



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

2022 YILINDA AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN HASTALARDA COVID-19 ENFEKSİYONU
ÖYKÜSÜNÜN TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail BAKKAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAŞTIRMA

HASTANESİ

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

2022 YILINDA AİLE HEKİMLİğİ POLİKLİNİğİNE
BAŞVURAN HASTALARDA COVID-19 ENFEKSİYONU
ÖYKÜSÜNÜN TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail BAKKAL

Tez DanıŐmanı:

Prof. Dr. Hakan DEMİRCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
I. TEŞEKKÜR	v
II. KISALTMALAR	vi
III. TABLO VE FİĞÜR LİSTESİ	vii
IV. EK LİSTESİ	vii
V. ÖZET	viii
VI. ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 PANDEMİSİ	3
2.2. COVID-19'un TOPLUM SAĞLIĞINA ETKİLERİ	3
2.3. COVID-19'un İNSAN SAĞLIĞINA VE DAVRANIŞLARINA ETKİLERİ	4
2.4. COVID-19'un İNSAN VUCUDUNA ETKİLERİ	4
2.5. COVID-19 ve EK HASTALIKLAR.....	5
2.6. COVID-19 ve HEMOGRAM DEĞERLERİ	6
2.7. KANSER.....	7
2.8.KANSER BİYOBELİRTEÇLERİ.....	8
2.9. KANSER VE PANDEMİ	9
2.10. COVID-19 ve KANSER MARKERLARI	9
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	11
3.1. ÖRNEKLEM	11
3.2. DEĞERLENDİRME.....	11
3.3. GEREÇLER	12
3.3.1. OLGU RAPOR FORMU	12

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	12
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	30
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	38
7. SONUÇ.....	38
8. KAYNAKLAR	39



I. TEŞEKKÜR

Tıp uzmanlık eğitimim boyunca ve tez sürecinde destek ve tecrübeleri ile bana yol gösteren hocam Prof. Dr. Hakan DEMİRCİ'ye ve eğitim sürecinde bana katkıları olan tüm hocalarıma,

Mustafakemalpaőa Karőıyaka Aile Sağlığı Merkezinde birlikte çalıőtıđım tüm çalışma arkadaşlarıma,

SAHU asistan arkadaşlarıma,

Aileme,

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail BAKKAL

II. KISALTMALAR

YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs
ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
CEA	: Yüksek Karsinoembriyonik Antijen
AFP	:Yüksek α -Fetoprotein
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus

III. TABLOVE FİGÜR LİSTESİ

Tablo 1. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	13
Tablo 2. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.....	13
Tablo 3. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında VKİ ortalamalarının karşılaştırılması.....	14
Tablo 4. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında aşı ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması.....	15
Tablo 5. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	16
Tablo 6. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında hemogram sonuçlarının karşılaştırılması.....	17
Tablo 7. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması.....	18
Tablo 8. Ayaktan tedavi edilen vakalarda tümör markerları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki (rho).....	19
Tablo 9. Serviste tedavi edilen vakalarda tümör markerları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki (rho).....	21
Tablo 10. YBÜ’de tedavi edilen vakalarda tümör markerları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki (rho).....	23
Tablo 11. Ayaktan tedavi alan vakalarda klinik özelliklere göre tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması.....	25
Tablo 12. Serviste tedavi alan vakalarda klinik özelliklere göre tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 13. YBÜ’de tedavi alan vakalarda klinik özelliklere göre tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması.....	29

V. ÖZET

Amaç:Bu araştırmanın amacı COVID-19 enfeksiyonu öyküsünün tümör marker düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem:Araştırmaya bir eğitim araştırma hastanesi aile hekimliği polikliniğine başvurup COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve laboratuvar tahlillerinde tümör marker değerleri olan 277 hastanın verisi değerlendirilmiştir. Hastaların geçirdikleri COVID-19 enfeksiyonu süreci değerlendirilmiş olup, vakalar ayakta tedavi alan, yatarak serviste tedavi alan ve yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi alan üç gruba ayrılmıştır. Araştırmada kullanılan veriler retrospektif bir desende gerçekleştirilmiştir.

Bulgular:Araştırmada değerlendirilen vakaların 111'i (%40,1) ayakta tedavi alan, 69'u (%24,9) servise yatan ve 97'si (%35,0) yoğun bakıma yatırılan vakalardı. Ayaktan tedavi alan vakaların vücut kitle indeksi değerlerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu ($p<0,05$) bulundu. Ki-Kare Testinde, üç grup arasında sigara kullanım oranlarının ($p<0,05$), Diyabetes Mellitus oranlarının ($p<0,05$), Hipertansiyon oranlarının ($p<0,05$) ve Koroner arter hastalığı oranlarının ($p<0,05$) anlamlı derecede farklı olduğu değerlendirildi. Kruskal Wallis H testine göre üç grup arasında PSA değerleri ($p<0,05$) hariç; CEA, AFP, CA19.9, CA15.3 ve CA125 değerlerinin istatistiksel açıdan farklı olmadığı bulundu. Ayaktan tedavi edilen vakalarda yapılan SINOVAC aşı sayısı ile CA15.3 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki olduğu ($r=0,205$, $p<0,05$), servise yatırılan vakalara yapılan BİONTECH aşı sayısı ile PSA değerleri arasında pozitif ilişki olduğu ($r=0,318$, $p<0,05$), yoğun bakıma yatırılan vakalarda yapılan SINOVAC sayısı ile CA19.9 değerleri arasında pozitif ilişki olduğu ($r=0,225$, $p<0,05$) bulundu.

Sonuç:Araştırma sonucunda ayakta, yatarak ve yoğun bakımda tedavi alan vakalar arasında CEA, AFP, CA19.9, CA15.3 ve CA125 değerlerinin benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Buna ek olarak yatarak yoğun bakımda tedavi alan erkeklerde COVID-19'na bağlı olarak PSA'değerinin baskılanabileceğini akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kanser, biyobelirteç

VI. ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to examine the relationship between COVID-19 infection history and tumor marker levels.

Materials and Methods: The data of 277 patients who applied to the family medicine outpatient clinic of a training and research hospital, had COVID-19 infection and had tumor marker values in laboratory tests were evaluated. The COVID-19 infection process of the patients was evaluated and the cases were divided into three groups: outpatient treatment, inpatient treatment and intensive care units. The data used in the research was conducted in a retrospective design.

Results: 111 (40.1%) of the cases evaluated in the study were outpatients, 69 (24.9%) were admitted to the inpatient treatment and 97 (35.0%) were admitted to the intensive care unit. It was found that the BMI values of the cases receiving outpatient treatment were lower ($p < 0.05$) than the other two groups. In the Chi-Square Test, smoking rates ($p < 0.05$), DM rates ($p < 0.05$), HT rates ($p < 0.05$) and CAD rates ($p < 0.05$) were significantly different between the three groups. According to the Kruskal Wallis H test, except for PSA values ($p < 0.05$) among the three groups; It was found that CEA, AFP, CA19.9, CA15.3 and CA125 values were not statistically different. There is a statistically significant positive relationship between the number of SINOVAC vaccines administered to cases treated as outpatients and CA15.3 values ($r = 0.205$, $p < 0.05$), and a positive relationship between the number of BIONTECH vaccines administered to cases admitted to the inpatient treatment and PSA values ($r = 0.318$, $p < 0.05$), a positive relationship was found between the number of SINOVACs performed and CA 19.9 values in cases admitted to intensive care ($r = 0.225$, $p < 0.05$).

Conclusions: As a result of the research, it was concluded that CEA, AFP, CA19.9, CA15.3 and CA125 values were similar among cases treated in outpatient, inpatient and intensive care units. In addition, it should be kept in mind that PSA levels may be suppressed due to COVID-19 in men receiving inpatient intensive care unit treatment.

Keywords: COVID-19, cancer, biomarker

1. GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 olarak (SARS-CoV-2) tanımlanan COVID-19; antiviral bağışıklık tepkilerini aktive eden, proenflamatuar sitokin salınımıyla karakterize; lenfopeni, lenfosit fonksiyon bozukluğu ve granülosit/monosit anormalliklerine yol açan bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (1).Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da ortaya çıkan salgın milyonlarca insanın ölümüne, ülkelerin sağlık sistemlerinin çökmesine ve ciddi ekonomik sorunlara neden olmuştur (2,3). COVID-19 üzerine yapılan araştırmalarda çocuklarda mortalite oranlarının düşük olduğu, yaş arttıkça mortalite oranlarının yükseldiği; sigara tüketimi yüksek olan, ek hastalıkları bulunan kişilerin mortalite açısından yüksek risk altında olduğu değerlendirilmiştir (4,5).

COVID-19 pandemisi sonrasında yoksulluğun yükseldiği, sağlık hizmetlerinin kötüleştiği; kadınların, ileri yaş, ek hastalığı olan, salgın nedeniyle uzun süre hastanede yatan kişilerin yaşam kalitelerinin belirgin derecede bozulduğu bir dönem olarak tanımlanmaktadır (6,7).COVID-19 pandemisi sonrasında sigara tüketimi, yetersiz beslenme, uyku sorunları gibi kanser açısından risk oluşturabilecek problemleri davranışların yaygınlığının arttığı değerlendirilmiştir (8-10). Covid-19 pandemisi döneminde bağışıklık sistemi zayıf olan kanser hastalarında mortalite yüksek seyretmiş, buna ek olarak kanser taramalarının iptal edilmesi veya ertelenmesi nedeniyle hastalığın erken tespit edilme süreci olumsuz etkilenmiştir (11).

Viral yolla bulaşan hastalıklara bağışıklık geliştirmenin kişilerde kanser riskini azaltabileceği belirtilmiştir (12). Buna karşın virüsler nedeniyle ortaya çıkan hastalıkları zor atlatan, yoğun bakım geçmişi olan, pnömoni geçiren, organları kalıcı hasara uğrayan kişilerin kanser riski açısından daha savunmasız hale geldiği bilinmektedir (13,14). Buna ek olarak virüs kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılan yöntemlerin kanser riskini artırıp artırmadığı, ortaya çıkan riskin tedaviden mi yoksa viral kaynaklı etkiler nedeniyle mi olduğu araştırmalarda sıklıkla incelenmektedir (15,16).Son dönemde yapılan bir araştırmada akut influenza A virüsünün tümör mikro ortamını daha agresif bir duruma doğru yeniden programlayarak akciğer tümörünün ilerlemesini kötüleştirdiğini bulunmuştur (17).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda yaşa göre hastalığın sonuçlarının değiştiği, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığı enfekte olan kişilerde tümör büyüme faktörleriyle ilişkili TGF- β RI, TGF- β RII, IFNARI, IFNARII, IRF9 ve SMAD3 ekspresyonların daha yüksek olduğu; SARS-CoV-2 sonucu pozitif olan vakalarda ise yaşa bağlı ekspresyonların arttığı değerlendirilmiştir (18). Virüs, birincil giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanırken; deneysel ve klinik bulguların CD147 (basigin) de dahil olmak üzere bazı tümör belirteçlerinin viral spike (S) proteinine bağlanarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ek bir giriş sağlayabileceğini göstermiştir (19). SARS-CoV-2 ile enfekte olan 53 kişinin değerlendirildiği bir araştırmada; bir hastada yüksek α -fetoprotein (AFP) seviyeleri, 2 hastada yüksek karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyeleri, 4 hastada yüksek kanser antijeni 125 (CA125) seviyeleri, 2 hastada yüksek CA19-9 seviyeleri ve 2 hastada yüksek CA15-3 düzeyi tespit edilmiştir (20). Bu araştırmada yoğun bakım ünitesine alınan 4 hastanın birinde yüksek AFP hastaların 2'sinde yüksek seviyede CA125 ve CA15-3 düzeyleri tespit edilmiştir. Buna ek olarak sadece SARS-CoV-2 ile ilişkili değil genel anlamda viral enfeksiyonların kanseri hücresel düzeyde nasıl etkilediği bağlamında sınırlı sayıda araştırma yapıldığı, bu nedenle elde edilen sonuçların net bilimsel sonuçlar sunmadığı ifade edilmiştir (21).

