



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ OLANLAR VE GEÇİRMEMİŞ
OLANLARIN ENDOSKOPİ SONUÇLARININ VE ENDOSKOPİK
BİYOPSİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hamza Kocaman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRMİş OLANLAR VE GEÇİRMEMİş
OLANLARIN ENDOSKOPİ SONUÇLARININ VE ENDOSKOPİK
BİYOPSİ SONUÇLARININ KARşILAşTIRILMASI

Dr. Hamza Kocaman

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayfer SERİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini bana aktaran, tezimin tüm aşamalarda bana destek olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Ayfer Serin'e

Eğitim sürecinde her zaman yanımızda olan, iyi bir hekim olmamız için emek harcayan, kliniğimizde aile ortamı oluşturan ve çalışma ortamımızı kolaylaştıran kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim ve İdari sorumlusu Sayın Prof. Dr. Ahmet Engin Atay'a

Üzerimde büyük emeği olan, asistanlık süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Numan Görgülü'ye

Eğitimimde emekleri olan, bilgi ve birikimlerinin bizlerle aktaran değerli hocalarım; Prof. Dr. Elif Yorulmaz'a, Uzm. Dr. Mürselin Güney'e, bana mesleki tecrübelerini ve bilgilerini içtenlikle aktaran ve tezimde yardımcı olan Dr. Zeynep TUZCU, Dr. Ceren Gür ve Dr. Erdal Gündoğan'a

Bir arada olduğumuz için çok şanslı ve mutlu hissettiğim, çok sevdiğim asistan hekim ve uzman hekim arkadaşlarıma

Sevgilerini daima hissettiğim anneme, babama ve tüm kardeşlerime,

Asistanlığım boyunca hep desteğini hissettiğim, bu süreçte tüm zorluklara dayanabilecek gücü bana veren, yaşamıma çok büyük değer katan sevgili eşim Dr. Özge Kocaman'a ve sevgili kızlarım Zeynep, Elif ve Merve Nur'a

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Hamza Kocaman

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.3.1. Etken.....	4
2.1.3.2. Sars-Cov-2 sınıflaması ve kökeni	5
2.1.3.3. Sars-Cov-2 yapısı	7
2.1.3.4. Sars-Cov-2 varyantları	9
2.1.4. Patogenez	9
2.1.5. Klinik	13
2.1.6. Tanı	14
2.1.7. Tedavi.....	16
2.2. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN ENDOSKOPİK PATOLOJİLERİ.....	18
2.2.1. Özofajit.....	19

2.2.2.	Kandida Özofajiti	20
2.2.3.	Gastrit.....	20
2.2.4.	Duodenit.....	21
2.2.5.	Gastrik ülser	22
2.2.6.	Duedonal ülser	23
2.2.7.	Üst Gastrointestinal kanama	24
2.2.8.	Helicobacter pylori.....	25
2.2.9.	Gastrik atrofi	26
2.2.10.	Gastrik intestinal metaplazi.....	26
2.2.11.	Gastrik epitelyal displazi.....	27
2.2.12.	Mide kanseri.....	28
2.3.	COVID-19'UN GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLERİ VE KOMPLİKASYONLARI	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1.	Etik Kurul ve Kurum İzinleri	32
3.2.	Hasta popülasyonu	32
3.3.	Çalışma verileri	33
3.4.	İstatiksel analiz.....	33
4.	BULGULAR.....	35
5.	TARTIŞMA.....	40
6.	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	50
7.	SONUÇLAR.....	51
8.	KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin-I-Converting Enzyme
AÖS	: Alt Özofagus Sfinkteri
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CE	: Candida Esophagitis
CoV	: Coronavirus
Covid-19	: Coronavirus Disease 2019
DAMPs	: Damage-Associated Molecular Patterns
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DU	: Duedonum Ülseri
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
GI	: Gastrointestinal
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÖR	: Gastroözofagiyal Reflü
GU	: Gastrik Ülser
HP	: Helicobacter Pylori
HCoV	: Human Coronaviruses
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSYS	: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi
ICTV	: International Committee on Taxonomy of Viruses
IL	: İnterlökin

