücreler aktif D vitamini metaboliti sentezleyebildiklerinden, D vitamini doğal ve kazanılmış bağışıklığı modüle edebilir (136). D vitamininin bu immünomodulator etkileri sayesinde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruma sağlayabileceği veya COVID-19'un şiddetini azaltabileceği düşünülmüştür. Brezilya'da yapılan bir çalışmada orta ve ağır COVID-19 hastaları dahil edilmiş. Vitamin D kolunda plaseboya göre mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi yönünden farklılık saptanmamıştır (137). Başka bir çalışmada yatan 50 hasta ile yapılmış, D vitamini kolunda plaseboya göre hospitalizasyon süresi, yoğun bakım ihtiyacı, mortalite üzerine anlamlı farklılık olmamakla birlikte oksijenizasyonda iyileşme saptanmıştır (138).

COVID-19'un önlenmesi veya tedavisi için D vitamini kullanımı yönünde öneride bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır (71).

- Çinko

Artmış hücre içi çinko konsantrasyonları RNA virüslerinin replikasyonunu bozmaktadır (139). Aynı zamanda bir çinko iyonofor ile kullanıldığında sitotoksisiteyi artırdığı ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir (140).

ABD'de yapılan bir çalışmada ayaktan hastalarda çinko, askorbik asit, her ikisi birden ve standart bakım karşılaştırılmış, her iki tedavide primer sonlanım noktası olarak semptom şiddetinde %50 azalma kriterini karşılamamıştır (141).

COVID-19 tedavisinde çinko kullanımını yönünde öneride bulunmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır (71).

4.9.8. Antikoagülan Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda fibrin yıkım ürünleri, fibrinojen, D-dimer düzeylerinde artış şeklinde inflamasyon ile ilişkili protrombotik bir tablo görülür (142,143).

Hastanede yatan ve venöz tromboemboli profilaksisi alan COVID-19 hastalarının çalışmalarının bir meta-analizi, genel venöz tromboemboli prevalansını %14,1 bulmuştur (144). Başka bir çalışmada venöz tromboemboli prevalansı, ultrason taraması kullanılan hastalarda %40,3 yapılmayanlarda %9,5 saptanmıştır (145). Yatarak tedavi edilen hastalarda antikoagülan tedavi önerilmektedir (71,89,94,146).

4.10. Aşılama

Aşılama, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur. Amerika Birleşik Devletleri'nde dört aşı yetkilendirilmiş veya onaylanmıştır. Bunlar; mRNA aşısı BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), matriks-M1 adjuvan ile birlikte spike protein aşısı NVX-CoV2373 (Novavax), adenovirüs vektör aşısı Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) (147).

Orijinal SARS-CoV-2 virüs suşuna ve Omicron alt varyantları BA.4 ve BA.5'e karşı koruma sağlayan bivalan mRNA aşıları Ağustos 2022 de kullanıma sunulmuştur ve primer aşı şemaları ile hatırlatma dozlarının bivalan aşı ile yapılması önerilmiştir (148).

Bizim ülkemizde Ocak 2023 itibari ile bivalan aşı bulunmamaktadır. Aşılanmanın BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ile yapılması önerilmektedir (149).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 ay üzerinde aşılama önerilirken, Türkiye'de 12 yaş üzerinde aşılama önerilmektedir (71,149).

COVID-19 aşıları güvenli ve etkilidir. Yan etkilerin çoğu hafif veya orta şiddette olup nadiren anafilaktik reaksiyon görülmüştür. Johnson & Johnson/Janssen aşısı ve nadiren Moderna aşısı ile özellikle 30-49 yaş arasındaki kadınlarda tromboz bildirilmiştir (150). COVID-19 aşılamasından sonra miyokardit ve perikardit nadirdir ve bildirilen vakaların çoğu çok hafiftir ve kendi kendini sınırlar. En sık erkek adolesan ve genç erişkinlerde mRNA aşısı sonrası bildirilmiştir. Johnson & Johnson/Janssen aşısı olan kişilerde nadiren GBS bildirilmiştir (151).

Hamile ve emziren bireylerde COVID-19 aşıları güvenli bulunmuştur (152–154).

4.11. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Enfeksiyonlar

Kanserler insanlık tarihi kadar eski hastalıklardır. İlk yazılı kanser vakalarına M.Ö 3000 yılında Edwin Smith papirüsünde rastlanılmaktadır. Meme kanseri olan 8 vaka tariflenmekte ve tedavisi olmadığı belirtilmektedir (155).

Kanser sıklığı bölgelere, ülkelere hatta aynı ülkenin farklı yerleşim yerlerine göre değişmektedir. Bunun nedeninin kalıtım ya da çevresel risk etmenleri olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda kanser sıklığı ve türleri cinsiyete göre farklılıklar

göstermektedir. Erkeklerde en sık görülen üç kanser türü sırasıyla prostat, akciğer, kolon kanseri iken kadınlarda en sık görülen kanserler sırasıyla meme, akciğer, kolon kanseridir (156). Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmakla birlikte 2020'de yaklaşık 10 milyon ölüme neden olmuştur. Altı ölümden birinin nedeni kanserdir (157).

Tütün kullanımı, alkol tüketimi, sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve hava kirliliği kanser oluşumu için risk faktörleridir. Aynı zamanda bazı kronik enfeksiyonlar da kanserler için risk faktörleridir. 2018 yılında küresel olarak teşhis edilen kanserlerin yaklaşık %13'ü, *Helicobacter pylori*, HPV, HBV, HCV, EBV, HIV dahil olmak üzere kanserojen enfeksiyonlara bağlanmıştır (158).

2020'de en fazla ölüme neden olan kanserler arasında sırasıyla akciğer, kolorektal, karaciğer, mide, meme kanseri yer almaktadır (157).

Solid organ tümörü olan hastalar hematolojik maligniteli hastalar kadar immünsüprese değildir. Ayrıca nötropeni süreleri kısadır. Bu hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler arasında cilt ve mukozalar gibi anatomik bariyerde bozulma olması, obstruktif durumlar, cerrahi işlemler, girişimsel tıbbi cihazlar, kemoterapi, radyoterapi, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu yer almaktadır. Sıklıkla görülen enfeksiyonlar; solunum yolu enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonudur.

4.11.1. Nötropeni ve Ateş

Ateş tek ölçümde vücut sıcaklığının 38.3°C üzerinde olması veya 1 saat boyunca 38°C üzerinde seyretmesidir. Nötropeni mutlak nötrofil sayısının 500/mm³ altında olması veya nötrofil sayısının 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içerisinde 500/mm³ altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanır. Ateş nötropenik hastalarda bir enfeksiyon kanıtı olarak kabul edilmelidir ve antibiyoterapi hızlıca başlanmalıdır (159).

Nötropeni myelosüpresif ajanlar, radyasyon veya kemik iliği infiltrasyonu sonucu gelişebilir. Hematolojik tümörü olan hastaların aksine solid organ tümörlü hastalarda nötrofil disfonksiyonu bulunmaz. Nötropeni dönemleri kısadır ve nötropenik ateş bu hasta grubunda genellikle düşük riskli kabul edilir (160,161). Bu nedenle nötropenik ateşli hastaların hospitalizasyon süreleri genellikle kısadır veya ayaktan takip edilirler (162).

4.11.2. Obstrüktif Enfeksiyonlar

Tümör nedenli obstrüksiyonlar solid organ tümörlü hastalarda enfeksiyon riskini artıran bir başka faktördür.

Bronkojenik karsinomlar post-obstrüktif pnömoniye neden olmaktadır (163). Post obstrüktif pnömoni akciğer kanserli hastaların %40-50 'sinde malignitenin ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır (164). Etken çoğunlukla polimikrobiyaldir (163). Bu etkenler arasında streptokoklar, stafilokoklar, gram negatif basiller yer almaktadır. Kandida türleri de sık izole edilmesine rağmen akciğer enfeksiyonundaki yeri belirsizdir. Kronik veya progresif post-obstrüktif pnömonisi olan hastaların yaklaşık %10-15'inde akciğer apsesi, kanama, ampiyem ve fistül oluşumu gibi ciddi komplikasyonlar gelişmektedir (165).

Hepato-biliyer veya pankreatik tümörlerin bir sonucu olarak safra yollarının tıkanması, kolanjit gelişimine neden olabilir (166). Hepatoselüler karsinom için intra-arteriyel kemoterapi uygulaması gibi invaziv prosedürlerden sonra hepatik apseler bildirilmiştir. (167) Bu enfeksiyonların çoğu, enterik gram-negatif basiller, enterokoklar ve anaerobların baskın olduğu polimikrobiyal enfeksiyonlardır (168). Tedavide genellikle antibiyoterapi ile birlikte perkütan veya endoskopik biliyer drenaj yöntemi kullanılır (169).

Jinekolojik tümörleri olan hastalarda tümör obstrüksiyonu sonucunda hidronefroz ve komplike idrar yolu enfeksiyonu görülebilir. Yine prostat kanserinde prostatit, komplike üriner sistem enfeksiyonu, prostat apsesi görülebilir. Kolon tümörlerinde ileus görülebilen diğer obstrüksiyona sekonder tablolar arasında yer alır. Bu tablolarda enfeksiyon etkenleri bölgede mevcut kolonize etkenlerle oluşmakta olup genellikle polimikrobiyaldir (159).

4.11.3. Kateter ile İlişkili Enfeksiyonlar ve Bakteriyemi

Bakteriyemi çoğunlukla santral katater veya diğer vasküler girişim cihazı olan hastalarda ve ağır oral veya intestinal mukoziti olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (170). Katater ilişkili enfeksiyonlar; çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu, ceb yeri enfeksiyonu, bakteriyemidir. Kateterle ilişkili bakteriyemi veya fungemi, lokalize enfeksiyon belirtileri olsun veya olmasın ortaya çıkabilir (171,172). Etkenlerin yaklaşık %70-80'i gram pozitifdir ve en sık *Staphylococcus* türleri izole edilir. Gram negatif organizmalar ve mantarlar daha nadirdir ve %5-10'u polimikrobiyaldir (159). Stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar izole edilen başlıca gram pozitif patojenlerdir. En yaygın gram negatif etkenler *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır (173). Bazı kurumlarda *Acinetobacter*,

Stenotrophomonas maltophilia, *Achromobacter* gibi nonfermentatif bakteriler de etken olabilir (174). Kemoterapi alan hastalarda bakteriyemi sık karşılaşılan bir komplikasyondur.

4.11.4. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Gastrointestinal enfeksiyonlar solid organ tümörlü hastalarda sıklıkla görülmektedir. Apendisit, intestinal perforasyon, peritonit, apse, *Clostridium difficile* koliti, CMV koliti, tifilit, nötropenik enterokolit bu hasta grubunda görülen enfeksiyonlardandır (175). Nötropenik enterokolit özellikle kemoterapi alan akut lösemili hastalarda görülmekle birlikte solid organ tümörlü hastalarda da nadiren karşımıza çıkmaktadır. Daha çok taksan (dosetaksel, paklitaksel) ve vinorelbin tedavileri ile ilişkilendirilmiştir (176). Divertiküloz/divertikülit gibi önceden var olan bağırsak anormallikleri, tümörle bağırsak infiltrasyonu, ameliyat, radyasyon gibi durumlar sitotoksik kemoterapiyi takiben nötropenik enterokolit gelişme riskini artırabilir (177).

C. difficile enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında antibiyotik kullanımı, proton pompası inhibitörleri veya H2 blokerleri, hospitalizasyon öyküsü, antineoplastik kemoterapi yer almaktadır (178). CMV ilişkili kolit solid organ tümörlü hastalarda nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (179).