Literatür incelendiğinde son yıllarda yapılan araştırmalarda sıklıkla SARS-CoV-2 neden olduğu salgın incelenmiştir. Buna rağmen çalışmalarda SARS-CoV-2'nin tümör markerlarına ve kansere olan etkisi yeterince araştırılmamıştır. COVID-19 pandemisini önlemeye yönelik geliştirilen aşılarda ise pandeminin kontrol altına alınmasına yardımcı olmuş, fakat pandemi sonrası dönemde kanser riski açısından incelenmeye başlamıştır (22-24). COVID-19 devam eden bir pandemidir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmak tümör markerlarında yükselişe, dolayısı ile kişinin doğru tanı almasına etki edebilir. Bu nedenle bu araştırmada COVID-19 enfeksiyonu ile tümör marker değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 PANDEMİSİ

COVID-19 pandemisi şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 olarak (SARS-CoV-2) tanımlanan, bulaşıcılığı yüksek, antiviral bağışıklık tepkilerini aktive eden, proenflamatuar sitokin salınımıyla karakterize; lenfopeni, lenfosit fonksiyon bozukluğu ve granülosit/monosit anormalliklerine yol açan bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (1). Enfeksiyonun insandan insana ve kontamine çevresel yüzeylerle temas yoluyla bulaştığını, COVID-19'un ana semptomlarının ateş, öksürük, yorgunluk, hafif nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, göz nezlesi ve mide-bağırsak sorunları olduğu; kontaminasyonu önlemek için el hijyeninin önemli olduğu, belirli ortamlarda kişisel koruyucu ekipman kullanılması önemli olduğu belirtilmiştir (25).

2.2. COVID-19'un TOPLUM SAĞLIĞINA ETKİLERİ

COVID-19 pandemisi öncesinde Dünyada ölüm oranının 100 bin kişide 120 kişi olduğu, pandemi ile birlikte bu sayının 300'e çıktığı, 2020-2021 yıllarında rapor edilen ölümlerin 5,94 milyonunun COVID-19 nedeniyle gerçekleştiği değerlendirilmiştir (26). COVID-19nedeniyle ekonomiler olumsuz etkilenmiş, yoksul insanların COVID-19 salgını sırasında daha savunmasız oldukları ortaya çıkmıştır (6).

Pandemiden kadınların ruhsal ve fiziksel açıdan daha olumsuz etkilendikleri; ileri yaş, eşlik eden hastalıklar, yoğun bakım ünitesine yatış, uzun süreli hastanede kalış ve mekanik ventilasyona bağlı olmanın hastaların yaşam kalitelerini belirgin derecede bozduğu bulunmuştur (7).Pandeminin uzaması ile farklı SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıktığı, aşılamanın başlaması ile hastalık şiddetinde %10'luk bir iyileşme, ölüm oranlarında %8'lik bir azalma ve görülme sıklığında %7 azalma ile gerçekleştiği, daha yüksek aşılama ile alfa ve delta varyantının baskın olduğu dönemlerde ölüm oranlarının azaltıldığı değerlendirilmiştir (27).

2.3. COVID-19'un İNSAN SAĞLIĞINA VE DAVRANIŞLARINA ETKİLERİ

Koronavirüs salgınının hem yıkıcı toplumsal değişiklikler yoluyla dolaylı olarak, hem de SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra doğrudan nöropsikiyatrik sekeller yoluyla kişilerin ruh sağlığını bozduğu bilinmektedir (28). Sigara kullanan kişilerde COVID-19'un daha öldürücü olduğu, buna karşın pandemi döneminde kişilerde sigarayı bırakma yönünde bir eğilim görülse de, çoğu kişinin artan miktarda sigara içmeye devam ettiği değerlendirilmiştir (8). Özellikle ekonomik açıdan savunmasız olan kişilerde pandemi döneminde sigara kullanımının daha yaygınlaştığı; pandemi ile artan işsizlik, kaygı ve stres nedeniyle sigara tüketiminin şiddetlendiği değerlendirilmiştir (29).

COVID-19 nedeniyle akut hastalık yaşayan kişilerde 4-5 ay sonra yetersiz beslenme prevalansının %22 olduğu, COVID-19'dan sağ kurtululardan oluşan büyük bir kohortta yetersiz beslenmenin oldukça yaygın olduğunu gösterilmiştir (9). Başka bir araştırmada ise pandemi nedeniyle ortaya çıkan sosyal izolasyonun kişilerde obeziteyi artırdığı, özellikle ergenlerde yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle obezitenin yükseldiği değerlendirilmiştir (30).

İyi uykunun bağışıklık sistemi işlevleri de dahil olmak üzere zihinsel ve fiziksel sağlığın korunmasında önemli olduğu, buna karşın pandemiden etkilenen kişilerde kalıcı uyku sorunlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (10). Kohort çalışmalarına göre, toplam alkol tüketiminde Avustralya tutarlı ve anlamlı bir azalma olduğu ve alkol kullanım sıklığında ise Amerika Birleşik Devletleri önemli bir artış olduğunu göstermiştir (31). Bir araştırmada pandemi nedeniyle kişilerde alkol ve madde kullanım davranışlarının değiştiği, bu değişikliklerin travmatik deneyimlerle, anksiyete, depresyon ve intihar ile bağlantılı olabileceği tartışılmıştır (32).

2.4. COVID-19'un İNSAN VUCUDUNA ETKİLERİ

SARS-CoV-2 virüsünün vücudun çok çeşitli hücrelerini ve farklı sistemlerini enfekte ettiği, sıklıkla kişilerde üst solunum yollarını ve alt solunum yollarını

etkilediği bilinmektedir (33). Akciğerler COVID-19'dan en çok etkilenen organ olup, SARS-CoV-2'nin anjiyotensin dnstrc enzim 2 (ACE2) reseptörü yoluyla konakçı hücrelere girdiği, bu nedenle ACE2'ye bağlanan SARS-CoV-2 spike glikoproteini, spesifik ilaçların, antikorların ve aşıların geliştirilmesi için potansiyel bir hedef olarak ele alınmıştır (34).

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu önemli semptomlardan birisi koku kaybıdır. SARS-CoV-2'nin koku alma epitelindeki enfekte olmuş destek hücrelerinin lmnne neden olduğu, mukus bileşiminin değişmesine ek olarak, koku alma reseptörü nöronları üzerindeki siliaların, muhtemelen destek hücresinden türetilen glikozun yokluğundan dolayı geri çekilmesine neden olduğu, bu nedenle koku kaybının ortaya çıktığı değerlendirilmiştir (35).

SARS-CoV-2 virüsünün miyokardiyal hasara neden olduğu ve bu sürecin temel altı noktadan oluştuğu belirtilmiştir (36). İlk adımda patolojik T hücreleri ve monositlerin aracılık ettiği ve miyokardite yol açan hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasına, ikinci adımda kalp miyositlerinde hasara yol açan solunum yetmezliği ve hipoksemiye, üçüncü adımda ACE2 ekspresyonunun aşağı regülasyonu ve ardından gelen koruyucu sinyalleme, dördüncü adımda hiper koagülasyon ve koroner mikrovasküler tromboz gelişimine, beşinci adımda kalp de dâhil olmak üzere çeşitli organlarda yaygın endotel hasarı ve endotelite ve altıncı adımda koroner plak rüptürüne veya oksijen arz-talep uyumsuzluğuna yol açan inflamasyon ve/veya stres miyokard iskemisine/enfarktüsüne vurgu yapılmıştır.

Araştırmacılar SARS-CoV-2 enfekte olan kişilerde farklı sitokin profillerinin görüldüğünü, şiddetli COVID-19 enfeksiyonuna interlökin (IL), IL-1β, IL-1ra, IL-2R, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-17, interferon (IFN)-y ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)dâhil olmak üzere diğer sitokinlerin neden olduğu bulunmuştur (37).

2.5. COVID-19 ve EK HASTALIKLAR

Diyabetli bireylerde COVID-19 komplikasyonlarının riskinin daha yüksek olduğu, COVID-19'un akciğer ve pankreastaki ACE-2 aktivasyon yollarını etkilediği, bu nedenle salgın sırasında diyabet popülasyonuna özel dikkat gösterilmesi gerektiği değerlendirilmiştir (38). Diabetes Mellitusun hastalığın

özellikle şiddetli seyrine zemin hazırladığı, akciğer ve kalp tutulumuna bağlı olarak COVID-19'dan ölüm riskini iki katına çıkardığı değerlendirilmiştir (39).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ile COVID-19'a duyarlılık arasındaki ilişkinin yanı sıra RAAS inhibitörleri ile bu hastalardaki olumsuz sonuçlar arasındaki bağlantı olduğu, bu nedenle hipertansiyonda kullanılan tedavilerin COVID-19'a duyarlı olduğu; tedavi edilmeyen hipertansiyonun kalp fonksiyonunda bozulma ve böbrek fonksiyonunda bozulma gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabileceği değerlendirilmiştir (40). Hipertansiyonun mortalite, şiddetli COVID-19, akut solunum sıkıntısı, yoğun bakımı ihtiyacı ve enfeksiyonun ilerlemesi dâhil olmak üzere artan bileşik kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (41).

COVID-19 açısından en duyarlı popülasyonların ventilasyona ihtiyaç duyanlar, yaşlılar, hamile kadınlar ve kalp yetmezliği, kontrolsüz diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve kanser gibi eşlik eden hastalıkları olan kişiler olduğu; buna rağmen tiroid hastalıklarının (kanseri hariç) COVID-19 enfeksiyonu açısından risk oluşturup oluşturmadığının net olmadığı belirtilmiştir (42). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanımlı vakalarda hastaneye yatış olasılığının 4,2 kat, yoğun bakıma yatma olasılığının 1,35 kat, mortalite olasılığının ise 2,4 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (43).

2.6. COVID-19 ve HEMOGRAM DEĞERLERİ

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı olarak yaşamını kaybeden vakalarda lenfosit/C-reaktif protein oranı (LCRP), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve CRP değerlerinin farklılaştığı bulunmuştur (44). Bir araştırmada COVID-19'lu tüm hastalarda, hafif ve şiddetli hastalık durumları arasında farklı olan çarpıcı sayısal ve morfolojik WBC değişiklikleri görüldüğü bildirilmiştir (45).

Oksijen taşıdıkları için kırmızı kan hücrelerinin COVID-19 hastalarında hipokseminin şiddetinde rol oynayabileceği araştırılmış; SARS-CoV-2 enfeksiyonunun protein ve lipid seviyelerinde RBC yapısal membran homeostazisi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu gösterilmiştir (46).

COVID-19'da, klasik pulmoner immün inflamasyon görüşünün ötesinde, demir metabolizması düzensizliği ile birlikte oksijenden yoksun bir kan hastalığının ortaya

çıkmasının da dikkate alınması gerektiğini, hemoglobin fonksiyon bozukluğunun aşırı demir birikimini ve genel hipoksik durumu iyileştirmeyi amaçlayan potansiyel adjuvan müdahaleler de dâhil olmak üzere göz önüne alınması gerektiği önerilmiştir (47). Açlık kan şekerinin koronavirüs hastalığında morbidite ve mortalitesi için bağımsız bir belirleyici olabileceği, bu değerdeki bir birimlik atışın hastaların yoğun bakıma yatış riskini ön gördüğü değerlendirilmiştir (48).

2.7. KANSER

Kanser, anormal ve aşırı çoğalan hücrelerin dönüşümüyle tetiklenen bir hastalıktır. Hücreler anormal olarak çoğaldıklarında ve apoptoz fonksiyonlarını kaybettiklerinde sıklıkla kanserleşir (49). Hücre büyümesinden ve bölünmesinden sorumlu biyokimyasal mekanizmaların, büyüme mekanizmasını kontrol eden proteinlerin, hücre büyümesini uyaran moleküllerin, büyümenin sınırlandırılmasından sorumlu olan genlerin kanser oluşumu ve gelişimini açıkladığı bilinmektedir (50). Kanser immünoterapisindeki temel amaç, tümör hücresi tarafından çeşitli yollarla susturulmuş olan immün sistemi yeniden aktive etmek ve tümör hücrelerini tanı hale getirmek olup; monoklonal antikolar, immün sistem kontrol inhibitörleri ve kanser aşılı tedavide sıklıkla kullanılmaktadır.

EUROPREVAL'e katılan 45 kanser kayıt merkezinin kapsadığı popülasyonlardaki tüm kanserlerin prevalansının hesaplanmasına yönelik bir yöntem kullanılmış ve kanser prevalansının ortalama %2 olduğu olduğu, en yüksek değerlerin %3 ile İsveç'te, en düşük değerler ise Doğu Avrupa'da, minimum %1 ile Polonya olduğu değerlendirilmiştir (51). OECD raporuna göre, OECD ülkelerinde dolaşım hastalıklarından sonra ikinci önde gelen ölüm nedenin kanser olduğu, 2017'deki tüm ölümlerin %25'ini kanserli hastalar oluşturduğu, en yaygın görülen kanserlerin akciğer kanseri (%21,5), kolorektal kanser (%11), meme kanseri (kadınlarda %14,5) ve prostat kanseri (erkeklerde %9,4) olduğu değerlendirilmiştir (52).