IFN : İnterferon

İM : İntestinal Metaplazi

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

NK : Natural Killer

NAAT : Nucleic Acid Amplification Test

NSAİD : Nonsteroidal Anti-İnflammatory Drug

NGS : Next Generation Sequencing

ORF : Open Reading Frame

PAMPs : Pathogen-associated molecular patterns

PPI : Proton Pompası İnhibitörleri

PRR : Pattern Recognition Receptors

RT-PCR : Real-time Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha

VOC : Variant Of Concern

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1: Örneklem büyüklüğü analizi	34
Tablo 2: Covid negatif ve covid pozitif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması	36
Tablo 3: Covid pozitif ve covid negatif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması	36
Tablo 4: Covid pozitif ve covid negatif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması	37
Tablo 5: Covid pozitif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki sürelerle göre karşılaştırılması	38
Tablo 6: Covid pozitif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki sürelerle göre karşılaştırılması (6 aylık süre baz alınarak yapılan karşılaştırma)	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1: Koronavirüslerin taksonomik sınıflandırılması	6
Şekil-2: Sars-Cov-2'nin genomik düzenlemesi	7
Şekil-3: Koronavirüsün tipik yapısı.....	8
Şekil-4: SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Mekanizması ve Önerilen RAAS Dengesizliği	12
Şekil-5: a) sağ alt lobda (kırmızı çerçeve) saf buzlu cam. b) sağ lob subplevral bölgesinde konsolidasyonu gösteriyor (kırmızı çerçeve).....	16
Şekil-6: a) sol alt lobda ve subplevral alanda (kırmızı çerçeve) hafif retiküler desen görülüyor. b) sağ orta lobdaki (kırmızı çerçeve) çılgın kaldırım taşlarının işaretine benzeyen, buzlu cam opasitelerinin arka planına bindirilmiş ağ deseni görülüyor ...	16
Şekil-7: Ayakta tedavi gören ve hastanede yatan hastalarda COVID-19 tedavisi	17

ÖZET

Amaç: Koronavirüs hastalığı (COVID-19), başta solunum sistemi olmak üzere multisistemik hasara neden olmaktadır. SARS-CoV-2'nin mide ve bağırsak epitel hücrelerini doğrudan hedefleyerek inflamatuvar reaksiyonlara yol açabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmamızda geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu ile gastrik ve duodenal yüzey üzerindeki endoskopik patolojilerin görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi inceledik. COVID-19'un kısa ve uzun vadede GİS üzerine olan etkisi hakkındaki belirsizliğin giderilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Mart 2020 ile Aralık 2022 tarihleri arasında gastroskopi yapılan hastalar incelendi. Daha önce Covid-19 geçirmeyen 279 hasta kontrol grubu, daha önce Covid-19 geçiren 278 hasta ise araştırma grubu olarak dahil edildi. Gastroskopisi yapılan ve biyopsi örneği alınan tüm hastaların verilerinden özofajit (ES), kandida özofajiti (CE), endoskopik gastrit (EG), endoskopik duodenit (ED), gastrik ülser (GU), duodenum ülseri (DU), aktif gastrointestinal kanama bulguları (GİK), patolojik aktif gastrit (PAG), patolojik inaktif gastrit (PIG), patolojik duodenit (PD), atrofi (ATR), intestinal metaplazi (IM), displazi (DİS), Helikobakter pylori (HP), mide kanseri (mide Ca) saptananlar kaydedildi.

Bulgular: Geçirilmiş Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda, Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş olan hastalara göre Endoskopik Duodenit (BU) saptanma oranı, istatistiksel olarak anlamlı yüksek, helicobakter Pylori (HP) görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Geçirilmiş Covid-19 enfeksiyonu olan yaşlılarda Candida Özofajit ve Atrofi oranı genç ve orta yaşlılara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki süre 6 aydan az olan hastalarda görülen Gastrointestinal Kanama oranı, >6 ay olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Sonuç: Geçirilmiş Covid-19 enfeksiyonu duodenit görülme sıklığını arttırmaktadır. Aynı hasta grubunda ilk 6 içinde GİS kanama görülme sıklığı artmıştır. Geçirilmiş Covid-19 enfeksiyonu olan yaşlı hasta grubunda kandida özofajiti görülme sıklığının arttığı ve gastrik atrofi gelişiminin hızlandığı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Endoskopi, Gastrit



ABSTRACT

Aim: Coronavirus disease (COVID-19) causes multisystemic damage, especially the respiratory system. It has been shown that SARS-CoV-2 can directly target gastric and intestinal epithelial cells, leading to inflammatory reactions. In this study, we examined the relationship between previous COVID-19 infection and the incidence of endoscopic pathologies on the gastric and duodenal surfaces. We aimed to eliminate the uncertainty about the impact of COVID-19 on GIS in the short and long term.

Materials and Methods: In our study, patients who underwent gastroscopy between March 2020 and December 2022 were examined. 279 patients who had not previously had Covid-19 were included as the control group, and 278 patients who had previously had Covid-19 were included as the research group. From the data of all patients who underwent gastroscopy and biopsy samples were taken, signs of esophagitis (ES), candidal esophagitis (CE), endoscopic gastritis (EG), endoscopic duodenitis (ED), gastric ulcer (GU), duodenal ulcer (DU), active gastrointestinal bleeding (GIC), pathological active gastritis (PAG), pathological inactive gastritis (PIG), pathological duodenitis (PD), atrophy (ATR), intestinal metaplasia (IM), dysplasia (DIS), Helicobacter pylori (HP), stomach cancer (stomach Ca) detected were recorded.