Subileus veya ileus kolon kanserinde tanı anında hastaların yaklaşık %15-20'sinde görülmektedir (180). Karın ağrısı ve ateş ileus tablosundaki hastalarda sık görülen klinik bulgulardır. Bu hastalarda obstrüksiyon sonrası bağırsak lümenindeki bakterilerin translokasyonu ateş ve sepsisin kaynağı olarak gösterilmiştir (181). Bir çalışmada hem aerop hemde anaerop bakterilerin translokasyona uğradığı ve bu transloke olan bakterilerin intraabdominal apse, bakteriyemi gibi postoperatif septik komplikasyonlarda etken olduğu saptanmıştır. Bağırsak duvarından tümör perforasyonu ve sonrasında lokal karın içi apse oluşumu, intraluminal kolon kanserinin çok nadir bir komplikasyonudur (182).

Kolorektal kanserlerde postoperatif enfeksiyon insidansı %10 civarındadır ve çoğu anastamoz kaçağı, intraabdominal apse şeklindedir (183). Postoperatif yara enfeksiyonları kolondan ziyade rektum kanserlerinde daha sık rastlanmaktadır (184). Kolorektal cerrahilerde laparoskopik yöntemin tercih edilmesi ve yaranın kapatılmadan önce yüksek basınçla yıkanması cerrahi alan enfeksiyonu riskini azaltmaktadır.

4.11.5. Hepatitler

Onkoloji hastalarında altta yatan hastalık, aldığı kemoterapi türü ve HBV serolojisine bağlı olarak reaktivasyon oranları %30 ile %80 arasında değişmektedir (185). Reaktivasyon asemptomatik seyirden ciddi hepatite bağlı karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar giden tabloya yol açabilir (186). HBsAg veya Anti-HBc pozitif olan hastalar, sitotoksik kemoterapi uygulamasından sonra HBV reaktivasyonu için risk altındadır. CDC kemoterapi öncesi tüm hastaların bu yönden taranmasını ve uygun şekilde profilaksi verilmesini önermektedir (187).

HCV reaktivasyonu ile ilgili veriler HBV reaktivasyonuna göre daha kısıtlı olmakla birlikte mevcut çalışmalarda HCV reaktivasyon riski %1.5 - %32 değişmektedir (188). Bu hasta grubunda HCV enfeksiyonunun seyri, profilaksi, tedavi ve sonuçlarına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda siroz gelişme riski daha yüksektir ve virolojik yanıt daha zayıftır (189). HCV enfeksiyonu olan solid organ tümörlü hastalarda mortalite olmayanlar göre daha yüksek saptanmıştır (190). Ayrıca hedefe yönelik tedaviler alan hastalarda artan reaktivasyon riski de bildirilmiştir (191). Kemoterapi veya immünosupresif tedavi alan tüm hastalar hcv yönünden taranmalıdır (192). Solid organ tümörlü hastalar için özel bir HCV tedavi kılavuzu bulunmamakla birlikte bu hasta grubunda HCV tedavisinin karaciğer hastalığının ilerlemesini önlediği veya azalttığı gerekçesiyle verilebileceği savunulmaktadır (193).

4.11.6. Obstrüktif Üropati ve Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları

Obstrüktif üropati solid tümörü olan hastalarda sık görülmektedir (194). Üriner staz, bakteriyel kolonizasyona neden olur ve bu tablo komplike üriner sistem enfeksiyonu ve ürosepsise kadar ilerleyebilir. Hızlıca obstrüksiyonun dekompresyonu gereklidir (195,196). Obstrüksiyon genellikle perkütan nefrostomi kataterlerinin veya stentlerin yerleştirilmesi ile giderilmektedir. Stentlerin ve nefrostomi kataterlerinin kullanımı önemli oranda piyelonefrit ile ilişkilidir (194). Bu hasta grubunda üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi zor olup rekürrens enfeksiyonlar sıktır (194).

İleal kanal ile mesane oluşturulan mesane tümörlü hastalarda bakteriüri sıklıkla beklenen bir tablodur. Bu durum semptomatik üriner sistem enfeksiyonundan ayırt edilmelidir (197). Mesane kanserinde BCG uygulaması sonrası ateş, granülomatöz pnömoni, hepatit, sepsisi lokal veya yayılmış BCG enfeksiyonları bildirilmiştir (198).

4.11.7. Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Cilt lezyonları enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerle ortaya çıkabilir. Enfeksiyöz olmayan nedenlere ilaç reaksiyonları, sweet sendromu, vaskülit, eritema multiforme gibi örnekler verilebilir (199).

En sık görülen cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu streptokok ve stafilokoklar gibi gram pozitif etkenlerle oluşan erizipel selülit tablosudur (200). Deri enfeksiyonları lokalize olabildiği gibi sistemik bir enfeksiyonun sonucunda oluşabilir. Örneğin kabarık eritematöz bir papül veya nodül olarak başlayan 12-24 saat içinde mavimsi siyah nekrotik bir doku halini alan ektima gangrenosum genellikle sistemik *P. aeruginosa* enfeksiyonu ile ilişkili bir deri lezyonudur (201). *Stenotrophomonas maltophilia* mukokütanöz ülserasyon, selülit, metastatik nodüler selülit, ektima gangrenosum lezyonlarına neden olabilir. *Aeromonas hydrophila* ve *Vibrio vulnificus* kontamine deniz ürünlerinin tüketilmesi veya teması sonucu selülit, hemorajik bül görülebilir (202). *Clostridium spp.* fasya ve kası tutan derin yumuşak doku enfeksiyonuna neden olabilir. Ateş, halsizlik ve mental durum değişiklikleri gibi sistemik toksisite bulguları saptanabilir. Enfeksiyon derin dokuda başladığı için selülit bulgusundan önce hassasiyet vardır. Gaz oluşumuyla birlikte hızla ilerleyen derin yumuşak doku enfeksiyonu, klostridial miyonekroz veya polimikrobiyal nekrotizan fasiiti düşündürmelidir (202,203). Dissemine kandidiyazisin karakteristik deri lezyonları, 0,5-1 cm çapında, kabarık eritematöz papüllerdir. Bu lezyonlar genellikle hassas değildir. Eş zamanlı miyaljiler, *candida* miyoziti olasılığını artırır. Maya, vakaların sadece yarısında cilt lezyonlarından yapılan kültürlerde ürer. Kan kültürleri tipik olarak pozitifdir. Yaygın trikosporonozda da benzer lezyonlar görülebilir (204). Küflerden kaynaklanan deri enfeksiyonu primer olabilir veya sistemik enfeksiyondan kaynaklanabilir. *Aspergillus* ve *Fusarium*'un hematojen lezyonları genellikle hassas deri altı nodüller olarak başlarken, travma ile direkt inokülasyon sonucu ile ülserasyonlar ortaya çıkar. Nötropenik hastada sistemik enfeksiyon olasılığı yüksektir ve bu nedenle sistemik antifungal tedavi verilmelidir (205). HSV ve VZV deriyi tutabilir. VZV, her zaman olmamakla birlikte sıklıkla dermatomal dağılım gösteren makülopapüler veya veziküler lezyonlarla kendini gösterir (202).

4.11.8. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Üst solunum yolu enfeksiyonlarından sinüzit, otit çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi toplum kökenli bakteriler ile meydana gelir. İmmüsuprese konakta SSS'ne yayılarak ciddi enfeksiyonlara neden

olabilirler (206). Sık görülen solunum yolu virüsleri arasında influenza, parainfluenza, RSV, insan metapnömovirüs, adenovirüsler, rinovirüsler ve koronavirüsler bulunur.

Maligniteli hastalarda toplumdan kazanılmış pnömoni etkenleri çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* iken daha nadir olarak *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* etken olabilir. Hastane kaynaklı pnömonilerde etken çoğunlukla *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Asinetobakter bauani* gibi gram negatif basillerdir (207,208).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 17 Mart 2020- 29 Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi COVID-19 kliniğinde, COVID-19 yoğun bakımlarında yatarak tedavi gören ve COVID-19 polikliniğinde değerlendirilerek ayaktan izlenen 580 hasta dahil edildi. Çalışma grubuna 18 yaşından büyük, SARS-COV-2 PCR pozitif olan 144 solid organ maligniteli hasta dahil edildi. Hematolojik malignitesi olan hastalar, kemik iliği nakli, solid organ nakli yapılanlar, takibinde kür veya remisyonda izlenen hastalar dışlandı. Kontrol grubuna yaş, komorbiditeler ve aşılama durumu benzer olacak şekilde 436 solid organ malignitesi olmayan hasta dahil edildi. Hastaların bilgileri retrospektif olarak hastanemiz bilgi sisteminden ve e nabız üzerinden toplandı.

Hastaların klinik ağırlık dereceleri DSÖ hastalık şiddet tanımlarına göre belirlendi (46).

- Hafif COVID-19 Hastalığı: Viral pnömoni veya hipoksinin olmadığı semptomatik hastalıktır.
- Orta COVID-19 Hastalığı: Radyolojik veya klinik olarak pnömoni bulgusu olup, oda havasında $SaO_2 \geq 90$, solunum sayısı $< 30/\text{dakika}$ olmasıdır.
- Ciddi COVID-19 Hastalığı: Radyolojik veya klinik olarak pnömoni bulgusu olan oda havasında $SaO_2 < 90$, solunum sayısı $> 30/\text{dakika}$ olmasıdır.
- Kritik COVID-19 Hastalığı: ARDS, sepsis, septik şok, akut tromboz, MIS-C tablolarında herhangi birinin olmasıdır.

Kanserli hastaların malignite ilişkili performans durumu ECOG sınıflamasına göre belirlendi (209).

- ECOG 0: Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir.
- ECOG 1: Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir.
- ECOG 2: Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir.
- ECOG 3: Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta geçirir.

- ECOG 4: Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme SPSS, Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sürekli verilerin solid organ malignitesi olan hastalarla olmayan hastalar arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Mortalite için etkili risk faktörleri Multivariate Lojistik Regresyon analizi ile incelendi. Analizde Backward LR yöntemi kullanıldı. CRP, prokalsitonin, lenfosit, D-dimer, ferritin, LDH değerlerinin tanısal performansı ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. En iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak hesaplandı. Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 580 hasta alındı. Hastaların 144'ü solid organ maligniteli 436'ı solid organ malignitesi olmayan hastalardı. Hastaların yaş ortalaması 62.79 ± 13.76 olup minimum hasta yaşı 22 maksimum 95'di. Hastaların %36.6'sı kadın, %63.4'ü erkektir. Hastalarda DM %29.7, HT %41.4, KVH %20.9, KOAH/astım %11.7, hipotroidi %6.9, AF %2.4, SVO %2.9, romatolojik hastalık %2.9, KBH %4.8 oranında bulundu. Hastaların %15.2'nin aşı olduğu saptandı. Hastaların % 1.4'ü tek doz Sinovac, 12.4'ü iki doz Sinovac, %1.4'ü tek doz Biontech aşısı olmuştu. Solid organ maligniteli hastalarla malignitesi olmayan hastalar yaş, cinsiyet, aşılama durumu ve ek hastalıkların dağılımı açısından benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 6.1)