2.8.KANSER BİYOBELİRTEÇLERİ

Biyobelirteç, normal veya patojenik süreçlerin veya tedavi amacıyla verilen bir ilaca tepki olarak ortaya çıkan ve bir objektif ölçülen değerler olup; DNA, RNA, mRNA, enzim, nükleik asit, peptitler, hormon veya antikor gibi biyomolekülleri içerebilir (53).

İnsan karsinoembriyonik antijen (CEA) ailesi tamamen karakterize edilmiş olup, 18'i ifade edilen 29 genden oluşur (54). Hammarström, (1999) 7'sinin CEA alt grubuna ve 11'i hamileliğe özgü glikoprotein alt grubuna ait olduğunu, CEA'nın kolorektal ve diğer bazı karsinomlar için önemli bir tümör belirteci olduğunu, CEA alt grup üyelerinin hücre zarıyla bağlantılı olduğunu, normal ve kanserli dokularda karmaşık bir ekspresyon modeli gösterdiğini ifade etmiştir. Bir araştırmada CEA'nın serum seviyesinin tedavi veya çalışma tasarımından bağımsız olarak küçük hücreli olmayan akciğer kanseri nüks ve ölüm riski hakkında prognostik ve prediktif bilgi verdiğini bulmuştur (55).

Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), birçok kanser türünde ve diğer iyi huylu durumlarda düzeyi yükselen bir tümör belirteci olarak tanımlanır (56). Karbonhidrat antijeni 50 (CA50), başlangıçta insan kolorektal Colo-205 kanser hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen kansere özgü bir antijen olarak rapor edilmiş olup, daha sonra sadece kolorektal kanserli hastalarda değil diğer kanser türlerinde de serum CA50 düzeylerinde artış gözlemlendiği; buna ek olarak bu belirteç değerlerinin yaş, osteoporoz, anemi veya gastrit gibi durumlara göre değişebileceği belirtilmiştir (57).

CA-125 (müsin 16 veya MUC16 olarak da bilinir) bir glikoprotein olup, insanlarda CA-125, MUC16 geni tarafından kodlanır (58). CA-125 bir tümör belirteci olarak kullanıldığı, çünkü CA-125 konsantrasyonları over kanseri olan bazı hastaların yanı sıra bazı iyi huylu durumlarda da kanda yükseldiği, serumdaki CA-125 seviyelerinin hastalığın erken evresindeki kadınların yaklaşık yüzde 50'sinde ve ileri over kanseri olan kadınların yüzde 80'inden fazlasında görüldüğü belirtilmiştir.

İnsan alfa-fetoprotein (AFP), hem ontojenik hem de onkogenik büyümede rol oynayan, tümörle ilişkili bir fetal memeli glikoproteinidir (59). Bu tümör belirteci, 4q25 kromozomundaki AFP geni tarafından kodlanmakta olup; AFP gebelik sırasında yolk kesesinde, fetal karaciğerde ve gastrointestinal sistemde sentezlenir,

ancak karışık mezodermal/endodermal kökenli birçok yetişkin tümörde yeniden eksprese edilir.

PSA olarak bilinen prostata özgü antijen, hem iyi huylu hem de kötü huylu serum belirteçlerini yükselteceğinden çok hassas ancak nispeten spesifik olmayan bir tarama aracı olup, aynı zamanda nasıl kullanılması gerektiği ve hangi yaş grupları için kullanılması gerektiği konusunda değişen yönergeler içeren bir biyobelirteçtir (60).

2.9. KANSER VE PANDEMİ

Virüsler nedeniyle ortaya çıkan hastalıkları zor atlatan, yoğun bakım geçmişi olan, pnömoni geçiren, organları kalıcı hasara uğrayan kişilerin kanser riski açısından daha savunmasız hale geldiği bilinmektedir (13,14). Virüs kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılan yöntemlerin kanser riskini artırıp artırmadığı, ortaya çıkan riskin tedaviden mi yoksa viral kaynaklı etkiler nedeniyle mi olduğu araştırmalarda sıklıkla incelenmektedir (15,16).

Covid-19 pandemisi döneminde en savunmasız grupların başında kanser hastaları gelmekte olup, pandemi döneminde bu vakalarda mortalite artmış, bu hastalarda tedavi süreci belirgin derecede olumsuz sekteye uğramıştır (11). Viral yolla bulaşan hastalıklara bağışıklık geliştirmenin kişilerde kanser riskini azaltabileceği belirtilmiştir (12). Son dönemde yapılan bir araştırmada akut influenza A virüsünün tümör mikro ortamını daha agresif bir duruma doğru yeniden programlayarak akciğer tümörünün ilerlemesini kötüleştirdiği değerlendirilmiştir (17).

2.10. COVID-19 ve KANSER MARKERLARI

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda yaşa göre hastalığın sonuçlarının değiştiği, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığı enfekte olan kişilerde tümör büyüme faktörleriyle ilişkili TGF- β RI, TGF- β RII, IFNARI, IFNARII, IRF9 ve SMAD3 ekspresyonların daha yüksek olduğu; SARS-CoV-2 sonucu pozitif olan vakalarda ise yaşa bağlı ekspresyonların arttığı değerlendirilmiştir (18).

Virüs, birincil giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanırken; deneysel ve klinik bulguların CD147 (basigin) de dâhil olmak üzere bazı tümör belirteçlerinin viral spike (S) proteinine bağlanarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ek bir giriş sağlayabileceğini göstermiştir (19).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan 53 kişinin değerlendirildiği bir araştırmada; bir hastada yüksek α -fetoprotein (AFP) seviyeleri, 2 hastada yüksek karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyeleri, 4 hastada yüksek kanser antijeni 125 (CA125) seviyeleri, 2 hastada yüksek CA19-9 seviyeleri ve 2 hastada yüksek CA15-3 düzeyi tespit edilmiştir (20). Bu araştırmada yoğun bakım ünitesine alınan 4 hastanın birinde yüksek AFP hastaların 2'sinde yüksek seviyede CA125 ve CA15-3 düzeyleri tespit edilmiştir.

Literatürde viral enfeksiyonlar ve kanser markerları arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda araştırma vardır. Viral enfeksiyonlar sıklıkla kısa süreli etki gösteren ve tedavi sonrası takip edilmeyen sağlık sorunları arasındadır. Buna ek olarak kanser şüphesi olan kişiler daha ayrıntılı değerlendirilmek üzere klinik takibe alınmaktadır. Bu nedenle bu alanda literatürün kısıtlı olduğu düşünülebilir. SARS-CoV-2 ile ilişkili değil genel anlamda viral enfeksiyonların kanseri hücresel düzeyde nasıl etkilediği bağlamında sınırlı sayıda araştırma yapıldığı, bu nedenle elde edilen sonuçların net bilimsel sonuçlar sunmadığı ifade edilmiştir (21).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.ÖRNEKLEM

Araştırma 01.01.2022 –31.12.2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğinde başvuruları olan hastalar incelenmiştir. Araştırma verilerine ulaşabilmek amacıyla Hastane Bilgi Sisteminden yararlanılmıştır. İlk adım olarak tümör markerları ölçülmüş hastalar belirlenmiştir. Daha sonra ise bu hastalar arasında COVID-19 tanısı alan kişiler belirlenmiştir.

İnceleme sonucunda COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve laboratuvar tahlillerinde tümör marker değerleri olan 277 hastanın verisine ulaşılmıştır. Hastaların geçirdikleri COVID-19 enfeksiyonu süreci bilgi sistemi üzerinde ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olup vakalar ayaktan tedavi alan, yatarak serviste tedavi alan ve yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi alan üç gruba ayrılmıştır.

Araştırmada veriler retrospektif bir desende toplanmıştır. Bu nedenle değerlendirilen veriler için çalışmaya katılmaya gönüllü olunmayla bağlantılı imzalı herhangi bir onam alınmamıştır. Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi 11.01.2023 tarihli 2011-KAEK-25 2023/01-01 protokol kodu ile’’ 2022 Yılında Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Hastalarda Covid-19 Enfeksiyonu Öyküsünün Tümör Marker Düzeyleri ile İlişkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi’’ isimli tıpta uzmanlık tezi için etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

3.2. DEĞERLENDİRME

Araştırmada hastane bilgi sisteminde yer alan kayıtlar incelenmiştir. İncelenen kayıtların benzer, tutarlı ve doğru bir biçimde kaydedilmesi amacıyla Olgu Rapor Formu kullanılmıştır. Verileri eksik ve hatalı olan katılımcılar baştan araştırma dışı bırakılmıştır.

3.3. GEREÇLER

Araştırmada kullanılan veriler hastane bilgi sisteminde yer alan hasta kayıtlarının incelenmesiyle oluşturulmuştur. Hastane Bilgi Siteminde yer alan vakaların verileri ve bu hastaların tıbbi kayıtları ayrıntılı Olgu Rapor Formu kullanılarak olarak incelenmiştir.

3.3.1. OLGU RAPOR FORMU

Olgu Rapor Formu yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, boy ve kilo gibi demografik verileri içermektedir. Bu formda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle alınan tanı ayaktan, yatarak ve yoğun bakım olarak üç gruba ayrılmıştır. Buna ek olarak bu formda COVID-19 nedeniyle hastane yatış süreleri, tümör markerları ve COVID-19 enfeksiyonu üzerinden geçen süre gibi veriler ve kişilerin oldukları aşılardan ve bu aşılardan kaç kez oldukları yer almaktadır. Bu form kanser markerları olan CEA, AFP, CA19.9, CA15.3, CA125 ve PSA verilerini içermektedir. Olgu Rapor Formunda kanser markerlarının ölçüldüğü döneme ait olan Hemogram değerlerine ayrıntılı olarak yer verilmiştir. Buna ek olarak bu form aracılığıyla vakaların ek hastalıkları kayıt altına alınmıştır (Ek-2).

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında yaş, VKİ ortalamalarının, hemogram ve tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması ikili gruplar arasında Mann Whitney U testi, üç ve üzeri gruplarda ise Tek Yönlü ANOVA Analizi ve Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Buna ek olarak Tek Yönlü ANOVA analizinde ikili grup karşılaştırmalarında Games-Howell Testi kullanıldı. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında cinsiyet, aşı ve tedavi özellikleri ve klinik özelliklerle ilişkili oranlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Ayaktan, serviste ve YBÜ'de tedavi edilen vakalarda tümör markerları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak incelendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 26.0 programı kullanıldı.

4.BULGULAR

Araştırmada değerlendirilen vakaların 111'i (%40,1) ayaktan tedavi alan, 69'u (%24,9) servise yatan ve 97'si (%35,0) yoğun bakıma yatışı olan vakalardı (Tablo1). Araştırmada değerlendirilen ayaktan tedavi vakalarının yaş ortalamalarının 51,84±10,56, servise yatış yapan vakaların yaş ortalamalarının 54,51±9,84, yoğun bakıma yatış yapan vakaların yaş ortalamalarının ise 53,32±11,69 olduğu bulundu. Araştırmada YBÜ yatan vakaların 9'unda CEA, 4'ünde CA19.9, 7'sinde CA15.3, 2'sinde CA125 ve 1'inde PSA pozitifliği; servise yatan vakaların 3'ünde CEA pozitifliği; ayaktan tedavi alan vakaların 20'inde CEA, 1'inde AFP, 6'sında CA19.9, 10'unda CA15.3, 1'inde CA125 ve 2'sinde PSA pozitifliği olduğu bulundu.

Tek Yönlü ANOVA Analizine göre ayaktan tedavi, servise yatış, yoğun bakım yatış grupları arasında yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği (p=0,259) bulundu (Tablo 1).

Tablo 1.Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

	Ayaktan Tedavi		Servise Yatış		Yoğun Bakım Yatış		p
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	
YAŞ	51,84	10,56	54,51	9,84	53,32	11,69	0,259

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Tek Yönlü ANOVA Analizi.

Ki-Kare Testine göre ayaktan tedavi, servise yatış, yoğun bakım yatış grupları arasında cinsiyet oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği (p=0,550) bulundu (Tablo 2).

Tablo 2.Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.

		Ayaktan Tedavi		Servise Yatış		Yoğun Bakım Yatış		p
		n	%	n	%	n	%	
CİNSİYET	KADIN	47	42,3	26	37,7	34	35,1	0,550
	ERKEK	64	57,7	43	62,3	63	64,9	

Ki-Kare Testi.

Tek Yönlü ANOVA Analizine uygulanan Games-Howell Test sonucuna göre servise yatış, yoğun bakım yatış grubu vakalarının ayakta tedavi grubu vakalarına göre vucüt kitle indeksi ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p < 0,001$) bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında VKİ ortalamalarının karşılaştırılması.