Results: In patients with previous Covid-19 infection, the Endoscopic Duodenitis (BU) detection rate was statistically significantly higher and the Helicobacter Pylori (HP) detection rate was statistically significantly lower than in patients who did not have Covid-19 infection. The rate of Candida Esophagitis and Atrophy in elderly people with previous Covid-19 infection was found to be statistically significantly higher than in young and middle-aged people. The rate of Gastrointestinal Bleeding in patients with less than 6 months between COVID-19 infection and endoscopy was found to be statistically significantly higher than in those with >6 months.

Conclusion: Previous Covid-19 infection increases the incidence of duodenitis. In the same patient group, the incidence of GI bleeding increased in the

first 6 months. It can be thought that the incidence of candida esophagitis increases and the development of gastric atrophy accelerates in the elderly patient group with previous Covid-19 infection.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Endoscopy, Gastritis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kasım 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Koronavirüs hastalığı (COVID-19), DSÖ tarafından 2020 Mart'ında küresel bir salgın olarak ilan etmiştir (1). Şubat 2023 itibariyle dünya üzerinde teyitli yaklaşık 671 milyon Covid-19 vakası ve 6 milyon 800 bin Covid-19 kaynaklı ölüm bildirilmiştir (2). Ülkemizde ise yaklaşık 17 milyon Covid-19 vakası ve 101 bin Covid-19 kaynaklı ölüm bildirilmiştir (3).

SARS-COV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan kritik ve ölümcül hastalığa kadar değişir. COVID-19 aşısının tanıtılmasından önce yapılan bir incelemede, SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren bireylerin yüzde 33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmedeği tahmin edilmektedir (4). Ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, baş ağrısı ve miyalji, COVID-19'lu kişilerde en sık bildirilen semptomlar arasındadır (5). Semptomatik enfeksiyon hafif veya şiddetli olabilir. Başlangıçta ciddi olmayan semptomları olan bazı hastalar bir hafta içinde solunum yetmezliği, kardiyovasküler komplikasyonlar, tromboembolik komplikasyonlar, nörolojik komplikasyonlar ve inflamatuvar komplikasyonlar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Kardiyovasküler olay (miyokard enfarktüsü, inme, aritmiler, perikardit, miyokardit, kalp yetmezliği ve tromboembolik hastalık vb.) riski COVID-19 enfeksiyonundan sonra uzun vadede artabilir (6).

Hastalığın en sık bildirilen gastrointestinal semptomları ishal, anoreksi, bulantı, kusma, karın rahatsızlığı ve gastrointestinal kanamadır (7). COVID 19'un gastrointestinal sisteme etkisi üzerine yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 RNA testi pozitif olan hastalardan alınan gastrik, duodenal ve rektum glandüler epitel hücrelerinin sitoplazmasında viral nükleokapsid proteini için boyanma ve gastrointestinal epitelde ACE2 ve SARS-CoV-2 için pozitif boyanma gözlemlendi (8). Bu bulgular, SARS-CoV-2'nin gastrointestinal hücreleri, özellikle mide ve bağırsak epitel hücrelerini doğrudan hedefleyerek inflamatuvar reaksiyonlara yol açabileceğini göstermektedir.

COVID-19'un solunumla ilgili belirtileri geniş çapta tanımlanmış olsa da, gastrointestinal sistem üzerindeki etkisi belirsizliğini koruyor. Bildirilen sindirim

semptomları prevalansı ortama bağılı olarak %3 ila %79 arasında değişmektedir ancak COVID-19 hastalarında gastrointestinal endoskopik ve histolojik bulgulara ilişkin veriler eksiktir (9). Milyonlarca kişiyi etkileyen virolojik hasarın neden olabileceği endoskopik bulguları ve histolojik hastalığı tespit etmek, Covid-19'un GİS üzerindeki etkisinin belirsizliğini ortadan kaldırmak için önem arz etmektedir.

Gastrik ülserin en yaygın nedeni olan ve mide kanseri ile olan ilişkisi bir çok çalışmada kanıtlanan *Helicobacter pylori* (HP) (10), bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaygın olarak gastrointestinal sistemi tutan Cytomegalovirus (11) yine aynı şekilde viral özofajitin en sık sebeplerinden olan Herpes simplex virüs ve bakteriyel özofajitin en sık sebebi olan *Candida albicans* (12) ve Epstein-Barr virüsünün mide kanseri gelişiminde rol aldığını gösteren çalışmalar (13) mevcut iken küresel pandemiye sebep olan ve yaygınlığı diğer enfeksiyöz etkenlere göre tartışılmaz olan Sars-Cov-2 virüsünün gastrik ve duodenal yüzey üzerinde bıraktığı etkileri gözlemlemek zaruridir.