Tablo 6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

	Solid organ malignitesi var		Solid organ malignitesi yok			p value
	Ort $\pm$ SS Median (Min-Max)		Ort $\pm$ SS Median (Min-Max)		Test İstatistiği	
Yaş	63.93 $\pm$ 13.57 65 (23-92)		62.42 $\pm$ 13.82 64 (22-95)		U=29325.5	0.239 ^a
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	53	36.8	159	36.5	$\chi^2 = 0.005$	0.942 ^b
Erkek	91	63.2	277	63.5		
Aşı durumu						
Tek Doz Sinovac	2	1.4	6	1.4	$\chi^2 = 0.204$	1.000 ^b
İki Doz Sinovac	18	12.5	54	12.4		
Tek Doz Biontech	2	1.4	6	1.4		
DM	34	23.6	138	31.7	$\chi^2 = 3.355$	0.067 ^c
HT	53	36.8	187	42.9	$\chi^2 = 1.652$	0.199 ^c
KVH	27	18.8	94	21.6	$\chi^2 = 0.518$	0.472 ^c
KOAH/Astım	19	13.2	49	11.2	$\chi^2 = 0.400$	0.527 ^c
Hipotroidi	14	9.7	26	6	$\chi^2 = 2.382$	0.123 ^c
AF	5	3.5	9	2.1	$\chi^2 = 0.911$	0.352 ^c
SVO	4	2.8	13	3.0	$\chi^2 = 0.016$	1.000 ^c
Romatolojik Hastalık	6	4.2	11	2.5	$\chi^2 = 1.028$	0.390 ^c
KBH	9	6.2	19	4.4	$\chi^2 = 0.844$	0.358 ^c

a: Mann Whitney U test

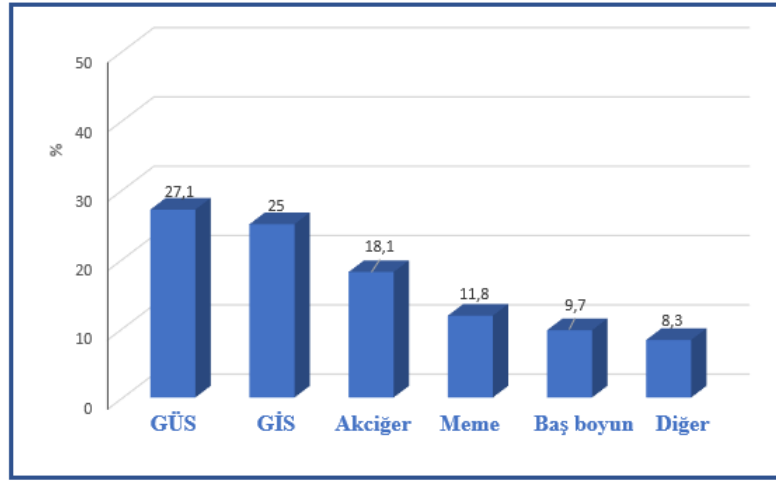
b: Chi -Square test

c: Chi -Square test/Fisher's Exact test

Hastalarda en fazla görülen kanser tipleri GÜS kanserleri ve GİS kanserleriydi (Şekil 6.1). Hastaların %43'ünde herhangi bir uzak organ metastazı vardı. Metastatik hastaların %74.1'inde tek organ metastazı, %25.9'unda birden fazla organ metastazı vardı. Tek organ metastazı olan hastaların %32.6'sında akciğer metastazı, %30.2'sinde karaciğer metastazı, %11.6'sında beyin metastazı, %25.6'sında kemik metastazı saptandı. Hastaların %52.8'i son 40 gün içinde herhangi bir antitümör tedavi almıştı. Antitümör tedavi alan hastaların % 22.9'u cerrahi tedavi, % 18.8'i kemoterapi, %4.2'si radyoterapi, %2.1'i immunoterapi, % 4.9'u target tedavi almıştı. Hastalar bu tedavileri monoterapi şeklinde almışlardı (Tablo 6.2).

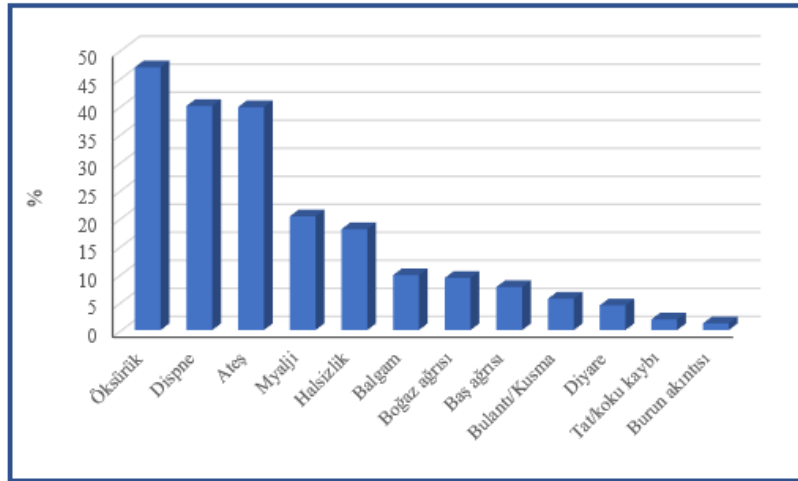
Tablo 6.2. Hastaların Kanser Özellikleri

	n	%
Kanser tipi		
GÜS kanserleri	39	27.1
GİS kanserleri	36	25.0
Akciğer kanseri	26	18.1
Baş boyun kanserleri	17	11.8
Meme kanseri	14	9.7
Diğer kanserler	12	8.3
Kanser evresi		
Non-metastatik	77	57.0
Metastatik	58	43.0
Metastatik hastalar		
Tek organ metastazı	43	74.1
Çoklu organ metastazı	15	25.9
Tekli organ metastazı olanlarda metastaz organı		
Akciğer metastazı	14	32.6
Karaciğer metastazı	13	30.2
Beyin metastazı	5	11.6
Kemik metastazı	11	25.6
ECOG		
0	6	6.8
1	52	59.1
2	13	14.8
3	14	15.9
4	3	3.4
Son 40 gün içinde antitümör tedavi	76	52.8
Cerrahi	33	22.9
Kemoterapi	27	18.8
Radyoterapi	6	4.2
İmmünoterapi	3	2.1
Target tedavi	7	4.9



Şekil 6.1. Hastaların Kanser Türleri

Tüm hasta popülasyonunun semptomları incelendiğinde hastaların %92.7'sinde en az bir semptom vardı. Hastaların %49.6'sında öksürük, %40'ında dispne %39.8'inde ateş, %20.3'ünde myalji, % 18'inde halsizlik, %9.8'inde balgam, %9.3'ünde boğaz ağrısı, %7.7'sinde baş ağrısı, %4.4'ünde diyare, %5.5'inde bulantı kusma, %1.2'sinde burun akıntısı, % 1.9'unda tat/koku kaybı mevcuttu (Şekil 6.2). Hastaların semptom süresi ortancası 3 gün olarak bulundu.



Şekil 6.2. Tüm Hasta Popülasyonunda Semptom Dağılımları

Solid organ maligniteli hastalarda herhangi bir semptom varlığı anlamlı olarak daha azdı ($p<0.001$). Hastane başvurusu öncesi mevcut olan semptomların süresi solid organ maligniteli hastalarda daha kısaydı ($p<0.05$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Semptomlarının Karşılaştırılması

	Solid organ malignitesi var		Solid organ malignitesi yok			p value
	Ort ± SS Median (Min-Max)		Ort ± SS Median (Min-Max)			
Semptom süresi	4.05±3.26 3 (0-14)		4.65±3.04 4 (0-15)		U=11861.5	0.030 ^a
	n	%	n	%		
Semptom	93	80.9	354	96.5	$\chi^2=31.596$	<0.001 ^b
Ateş	49	42.6	143	39.0	$\chi^2=0.485$	0.486 ^b
Öksürük	33	28.7	193	52.6	$\chi^2=20.072$	<0.001 ^b
Balgam	5	4.3	42	11.4	$\chi^2=5.011$	0.025 ^b
Dispne	42	36.5	151	41.1	$\chi^2=0.779$	0.377 ^b
Halsizlik	13	11.3	74	20.2	$\chi^2=4.646$	0.031 ^b
Myalji	11	9.6	87	23.7	$\chi^2=10.809$	0.001 ^b
Diyare	4	3.5	17	4.6	$\chi^2=0.280$	0.597 ^b
Bulantı/Kusma	6	5.2	21	5.7	$\chi^2=0.042$	0.837 ^b
Boğaz ağrısı	3	2.6	42	11.4	$\chi^2=8.076$	0.004 ^b
Baş ağrısı	1	0.9	36	9.8	$\chi^2=9.874$	0.002 ^b
Burun akıntısı	0	0	6	1.6	$\chi^2=1.904$	0.168 ^b
Tat/koku kaybı	0	0	9	2.5	$\chi^2=2.874$	0.090 ^b

a:Mann Whitney U test

b: Chi -Square test

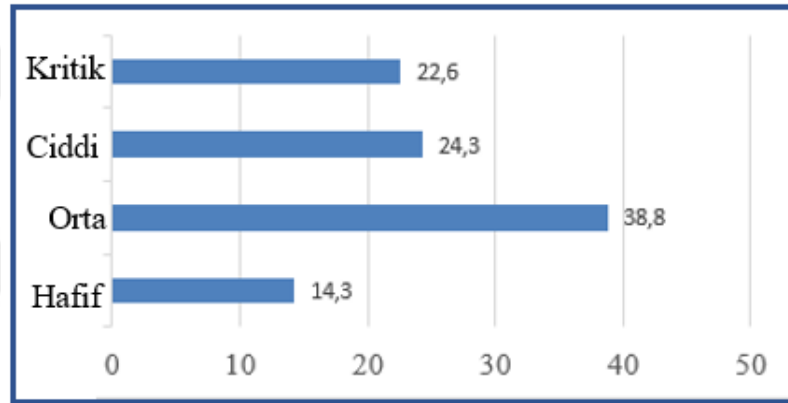
Tüm hasta popülasyonundaki hastaların % 22.4 ü ayaktan %77.6'sı hastaneye yatırılarak izlendi. Hastaların %49.1'i antibiyotik tedavisi aldı. Hastaların %37.4'ünde bakteriyel pnömoni, %5.7'sinde kan dolaşım enfeksiyonu, %6'sında idrar yolu enfeksiyonu, %0.9'unda yumuşak doku enfeksiyonu, %1.6'sında CMV, %0.5'inde Aspergillus, %0.2'sinde PCP saptandı. Hastaların %47.4'ünde oksijen ihtiyacı, %16.7'sinde entübasyon, %20.4'ünde yoğun bakım ihtiyacı saptandı. Hastaların %19.3'ünde mortalite saptandı.