	Ayaktan Tedavi		Servise Yatış		Yoğun Bakım Yatış		p
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	
VUCÜT KİTLE İNDEKSİ	28,57	5,67	31,31	5,30	31,58	6,35	<0,001

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Tek Yönlü ANOVA Analizi. Games-Howell Test Sonucu, Ayaktan Tedavi, Servise Yatış, Yoğun Bakım Yatış.

Ki-Kare Testine göre ayakta tedavi, servise yatış, yoğun bakım yatış yapan vakalar arasında Aşı olma ($p=0,007$), BİONTECH($p=0,006$), Asetilsalisilikasit ($p<0,001$), Düşük molekül ağırlıklı heparin ($p<0,001$) oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında aşı ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

		Ayaktan Tedavi		Servis Yatış		Yoğun Bakım Yatış		p
		n	%	n	%	n	%	
AŞI	Yok	5	4,5	3	4,3	15	15,5	0,007
	Var	106	95,5	66	95,7	82	84,5	
BİONTECH	Yok	15	13,5	10	14,5	28	28,9	0,006
	1 kez	15	13,5	13	18,8	15	15,5	
	2 kez	36	32,4	22	31,9	27	27,8	
	3 kez	40	36,0	23	33,3	17	17,5	
	4 kez	5	4,5	1	1,4	10	10,3	
SİNOVAC	Yok	66	59,5	42	60,9	60	61,9	0,638
	1 kez	1	0,9	1	1,4	4	4,1	
	2 kez	36	32,4	19	27,5	25	25,8	
	3 kez	4	3,6	5	7,2	6	6,2	
	4 kez	3	2,7	1	1,4	0	0,0	
TÜRKOVAÇ	Yok	108	97,3	66	95,7	94	96,9	0,828
	1 kez	3	2,7	3	4,3	3	3,1	
ASETİL SALİSİLİK ASİT	Yok	98	88,3	45	65,2	46	47,4	<0,001
	Var	13	11,7	24	34,8	51	52,6	
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN	Yok	111	100,0	2	2,9	3	3,1	<0,001
	Var	0	0,0	67	97,1	94	96,9	

Ki-Kare Testi.

Ki-Kare Testine göre ayakta tedavi gören, servise yatış yapan, yoğun bakım yatış yapan vakalar arasında sigara kullanımı ($p<0,001$), DM ($p=0,036$), HT ($p=0,004$), Koroner arter hastalığı ($p=0,002$) oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması

		AYAKTAN TEDAVİ		SERVİSE YATIŞ		YOĞUN BAKIM YATIŞ		p
		n	%	n	%	N	%	
SİGARA KULLANIMI	Yok	71	64,0	62	89,9	91	93,8	<0,001
	Var	40	36,0	7	10,1	6	6,2	
ALKOL KULLANIMI	Yok	106	95,5	67	97,1	91	93,8	0,610
	Var	5	4,5	2	2,9	6	6,2	
DİYABETES MELLİTUS	Yok	93	83,8	50	72,5	67	69,1	0,036
	Var	18	16,2	19	27,5	30	30,9	
HİPERTANSİYON	Yok	78	70,3	41	59,4	46	47,4	0,004
	Var	33	29,7	28	40,6	51	52,6	
KORONER ARTER HASTALIĞI	Yok	89	80,9	62	89,9	66	68,0	0,002
	Var	21	19,1	7	10,1	31	32,0	
TİROİD BOZUKLUKLARI	Yok	107	96,4	65	94,2	94	96,9	0,657
	Var	4	3,6	4	5,8	3	3,1	
HİPERLİPİDEMİ	Yok	94	84,7	59	85,5	79	81,4	0,738
	Var	17	15,3	10	14,5	18	18,6	
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI	Yok	108	97,3	65	94,2	92	94,8	0,542
	Var	3	2,7	4	5,8	5	5,2	
ASTİM	Yok	103	92,8	63	91,3	87	89,7	0,730
	Var	8	7,2	6	8,7	10	10,3	
NÖROPSİKİYATRİK HASTALIK	Yok	93	83,8	62	89,9	76	78,4	0,144
	Var	18	16,2	7	10,1	21	21,6	
KANSER	Yok	109	98,2	67	97,1	94	96,9	0,818
	Var	2	1,8	2	2,9	3	3,1	
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	Yok	110	99,1	67	97,1	93	95,9	0,327
	Var	1	0,9	2	2,9	4	4,1	

Ki-Kare Testi.

Mann Whitney U testine göre ayaktan tedavi alan vakaların servise yatış yapan vakalara göre; WBC (p=0,003), HEMOGLOBİN (p=0,023), ÜRE (p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo6). Mann Whitney U testine göre ayaktan tedavi alan vakaların yoğun bakıma yatış yapan vakalara göre; MCV (p=0,014), ÜRE (p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Buna ek olarak yoğun bakıma yatış yapan vakaların ayaktan tedavi alan vakalara göre; GLUKOZ (p=0,012), KREATİNİN (p=0,018) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo6). Mann Whitney U testine göre yoğun bakıma yatış yapan vakaların servise yatış yapan vakalara göre; WBC medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (p=0,015) bulundu (Tablo6). Kruskal Wallis H testine göre ayaktan tedavi gören, servise yatış yapan, yoğun bakım yatış yapan vakalar arasında GLUKOZ (p=0,050), ÜRE (p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında hemogram sonuçlarının karşılaştırılması

	Ayaktan Tedavi			Servise Yatış			Yoğun Bakım Yatış			X2 (p)	Z (p)		
	(I)			(II)			(III)				I-II	I-III	II-III
	Med.	% 25	% 75	Med.	% 25	% 75	Med.	% 25	% 75				
WBC	7,40	6,33	8,69	6,42	5,65	7,89	7,19	5,99	8,75	0,009	0,003	0,817	0,015
RBC	5,02	4,66	5,29	4,91	4,55	5,16	4,96	4,62	5,32	0,255	0,130	0,949	0,152
HEMOGLOBİN	14,75	13,30	15,70	14,00	12,70	15,00	14,20	13,00	15,40	0,054	0,023	0,088	0,482
MCV	87,50	84,60	91,30	87,40	84,10	89,70	85,90	82,50	89,10	0,044	0,201	0,014	0,290
PLT	268,00	223,00	303,00	260,00	225,00	299,00	259,00	223,00	303,00	0,855	0,557	0,837	0,753
GLUKOZ	93,50	89,00	107,50	100,00	88,00	122,00	102,00	90,00	130,00	0,050	0,248	0,012	0,413
HBA1C	5,80	5,60	6,30	5,75	5,50	6,79	6,10	5,49	7,88	0,170	0,937	0,056	0,218
ÜRE	24,50	17,50	31,00	15,00	12,00	17,00	14,00	11,00	18,00	<0,001	<0,001	<0,001	0,996
KREATİNİN	0,79	0,68	0,91	0,78	0,68	0,93	0,85	0,72	1,02	0,057	0,485	0,018	0,158
AST	18,00	15,00	21,00	19,00	16,00	22,00	19,00	15,00	22,00	0,307	0,115	0,739	0,289
ALT	16,00	12,00	22,00	18,00	14,00	27,00	20,00	14,00	25,00	0,157	0,224	0,063	0,612
DEMİR	81,00	60,00	104,00	89,00	69,00	116,00	80,00	54,00	104,00	0,110	0,159	0,409	0,037
TDBK	252,50	220,00	289,00	246,00	205,00	308,00	242,00	202,00	285,00	0,447	0,891	0,227	0,367
FERRİTİN	66,20	37,45	120,00	52,73	24,55	102,69	48,86	24,26	107,53	0,202	0,148	0,120	0,964

Med.=Medyan, X2=Kruskal Wallis H testi, Z=Mann Whitney U testi.

Mann Whitney U testine göre ayaktan tedavi gören vakaların yoğun bakıma yatış yapan vakalara göre; PSA medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (p=0,006) bulundu (Tablo 7).

Kruskal Wallis H testine göre ayaktan tedavi gören, servise yatış yapan, yoğun bakım yatış yapan vakalar arasında PSA medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği (p=0,028) bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Araştırmada değerlendirilen gruplar arasında tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması

	Ayaktan Tedavi (I)			Servise Yatış (II)			Yoğun Bakım Yatış (III)			X2 (p)	Z (p)		
	Med.	% 25	% 75	Med.	% 25	% 75	Med.	% 25	% 75		I-II	I-III	II-III
CEA	1,95	1,32	2,92	2,45	1,43	3,56	2,33	1,37	3,11	0,642	0,431	0,507	0,890
AFP	2,82	1,83	4,40	2,27	1,64	3,33	2,18	1,81	2,96	0,088	0,172	0,053	0,911
CA19.9	5,46	2,82	11,31	4,82	2,18	8,49	4,86	2,16	12,77	0,447	0,223	0,433	0,600
CA15.3	17,20	11,70	24,10	16,00	11,10	19,00	18,05	11,65	24,86	0,215	0,105	0,846	0,123
CA125	12,30	8,80	16,90	10,75	8,20	15,10	13,15	8,00	18,70	0,406	0,343	0,620	0,184
PSA	0,86	0,61	1,56	0,78	0,43	1,55	0,70	0,43	0,98	0,028	0,288	0,006	0,245

Med.=Medyan, X2=Kruskal Wallis H testi, Z=Mann Whitney U testi.

Ayakta tedavi edilen vakalar arasında yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre vakaların CEAdğerleri ile WBC ($r=0,218$, $p<0,005$), RBC ($r=0,305$, $p<0,001$), HEMOGLOBİN ($r=0,329$, $p<0,001$), KREATİNİN ($r=0,362$, $p<0,001$), ALT ($r=0,203$, $p<0,005$) değerleriarasında, vakaların CA15.3değerleri ile yaş ($r=0,298$, $p<0,001$), SİNOVAC (Sayı) ($r=0,205$, $p<0,005$), MCV ($r=0,205$, $p<0,005$) değerleri arasında vevakaların PSA değerleri ile yaş ($r=0,303$, $p<0,005$), PLT ($r=0,314$, $p<0,005$) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyonolduğu bulundu (Tablo 8).

Ayakta tedavi edilen vakalar arasında yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre vakaların CA19.9 değerleri ile VKİ değerleri arasında anlamlı seviyede negatifkorelasyon olduğu ($r=-0,232$, $p<0,005$) bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Ayaktan tedavi edilen vakalarda tümör markerları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki (rho)

	CEA	AFP	CA19.9	CA15.3	CA125	PSA
YAŞ	0,049	-0,064	-0,044	0,298**	-0,243	0,303*
VKİ	-0,053	-0,131	-0,232*	0,056	-0,246	-0,126
BİONTECH (Sayı)	-0,030	-0,029	-0,002	0,000	0,065	-0,190
SİNOVAC (Sayı)	-0,020	0,027	-0,024	0,205*	-0,001	0,200
TÜRKOVAÇ (Sayı)	0,003	-0,158	-0,076	-0,069	-0,143	0,110
WBC	0,218*	0,030	-0,019	0,083	0,000	0,069
RBC	0,305**	0,089	-0,132	0,007	0,171	0,110
HEMOGLOBİN	0,329**	0,053	-0,055	0,070	-0,059	0,187
MCV	0,040	-0,069	0,174	0,205*	-0,173	0,054
PLT	0,030	0,075	-0,087	0,069	-0,011	0,314*
GLUKOZ	0,159	0,068	0,055	-0,011	-0,072	0,113
HBA1C	0,068	-0,003	0,121	0,016	-0,101	-0,001
ÜRE	-0,059	-0,103	-0,051	0,025	-0,032	0,187
KREATİNİN	0,362**	0,065	-0,077	0,076	-0,161	0,257
AST	0,207*	0,127	0,030	0,062	0,246	0,163
ALT	0,203*	0,135	-0,061	0,095	0,055	0,045
FERRİTİN	0,140	0,095	0,112	0,051	0,054	0,200
TDBK	-0,094	-0,015	-0,172	-0,168	0,138	-0,093
TRANSFERRİN	0,170	-0,058	-0,162	0,153	-0,017	0,065

rho=Spearman Korelasyon Analizi, * $<0,05$, ** $<0,01$

Serviste tedavi edilen vakalar arasında yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre vakaların CA19.9 değerleri ile HBA1C ($r=0,531$, $p<0,001$), TDBK ($r=0,208$, $p<0,001$), Hastalık üzerinden geçen Süre ($r=0,279$, $p<0,005$), Serviste yatış günü ($r=0,002$, $p<0,001$) değerleri arasında, vakaların PSA değerleri ile yaş ($r=0,379$, $p<0,005$), BİONTECH (Sayı) ($r=0,348$, $p<0,005$) değerleri arasında ve vakaların CA15.3 değerleri ile ÜRE ($r=0,294$, $p<0,005$) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu (Tablo 9).