Bu çalışmada geçirilmiş COVID-19'un uzun vadede GİS üzerindeki etkisi üzerine veriler elde etmeyi amaçladık. COVID-19 enfeksiyonu ile gastrik ve duodenal yüzey üzerinde endoskopik bulgu olarak kandida özofajiti, özofajit, endoskopik gastrit, gastrik ülser (GU), duodenum ülseri (DU), mide kanseri, aktif gastrointestinal kanama bulguları ve endoskopik biyopsi bulgusu olarak patolojik aktif ve inaktif gastrit bulguları, intestinal metaplazi (İM), displazi, gastrik kanser, HP pozitifliği görülme sıklığı arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

Araştırmamızın sonucunda COVID-19'un kısa ve uzun vadede GİS üzerine olan etkisi hakkındaki soru işaretlerinin giderilmesine katkıda bulunacağını da düşünmekteyiz. SARS-CoV-2'nin indüklediği inflamatuvar sürecin gastrik ve duodenal yüzey üzerinde lezyon gelişimine neden olup, önemli histopatolojik bulgulara yol açabileceği hipotezimiz, araştırmamız ile desteklendiği taktirde geçirilmiş covid-19 enfeksiyonunun gastrik ve duodenal hastalıkların risk faktörleri içinde değerlendirilmesi hususunda önemli bir bileşen olabilir. Ayrıca mevcut covid aşılarının GİS üzerine olası prospektif etkilerinin araştırılması konusunda yol gösterici olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

Dünya tarihinde kitlesel ölümlere sebep olmuş salgınların günümüzde de var olabileceğini, gelişen günümüz teknoloji ve ulaşımı nedeniyle hızla küresel salgın haline dönüşebileceği ve 21. Yüzyılın tıbbi imkanlarına rağmen küresel salgınlar karşısında insanlığın ne kadar çaresiz kalabileceğini 2019 yılında başlayan Covid-19 Pandemisi ile üzücü bir şekilde deneyimledik.

2.1.1. Tanım

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2'nin etken olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. İnsanlar arasında damlacık ve temas yoluyla bulaşan hastalığın kaynağının zoonotik olduğu düşünülmektedir (14). Hastalık asemptomatik olabilir (15) ve hafif grip benzeri hastalıktan, septik şok, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yaygın intravasküler pıhtılaşma, akut böbrek hasarı gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara kadar geniş klinik bulgular gösterebilir (16). Solunum sistemi başta olmak üzere gastrointestinal, nörolojik veya kardiyovasküler sistemler ile birçok sistemi etkileyebilen multisistemik enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanabilir.

2.1.2. Epidemiyoloji

COVID-19 ile ilgili enfeksiyon vakaları ilk defa 2019'un aralık ayında Çin'in Hubei Eyaletine bağlı olan Wuhan'da bildirildiği ve Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmış (18) ve ardından 11 Mart 2020'de DSÖ, hastalığın dünya çapında birçok ülkede hızla yayılması ile COVID-19'u küresel salgın olarak ilan etmiştir (1). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından hastalığın etkeni SARS-CoV-2 olarak tanımlanmıştır (19).

COVID-19 aşısının tanıtılmasından önce yapılan bir inceleme, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bireylerin yüzde 33'ünün hiçbir zaman semptom göstermediğini tahmin ediyor (4). Ateş, nefes darlığı, öksürük, baş ağrısı, yorgunluk ve miyalji, COVID-19'lu kişilerde en sık bildirilen semptomlar arasındadır (5). Ölüm vakaları

sıklıkla yüksek yaşta veya eşlik eden komorbid hastalığı (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünesupresif durumlar) olan kişilerde olmuştur (17).

Johns Hopkins Üniversitesi'ndeki (JHU) Sistem Bilimi ve Mühendisliği Merkezi (CSSE) tarafından oluşturulan COVID-19 Kontrol Paneli programında Şubat 2023 itibariyle dünya üzerinde teyitli yaklaşık 671 milyon Covid-19 vakası ve 6 milyon 800 bin Covid-19 kaynaklı ölüm bildirilmiştir (2). Ülkemizde ise sağlık bakanlığının TÜRKİYE COVID-19 TABLOSU verilerinde yaklaşık 17 milyon Covid-19 vakası ve 101 bin Covid-19 kaynaklı ölüm bildirilmiştir (3).