Solid organ malignitesi olan hastaların %88.9'unun yatarak tedavi gördüğü malignitesi olmayan hastaların ise %73.9'unun yatarak tedavi gördüğü belirlendi. Yatış ihtiyacı anlamlı olarak maligniteli hastalarda daha fazla saptandı ($p<0.001$). Solid organ maligniteli hastalarda antibiyotik kullanımı, bakteriyel pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu ve yumuşak doku enfeksiyonu anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$). Her iki grupta idrar yolu enfeksiyonu, CMV, Aspergillus, PCP görülme oranları yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Yatış, Antibiyotik ve Sekonder Enfeksiyon Durumlarının Karşılaştırılması

	Solid organ malignitesi var		Solid organ malignitesi yok			p
	n	%	n	%		
Yatış durumu						
Ayaktan	16	11.1	114	26.1	$\chi^2=14.072$	<0.001 ^b
Yatan	128	88.9	322	73.9		
Antibiyotik kullanımı	106	73.6	179	41.1	$\chi^2=435.906$	<0.001 ^b
Bakteriyel pnömoni	68	47.2	149	34.2	$\chi^2=7.870$	0.005 ^b
Kan dolaşım enfeksiyonu	14	9.7	19	4.4	$\chi^2=5.805$	0.016 ^b
İdrar yolu enfeksiyonu	9	6.2	26	6.0	$\chi^2=0.016$	0.900 ^b
Yumuşak doku enfeksiyonu	4	2.8	1	0.2	$\chi^2=8.226$	0.015 ^b
CMV	4	2.8	5	1.1	$\chi^2=1.885$	0.236 ^b
Aspergillus	2	1.4	1	0.2	$\chi^2=2.828$	0.154 ^b
PCP	0	0	1	0.2	$\chi^2=0.331$	1.000

b: Chi -Square test/Fisher's Exact test



Şekil 6.3. Tüm Hasta Popülasyonunda Hastalık Şiddeti Dağılımları

Tüm hasta popülasyonunda hastalık şiddetinin dağılımı Şekil 6.3’de verilmiştir. Kritik hastalık maligniteli hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$). Solid organ maligniteli hastalarda yoğun bakım ihtiyacı %37.5 iken malignitesi olmayan grupta % 21.3 saptandı ($p<0.001$). Oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı maligniteli hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Antisitokin tedavi olarak steroid alan hasta oranı maligniteli hasta grubunda daha fazlaydı ($p<0.05$). Tosilizumab ve anakinra kullanım oranları yönünden her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). COVID-19’a sekonder gelişen komplikasyonlar olarak ARDS ve septik şok maligniteli hastalarda daha fazla saptandı ($p<0.001$) (Tablo 6.5)

Tablo 6.5. Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastalarda COVID-19 Seyrinin Karşılaştırılması

	Solid organ malignitesi var		Solid organ malignitesi yok			p value
	n	%	n	%		
Hastalık şiddeti						
Hafif	16	11.1	67	15.4	$\chi^2 = 14.072$	<0.001 ^b
Orta	48	33.3	177	40.6		
Ciddi	29	20.1	112	25.7		
Kritik	51	35.4	80	18.3		
Oksijen ihtiyacı	80	55.6	192	44.0	$\chi^2 = 5.767$	0.016^b
Entübasyon	41	28.5	56	12.8	$\chi^2 = 18.983$	<0.001 ^b
Oksijen ihtiyacı						
Low-flow	36	45.0	114	59.4	$\chi^2 = 15.785$	<0.001 ^b
High-flow	2	2.5	22	11.5		
Mekanik ventilasyon	41	51.2	56	29.2		
Yoğun bakım ihtiyacı	54	37.5	93	21.3	$\chi^2 = 14.958$	<0.001 ^b
Antisitokin tedavi						
Steroid	86	60.1	216	49.5	$\chi^2 = 4.847$	0.028^b
Tosilizumab	2	1.4	13	3.0	$\chi^2 = 1.090$	0.379 ^b
Anakinra	4	2.8	26	6.0	$\chi^2 = 2.240$	0.135 ^b
Komplikasyon						
ARDS	47	32.6	81	18.6	$\chi^2 = 12.444$	<0.001 ^b
Septik şok	31	21.5	34	7.8	$\chi^2 = 20.506$	<0.001 ^b

b: Chi -Square test/Fisher's Exact test

Solid organ maligniteli hastalarla malignitesi olmayan hastaların toplam yatış, YBÜ'sinde yatış ve servis yatış süreleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması

	Solid organ malignitesi var	Solid organ malignitesi yok		p value
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)		
Toplam yatış süresi	13.63±11.86 10 (2-88)	12.85±10.23 10 (1-84)	U=19798.5	0.616 ^a
YBÜ yatış süresi	13.24±13.60 9 (1-81)	13.56±12.88 9.5 (1-84)	U=1966.5	0.787 ^a
Servis yatış süresi	9.02±8.26 7 (0-37)	9.23±6.44 8 (0-38)	U=18806.5	0.176 ^a

a:Mann Whitney U test

Tablo 6.7’de hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. CRP, prokalsitonin, nötrofil, NLR, D-dimer, ferritin değerleri solid organ maligniteli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Lenfosit değerleri maligniteli hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). Solid organ maligniteli hastalarla malignitesi olmayan hastalar arasında lökosit, eozinofil, platelet, fibrinojen, AST, üre, kreatinin, LDH değerlerinde farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Mortalite için CRP, prokalsitonin, lenfosit, D-dimer, ferritin, LDH değerlerinin ROC analizi ile tanı performansı incelendi (Şekil 6.4). CRP>54.7 mg/L, prokalsitonin>0.110 ng/mL, lenfosit< 0.93×10^9 /L, D-dimer>502.5, ferritin>451.5, LDH>412.5 U/L olan değerlerde mortaliteyi öngörmede anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6.8).



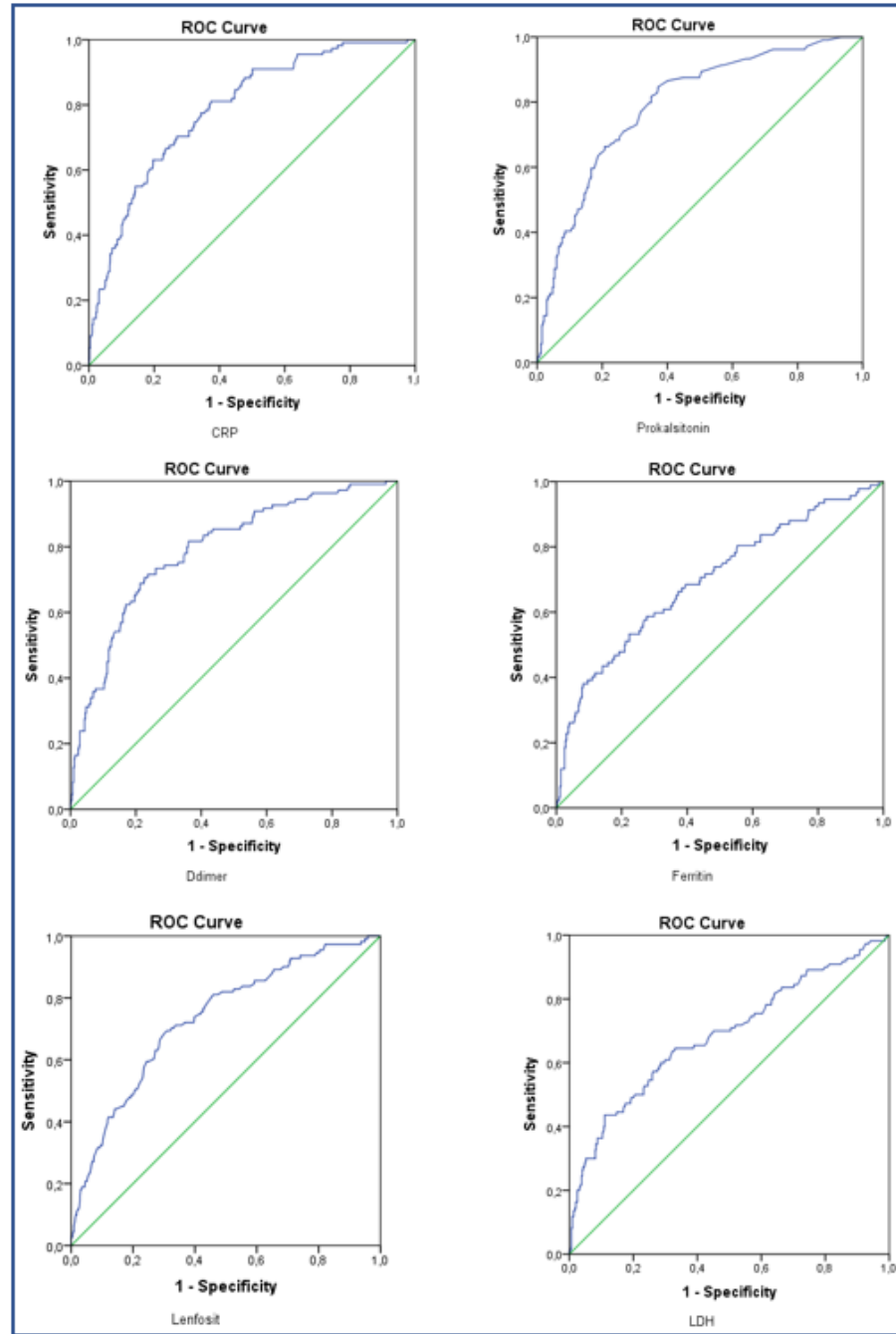
Tablo 6.7. Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Solid organ malignitesi var	Solid organ malignitesi yok		p value
	Ort ± SS Median (Min-Max)	Ort ± SS Median (Min-Max)		
CRP (mg/L)	101.04±88.36 81.3 (0.6-401.0)	63.33±67.71 40.0 (0.2-438.9)	U=22315.5	<0.001^a
Prokalsitonin (ng/mL)	2.23±6.33 0.22 (0.02-49.24)	1.18±7.50 0.09 (0.00-100.0)	U=12624.5	<0.001^a
Lökosit (x10⁹ /L)	8.39±6.49 6.10 (0.03-41.43)	6.78±3.01 6.01 (0.64-19.73)	U=28916.5	0.434 ^a
Lenfosit (x10⁹ /L)	0.91±0.56 0.82 (0.05-2.85)	1.34±0.66 1.24 (0.09-4.30)	U=17943.5	<0.001^a
Nötrofil (x10⁹ /L)	6.62±5.43 4.58 (0.02-24.177)	4.82±2.79 4.20 (0.24-16.70)	U=26634.5	0.033^a
NLR	40.78±15.09 6.37 (0.02-99.22)	4.99±5.44 3.10 (0.12-56.0)	U=19960.5	<0.001^a
Eozinofil (x10⁹ /L)	0.06±0.11 0.02 (0.0-0.76)	0.65±12.59 0.02 (0.0-261.0)	U=30031.0	0.898 ^a
Platelet (x10⁹ /L)	226.11±131.77 204 (7-755)	222.32±82.73 205 (34-484)	U=28716.5	0.363 ^a
D-dimer (ng/mL)	2372.42±4979.98 813 (33-35143)	637.17±1495.78 255 (20-20812)	U=13028.0	<0.001^a
Ferritin (ng/mL)	1489.90±2251.24 530.6 (7.5-12706.0)	397.30±576.60 220.6 (0.6-6201.0)	U=12483.0	<0.001^a
Fibrinojen (g/L)	4.51±1.97 4.19 (0.0-10.94)	7.53±36.71 4.64 (0.90-613.0)	U=19967.5	0.083 ^a
Kreatinin kinaz (U/L)	161.84±283.72 56 (8-1653)	206.58±406.26 101 (11-4304)	U=7884.5	0.001 ^a
AST (U/L)	55.46±71.18 31 (11-642)	43.88±52.80 32 (9-693)	U=28390.0	0.330 ^a
ALT (U/L)	37.89±59.33 21 (5-581)	40.92±88.87 24.5 (2-1550)	U=26239.0	0.024 ^a
Üre (ml/dL)	46.47±35.06 39.0 (4.0-216.0)	40.95±26.67 34.0 (0.6-210.0)	U=27765.0	0.154 ^a
Kreatinin (mg/dL)	1.11±1.15 0.86 (0.23-11.0)	1.42±7.39 0.90 (0.11-153.0)	U=27379.5	0.083 ^a
LDH (U/L)	393.83±378.47 253 (124-3047)	296.65±190.74 248 (70-2679)	U=26401.5	0.135 ^a

a:Mann Whitney U test

Tablo 6.8. Mortalite için Laboratuvar Değerlerinin Tanı Performansı

	AUC	95% CI	Cutoff	p
CRP (mg/L)	0.788	0.742 – 0.833	>54.7	<0.001
Prokalsitonin (ng/mL)	0.792	0.744 – 0.744	>0.110	<0.001
Lenfosit ($\times 10^9$ /L)	0.732	0.680 – 0.784	<0.93	<0.001
D-dimer (ng/mL)	0.790	0.742 – 0.837	>502.5	<0.001
Ferritin (ng/mL)	0.699	0.636 – 0.762	>451.5	<0.001
LDH (U/L)	0.687	0.626 – 0.747	>412.5	<0.001