Serviste tedavi edilen vakalar arasında yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre vakaların CEA değerleri ile vücut kitle endeksi ($r=-0,597$, $p<0,005$) değerleri arasında, AFP değerleri ile ÜRE ($r=-0,719$, $p<0,001$) değerleri arasında ve CA19.9 değerleri ile FE ($r=-0,280$, $p<0,005$) değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu (Tablo 9).

Tablo 9.Serviste tedavi edilen vakalarda tümör markerları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki (rho)

	CEA	AFP	CA19.9	CA15.3	CA125	PSA
YAŞ	0,177	0,311	0,007	-0,106	0,037	0,379*
VKİ	-0,597*	0,259	-0,019	-0,038	0,130	0,245
BİONTECH (Sayı)	-0,138	0,181	-0,023	0,020	-0,023	0,348*
SİNOVACS (Sayı)	0,288	-0,302	0,132	-0,008	-0,001	-0,076
TÜRKOVAÇ (Sayı)	0,000	0,000	-0,013	-0,184	0,083	-0,268
WBC	-0,024	0,329	0,085	0,135	-0,113	0,218
RBC	0,121	-0,218	-0,127	0,044	0,094	-0,037
HEMOGLOBİN	0,330	-0,222	-0,189	0,218	-0,221	-0,121
MCV	-0,053	-0,106	-0,191	0,152	-0,298	-0,072
PLT	-0,050	-0,177	0,039	0,205	0,359	0,158
GLUKOZ	0,129	-0,162	0,225	0,103	0,021	-0,033
HBA1C	0,357	-0,357	0,531**	-0,070	0,224	-0,103
ÜRE	0,202	-0,719**	-0,093	0,294*	-0,152	0,108
KREATİNİN	0,116	-0,244	-0,056	0,240	-0,366	0,208
AST	0,097	-0,072	-0,135	0,201	-0,125	-0,177
ALT	0,114	-0,255	0,162	0,270	0,244	-0,244
DEMİR	0,473	-0,218	-0,280*	0,024	-0,004	-0,257
TDBK	-0,468	0,068	0,208	-0,124	0,057	0,279
FERRİTİN	0,379	-0,099	-0,191	0,111	-0,230	0,030
HASTALIK ÜZERİNDEN GEÇEN SÜRE	-0,268	0,291	0,279*	0,052	0,164	-0,077
SERVİSTE YATIŞ GÜN SAYISI	0,085	-0,080	0,002	0,199	0,031	-0,118

rho=Spearman Korelasyon Analizi, *<0,05, **<0,01

Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen vakalar arasında yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre vakaların CEA değerleri ile yaş ($r=0,367$, $p<0,005$) değerleri arasında, vakaların AFP değerleri ile DEMİR ($r=0,394$, $p<0,005$) değerleri arasında, vakaların CA19.9 değerleri ile SİNOVAC (Sayı) ($r=0,225$, $p<0,005$) değerleri arasında, vakaların CA15.3 değerleri ile ÜRE ($r=0,342$, $p<0,001$) değerleri arasında ve vakaların PSA değerleri ile yaş ($r=0,325$, $p<0,005$) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulundu (Tablo10).

Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen vakalar arasında yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre vakaların CEA değerleri ile DEMİR ($r=-0,392$, $p<0,005$) değerleri arasında, vakaların CA19.9 değerleri ile DEMİR ($r=-0,261$, $p<0,005$) değerleri arasında, vakaların CA125 değerleri ile VKİ ($r=-0,411$, $p<0,005$), MCV ($r=-0,378$, $p<0,005$), DEMİR ($r=-0,502$, $p<0,001$), süre ($r=-0,528$, $p<0,001$) değerleri arasında ve vakaların PSA değerleri ile HEMOGLOBİN ($r=-0,367$, $p<0,001$) değerleri arasında anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu (Tablo10).

Tablo 10. YBÜ’de tedavi edilen vakalarda tümör markerları ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki (rho)

	CEA	AFP	CA19.9	CA15.3	CA125	PSA
YAŞ	0,367*	-0,119	0,100	0,105	-0,201	0,325*
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	-0,065	-0,127	-0,135	0,133	-0,411*	-0,057
BİONTECH (Sayı)	0,207	0,141	-0,184	-0,076	-0,254	-0,018
SİNOVAC (Sayı)	0,318	-0,300	0,225*	0,208	-0,095	-0,058
TÜRKOVAÇ (Sayı)	-0,160	0,117	0,174	0,004	0,000	0,040
WBC	0,124	0,061	0,026	0,110	-0,108	0,076
RBC	-0,129	0,206	-0,053	0,060	-0,013	-0,249
HEMOGLOBİN	0,019	0,195	-0,168	-0,013	-0,280	-0,367**
MCV	0,185	0,093	-0,108	-0,065	-0,378*	-0,074
PLT	-0,029	0,008	0,128	-0,178	-0,016	-0,066
GLUKOZ	0,325	-0,289	0,062	-0,010	0,109	0,072
HBA1C	0,326	-0,164	0,220	-0,029	-0,034	0,148
ÜRE	0,005	-0,093	0,125	0,342**	0,032	0,189
KREATİNİN	0,102	-0,145	0,097	0,214	-0,077	0,085
AST	-0,244	0,268	-0,122	0,076	-0,020	0,047
ALT	-0,191	0,125	-0,029	-0,124	-0,261	0,062
DEMİR	-0,392*	0,394*	-0,261*	-0,148	-0,502**	-0,145
TDBK	0,288	-0,318	0,058	0,066	0,361*	0,092
FERRİTİN	-0,045	0,212	-0,129	0,125	-0,137	-0,036
HASTALIK ÜZEİNDEN GEÇEN SÜRE	0,279	0,194	-0,029	-0,004	-0,528**	0,021
2.BASAMAK YBÜ YATIŞ SÜRESİ	-0,043	0,051	-0,053	0,003	0,046	0,142
3.BASAMAK YBÜ YATIŞ SÜRESİ	-0,038	-0,083	-0,081	0,163	-0,002	0,024

rho=Spearman Korelasyon Analizi; *<0,05, **<0,01; YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Ayakta tedavi edilen vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre CEA medyan değerlerinin erkek vakaların kadın vakalara göre, sigara kullanan vakaların kullanmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p<0,001$) bulundu (Tablo 11).

Ayakta tedavi edilen vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre CA15.3 medyan değerlerinin hipertansiyon hastalığı var olan vakaların hipertansiyon yok olan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,028$) bulundu (Tablo 11).

Ayakta tedavi edilen vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre PSA medyan değerlerinin asetilsalisilikasit kullanımı var olan vakaların asetilsalisilikasit kullanımı yok olan vakalara ($p=0,039$) göre, hipertansiyon hastalığı yok olan vakaların hipertansiyon hastalığı var olan vakalara ($p=0,003$) göre ve koroner arter hastalığı yok olan vakaların koroner arter hastalığı var olan vakalara göre ($p=0,006$) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Ayaktan tedavi alan vakalarda klinik özelliklere göre tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması

		CEA	AFP	CA19.9	CA15.3	CA125	PSA
		Med.	Med.	Med.	Med.	Med.	Med.
CİNSİYET	Kadın	1,33	2,89	5,46	18,40		
	Erkek	2,34	2,61	5,50	17,15		
	p	<0,001	0,833	0,976	0,698		
ASETİL SALİSİLİK ASİT	Yok	1,95	2,59	5,45	17,20	11,90	2,45
	Var	2,15	3,41	9,29	22,80	13,10	2,70
	p	0,756	0,428	0,523	0,298	0,816	0,039
SİGARA	Yok	1,69	2,59	5,66	17,10	12,60	2,33
	Var	2,55	2,86	5,10	17,60	9,10	2,56
	p	<0,001	0,847	0,546	0,998	0,120	0,231
DİYABETES MELLİTUS	Yok	1,92	2,64	5,55	17,20	12,50	2,45
	Var	2,49	3,12	5,31	19,30	9,45	2,49
	p	0,099	0,503	0,488	0,205	0,082	0,279
HİPERTANSİYON	Yok	2,05	2,66	5,45	16,75	12,70	2,69
	Var	1,94	2,88	5,66	18,70	11,90	1,99
	p	0,915	0,632	0,977	0,028	0,189	0,003
KORONER ARTER HASTALIĞI	Yok	2,00	2,66	5,65	17,40	12,85	2,56
	Var	1,95	2,93	4,76	16,20	11,90	1,25
	p	0,990	0,596	0,637	0,999	0,146	0,006
HİPERLİPİDEMİ	Yok	1,95	2,76	5,51	17,40	12,60	2,56
	Var	2,25	2,82	4,96	16,20	10,70	1,72
	p	0,862	0,644	0,931	0,918	0,127	0,151
NÖROPSİKİYATRİK HASTALIK	Yok	1,98	2,74	5,55	17,40	11,90	,85
	Var	1,93	2,89	4,33	16,95	12,55	1,01
	p	0,869	0,473	0,303	0,898	0,921	0,811

Med.=Medyan, Mann Whitney U testi.

Serviste tedavi alan vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre CEA medyan değerlerinin erkek vakaların kadın vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,011$) bulundu (Tablo12).Serviste tedavi alan vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre CA19.9 medyan değerlerinin Koroner arter hastalığı yok olan vakaların Koroner arter var olan vakalara ($p=0,041$) göre, Hiperlipidemi var olan vakaların Hiperlipidemi yok olan vakalara ($p=0,012$) göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo12).Serviste tedavi alan vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre PSA medyan değerlerinin hipertansiyon hastalığı var olan vakaların hipertansiyon hastalığı yok olan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,049$) bulundu (Tablo 12).

Tablo 12.Serviste tedavi alan vakalarda klinik özelliklere göre tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması

		CEA	AFP	CA19.9	CA15.3	CA125	PSA
		Med.	Med.	Med.	Med.	Med.	Med.
CİNSİYET	Kadın	1,36	3,14	5,04	15,30		
	Erkek	2,98	1,99	4,75	16,50		
	p	0,011	0,157	0,510	0,289		
ASETİL SALİSİLİK ASİT	Yok	2,45	2,42	4,77	16,50	10,40	0,69
	Var	2,70	1,85	4,96	14,25	11,30	1,23
	P	0,716	0,225	0,478	0,072	0,565	0,292
SİGARA	Yok	2,33	2,47	4,85	15,50	11,15	0,77
	Var	2,56	1,97	4,75	16,50	6,90	0,78
	p	0,840	0,201	0,784	0,729	0,181	0,861
DİYABETES MELLİTUS	Yok	2,45	2,32	4,75	16,50	11,20	0,77
	Var	2,49	2,04	6,89	15,30	10,40	1,00
	p	0,588	0,515	0,069	0,939	0,431	0,768
HİPERTANSİYON	Yok	2,69	1,99	4,76	16,50	10,40	0,73
	Var	1,99	2,37	5,53	15,50	11,10	1,13
	p	0,791	0,958	0,599	0,992	0,922	0,049
KORONER ARTER HASTALIĞI	Yok	2,56	2,37	4,75	15,75	10,75	0,77
	Var	1,25	2,16	7,47	16,10	11,55	1,13
	P	0,201	0,737	0,041	0,754	0,929	0,207
HİPERLİPİDEMİ	Yok	2,56	2,37	3,90	16,50	11,15	0,77
	Var	1,72	1,71	7,02	12,40	8,70	1,66
	p	0,313	0,313	0,012	0,184	0,375	0,172
ASTİM	Yok	2,16	2,27	4,79	16,10	10,40	0,77
	Var	2,77	3,34	8,81	13,85	19,50	0,84
	p	0,634	0,525	0,473	0,547	0,074	0,797
NÖROPSİKİYATRİK HASTALIK	Yok	2,33	2,37	4,96	16,00	10,40	0,78
	Var	2,69	1,12	3,72	16,41	13,95	0,42
	p	0,745	0,159	0,325	0,464	0,264	0,864

Med.=Medyan, Mann Whitney U testi.

Yoğun bakım ünitesinde yatan vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre CEA medyan değerlerinin asetilsalisilikasit kullanımı var olan vakaların asetilsalisilikasit kullanımı yok olan vakalara ($p=0,050$) göre, diyabetes mellitus hastalığı var olan vakaların diyabetes mellitus hastalığı yok olan vakalara ($p=0,025$) göre, hipertansiyon hastalığı var olan vakaların hipertansiyon hastalığı yok olan vakalara ($p=0,006$) göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 13).