Nüfusun her yaşı Covid-19'a duyarlı olmakla birlikte, ortalama enfeksiyon yaşının yaklaşık 50 olduğu görülmektedir (20). Erkek bireyler, yaşı 50'nin üzerinde olan kişiler, komorbid hastalıkları (kalp hastalığı, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, diyabet vb.) olanlar daha riskli olarak tanımladığımız gruplardır (21).

Covid-19 bulaş riski, maruz kalma şekline ve süresine, koruyucu ekipmanların kullanımına ve bireysel faktörlere (solunum salgılarındaki virüs miktarı vs.) göre farklılık gösterir. İkincil enfeksiyonlar en çok ev halkı temasları ve sağlık çalışanları arasında kişisel koruyucu tedbirler alınmadığında gözlemlenmektedir. Bununla birlikte kişisel koruyucu tedbirlerin alınmadığı yaşlı bakımevleri, ibadet amacıyla toplanılan yerler ve toplu yaşanan kapalı ortamlarda (hapishane, yurtlar askeri birimler vb.) da ikincil enfeksiyon riskinin arttığı yerlerdir. Ek olarak iş, spor veya sosyal amaçlı toplanmalar (örneğin hac dönüşü yapan bireylere toplu ziyaretler, hapishane çıkışı sonrası yapılan ziyaretler) sonrasında rastlanan vaka kümeleri ikincil enfeksiyon riskini belirgin şekilde artırır (22).