Şekil 6.4. CRP, Prokalsitonin, D-dimer, Ferritin, Lenfosit, LDH için ROC Eğrileri

Solid organ maligniteli hastalarda mortalite %39.6 iken malignitesi olmayan hasta grubunda % 12.6 saptandı. Solid organ maligniteli hasta grubunda mortalite anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Solid Organ Maligniteli Hastalarla Malignitesi Olmayan Hastaların Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması

	Solid organ malignitesi var		Solid organ malignitesi yok			p value
	n	%	n	%		
Mortalite						
Yaşıyor	87	60.4	381	87.4	$\chi^2 = 50.528$	<0.001^b
Eksitus	57	39.6	55	12.6		

b: Chi -Square test

Tüm hasta popülasyonunda yaşayan ve eksitus olan hastalarda aşı dağılımları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Tüm Hasta Popülasyonunda Yaşayan ve Eksitus Olan Hastalarda Aşı Durumu

	Yaşıyor		Eksitus			p
	n	%	n	%		
Aşı durumu						
Tek doz Sinovac	8	1.7	0	0	$\chi^2 = 3.883$	0.237 ^b
İki doz Sinovac	61	13.0	11	9.8		
Tek doz Biontech	8	1.7	0	0		

Tüm hasta popülasyonunda mortaliteye etkili risk faktörleri ile yapılan univariante lojistik regresyon analizine göre ileri yaş, erkek cinsiyet, solid organ malignitesi varlığı, DM, HT, KVB, SVO, KBH mortalite riskini artırmaktadır ($P<0.05$). KOAH/Astım, hipotroidi, AF, romatolojik hastalık varlığı mortalite ile ilişkili bulunmadı. Laboratuvar bulgularından CRP>54.7 mg/L, prokalsitonin>0.11 ng/mL, lenfosit<0.93 $\times 10^9$ /L, D-dimer>502.5 ng/mL, ferritin>451.5 ng/mL LDH>412.5 U/L olması mortalite riskini artırmaktadır ($p<0.001$). Mevcut aşılama durumunun mortalite üzerine etkisi gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Tüm Hasta Popülasyonunda Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri için Univarite Logistik Regresyon Analizi

UNİVARIATE	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p
Yaş	0.059 (0.009)	1.061	1.042	1.081	<0.001
Cinsiyet (erkek)	1.028 (0.256)	2.796	1.694	4.616	<0.001
DM	0.590 (0.219)	1.803	1.174	2.770	0.001
HT	0.748 (0.213)	2.114	1.392	3.209	<0.001
KVH	0.647 (0.237)	1.909	1.199	3.040	0.006
KOAH/Astım	0.381 (0.302)	1.463	0.809	2.646	0.208
Hipotroidi	-0.325 (0.456)	0.723	0.296	0.766	0.476
AF	0.868 (0.568)	2.383	0.783	7.255	0.126
SVO	1.116 (0.505)	3.053	1.136	8.208	0.027
Romatolojik hastalık	-0.114 (0.645)	0.893	0.252	3.160	0.860
KBH	1.221 (0.398)	3.390	1.555	7.389	0.002
CRP >54.7 (mg/L)	1.970 (0.261)	7.168	4.298	11.953	<0.001
Prokalsitonin >0.110 (ng/mL)	2.233 (0.294)	9.328	5.240	16.605	<0.001
Lenfosit <0.93 ($\times 10^9$ /L)	1.580 (0.229)	4.855	3.099	7.606	<0.001
D-dimer >502.5 (ng/mL)	2.080 (0.241)	8.001	4.986	12.840	<0.001
Ferritin >451.5 (ng/mL)	1.298 (0.243)	3.660	2.275	5.889	<0.001
LDH >412.5 (U/L)	1.831 (0.245)	6.241	3.863	10.083	<0.001
Solid organ malignitesi	1.513 (0.223)	4.593	2.930	7.030	<0.001
Aşı durumu					
Tek doz Sinovac	-19.849 (1242.361)	0.000	0.000	0.000	0.999
İki doz Sinovac	-0.359 (0.346)	1.432	0.726	2.824	0.299
Tek doz Biontech	-19.849 (1242.361)	0.000	0.000	0.000	0.999

SE: Standart Error

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

Tüm hastalarda yapılan mortaliteye etkili risk faktörleri için multivarite lojistik regresyon analizine göre solid organ malignitesine sahip olmak mortalite riskini 3.8 kat artırmaktadır (95 % CI 1.8-5.9, $p < 0.001$). Hasta yaşında bir yıllık artış mortalite riskinde 1.05 kat artışa, erkek cinsiyet 2.2 kat artışa, CRP>54.7 mg/L olması 2.6 kat artışa, prokalsitonin>0.110 ng/mL olması 2.2 kat artışa, D-dimer >502.5 ng/mL olması 2.7 kat artışa, LDH >412.5 U/L olması 2.6 kat artışa neden olmaktadır (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri İçin Multivarite Logistik Regresyon Analizi

Multivariate	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p
Yaş	0.051 (0.014)	1.052	1.024	1.081	<0.001
Cinsiyet (erkek)	0.822 (0.364)	2.276	1.116	4.642	0.024
Solid organ malignitesi	1.337 (0.343)	3.809	1.943	7.465	<0.001
CRP >54.7 (mg/L)	0.983 (0.383)	2.671	1.260	5.662	0.010
Prokalsitonin >0.110 (ng/mL)	0.832 (0.384)	2.298	1.083	4.873	0.030
D-dimer >502.5 (ng/mL)	1.012 (0.335)	2.750	1.426	5.306	0.003
LDH >412.5 (U/L)	0.987 (0.352)	2.682	1.344	5.351	0.005

SE: Standart Error

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

Solid organ malignitesi olan hastalarda yaşayan hastalar ile eksitus olan hastaların özellikleri incelendiğinde eksitus olan hastalarda erkek cinsiyet oranı daha fazlaydı. Yaş, ek hastalık yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Ek Tablo 1).

Solid organ maligniteli hastalarda yaşayan hastalar ile eksitus olan hastaların kanser özellikleri incelendi. Her iki grupta kanser tiplerinin dağılımı benzerdi ($p>0.05$). Ektitus olan hastalarda metastatik hastalık oranı anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.05$). Her iki grupta çoklu organ metastazı ve tek organ metastazı oranları benzer saptandı ($p>0.05$). Ayrıca tek organ metastazı olarak akciğer, karaciğer, beyin ve kemik metastazları incelendi; yine her iki grupta benzer dağılımda bulundu ($p>0.05$). ECOG $\geq$ 2 olan hastaların oranı eksitus grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0.05$). Son 40 günde antitümör tedavi alanların oranı eksitus grubunda anlamlı olarak daha az bulundu ($p<0.05$). Bu antitümör tedaviler ayrıca incelendi. Cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi, target tedavi her iki grupta benzer oranlarda saptandı ($p>0.05$) (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Yaşayan Hastalar ile Eksitus Olan Hastaların Kanser Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Yaşıyor		Eksitus			p
	n	%	n	%		
Kanser tipi						
GÜS	25	28.7	14	24.6	χ^2 =2.357	0.521 ^b
GİS	23	26.4	13	22.8		
Akciğer kanseri	12	13.8	14	24.6		
Baş boyun kanserleri	7	8.0	10	17.5		
Meme kanseri	12	13.8	2	3.5		
Diğer kanserler	8	9.2	4	7.0		
Kanser evresi						
Non-metastatik	53	63.9	23	45.1	χ^2 =4.527	0.033 ^c
Metastatik	30	36.1	28	54.9		
Metastatik hastalar						
Tek organ metastazı	23	76.7	20	71.4	χ^2 =0.207	0.649 ^c
Çoklu organ metastazı	7	23.3	8	28.6		
Tekli organ metastazı olanlarda metastaz organı						
Akciğer metastazı	7	30.4	7	35.0	χ^2 =6.152	0.109 ^c
Karaciğer metastazı	6	26.1	7	35.0		
Beyin metastazı	1	4.3	4	20.0		
Kemik metastazı	9	39.1	2	10.0		
ECOG evre						
0,1	43	74.1	15	50.0	χ^2 =5.127	0.024 ^c
2,3,4	15	25.9	15	50.0		
Son 40 gün içinde antitümör tedavi	52	59.8	24	42.1	χ^2 =4.312	0.032
Cerrahi	23	26.4	10	17.5	χ^2 =8.897	0.093 ^c
Kemoterapi	20	23.0	7	12.3		
Radyoterapi	2	2.3	4	7.0		
İmmüno terapi	3	3.4	0	0		
Target tedavi	4	4.6	3	5.3		

b: Fisher's Exact test

c: Chi -Square test/Fisher's Exact test

Solid organ maligniteli hastalarda mortalite üzerine etkili risk faktörleri için yapılan univariante analiz verilerine göre ileri yaş, erkek cinsiyet, kanser evresinin metastatik olması, ECOG $\geq$ 2 olması, CRP>54.7 mg/L, prokalsitonin>0.110 ng/mL, lenfosit<0.93 x10⁹ /L, D-dimer>502.5 ng/mL, ferritin>451.5 ng/mL, LDH>412.5 U/L olması mortalite riskini artırmaktadır (Tablo 6.14).

Solid organ maligniteli hastalarda mortaliteye etkili risk faktörleri için yapılan multivariante lojistik regresyon analize göre CRP>54.7 mg/L olması mortaliteyi 4.2 kat artırmaktadır. D-dimer > 502.5 ng/mL olması mortaliteyi 3.8 kat artırmaktadır (Tablo 6.15)

Tablo 6.14. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri için Univariate Logistik Regresyon Analizi

UNIVARIATE	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p
Yaş	0.028 (0.013)	1.029	1.002	1.056	0.036
Cinsiyet (erkek)	1.058 (0.382)	2.881	1.362	6.090	0.006
DM	0.560 (0.396)	1.750	0.805	3.804	0.158
HT	0.498 (0.352)	1.646	0.826	3.282	0.157
KVH	0.432 (0.430)	1.541	0.663	3.578	0.315
KOAH/Astım	-0.134 (0.509)	0.793	0.322	2.375	0.798
Hipotroidi	-0.182 (0.586)	0.833	0.264	2.627	0.756
AF	0.018 (0.929)	1.018	0.165	6.292	0.985
SVO	1.564 (1.168)	4.778	0.484	47.115	0.180
Romatolojik hastalık	0.442 (0.835)	1.556	0.303	7.990	0.597
KBH	0.691 (0.694)	1.995	0.512	7.771	0.319
Kanser tipleri					
Diğer kanserler	1				
Baş boyun kanserleri	0.050 (0.786)	2.857	0.612	13.336	1.182
Akciğer kanseri	0.847 (0.728)	2.333	0.560	9.717	0.244
Meme kanseri	-1.099 (0.979)	3.003	0.440	20.408	0.262
GİS kanserleri	0.123 (0.704)	1.130	0.285	4.491	0.862
GÜS kanserleri	0.113 (0.697)	1.120	0.285	4.394	0.871
Kanser evresi (Metastatik)	0.766 (0.362)	2.151	1.057	4.377	0.035
Çoklu organ metastazı varlığı	-0.140 (0.306)	1.149	0.234	2.469	0.648
ECOG≥2	1.053 (0.472)	2.286	1.135	7.723	0.026
CRP >54.7 (mg/L)	1.669 (0.401)	5.307	2.417	11.652	<0.001
Prokalsitonin >0.110 (ng/mL)	1.442 (0.438)	4.228	1.791	9.983	0.001
Lenfosit <0.93 (x10⁹ /L)	0.934 (0.378)	2.543	1.213	5.332	0.013
D-dimer >502.5 (ng/mL)	1.397 (0.431)	4.041	1.737	9.471	0.001
Ferritin >451.5 (ng/mL)	1.448 (0.412)	4.253	1.896	9.538	<0.001
LDH >412.5 (U/L)	1.468 (0.404)	4.342	1.966	9.591	<0.001

Tablo 6.15. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Mortaliteye Etkili Risk Faktörleri için Multivariate Logistik Regresyon Analizi

Multivariate	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p
CRP>54.7 (mg/L)	1.449 (0.552)	4.259	1.530	11.857	0.006
D-dimer >502.5 (ng/mL)	1.354 (0.550)	3.871	1.317	11.376	0.014

SE: Standart Error

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

7. TARTIŞMA

Malignite dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kanseri, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmakla birlikte 2020'de yaklaşık 10 milyon ölüme neden olmuştur. Altı ölümden birinin nedeni kanserdir (157). Aynı yılın verilerine göre dünya genelinde 18,1 milyon kanser vakasının görüldüğü tahmin edilmektedir (209). Maligniteli hastalarda kanserin neden olduğu ve antitümör tedavi ilişkili immün disfonksiyon nedeniyle COVID-19'a bağlı ciddi enfeksiyon riski artmıştır (5,210,211).

Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan solid organ maligniteli hastalar, ek hastalıklar, yaş, cinsiyet ve aşılama durumu yönünden benzer olup malignitesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, maligniteli hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu bulduk ($p<0.001$). Yapılan lojistik regresyon modeline göre diğer faktörlerden bağımsız olarak solid organ malignitesine sahip olmanın mortaliteyi 3.8 (%95 CI 1.94-7.46 $p<0.05$) kat artırdığını saptadık. Literatürde mevcut solid organ malignitesi olan hastalarla olmayan hastaları karşılaştıran çalışma sayısı azdı. Mevcut çalışmalarda genel olarak hematolojik maligniteli hastalarda dahil edilmiş olmakla birlikte çalışmamızla benzer şekilde maligniteli hasta grubunda mortalite oranı daha fazla saptanmıştır (5,210,212,213). Solid organ tümörü olan ve olmayan hastaları karşılaştıran bir çalışmada ölüm oranı solid tümörlü hastalarda %31.7 iken kontrol grubunda %20 saptanmıştır ($p<0.001$). Solid organ tümörü varlığının mortalite riskini 1.4 (%95 CI 1.13 – 1.58) kat artırdığı bulunmuştur (215).

Çalışmamızda bağımsız risk faktörleri olarak ileri yaş, erkek cinsiyet mortalite ile ilişkili bulundu ($p<0.05$). Kanseri hastalar ile ilgili yapılan pek çok çalışmada ileri yaş, erkek cinsiyet varlığının mortalite riskini artırdığı saptanmıştır (214–217).

COVID-19'a yönelik uygulanan aşıların mortalite üzerine olumlu etkisi pek çok çalışmada vurgulanmıştır (218–221). Bizim çalışmamızda aşılama durumu mortalite ile ilişkisiz bulundu. Bu sonuç çalışmamızda aşılama oranlarının çalışmanın yapıldığı dönemde oldukça az uygulanabilmiş olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda COVID-19 semptomlarının görülme sıklığı maligniteli hastalarda daha az saptanmış olmakla birlikte hastane başvurusu öncesi semptom süreleri daha kısadır. Mevcut immünsupresif durum semptomların gizlenmesine ve geç ortaya çıkmasına neden

olmuş olabilir. Pek çok çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde maligniteli hastalarda herhangi bir semptom varlığı daha az saptanmıştır (210,214). Mevcut literatürlerde en sık görülen semptomlar ateş ve kuru öksürük, dispne olup çalışmamızla benzerdir. (2,210)

Çalışmamızda COVID-19'a sekonder bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar incelenmiş olup maligniteli hastalarda antibiyotik kullanımı, kan dolaşımı enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.05$). Yine mikrobiyolojik kanıtı olan ve mikrobiyolojik kanıtı olmayıp klinik olarak pnömoni ön tanısı ile değerlendirilen bakteriyel pnömoni oranı kanserli hasta grubunda daha fazla bulundu ($p<0.05$). İdrar yolu enfeksiyonu, CMV, Aspergillus, PCP görülme oranları benzer bulundu ($p>0.05$). Maligniteli hasta grubunda hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı daha fazla olması ve bu hastalardaki mevcut immün disfonksiyon nedeniyle sekonder enfeksiyonların bu grupta daha fazla görülmesine neden olmuş olabilir. İmmünsupresif olan bu hasta grubunda hasta sayısının az olması nedeniyle CMV, Aspergillus, PCP oranları benzer çıkmış olabilir. Mevcut literatürdeki çalışmalarda COVID-19 ilişkili sekonder enfeksiyonlara yer verilmemiştir.

Hastalık şiddeti olarak kritik hastalık maligniteli hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda kritik hastalarda COVID-19'un asıl ölüm nedeni olan ARDS ve septik şok oranları incelenmiş olup bu komplikasyonlar solid organ maligniteli hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0.001$). Yapılan pek çok çalışmada ciddi ve kritik hastalık ciddi olaylar olarak değerlendirilmiş ve kanserli hastalarda daha fazla saptanmış olup yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (215,222).

Yatış ihtiyacı solid organ maligniteli hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0.001$). Hospitalizasyon oranlarını inceleyen çalışmalarda yatış oranları çalışmamıza benzer şekilde kanserli hastalarda daha fazla saptanmıştır (5,223). Çalışmamızda oksijen ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon oranları kanserli hastalarda daha fazla saptandı ($p<0.05$). Bu sonuçlar literatürde mevcut olan pek çok çalışma ile benzerdi (2,3,211,215,216).

Antisitokin tedavi olarak steroid tedavisi maligniteli hasta grubunda daha fazla bulundu ($p=0.028$). Tosilizumab ve anakinra tedavileri yönünden her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Maligniteli hastalarda kötü klinik seyir daha fazla görülmektedir ve antisitokin tedaviler özellikle kötü klinik seyirli hastalarda kullanılmaktadır. Anakinra ve tosilizumab yönünden fark saptanmaması bu tedavilere ulaşımın zor olması ile ilişkili olabilir.

Bir çalışmada bizim sonucumuza benzer şekilde kortikosteroid kullanımı maligniteli hastalarda daha fazla iken tosilizumab ve diğer antisitokin tedaviler yönünden fark saptanmamıştır (215). Yine başka bir çalışmada kanserli hastalarda glukokortikoid kullanımı daha fazla saptanmıştır (2).

Solid organ malignitesi olan hastalarla olmayan hastaların toplam yatış, YBÜ’de ve serviste yatış süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yapılan pek çok çalışmada bizimkinden farklı olarak kanserli hastalarda yatış süreleri daha fazla saptanmıştır. (2,5) Biz çalışmamızda sadece COVID-19 ilişkili yatış süresini kaydettik. COVID-19 ilişkili yatış endikasyonu biten hastalar COVID-19 servislerinden veya YBÜ’lerinden ilgili servislere transfer edildi. Hastaların ek hastalıkları veya malignite ile ilişkili uzamış yatışları bunlarla ilgili özel bölümlerde devam etmiş olsada çalışmaya bu süreler dahil edilmedi.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerleri incelendi. CRP, prokalsitonin, nötrofil, NLR, D-dimer, ferritin değerleri maligniteli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Yine lenfopeni bu hasta grubunda daha belirgindi ($p<0.001$). Çalışmamızda $CRP>54.7$ mg/L, prokalsitonin >0.11 ng/mL, D-dimer >502.5 ng/mL, LDH >412.5 U/L olmasının mortalite riskini artırdığını bulduk. Ayrıca sadece solid organ maligniteli hastalarda yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde $CRP>54.7$ mg/L olmasının mortaliteyi 4.2 kat, D-dimer >502.5 ng/mL olmasının mortaliteyi 3.8 kat artırdığını bulduk. Kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada $CRP>50$ mg/ml, prokalsitonin >0.5 µg/l, lenfosit ≤ 500 10^9 /L, ferritin >1.000 ng/ml, LDH >250 IU/l klinik kötüleşme ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (217). Başka bir çalışmada CRP, D-dimer, ferritin kanserli hasta grubunda daha fazla saptanmıştır (218).

Solid organ maligniteli hastaların kanser tipleri incelendi. Yaşayan hastalarla eksitus olan hastaların kanser tipleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Her bir malignite grubunda hasta sayıları az olması ve heterojenite içermesi nedeniyle fark saptanmamış olabilir. Yapılan çalışmalarda genel olarak hematolojik kanserlerde dahil edilmiş olup mortalite oranları en fazla hematolojik kanserli hastalarda görülmüştür (213,219). Bir çalışmada hematolojik kanserden sonra en fazla ölüm akciğer kanseri, SSS tümörleri ve kolorektal dışı GIS kanserlerinde görülmüştür (210). Başka bir çalışmada meme kanseri, kolorektal dışı GIS kanseri ve akciğer kanserinde mortalite daha fazla saptanmıştır (5).

Kanser evresi non- metastatik ve metastatik olarak iki grupta incelendi. Metastatik hastalar tek organ metastazı ve çoklu organ metastazı olarak alt gruplara ayrıldı. Tek organ

metastazı olan hastalarda ayrıca metastaz organı incelendi. Metastatik hasta grubunda ölüm oranı daha fazla saptandı ($p=0.03$). Ayrıca metastatik hastalık evresinin mortalite riskini artırdığı bulundu. Tek organ metastazı ve çoklu organ metastazı olan hastalarda mortalite oranı benzerdi ($p>0.05$). Tek organ metastazı olanlarda metastaz organına göre incelendiğinde mortalitede farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Yapılan pek çok çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde metastatik hastalarda ölüm oranı fazla saptanmıştır (2,5,220). Mevcut çalışmalarda ayrıca organ metastazlarına göre klinik durum incelenmemiştir.

Kanserli hastaların ECOG durumları incelendi, $ECOG \geq 2$ olmasının mortalite riskini artırdığı saptandı ($p=0.02$). Bir çalışmada $ECOG \geq 2$ olan hastalarda mortalite ve kötü klinik durum daha fazla saptanmıştır (221). Başka bir çalışmada ECOG değerinde bir birimlik artış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (222).

Solid organ maligniteli hastaların son 40 günde antitümör tedavi varlığı ve tedavi türleri incelendi. Antitümör tedavi alan hastalarda ölüm daha az oranda saptandı ($p=0.03$). Yapılan pek çok çalışmada antitümör tedavilerin mortalite riskini artırdığı saptanmıştır (5,210,213). Çalışmalarda özellikle kemoterapi ile radyoterapi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (5,227). Bizim çalışmamızda hastaların %52.8 son 40 günde antitümör tedavi almışlardı ve bu tedavilerin % 22.9'unu cerrahi tedavi oluşturmaktaydı. %18.8 hasta kemoterapi %4.2 hasta ise radyoterapi almıştı. Cerrahi tedavi oranının fazla olması ve son 40 gün içinde antitümör tedavi alan hasta sayısının az olması nedeniyle antitümör tedavi eksitus grubunda daha az saptanmış olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların COVID-19 olduğu tarihlerde yapılan çalışmalar sonucunda etkili bulunan antiviral tedaviler ulaşılabilir olmadığından çalışmamızda bu faktörlere yer verilmedi.

Bu çalışmanın kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Ayrıca hastaların tüm verilerine ulaşılamadı. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı azdı.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada COVID-19 ilişkili mortalitenin solid organ maligniteli hastalarda daha fazla olduğu saptandı ($p<0.001$). Bu hasta popülasyonunda CRP>54.7 mg/L, D-dimer>502.5 ng/mL olması mortaliteyi öngörmektedir. Bu sonuç kanserli hastaların mevcut COVID-19 salgınında çok daha savunmasız bir popülasyon olduğunu göstermektedir. Bu hastaları korumak için ekstra çaba sarf edilmelidir. Bu hastalar korunma önlemleri ve aşılama konusunda bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir.