Yoğun bakım ünitesinde yatan vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre CA19.9 medyan değerlerinin diyabetes mellitus hastalığı var olan vakaların diyabetes mellitus hastalığı yok olan vakalara ($p=0,007$) göre, hipertansiyon hastalığı var olan vakaların hipertansiyon hastalığı yok olan vakalara ($p=0,039$) göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 13).

Yoğun bakım ünitesinde yatan vakalar arasında yapılan Mann Whitney U testine göre AFP medyan değerlerinin astımı olmayan vakaların astımı olan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,044$) bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. YBÜ’de tedavi alan vakalarda klinik özelliklere göre tümör marker sonuçlarının karşılaştırılması

		CEA	AFP	CA19.9	CA15.3	CA125	PSA
		Med.	Med.	Med.	Med.	Med.	Med.
CİNSİYET	Kadın	1,99	1,85	5,06	17,35		
	Erkek	2,34	2,49	4,84	18,05		
	p	0,430	0,143	0,677	0,814		
ASETİL SALİSİLİK ASİT	Yok	1,99	2,31	3,61	17,10	13,00	,74
	Var	2,72	2,11	6,33	20,80	15,40	,66
	p	0,050	0,859	0,054	0,743	0,973	0,310
SİGARA	Yok	2,09	2,11	4,86	17,40		
	Var	3,11	2,77	4,26	24,76		
	p	0,160	0,390	0,739	0,376		
DİYABETES MELLİTUS	Yok	1,99	2,31	4,08	18,05	13,35	,69
	Var	2,93	2,07	9,38	18,85	13,15	,78
	p	0,025	0,283	0,007	0,708	0,857	0,472
HİPERTANSİYON	Yok	1,68	2,18	3,14	16,20	14,25	,68
	Var	2,76	2,30	7,87	21,50	12,35	,74
	p	0,006	0,406	0,039	0,071	0,300	0,314
KORONER ARTER HASTALIĞI	Yok	2,14	2,43	3,89	16,20	13,70	,66
	Var	2,93	2,01	6,73	22,80	7,30	,78
	p	0,137	0,352	0,162	0,079	0,080	0,349
HİPERLİPİDEMİ	Yok	2,33	2,49	4,57	18,05	13,00	,70
	Var	2,20	1,95	7,93	17,80	14,35	,73
	p	0,529	0,219	0,322	0,972	0,810	0,411
ASTİM	Yok	2,33	2,43	4,77	17,70	13,00	,71
	Var	2,95	1,28	7,53	21,50	18,50	,52
	p	0,497	0,044	0,618	0,601	0,317	0,709
NÖROPSİKİYATRİK HASTALIK	Yok	2,09	2,11	4,12	16,55	12,40	,66
	Var	3,15	2,88	8,13	20,20	18,50	,76
	p	0,040	0,289	0,123	0,855	0,127	0,333

Med.=Medyan, Mann Whitney U testi.

5.TARTIŞMA

Araştırmada COVID-19 enfeksiyonu ile tümör marker değerleri arasındaki ilişki incelenmiş olup, vakaların %40,1'nin ayaktan tedavi alan, %24,9'nün servise yatan ve %35,0'nin yoğun bakıma yatırışı olan kişilerden oluştuğu değerlendirildi. Ayaktan tedavi alan, servise yatan ve yoğun bakıma yatırışı olan vakaların cinsiyet oranlarının benzer olduğu, ayaktan tedavi alan vakaların vucüt kitle indeksi değerlerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu, üç grup arasında aşı olma oranlarının ve aşı tür oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu, buna ek olarak üç grup arasında asetilsalisilikasit ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanım oranlarının anlamlı derecede farklı olduğu bulundu. Üç grup arasında sigara kullanım oranlarının, DM hastalığı oranlarının, hipertansiyon hastalığı oranlarının ve koroner arter hastalığı oranlarının anlamlı derecede farklı olduğu; gruplar arasında hemogram değerlerinde kısmi farklılıklar olduğu değerlendirildi. Üç grup arasında tümör markerlarından sadece PSA'nın anlamlı farklılık gösterdiği, ayaktan tedavi edilen vakalarda yapılan sinovac aşı sayısı ile CA 15.3 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu, servise yatırılan vakalara yapılan biontech aşı sayısı ile PSA değerleri arasında pozitif ilişki olduğu, yoğun bakıma yatırılan vakalarda yapılan sinovac sayısı ile C19.9 değerleri arasında pozitif ilişki olduğu bulundu. Araştırmada bazı kanser markerlarının cinsiyete, ek hastalığa, sigara kullanımına ve asetilsalisilikasit kullanımına göre farklılaştığı tespit edildi.

Araştırmada COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve tümör markerı olan vakaların %40,1'nin ayaktan tedavi alan, %24,9'nün servise yatan ve %35,0'nin yoğun bakıma yatırışı olan kişilerden oluştuğu değerlendirildi. Literatürde yapılan araştırmalarda COVID-19 enfeksiyonundan kanser hastalarının nasıl etkilendiğinde odaklanılmıştır (11,12,17). Tümör markerleri kanser şüphesini doğrulamak amacıyla hekimler tarafından sık kullanılan değerlendirme yöntemleri arasındadır (56-59). Araştırmada vakaların sadece %40'ının ayaktan tedavi edilen vakalar olduğu düşünüldüğünde COVID-19 enfeksiyonu daha ağır atlatan kişilerden hekimlerin daha sık tümör markerlarını talep ettikleri görülmektedir. Bu durum bu kişilerde ek hastalıkların yüksek olması, bağışıklık sistemlerinin daha kötü olması, klinik açıdan tespit

edilemeyen sorunların daha yaygın olarak görülmesi ile bağlantılı olabilir. Bu nedenle bu araştırmanın sonucunda hekimlerin bu vakalarda klinik tabloyu netleştirmek amacıyla daha fazla değerlendirilme yöntemi kullandığı söylenebilir.

Ayaktan tedavi alan, servise yatan ve yoğun bakıma yatışı olan vakaların cinsiyet oranlarının benzer olduğu bulundu. COVID-19 pandemisinden kadınların daha olumsuz etkilendiği, özellikle gebe kadınların ciddi sağlık sorunları yaşadığı ve daha sık yoğun bakıma yattığı, kadınlarda bazı kanser türlerinin erkeklere oranla belirgin derecede daha yaygın görüldüğü bilinmektedir (7,42,52,58). Bu çalışmada tedavi alan, servise yatan ve yoğun bakıma yatışı olan ve tümör markeri istenilen kişilerde cinsiyet oranlarının benzer olması, hekimlerin kanser taramasında cinsiyete özgü risklerle odaklanmadığını gösterebilir. Buna ek olarak bazı markerların erkeklere özgü ve bazı markerların kadınlara özgü istenildiği, buna karşın genel sonucun bu olduğu akılda tutulmalıdır.

Yatarak veya yoğun bakımda tedavi gören vakaların vucüt kitle indeksi değerlerinin ayaktan tedavi alan vakaların vucüt kitle indeksi değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Obezite ve obezite ile yüksek ilişki gösteren fiziksel hastalıkların COVID-19 tablosunu kötüleştirdiği, kilolu olan bireylerin COVID-19 enfeksiyonu daha şiddetli atlattığı bilinmektedir (30,39, 42). Bu nedenle bu çalışmadaki sonuçlar vucüt kitle indeksi'si yüksek olan kişilerin COVID-19'u daha ağır atlattığını ve bu kişilerin daha ciddi tıbbi yardıma ihtiyaç duyduğu görüşünü desteklemektedir.

Araştırmada yoğun bakıma yatışı olan vakalarda aşı olma oranının daha düşük olduğu, buna rağmen yoğun bakıma yatan kişilerde dörtten fazla Biontech aşısı olma oranlarının yüksek olduğu bulundu. Bu çalışmada elde edilen veriler geriye dönük olarak toplanmıştır. Yoğun bakımda tedavi almak yaşanan sağlık sorunun ne kadar ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceğini öğrenmenin bir yoludur. Yoğun bakımda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan vakalar mekanik ventilasyona uzun süre bağlı kalmış ve yaşamını kaybetme riskini ciddi seviyede yaşamışlardır (7,26). Aşıların kullanılmaya başlanması ile hastalığın kişileri etkileme seviyesinin azaldığı, hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyacının azaldığı, özellikle Biontech kullanımının pandemiye önlemede yararlı olduğu değerlendirilmiştir (27).

Bu nedenle bu durum yoğun bakım yatışını deneyimleyen vakaların güvenilir aşı ihtiyacının arttığı ve bu kişilerin daha düzenli aşı olmaya yönlendiği, ek olarak hastalığı ağır atlatan vakalara hekimler tarafından daha sık aşı önerisinde bulunduğu şeklinde yorumlanabilir. Buna ek olarak ayaktan tedavi alan vakaların oldukları aşılardan da enfeksiyondan korundukları akılda tutulmalıdır.

Asetilsalisilikasit ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı trombüslerin oluşmasını önlemede oldukça önemlidir. COVID-19 enfeksiyonunu şiddetli atlatan vakalarda trombosit anormalliklerinin yaygın olduğu, ACE2 ekspresyonunun aşağı regülasyonu ve ardından gelen koruyucu sinyallemeden sonra vakalarda hiper koagülasyon ve koroner mikrovasküler tromboz gelişiminin yaygın olduğu bilinmektedir (36,45). Bu nedenle yatarak veya yoğun bakımda tedavi alan vakalarda asetilsalisilikasit ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının yaygın olması beklendiği bir durum olarak yorumlanabilir. Buna ek olarak bu bulgular ek hastalığı yaygın olan ve uzun süre servislerde hareketsiz kalan vakalarda trombüslerin oluşmasını önlemede asetilsalisilikasit ve düşük molekül ağırlıklı heparin öncelikli tercih edilen tedaviler olduğunu göstermektedir.

Araştırmada beklenenin aksine yatarak ve yoğun bakımda tedavi gören vakalarda sigara kullanımının ayaktan tedavi alan vakalara göre oldukça düşük olduğu bulundu. Literatürde yapılan araştırmalarda sigara kullanımı olan vakalarda COVID-19'a bağlı enfeksiyonun morbitite ve daha mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5). Buna ek olarak bazı araştırmalarda pandemi döneminde sigarayı bırakma yönünde bir eğilim görülse de, çoğu kişinin artan miktarda sigara içmeye devam ettiği değerlendirilmiştir (8). Hekimler ve sağlık kuruluşları pandemi döneminde sigara kullanımının azaltılmasını, enfeksiyonun olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla kişilerin sigarayı bırakmaya teşvik edilmesini sık vurgulamışlardır. Buna ek olarak ek hastalığı olan kişilerde hastalığın getirdiği olumsuz sağlık sorunları sigara tüketimini kısıtlamakta olup, yatarak ve yoğun bakımda tedavi almak sigaradan uzak durmak için çeşitli nedenler sunmaktadır. Bu nedenlerle bu araştırmada ayaktan tedavi alan kişilerde sigara tüketiminin daha yaygın olması beklenenin aksine şaşırtıcı olamayabilir. Buna ek olarak bu durumun aydınlatılabilmesi amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Araştırmada yoğun bakımda yatarak tedavi alan vakaların %30,9'unda diyabetes mellitus, %52,6'sında hipertansiyon ve %32'sinde koroner arter hastalığıtanısının olduğu, bu oranların ayaktan tedavi alan vakaların oranlarından anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Diaybetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi hastalıkların daha kötü seyreden ve sıklıkla mortalite ile sonuçlanan COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte görüldüğü bilinmektedir (39-43). Bu hastalıkların insan bağışıklık sistemi üzerine olan olumsuz etkilerini ek olarak kompleks olumsuz fizyolojik etkileri nedeniyle kişileri enfeksiyon açısından daha savunmasız hale getirdiği, bu araştırmadan elde edilen sonuçların bu görüşleri desteklediği söylenebilir.

Araştırmada yatarak tedavi alan vakaların WBC, Hemoglobın ve ÜRE değerlerinin ayaktan tedavi alan vakaların diğerlerine göre daha düşük olduğu; yoğun bakımda tedavi alan vakaların ÜRE değerlerinin ayaktan tedavi alan vakaların değerlerine göre daha düşük; MCV, Glukoz ve kreatinin değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulundu. Açlık kan şekerinin koronavirüs hastalığının kötü gidişi için bağımsız bir belirleyici olabileceği değerlendirilmiştir (48). Başka bir araştırmada SARS-CoV2 enfeksiyonunun protein ve lipit seviyelerinde RBC yapısal membran homeostazisi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu gösterilmiştir (46). COVID-19'lu tüm hastalarda, hafif ve şiddetli hastalık durumları arasında farklı olan çarpıcı sayısal ve morfolojik WBC değişiklikleri görüldüğü, oksijen taşıdıkları için kırmızı kan hücrelerinin COVID-19 hastalarında hipokseminin şiddetinde rol oynayabileceği iddia edilmiştir (45,46). Buna ek olarak yoğun bakıma yatan vakalarda ek hastalık oranlarının anlamlı seviyede yüksek olduğu, bu nedenle bu vakalar arasında hemogram farklılıkları üzerinde farklı değişkenlerinin etkilerinin olabileceği akılda tutulmalıdır.