2.1.3. Etiyoloji

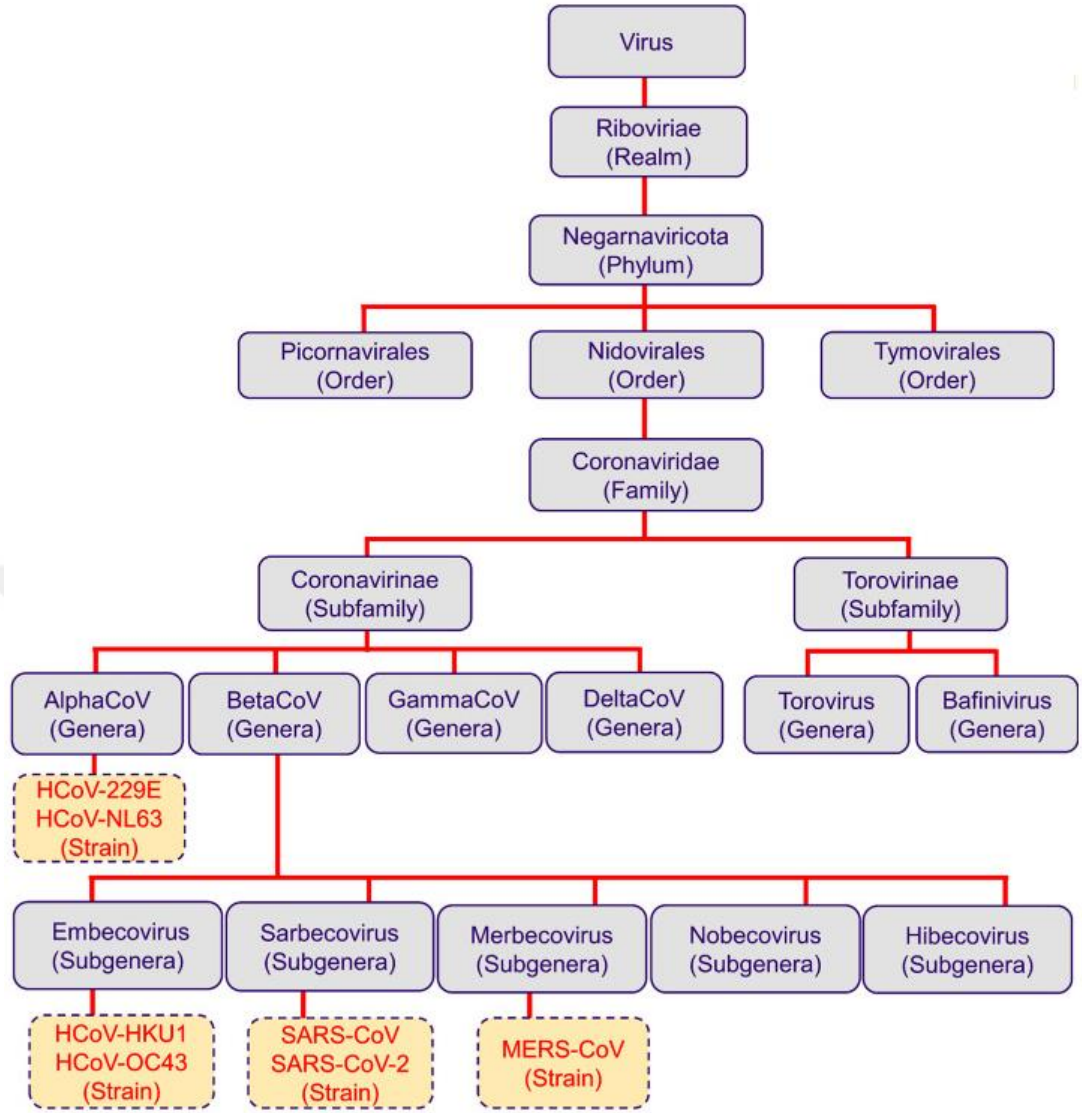
2.1.3.1. Etken

İnsan koronavirüsleri (HCoV'ler), hafif grip benzeri hastalıktan, bronşiyolit ve pnömoni gibi değişen şiddette birçok solunum yolu hastalığından sorumlu olan koronavirüslerin (CoV'ler) üyeleridir (23). 21. yüzyılın başından beri insanlardaki

büyük ölümcül pnömoni salgınlarıyla bağlantılı olan HCoV'ler dünyanın farklı yerlerinde periyodik olarak ortaya çıkmıştır (24). HCoV'lerin yüksek nükleotid ikamesi ve rekombinasyon oranına sahip olması hızlı evrimleşmelerine neden olmaktadır (25). Hızlı evrimleşme sonucu ortaya çıkan SARS-CoV Kasım 2002'de Foshan, Çin'de ilk koronavirüs salgınına neden oldu (26) ve 2003 yılında dünya çapında %10'luk ölümcül bir oranla küresel enfeksiyona dönüştü (27). On yıl sonra Haziran 2012'de %35 lik küresel ölüm oranına sahip olan ikinci koronavirüs pandemisine Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde ortaya çıkan Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) neden oldu (28). Son üçüncü büyük koronavirüs pandemisi 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde meydana gelen SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisidir (29).

2.1.3.2. Sars-Cov-2 sınıflaması ve kökeni

Koronavirüsler (CoV'ler) tüm RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahip olan segmentsiz, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir (30). Nidovirales takımının bir ailesi olan Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi içerisinde yer alan koronavirüsler, ICTV tarafından genotipik ve serolojik olarak yapılan gruplandırmada alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinse ayrılmıştır (24). HCoV-229E ve HCoV NL63 alfa cinsinde; HCoV HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, SARS-Cov-2 ve MERS CoV beta cinsinde yer almaktadır. Covid-19'dan sorumlu viral etken, Betacoronavirüs cinsi içindeki Sarbecovirüs alt grubunda yer almaktadır. (Şekil-1) (31).

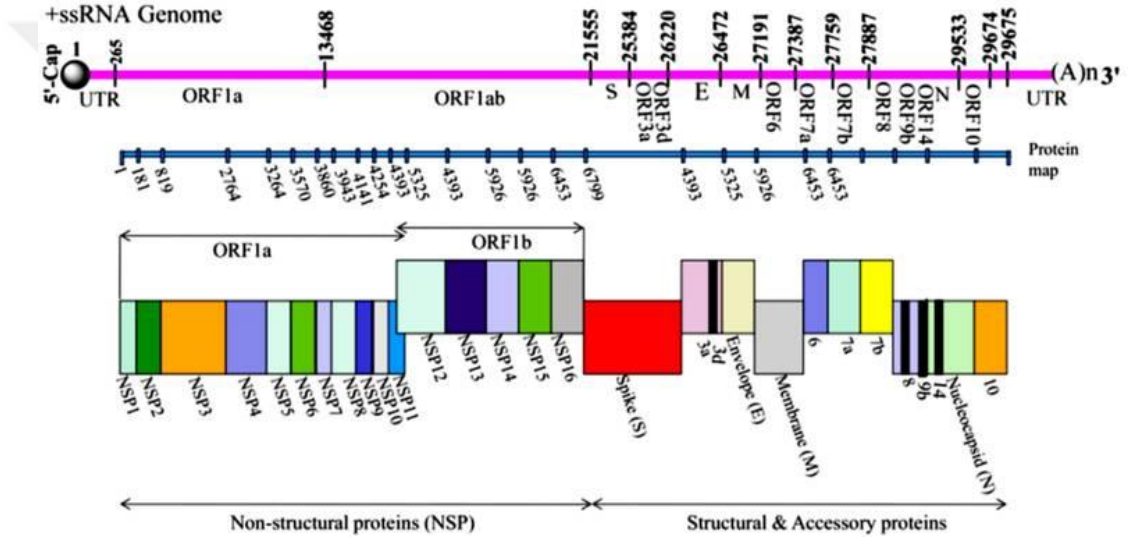


Şekil-1: Koronavirüslerin taksonomik sınıflandırılması (31)

Yapılan çalışmalar koronavirüslerin hayvansal kökenli olduğunu; SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E ve HCoV-NL63 memeli olan yarasalardan, HCoV-OC43 ve HKU1 ise kemirgenlerden köken aldığını göstermiştir (32). Genom analizlerinde SARS CoV-2'nin yarasa koronavirüsü ile %96 oranında yüksek benzerliği gösterilmiş olup (33), virüsün kuvvetle muhtemel yarasalardan köken aldığı düşünülmektedir.