9. KAYNAKLAR

1. WHO. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19;11-march-2020>. WHO Director General's speeches. 2020.
2. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020 Jun 1 10(6):783.
3. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 1;21(3):335–7.
4. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27 69(12):343–6.
5. Chavez-Macgregor M, Lei X, Zhao H, Scheet P, Giordano SH. Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients With or Without Cancer. *JAMA Oncol*. 2022 Jan 1;8(1):69–78.
6. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. Vol. 11, *Nature Reviews Microbiology*. 2013.
7. Yeşilbağ K, Aytoğu G. Coronavirus Host Divergence and Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) Outbreak. *Clinical and Experimental Ocular Trauma and Infection*. 2020;2(1).
8. Ay A. Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirüsü Salgınları / Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak. Vol. 5, *Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*. Eskişehir Osmangazi University; 2020. p. 158–67.
9. KARAMERT R. Koronavirüsler. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi* 2020, 28(2), 1-5;2020;
10. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. 2020.
11. 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 Feb 15;395(10223):507–13.
12. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18).

13. Osman Memikoğlu VG. COVID-19: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi . [N.p.]: Ankara Üniversitesi Yayınevi; 2020.
14. Y. W, Y. W, Y. C, Q. Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;
15. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* (1979). 2020;368(6492).
16. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. Vol. 9, *Cells*. NLM (Medline); 2020.
17. Gobeil SMC, Janowska K, McDowell S, Mansouri K, Parks R, Stalls V, et al. Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity. *Science* (1979). 2021;373(6555).
18. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Vol. 26, *Nature Medicine*. 2020.
19. Das A, Ahmed R, Akhtar S, Begum K, Banu S. An overview of basic molecular biology of SARS-CoV-2 and current COVID-19 prevention strategies. Vol. 23, *Gene Reports*. 2021.
20. 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;181(2).
21. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. Vol. 9, *Cells*. 2020.
22. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (1979). 2020;367(6483).
23. Turoňová B, Sikora M, Schürmann C, Hagen WJH, Welsch S, Blanc FEC, et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science* (1979). 2020;370(6513).
24. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020;73(5).
25. von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(7).
26. Groeneveld ABJ. Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Vol. 39, *Vascular Pharmacology*. 2002.

27. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. Vol. 30, Reviews in Medical Virology. 2020.
28. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Vol. 38, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2020.
29. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? Vol. 256, Life Sciences. 2020.
30. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Vol. 10, Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020.
31. 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. Lancet Respir Med. 2020;8(4).
32. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;146(1).
33. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Vol. 9, Emerging Microbes and Infections. 2020.
34. İrkören P, Tekin S. COVID-19: Epidemiology, Virology, Transmission, and Prevention. Cam ve Sakura Medical Journal. 2022 Nov 2;2:1–5.
35. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020.
36. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med. 2020;27(2).
37. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. J Travel Med. 2021;28(7).
38. UK Health Security Agency (UKHSA). SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England- Technical briefing 31. Sage. 2021;(December).
39. Mahase E. Omicron sub-lineage BA.2 may have “substantial growth advantage,” UKHSA reports. BMJ. 2022;376.
40. Wang L, Tsuda M, Kishimoto M, Ito H, Shimizu R, Monira Begum M, et al. The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) 12 Consortium. Tetsuharu Nagamoto. 28(6):30.

41. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 16 November 2022.
42. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. Vol. 17, PLoS Medicine. 2020.
43. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(11 November).
44. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Mengist B, Kassie B, et al. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, PLoS ONE. 2021.
45. Feng Z, Li Q, Zhang Y, Wu Z, Dong X, Ma H, et al. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly, 2020, Vol 2, Issue 8, Pages: 113-122. 2020 Feb;2(8):113–22.
46. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline. 2023.
47. Xu J, Xiao W, Liang X, Shi L, Zhang P, Wang Y, et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. BMC Public Health. 2021;21(1).
48. 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. Vol. 58, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2020.
49. 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 - Journal of the American Medical Association. 2020;323(11).
50. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jun 9;323(22):2249–51.
51. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020 Apr 21;323(15):1488–94.
52. Cowling BJ, Li F, Leung GM, He X, Lau EHY, Wu P, et al. Brief Communication Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.

53. Weiss A, Jellingsø M, Otto M, Sommer A. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review. medRxiv. 2020 May 23;2020.05.21.20108605.
54. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonn A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. J Clin Microbiol. 2020 May 1;58(5).
55. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang W Di, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. J Microbiol Immunol Infect . 2020 Jun 1;53(3):473–80.
56. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 May 12;323(18):1843–4.
57. Ng SC, Chan FKL, Chan PKS. Screening FMT donors during the COVID-19 pandemic: a protocol for stool SARS-CoV-2 viral quantification. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul 1;5(7):642.
58. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection Interim guidance. 2021.
59. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Last updated August 18, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines/serology. Please check website for most updated version of these guidelines. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing
60. COVID-19 Treatment Guidelines 2. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
61. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. Nature Reviews Microbiology 2009 7:3. 2009 Feb;7(3):226–36.
62. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. Vol. 39, Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020.
63. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res . 2020 Mar 1;30(3):269–71.
64. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Res . 2022 Feb 1;198.
65. fda, cder. Highlights Of Prescribing Information. Available from: www.fda.gov/medwatch.

66. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19).
67. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7).
68. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2).
69. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* [Internet]. 2022 May 21 [cited 2023 Feb 3];399(10339):1941–53.
70. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4).
71. COVID-19 Treatment Guidelines. Retrieved February 3, 2023, from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
72. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. Vol. 31, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020.
73. Budi DS, Pratama NR, Wafa IA, Putra M, Wardhana MP, Wungu CDK. Remdesivir for pregnancy: A systematic review of antiviral therapy for COVID-19. *Heliyon*. 2022 Jan 1;8(1).
74. Gutierrez R, Mendez-Figueroa H, Biebighauser JG, Bhalwal A, Pineles BL, Chauhan SP. Remdesivir use in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 ;35(25).
75. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier ARY, Sen P, Blackburn BG, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 1;73(11):e3996–4004.
76. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1397–408.
77. Fact Sheet For Healthcare Providers: Emergency Use Authorization For Paxlovid Tm Highlights Of Emergency Use Authorization (Eua) These Highlights Of The Eua Do Not Include All The Information Needed To Use Paxlovid Tm Under The Eua. See The

Full Fact Sheet For Healthcare Providers For Paxlovid. Available From: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019->

78. People with Certain Medical Conditions/CDC.. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
79. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6).
80. Johnson MG, Puenpatom A, Moncada PA, Burgess L, Duke ER, Ohmagari N, et al. Effect of Molnupiravir on Biomarkers, Respiratory Interventions, and Medical Services in COVID-19 : A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* . 2022 Aug 1;175(8):1126–34.
81. Chuah CH, Chow TS, Hor CP, Cheng JT, Ker HB, Lee HG, et al. Efficacy of Early Treatment With Favipiravir on Disease Progression Among High-Risk Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1).
82. Dougan M, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, Hebert C, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Bamlanivimab and Etesevimab Together in High-Risk Ambulatory Patients With COVID-19 and Validation of the Prognostic Value of Persistently High Viral Load. *Clin Infect Dis*. 2022 Jul 1 ;75(1):e440–9.
83. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* . 2021 Dec 2;385(23):e81.
84. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Apr 5;327(13):1236–46.
85. Major Changes Recent. Fact Sheet For Healthcare Providers: Emergency Use Authorization For Evusheld™ (Tixagevimab Co-Packaged With Cilgavimab) Highlights Of Emergency Use Authorization (Eua) These Highlights Of The Eua Do Not Include All The Information Needed To Use Evusheld™ Under The Eua. See The Full Fact Sheet For Healthcare Providers For Evusheld. Evusheld (Tixagevimab) Injection; (Cilgavimab) Injection, Co-Packaged For Intramuscular Use Original Eua Authorized Date: 12/2021 Revised Eua Authorized Date: 01/2023. 2022.
86. Bégin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med*. 2021 Nov 1;27(11):2012–24.

87. Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, McVerry BJ, Al-Beidh F, Annane D, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1690–702.
88. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* . 2021 Feb 18;384(7):610–8.
89. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;
90. Li H, Yan B, Gao R, Ren J, Yang J. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int Immunopharmacol*. 2021 Nov 1;;100.
91. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 ;324(13):1330–41.
92. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur Respir J*. 2022 Jul 1;60(1).
93. P H, WS L, JR E, M M, JL B, L L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
94. Danışma B, Çalışması K. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi.
95. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):83–90.
96. Finney LJ, Glanville N, Farne H, Aniscenko J, Fenwick P, Kemp S V., et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb 1;147(2):510–519.e5.
97. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Sep 4;398(10303):843–55.
98. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CTK. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis

- by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 2009 Apr;83(7):3039–48.
99. FDA, Cder. Highlights Of Prescribing Information; Available From: [Www.Fda.Gov/Medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)
 100. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, Castelnuovo F, Cristini G, Matteelli A, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection*. 2021 Jun 1;49(3):539–42.
 101. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, Campbell S, et al. Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct 1;103(4):1590–2.
 102. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May;397(10285):1637–45.
 103. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*. 2014 Jul 15;462(1):1–13.
 104. FDA, cder. Highlights Of Prescribing Information. Available from: www.fda.gov/medwatch.
 105. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas J, Abbas K, Abbas M, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):359–68.
 106. Marconi VC, Ramanan A V., de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec 1;9(12):1407–18.
 107. Ely EW, Ramanan A V., Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Apr 1;10(4):327–36.
 108. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):795–807.
 109. Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, Gomez CA, Marconi VC, Jain MK, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Sep 1;10(9):888–99.

110. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29 ;385(5):406–15.
111. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 Oct 1;27(10):1752–60.
112. Derde LPG, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2021 Jun 25;2021.06.18.21259133.
113. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 15;2014(8).
114. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 1;80(5):550–7.
115. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L’Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug 1;9(8):924–32.
116. Dorward J, Yu LM, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, Van Hecke O, et al. Colchicine for COVID-19 in the community (PRINCIPLE): a randomised, controlled, adaptive platform trial. *Br J Gen Pract*. 2022 Jul 1;72(720):E446–55.
117. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 6 ;11(478).
118. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Maprotiline inhibits COX2 and iNOS gene expression in lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages and carrageenan-induced paw edema in rats. *Central European Journal of Immunology*. 2019;44(1):15–22.
119. Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Jan 1;10(1):e42.
120. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*. 2020 Sep 1;34(5):3023–6.

121. Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido JL, Daghero H, Segovia M, Yamasaki K, et al. Ivermectin reduces in vivo coronavirus infection in a mouse experimental model. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
122. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Res*. 2020 May 1;177.
123. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1).
124. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1426–35.
125. Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Jelani AM, Tan WH, Ker HB, et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Apr 1;182(4):426–35.
126. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1721–31.
127. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, Xue HY, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jul 1;103(1):69–72.
128. Li Y, Yang X, Yan P, Sun T, Zeng Z, Li S. Metformin in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 19;8.
129. Reis G, dos Santos Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, Thabane L, Cruz Milagres A, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial. *Lancet regional health Americas*. 2022 Feb 1 ;6.
130. Wei X biao, Wang Z hua, Liao X long, Guo W xin, Wen JY, Qin T he, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol* . 2020 Feb 5;868.
131. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, Thakkar JN, Voelkel NF, Fowler AA, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1454–60.
132. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, Dewilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular

- Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1261–70
133. Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*. 2020 Nov;12(11).
 134. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 1;11(1).
 135. Coppock D, Violet PC, Vasquez G, Belden K, Foster M, Mullin B, et al. Pharmacologic Ascorbic Acid as Early Therapy for Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Life (Basel)*. 2022 Mar 1;12(3).
 136. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881–6.
 137. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1053–60.
 138. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana YP, Lopez CG, Feliciano NV, et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*. 2022 Jan 1;154.
 139. te Velthuis AJW, van den Worml SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010 Nov;6(11).
 140. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014 Oct 1;9(10).
 141. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 12;4(2).
 142. Driggin E, Madhavan M V., Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352–71.
 143. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Liu F, Wu KL, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jul 1;58(7):1116–20.
 144. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Oct 1;4(7):1178–91.

145. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Sep 9;341(11):793–800.
146. türk toraks derneği antikoagulan tedavi.
147. Overview of COVID-19 Vaccines | CDC. Retrieved February 14, 2023, from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-COVID-19-vaccines.html>
148. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines | CDC. Retrieved February 14, 2023, from <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
149. COVID-19’a Karşı Güncel Bağışıklama Önerileri | Klimik. Retrieved February 14, 2023, from <https://www.klimik.org.tr/2022/07/11/119309/>
150. Administration D. Fact Sheet For Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers) Emergency Use Authorization (Eua) Of The Janssen Covid-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Warning: Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome
151. See I, Lale A, Marquez P, Streiff MB, Wheeler AP, Tepper NK, et al. Case Series of Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination. United States, December 2020 to August 2021. *Ann Intern Med*. 2023 Apr 1;175(4):513–22.
152. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2273–82.
153. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 17;384(24):2273–82.
154. COVID Clinical | SMFM.org - The Society for Maternal-Fetal Medicine
155. Understanding What Cancer Is: Ancient Times to Present.
156. Nural D, Alim E. Türkiye’de ve Dünyada Kanser Epidemiyolojisi
157. Cancer Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
158. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2).
159. Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. Vol. 6, Infectious Diseases and Therapy. 2017.

160. Kern W V. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. Vol. 42, *Clinical Infectious Diseases*. 2006.
161. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)*. 2017;35(7).
162. Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2016;18(6).
163. Hsu-Kim C, Hoag JB, Cheng GS, Lund ME. The microbiology of postobstructive pneumonia in lung cancer patients. Vol. 20, *Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology*. 2013.
164. Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, Zuno C, Uy N, Yu VL, et al. Postobstructive Pneumonia: An Underdescribed Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(8).
165. Quint LE. Thoracic complications and emergencies in oncologic patients. Vol. 9, *Cancer Imaging*. 2009.
166. Huang SY, Philip A, Richter MD, Gupta S, Lessne ML, Kim CY. Prevention and management of infectious complications of percutaneous interventions. Vol. 32, *Seminars in Interventional Radiology*. 2015.
167. Sun Z, Li G, Ai X, Luo B, Wen Y, Zhao Z, et al. Hepatic and biliary damage after transarterial chemoembolization for malignant hepatic tumors: Incidence, diagnosis, treatment, outcome and mechanism. Vol. 79, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011.
168. Rolston KVI, Dholakia N, Rodriguez S, Rubenstein EB. Nature and outcome of febrile episodes in patients with pancreatic and hepatobiliary cancer. *Supportive Care in Cancer*. 1995;3(6).
169. Xu C, Lv PH, Huang XE, Wang SX, Sun L, Wang FA. Analysis of different ways of drainage for obstructive jaundice caused by hilar cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(14).
170. Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: Epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (United States)*. 2014;93(3).
171. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. Vol. 49, *Clinical Infectious Diseases*. 2009.

172. Cuellar-Rodriguez J, Connor D, Murray P, Gea-Banacloche J. Discrepant results from sampling different lumens of multilumen catheters: The case for sampling all lumens. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;33(5).
173. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014 Nov 1;69(5):417–23.
174. Rolston KVI, Kontoyiannis DP, Yadegarynia D, Raad II. Nonfermentative gram-negative bacilli in cancer patients: Increasing frequency of infection and antimicrobial susceptibility of clinical isolates to fluoroquinolones. In: *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2005.
175. Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, Borthakur G, Qiao W, Rolston K V., et al. Challenges in surgical management of abdominal pain in the neutropenic cancer patient. *Ann Surg*. 2008;248(1).
176. Kreis W, Petylak D, Savarese D, Budman D. Colitis and docetaxel-based chemotherapy. Vol. 355, *Lancet*. 2000.
177. Kirkpatrick IDC, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: Characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology*. 2003;226(3).
178. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization . *New England Journal of Medicine*. 2011;365(18).
179. Schlick K, Grundbichler M, Auberger J, Kern JM, Hell M, Hohla F, et al. Cytomegalovirus reactivation and its clinical impact in patients with solid tumors Clinical oncology. *Infect Agent Cancer*. 2015;10(1).
180. Muldoon RL. Malignant Large Bowel Obstruction. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021;34(4).
181. Sagar PM, MacFie J, Sedman P, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(6).
182. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, Wu DC, Chen FM, Huang CJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(1).
183. Heiss MM, Jauch KW, Delanoff C, Mayer G, Schildberg FW, Mempel W, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *The Lancet*. 1993;342(8883).

184. Nakamura T, Onozato W, Mitomi H, Sato T, Hatate K, Naioto M, et al. Analysis of the risk factors for wound infection after surgical treatment of colorectal cancer: A matched case control study. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(94–95).
185. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(19).
186. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2).
187. Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(SUPPL. 5).
188. Torres HA, Mahale P, Blechacz B, Miller E, Kaseb A, Herlong HF, et al. Effect of hepatitis c virus infection in patients with cancer: Addressing a neglected population. In: *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015.
189. R.A. B, H.A. T. Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11).
190. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28).
191. Yazici O, Şendur MAN, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22).
192. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2016. Vol. 14, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016.
193. H.A. T, P. M, B. B, E. M, A. K, H.F. H, et al. Effect of hepatitis c virus infection in patients with cancer: Addressing a neglected population. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(1).
194. Bahu R, Chaftari AM, Hachem RY, Ahrar K, Shomali W, El Zakhem A, et al. Nephrostomy tube related pyelonephritis in patients with cancer: Epidemiology, infection rate and risk factors. *Journal of Urology*. 2013;189(1).
195. Goldsmith ZG, Wang AJ, Bañez LL, Lipkin ME, Ferrandino MN, Preminger GM, et al. Outcomes of metallic stents for malignant ureteral obstruction. *Journal of Urology*. 2012;188(3).
196. Flukes S, Hayne D, Kuan M, Wallace M, McMillan K, Rukin NJ. Retrograde ureteric stent insertion in the management of infected obstructed kidneys. *BJU Int*. 2015;115(S5).

197. Falagas ME, Vergidis PI. Urinary tract infections in patients with urinary diversion. Vol. 46, American Journal of Kidney Diseases. 2005.
198. Lamm DL, Van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. Journal of Urology. 1992;147(3 I).
199. Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review: Diseases that masquerade as infectious cellulitis. Vol. 142, Annals of Internal Medicine. 2005.
200. Kofteridis DP, Valachis A, Koutsounaki E, Maraki S, Mavrogeni E, Economidou FN, et al. The scientificWorldJOURNAL Clinical Study Skin and Soft Tissue Infections in Patients with Solid Tumours. The Scientific World Journal. 2012;2012.
201. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: Diagnosis and management. Clinical Infectious Diseases. 2007;44(5).
202. VincentTDeVitaS-DeVitaHellmanAndRosen-2020-SkinLesionsAndSoftTis.
203. Bodey GP, Rodriguez S, Fainstein V, Elting LS. Clostridial bacteremia in cancer patients. A 12- year experience. Cancer. 1991;67(7).
204. Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, Lecciones J, McGough DA, Kelly P, et al. Trichosporon beigeli, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. J Clin Microbiol. 1990;28(7).
205. Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. Blood. 1997;90(3).
206. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJC, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clinical Infectious Diseases. 2012;54(8).
207. Berghmans T, Sculier JP, Klastersky J. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. Chest. 2003;124(1).
208. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Vol. 44, Clinical Infectious Diseases. 2007.
209. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, Alshahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. Case Rep Oncol. 2019;12(3).
210. Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>

211. Hachem RY, Chaftari AM, Masayuki N, Hamerschlak N, Dagher H, Jiang Y, et al. International Multicenter Study Comparing Cancer to Non-Cancer Patients with COVID-19: Impact of Risk Factors and Treatment Modalities on Outcome. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec;8(Supplement_1):S15–S15.
212. Sun L, Surya S, Le AN, Desai H, Doucette A, Gabriel P, et al. Rates of COVID-19-Related Outcomes in Cancer Compared With Noncancer Patients. *JNCI Cancer Spectr*. 2021 Feb 1;5(1).
213. Sun L, Surya S, Le AN, Desai H, Doucette A, Gabriel P, et al. Rates of COVID-19-related Outcomes in Cancer compared to non-Cancer Patients. *medRxiv*. 2020 Aug 16;2020.08.14.20174961.
214. Lunski MJ, Burton J, Tawagi K, Maslov D, Simenson V, Barr D, et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer*. 2021 Jan 15;127(2):266–74.
215. de Azambuja E, Brandão M, Wildiers H, Laenen A, Aspeslagh S, Fontaine C, et al. Impact of solid cancer on in-hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID-19: a nationwide, population-based analysis. *ESMO Open*. 2020 Jan 1;5(5):e000947.
216. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907–18.
217. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov [Internet]*. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 1];10(7):935–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357994/>
218. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, et al. COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Vol. 19, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022.
219. Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE, Marquez P, Thompson D, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years . United States, December 14, 2020–July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(31).
220. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(5).
221. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27).

222. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6).
223. Wang QQ, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes among US Patients with Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):220–7.
224. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy.* 2020;
225. Albiges L, Foulon S, Bayle A, Gachot B, Pommeret F, Willekens C, et al. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat Cancer.* 2020 Oct 1;1(10):965–75.
226. Cai G, Gao Y, Zeng S, Yu Y, Liu X, Liu D, et al. Immunological alternation in COVID-19 patients with cancer and its implications on mortality. *Oncoimmunology.* 2021;10(1).
227. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020 Jul 1;21(7):893–903.

10. EKLER

Ek Tablo 1: Solid Organ Maligniteli Hastalarda Yaşayan ve Eksitus Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Yaşıyor (87)		Eksitus (57)			p value
	Ort ± SS Median (Min-Max)		Ort ± SS Median (Min-Max)		Test İstatistiği	
Yaş	61.99±13.29 65 (28-88)		66.89±13.57 66 (23-92)		U=2011.0	0.056 ^a
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	40	46.0	13	22.8	$\chi^2 = 7.949$	0.005 ^b
Erkek	47	54.0	44	77.2		
DM	17	19.5	17	29.8	$\chi^2 = 2.019$	0.155 ^b
HT	28	32.2	25	43.9	$\chi^2 = 2.018$	0.155 ^b
KVH	14	16.1	13	22.8	$\chi^2 = 1.019$	0.313 ^b
KOAH/Astım	12	13.8	7	12.3	$\chi^2 = 0.069$	0.793 ^b
Hipotroidi	9	10.3	5	8.8	$\chi^2 = 0.091$	0.755 ^b
AF	3	3.4	2	3.5	$\chi^2 = 0.000$	1.000 ^b
SVO	1	1.1	3	5.3	$\chi^2 = 2.158$	0.301 ^b
Romatolojik hastalık	3	3.4	3	5.3	$\chi^2 = 0.284$	0.681 ^b
KBH	4	4.6	5	8.8	$\chi^2 = 1.024$	0.319 ^b

b: Chi -Square test/Fisher's Exact test