Araştırmada sadece PSA değerinin ayaktan, yatarak ve yoğun bakımda yatan COVID-19 vakaları arasında farklı olduğu bulundu. PSA prostata özgü antijen çok hassas ancak nispeten spesifik olmayan bir kanser tarama aracı olup, yaşa, ek hastalıklara göre değerlerinin farklılaştığı bu nedenle tanı kuralları değişen bir biyobelirteçtir (60). David ve Leslie (2022) PSA'nın >0,75 ng/mL üzerinde olmasını veya yıllık >%25'lik bir artışın prostat kanseri konusunda net bilgi sağlayacağını, 40 ila 45 yaş arasındaki tüm erkekler için tek bir başlangıç PSA düzeyi önerildiğini,

yüksek riskli erkeklerde 45 yaşından itibaren yıllık test yapılmasının daha akıllıca olduğunu ifade etmiştir. Araştırmada ayakta tedavi alan vakaların PSA medyan değerinin 0,86, yoğun bakımda yatarak tedavi alan vakalarda ise 0,70 olduğu bulunmuştur. Bu sonuç yatarak yoğun bakımda tedavi alan erkeklerde COVID-19'na bağlı olarak PSA'değerinin baskılanabileceğini gösterebilir. Bu nedenle hekimlerin COVID-19 enfeksiyonunu şiddetli atlatan erkeklerde PSA'nın beklenenden düşük gelebileceğini, bu nedenle kanser tanısının gizlenebileceğini ve bu nedenle riskli yaşlardaki erkeklerde bu test sonucundaki değişimi dikkatle takip etmeleri yararlı olabilir. Bu araştırmada değerlendirilen vaka sayısı sınırlı olup veriler geriye dönük olarak toplanmıştır. Buna ek olarak COVID-19'un PSA üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sayısı sınırlı olması bu çalışmadan elde edilen sonucu değerli kılmaktadır. Bu nedenle ilerleyen araştırmalarda COVID-19'u şiddetli atlatan kişilerde PSA'nın baskılanıp baskılanmadığının araştırılması prostat kanseri olabilecek kişilerin daha güvenle tespit edilmesini kolaylaştırabilir.

Araştırmada sadece ayakta, yatarak ve yoğun bakımda yatan COVID-19 vakaları CEA, AFP, CA19.9, CA15.3 ve CA125 değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu. COVID-19'dan etkilenen bir hastada yüksek AFP seviyeleri, 2 hastada yüksek CEA seviyeleri, 4 hastada yüksek CA125 seviyeleri, 2 hastada yüksek CA19-9 seviyeleri ve 2 hastada yüksek CA15-3 düzeyi tespit edilmiş olup bu araştırmada yoğun bakım ünitesine alınan 4 hastanın birinde yüksek AFP hastaların 2'sinde yüksek seviyede CA125 ve CA15-3 düzeyleri tespit edilmiştir (20). COVID-19'da biyobelirteçlerden elde edilen sonuçların yaşa göre değişebileceği sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığı enfekte olan kişilerde tümör büyüme faktörleriyle ilişkili TGF- β RI, TGF- β RII, IFNARI, IFNARII, IRF9 ve SMAD3 ekspresyonlarının daha yüksek olduğu değerlendirilmiştir (18). Başka bir araştırmada ise virüsün birincil giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanırken; deneysel ve klinik bulguların CD147 (basigin) de dâhil olmak üzere bazı tümör belirteçlerinin viral spike (S) proteinine bağlandığı göstermiştir (19). Literatürdeki araştırmalara karşın bu araştırmada değerlendirilen kanser marker seviyelerinin hastalığı atlatma şiddetine göre farklılaşmadığı söylenebilir. COVID-19 enfeksiyonu başlarında pozitif olan tüm vakaları hekimlerin yatırma eğilimi gösterdiği, ilerleyen süreçte hekimlerin vakaları eleyerek yaşamsal risklere daha

önem vermeye başladıkları, bu nedenle kısıtlı imkânlarla vakalarda seçici oldukları ve aşılama sürecinin hastaneye yatış sürecini değiştirdiği bilinmektedir. Bu nedenle bu araştırmadan elde edilen sonuçlar üzerinde pandeminin başlangıç, devam ve gelişme sürecinin etkilerinin olduğu akılda tutulmalıdır. Buna ek olarak literatürde yer alan kısıtlı araştırma sayısı bu çalışmanın sonuçlarını değerli kılmakta olup araştırmanın sonuçları COVID-19'u atlatma şekline göre tümör markırlarının farklılaşmadığını göstermektedir.

Araştırmada ayaktan tedavi alan vakaların yaşları ile CA15.3 ve PSA skorları arasında pozitif; yatarak tedavi edilen vakaların yaşları ile PSA skorları arasında pozitif ve yoğun bakımda yatan vakaların yaşları ile CEA ile PSA değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu bulundu. PSA değerinin yaş bağılı olarak arttığı, dolayısıyla prostat kanser riskinin yükseldiği özellikle 45 yaşından sonra bu riskin belirgin hale geldiği bilinmektedir (60). Bu araştırmada üç grupta ayrı ayrı olarak PSA ve yaş arasındaki pozitif ilişki bu klinik görüşü COVID-19 geçiren vakalarda desteklemektedir. Ayaktan tedavi alan vakaların yaşları ile CA15.3 arasındaki pozitif ilişki, yoğun bakımda yatarak tedavi olan kişilerde CEA ile yaş arasındaki pozitif ilişki bu kişilerde yaşla beraber akciğer kanseri riskinin arttığını (54), dolayısıyla COVID-19 yatış ve yoğun bakım geçmişi olan ve ileri yaş vakalara kanser açısından dikkat edilmesi gerektiğini akla getirebilir.

Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), birçok kanser türünde ve diğer iyi huylu durumlarda düzeyi yükselen bir tümör belirteci olarak tanımlanır (56). Araştırmada ayaktan tedavi edilen vakaların vucüt kitle indeksi değerleri ile CA 19-9 değerleri arasında negatif ilişki olması sağlıklı beslenmenin kanser riski açısından önemini gösterebilir. Bu araştırmada ayaktan tedavi alan vakaların VKİ ortalamaları 28,57 olup vakaların kısmen kilolu olduğu değerlendirilmiş olup, beslenme biçimleri ayrıntılı incelenmemiştir. Araştırmada yatarak tedavi alan vakaların CEA değerleri ve vucüt kitle indeksi arasında anlamlı negatif ilişki olduğu bulundu. İnsan karsinoembriyonik antijen (CEA) ailesi tamamen karakterize edilmiş olup, 18'i ifade edilen 29 genden oluşmakta olup; 7'sinin CEA alt grubuna ve 11'inin hamileliğe özgü glikoprotein alt grubuna ait olduğunu, CEA'nın kolorektal ve diğer bazı karsinomlar için önemli bir tümör belirteci olduğu (54), bu nedenle bu araştırmadan elde edilen sonuçlara göre yatan COVID-19 vakalarında vucüt kitle indeksi düşüklüğünün

kanser açısından koruyucu olduğu söylenebilir. Benzer şekilde yoğun bakımda yatarak tedavi alan kişilerde CA125 ve vucüt kitle indeksi arasındaki negatif ilişki bu görüşü destekleyebilir. CA-125 over kanserini tespit etmede kullanılan değerli bir biobelirteçtir (58).

Araştırmada ayakta tedavi edilen vakalarda kanser markerleri ile WBC, RBC, hemoglobın, kreatinin, MCV, PLT ve ALT değerleri arasında anlamlı ilişkiler; yatarak tedavi alan vakalarda kanser markerları ile HBA1C, ÜRE, demir ve TDBK değerleri arasında anlamlı ilişkiler; yoğun bakımda yatan vakalarda kanser markerları ile hemoglobın, MVC, ÜRE, demir ve TDBK değerleri arasında anlamlı ilişkiler olduğu bulundu. Hemogram değerleri kişilerin genel sağlık durumları hakkında bilgi edinmenin en önemli yollarından birisi olup, bu kişilerde sağlığın kötüleşmesiyle beraber kanser biyobelirteçleri ile hemogram değerlerinin değiştiği bilinmektedir (61). Buna ek olarak COVID-19'un etkilerini ve hastalığı şiddetine bağlı olarak vakalarda hemogram değerlerinin belirgin şekilde değiştiği bilinmektedir (45-47). Bu nedenle COVID-19 atlatan vakalarda kanser riskini tespit edebilmek amacıyla WBC, RBC, hemoglobın, kreatinin, MCV, PLT, ÜRE, demir, ALT ve TDBK değerlerine hekimlerin odaklanması yararlı olabilir.

Araştırmada COVID-19 enfesiyonu üzerinden markerların ölçümü üzerinde geçen süre ile yatarak tedavi alan vakaların CA19.9 değerlerinin pozitif ilişkili olduğu; buna ek olarak bu sürenin yoğun bakımda yatan vakalarda CA125 ile pozitif ilişkili olduğu bulundu. Bu ilişkiler bu vakalarda geçen süreye bağlı olarak kanser markerlerinin sonuçlarının değişebileceğini göstermektedir. Kanser markerlarının belirli aralıklarla tekrarlanması önemli olduğu, yeni ölçümlerin kanser tanısı açısından sonucu etkilediği bilinmektedir (60). Bu nedenle geçirilmiş COVID-19 öküsu olan vakalarda kanser riskini daha sağlıklı belirlemenin yollarından birisi zamanın etkisini kontrol etmekten geçebilir.

Araştırmada ayaktan, yatarak ve yoğun bakım tedavisi alan vakalar arasında bazı kanser markerlarının cinsiyete, ek hastalığa, sigara kullanımına, asetilsalisilikasit kullanımına göre farklılaştığı değerlendirildi. Literatürde yapılan araştırmalarda kanser ile ilişkili riskin cinsiyete, ek hastalığı, sigara kullanımına, asetilsalisilikasit kullanımına göre değiştiğini gösteren farklı birçok araştırma

bulunmaktadır (56,57, 63, 64). Bu nedenle araştırmacıların ve klinisyenlerin COVID-19 vakalarında kanser riski ile ilişkili değişimi daha sağlıklı inceleyebilmeleri cinsiyet, ek hastalıklar, sigara kullanımı ve asetilsalisilikasit kullanımı gibi değişkenlerin etkilerinin kontrol edilmesinden geçecektir. Buna ek olarak bu çalışmanın retrospektif bir desende gerçekleştirildiği, hastaların klinik durumlarının sadece mevcut kayıtlardan elde edildiği akılda tutulmalıdır.

Ayaktan tedavi edilen vakalarda SİNOVAC sayısı ile CA15.3 arasında anlamlı pozitif ilişki; serviste tedavi edilen vakalarda BİONTECH sayısı ile PSA arasında pozitif ilişki ve yoğun bakımda tedavi edilen vakalarda SİNOVAC sayısı ile CA19.9 değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu bulundu. COVID-19 sonrası geliştirilen aşıların kanser riskini artırdığı ile ilgili görüşün son dönemde popüler kültürde daha sık tartışılmaya başlandığı bilinmektedir. Buna karşın literatürde yapılan araştırmalarda net bir sonuca ulaşılamamıştır. Özellikle kanser hastalarına uygulanan COVID-19 aşılarının hastaları korumada yararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (65,66). Buna ek olarak bazı araştırmacılar ise mRNA aşılarının COVID-19 antikanser bağışıklığını ve tümör gerilemesini uyardığını göstermiştir (67). Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar ise aşı sayısının kanser markelerinde artış ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Kanser kesin tanısı iyi ve ayrıntılı bir klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Buna ek olarak daha önceden belirtildiği gibi ek hastalığı ve yoğun bakım yatışı olan kişiler daha sık aşı olmaya yönelmektedirler. Buna ek olarak COVID-19'u daha şiddetli atlatan kişiler daha sık aşı olmaya yönelmiş olabilirler. Bu nedenle bu araştırmadan elde edilen sonuçların sınırlı bir bilgi sağladığı akılda tutulmalıdır. İlerleyen araştırmalarda COVID-19 aşıları ve kanser biyobelirtieleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması amacıyla deneysel araştırma desenlerinin kullanılması daha yararlı olabilir.