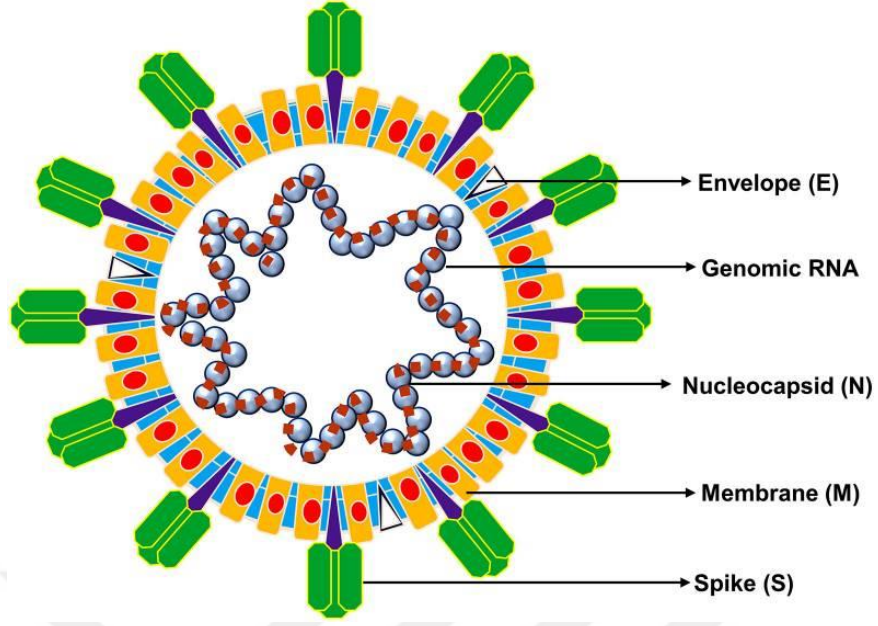
2.1.3.3. Sars-Cov-2 yapısı

Coronavirüs (CoV), yaklaşık 30 kb uzunluğunda, pozitif polariteli, non-segmente, tek sarmallı RNA genomuna sahiptir (29). SARS-CoV-2 genomu, 14 açık okuma bölgesi (ORF) içermektedir. Genomun 3' ucunda yer alan dört ORF, nükleokapsid(N), spike(S), membran(M) ve zarf(E) proteini gibi bir grup yapısal proteini kodlamaktadır. Viral genom, nükleokapsid proteini tarafından stabilize edilir ve membran, spike ve zarf proteini ihtiva eden bir lipid yapısı içinde sarılır (34). Genomun çok daha büyük bir bölümü olan 5'ucta bulunan üçte ikisi, virüsün yapısal olmayan proteinlerini kodlayan iki uzun ORF (orf1a ve orf1b) içerir (Şekil-2) (35).



Şekil-2: Sars-Cov-2'nin genomik düzenlemesi (35)

Koronavirüs; diken (Spike; S) proteini, membran (M) proteini, zarf (Envelope; E) proteini ve nükleokapsid (N) proteini olmak üzere 4 yapısal protein içerir. Bu 4 yapısal protein, vireminin oluşumunda önemli rol oynar. Bazıları ayrıca bir hemagglutinin-esteraz (HE) proteini de içerir (Şekil-3) (36). Yakın zamanlarda, bazı CoV'lerin tam, bulaşıcı bir virion oluşturmak için tüm yapısal proteinlere ihtiyaç duymadığı, bazı yapısal proteinlerin vazgeçilebilir olabileceği veya bu CoV'lerin benzer işlevlere sahip ek proteinleri kodlayabileceği açıkça ortaya çıktı (37).



Şekil-3: Koronavirüsün tipik yapısı (36)

Diken (Spike; S) proteini, virüsün konakçı hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasına ve ardından viral ve konakçı hücre zarları arasındaki füzyona aracılık ederek virüsün konakçı hücreye girişini sağlar (38).

Nükleokapsid (N) proteini, esas olarak CoV RNA genomuna bağlanma işlevi gören ve nükleokapsidi oluşturan tek proteindir (39).