6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Araştırmadan elde edilen veriler retrospektif olarak taranan 277 katılımcının verisi ile sınırlıdır. Bu araştırmada herhangi bir klinik değerlendirme yapılmamış olup vakaların tanıları geriye dönük olarak konulmuştur. Bu nedenle bu araştırmadan elde edilen tanımlar kaydedilen klinik veriler ile sınırlıdır. Araştırmanın önemli bir kısıtlılığı biyobelirteçler üzerinde etkisi olabilcek diğer değişkenlerin etkisinin (kötü beslenme, fiziksel egzersiz vb.) kontrol edilememiş olmasıdır. Araştırmanın diğer önemli bir kısıtlılığı kadın vaka sayısının erkek vaka sayısına göre az olmasıdır.

7.SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonu fiziksel ve ruhsal ciddi değişimlere neden olan bir pandemi oluşturmuştur. Araştırmada COVID-19 enfeksiyonu ile tümör marker değerleri arasındaki ilişki araştırılmış, araştırma sonucunda ayaktan, yatarak ve yoğun bakımda tedavi alan vakalar arasında CEA, AFP, CA19.9, CA15.3 ve CA125 değerlerinin benzer olduğu, buna ek olarak üç grup arasında sadece PSA değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuca göre yatarak yoğun bakımda tedavi alan erkeklerde COVID-19'na bağlı olarak PSA'değerinin baskılanabileceğini akılda tutulmalıdır. Buna ek olarak ayaktan tedavi alan PSA vakalarında sigara kullanımının yüksek olması göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ek olarak bu araştırma sonucunda COVID-19 atlatan vakalardaki kanser biomarkerlarının sigara kullanımı, asetilsalisilikasit kullanımı, ek hastalıklar ve homogram değerlerinden etkilenebileceği, COVID-19 aşılı ile kanser biobelirteçleri arasındaki ilişkinin aydınlatılması için yeni araştırmaların yapılması görüşüne ulaşılmıştır.

8.KAYNAKLAR

1. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang, B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):1-8.
2. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini, S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57(6):365-388.
3. Dukhovnov D, Barbieri M. County-level socio-economic disparities in COVID-19 mortality in the USA. *Int J Epidemiol* 2022;51(2):418-428.
4. Sasson I. Age and COVID-19 mortality. *Demographic Research* 2021;44:379-396.
5. Karanasos A, Aznaouridis K, Latsios G, Synetos A, Plitaria S, Tousoulis D, Toutouzas, K. Impact of smoking status on disease severity and mortality of hospitalized patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020;22(9):1657-1659.
6. Béland D, Dinan S, Rocco P, Waddan A. COVID-19, poverty reduction, and partisanship in Canada and the United States. *Policy Soc* 2022;41(2):291-305.
7. Nandasena HMRKG, Pathirathna ML, Atapattu AMMP, Prasanga PTS. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PloS one* 2022;17(2):e0263941.
8. Liao Y, Tang J, Quah AC, Fong GT, McNeill A. Attitudes towards smoking and COVID-19, and changes in smoking behaviors before and after the outbreak of COVID-19: A nationwide cross-sectional survey study in China. *Tob Induc Dis* 2022;20:18.
9. Tosato M, Calvani R, Ciciarello F, Galluzzo V, Martone AM, Zazzara MB, et al. Malnutrition in COVID-19 survivors: prevalence and risk factors. *Aging* 2023;1-9.
10. Bocek J, Prasko J, Genzor S, Hodny F, Vanek J, Pobeha P, et al. Sleep Disturbance and Immunological Consequences of COVID-19. *Patient Prefer Adherence* 2023;667-677.
11. Cancino RS, Su Z, Mesa R, Tomlinson GE, Wang J. The impact of COVID-19 on cancer screening: challenges and opportunities. *JMIR cancer* 2020;6(2):e21697.
12. Chaganty BK, Qiu S, Lu Y, Lopez-Berestein G, Ozpolat B, Fan Z. Redirecting host preexisting influenza A virus immunity for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunotherap* 2022;1-13.

13. Valvani A, Martin A, Devarajan A, Chandy D. Postobstructive pneumonia in lung cancer. *Ann Transl Med* 2019;7(15):357.
14. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45(4):529-538.
15. Tsai MY, Hanson NQ, Straka RJ, Hoke TR, Ordovas JM, Peacock JM, et al. Effect of influenza vaccine on markers of inflammation and lipid profile. *J Lab Clin Med* 2005;145(6):323-327.
16. da Silva BM, Mayne KJ, Zakrocka I. The potential association between influenza vaccination and lower incidence of renal cell carcinoma. *Clin Kidney J* 2023;sfad180.
17. Garmendia I, Varthaman A, Marmier S, Angrini M, Matchoua I, Darbois-Delahousse, et al. Acute influenza infection promotes lung tumor growth by reprogramming the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2023;11(4):530-545.
18. Abbasifard M, Fakhrabadi AH, Bahremand F, Khorramdelazad H. Evaluation of the interaction between tumor growth factor- β and interferon type I pathways in patients with COVID-19: focusing on ages 1 to 90 years. *BMC Infectious Diseases* 2023;23(1):248.
19. Xia P, Dubrovskaya A. Tumor markers as an entry for SARS-CoV-2 infection?. *The FEBS journal* 2020;287(17):3677-3680.
20. Purut YE, Giray B, Gurbuz E. Effect of the coronavirus pandemic on tumor markers. *J Med Virol* 2021;93(9):5405-5408.
21. Jyotsana N, King MR. The impact of COVID-19 on cancer risk and treatment. *Cell Mol Bioeng* 2020;13:285-291.
22. Giuffrida G, Condorelli A, Di Giorgio MA, Markovic U, Sciortino R, Nicolosi D, Di Raimondo F. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Haematologica* 2022;107(4):1008.
23. Deldadeh N, Haghighat S, Omidi Z, Sarrami-Foroushani R, Ansari AM, Sanati H, et al. Anti-cancer effect of COVID-19 vaccines in mice models. *Life Sciences* 2023;325:121569.
24. Au L, Fendler A, Shepherd ST, Rzeniewicz K, Cerrone M, Byrne F, et al. Cytokine release syndrome in a patient with colorectal cancer after vaccination with BNT162b2. *Nature Medicine* 2021;27(8):1362-1366.

25. Pascarella G, Strumia A, Piliiego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;288(2):192-206.
26. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet* 2022;399(10334):1513-1536.
27. Suthar AB, Wang J, Seffren V, Wiegand RE, Griffing S, Zell E. Public health impact of covid-19 vaccines in the US: observational study. *BMJ* 2022;377.
28. Penninx BW, Benros ME, Klein RS, Vinkers CH. How COVID-19 shaped mental health: From infection to pandemic effects. *Nature medicine* 2022;28(10):2027-2037.
29. Wiley RC, Oliver AC, Snow MB, Bunn JY, Barrows AJ, Tidey JW, et al. The impact of the Covid-19 pandemic on smoking among vulnerable populations. *Nicotine Tob Res* 2023;25(2):282-290.
30. Yang D, Luo C, Feng X, Qi W, Qu S, Zhou Y, et al. Changes in obesity and lifestyle behaviours during the COVID-19 pandemic in Chinese adolescents: A longitudinal analysis from 2019 to 2020. *Pediatr Obes* 2022;17(5):e12874.
31. Sohi I, Chrystoja BR, Rehm J, Wells S, Monteiro M, Ali S, Shield KD. Changes in alcohol use during the COVID-19 pandemic and previous pandemics: A systematic review. *Alcohol Clin Exp Res* 2022;46(4):498-513.
32. Bountress KE, Cusack SE, Conley AH, Aggen SH, Spit for Science Working Group, Vassileva J, et al. The COVID-19 pandemic impacts psychiatric outcomes and alcohol use among college students. *Eur J Psychotraumatol* 2022;13(1):2022279.
33. Mishra S, Kesharwani D. Phytomedicines for covid-19: opportunities and obstacles. *Int J Pharm Sci Res* 2022;3433-3438.
34. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li, Xiao Y. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care* 2020;24(1):1-10.
35. Butowt R, Bilinska K, von Bartheld CS. Olfactory dysfunction in COVID-19: New insights into the underlying mechanisms. *Trends Neurosci* 2023;75-90.
36. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(5):682-689.

37. Rahmati M, Moosavi M. A. Cytokine-targeted therapy in severely ill COVID-19 patients: options and cautions. *Mortality* 2020;4(2):179-180.
38. Banerjee M, Chakraborty S, Pal R. Diabetes self-management amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):351-354.
39. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: disease—management—people. *Wien Klin Wochenschr* 2020;132:356-361.
40. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell’Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy?. *Pharmacol Res* 2020;158:104906.
41. Pranata R, Lim M A, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *JRAAS* 2020;21(2):1470320320926899.
42. Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine* 2020;68(3):471-474.
43. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinical Medicine*, 2021;33: 100789.
44. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract Suppl* 2021;75(7):e14256.
45. Pozdnyakova O, Connell NT, Battinelli EM, Connors JM, Fell G, Kim AS. Clinical significance of CBC and WBC morphology in the diagnosis and clinical course of COVID-19 infection. *Am J Clin Pathol* 2021;155(3):364-375.
46. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, Issaian A, Nemkov T, Hill RC, et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J Proteome Res* 2020;19(11):4455-4469.
47. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* 2020;10(2):1271.
48. Alahmad B, Al-Shammari AA., Bennakhi A, Al-Mulla F, Ali H. Fasting blood glucose and COVID-19 severity: nonlinearity matters. *Diabetes Care* 2020;43(12):3113-3116.

49. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. MikroRNA'lar ve kanser. Dicle Tıp Dergisi 2011;38(1).
50. Özlük AA, Oytun MG, Güneç D. Kanser immünoterapisi. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi 2017;2(1):21-23.
51. Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, De Angelis R, Francisci S, Micheli A, Mugno, E. Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. Ann Oncol 2002;13(6):831-839.
52. OECD. Cancer incidence and mortality, 2019. <https://www.oecdilibrary.org/docserver/ac388762en.pdf?expires=1697311899id=idacname=guestchecksum=7B6DDB2042AC500C92F1766A1B4317BD>
53. Tuncer Z. Biyobelirteçler. Gevher Nesibe Journal Of Medical And Health Sciences, 2023;8(2), 366-370.
54. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. Semin Cancer Biol 2020;9:67-81.
55. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. Lung cancer 2012;76(2):138-143.
56. Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim, CS. Usefulness of carbohydrate antigen 19-9 test in healthy people and necessity of medical follow-up in individuals with elevated carbohydrate antigen 19-9 level. Korean J Fam Med 2019;40(5):314.
57. Zhang L. Progress in molecular biology and translational science: glycans and glycosaminoglycans as clinical biomarkers and therapeutics-part B. Academic Press, 2019.
58. Wahed A, Dasgupta A. Pitfalls in testing for common tumor markers. In Accurate Results in the Clinical Laboratory 2020;191-211.
59. Adigun OO, Yarrarapu SNS, Zubair M, Khetarpal S. Alpha fetoprotein. 2017.
60. David MK, Leslie SW. Prostate specific antigen. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022.
61. Sakin A, Sahin S, Yasar N, Demir C, Arici S, Geredeli C, Cihan S. The relation between hemogram parameters and survival in extensive-stage small cell lung cancer. Oncol Res Treat 2019;42(10):506-514.

62. Ozer B, Koyuncu A, Ozer SP, Catal O, Sit M. The Role of Hemogram Parameters in Predicting Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *National Journal of Health Sciences*, 2023;8(1):3-6.
63. Drew DA, Chin SM, Gilpin KK, Parziale M, Pond E, Schuck MM, et al. ASPIrin Intervention for the REDuction of colorectal cancer risk (ASPIRED): a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:1-11.
64. Yuan JM, Butler LM, Stepanov I, Hecht SS. Urinary tobacco smoke–constituent biomarkers for assessing risk of lung cancer. *Cancer res* 2014;74(2):401-411.
65. Hwang JK, Zhang T, Wang AZ, Li Z. COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *J Hematol Oncol* 2021;14:1-11.
66. Desai A, Gainor JF, Hegde A, Schram AM, Curigliano G, Pal S, et al. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(5):313-319.
67. de Sousa LG, McGrail DJ, Li K, Marques-Piubelli ML, Gonzalez C, Dai H, et al. Spontaneous tumor regression following COVID-19 vaccination. *J Immunother Cancer* 2022;10(3):e004371.