Membran (M) proteini en bol bulunan yapısal proteindir ve viral zarfın şeklini tanımlar. Aynı zamanda diğer tüm önemli koronaviral yapısal proteinlerle etkileşime girerek merkezi düzenleyici rolünü üstlenir (32).

Zarf (Envelope; E) proteini, başlıca yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Patogenezdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Replikasyon döngüsü sırasında E, enfekte hücrenin içinde bol miktarda eksprese edilir, ancak yalnızca küçük bir kısmı viryon zarfına dahil edilir (40).

Viral genom kodladığı 29 proteinden 25 tanesi yapısal olmayan protein (NSP) ve yardımcı proteinlerdir. Yapısal olmayan bu proteinler bağışıklık yanıtından kaçmada ve viral RNA replikasyonunda işlev görür. Yardımcı proteinler virüsün konakçı hücrede hayatta kalmasında, viral enfeksiyon kliniğinin oluşmasında ve bulaştırıcılık gibi işlevlerde görev alırlar (41).

2.1.3.4. Sars-Cov-2 varyantları

Zaman içinde Sars-Cov-2'nin genomunda ortaya çıkan mutasyonların birikip anlamlı hale gelmesiyle değişik varyantlar ortaya çıkmıştır. Belirli varyantlar şiddetli hastalığa neden olabilen, bulaştırıcılığı artmış, tedavi ve aşıların etkinliğinde azalma görülen varyantlardır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve DSÖ bu varyantları endişe verici varyantlar (VOC) olarak tanımlamıştır (42).

DSÖ'nün 2021 Aralık ayındaki epidemiyolojik güncellemesine göre, pandemi başladığından bu yana beş tane SARS-CoV-2 VOC tanımlanmıştır. Mevut VOC lardan sadece omicron varyantı sürdürülebilir seviyelerde dolaşımda mevcuttur (43).

- Alfa (B.1.1.7): Aralık 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta açıklanan ilk VOC türüdür. Ölüm riskinin, B.1.1.7 endişe varyantı doğrulanmış kişiler arasında, 1.1.7 SARS-CoV-2 olmayan kişilere göre daha yüksek olduğu bildirildi (44).
- Beta (B.1.351): İlk olarak 2020 Aralık'ta Güney Afrika'da bildirildi.
- Gama (P.1): İlk olarak 2021 Ocak ayı başlarında Brezilya'da rapor edildi.
- Delta (B.1.617.2): Hindistan'da ilk olarak 2020 Aralık'ta bildirildi.
- Omicron (B.1.1.529): İlk olarak 2021 Kasım'da Güney Afrika'da bildirildi. Omicron'un viral enfeksiyonda 13 kat artış görüldüğünü ve Delta varyantından 2,8 kat daha fazla bulaşıcı olduğunu öne sürüyor (45). Omicron (B.1.1.529) birçok ülkede baskın VOC haline geldi ve BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 ve BA.5 gibi birçok alt değişken tanımlandı. Yapılan çalışmalarda Omicron enfeksiyonunda ciddi hastalık riski daha düşük saptanmıştır (43).

2.1.4. Patogenez

Etkenin konakçı hücreye girişi ve çoğalması birkaç aşamayı içerir. SARS-CoV-2 virüsü, Spike (S) glikoproteinini ile konakçı hücre yüzeyindeki fizyolojik Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 reseptörlerine bağlanır (46). S proteini reseptöre bağlandıktan sonra konak hücre zarındaki transmembran proteaz serin 2

(TMPRSS2) isimli proteaz ile etkileşime girerek virüsün konakçı hücreye füzyonu sağlanır (47). Viral RNA, viral genom replikasyonunu ve polipeptit zincir sentezini başlatmak ve alt genomik RNA'ların yanı sıra yapısal proteinleri (zarf ve nükleokapsid) sentezlemesinde görev alan replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RCT) oluşturmak için konakçı hücrenin mekanizmasını ele geçirir (48). Yeni oluşan genomik RNA konakçı ribozomuna bağlanarak poliproteinlerin oluşumunu başlatır ve nihayetinde yeni viral parçacıkların (viriyon) oluşmasını sağlar. Yeni oluşan viral parçacıklar (viriyonlar) daha sonra ekzositoz yoluyla hücrelerin dışına salınır (49).

ACE2'nin SARS-CoV-2 hücre girişine aracılık eden tek reseptör olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, ACE2'den bağımsız olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunu kolaylaştıran 12 ek reseptör tipi tanımlandı. Bu tür reseptörlerin varlığı, SARS-CoV-2'nin geniş tropizmini ve COVID-19'un değişken klinik belirtilerini açıklayabilir (50).

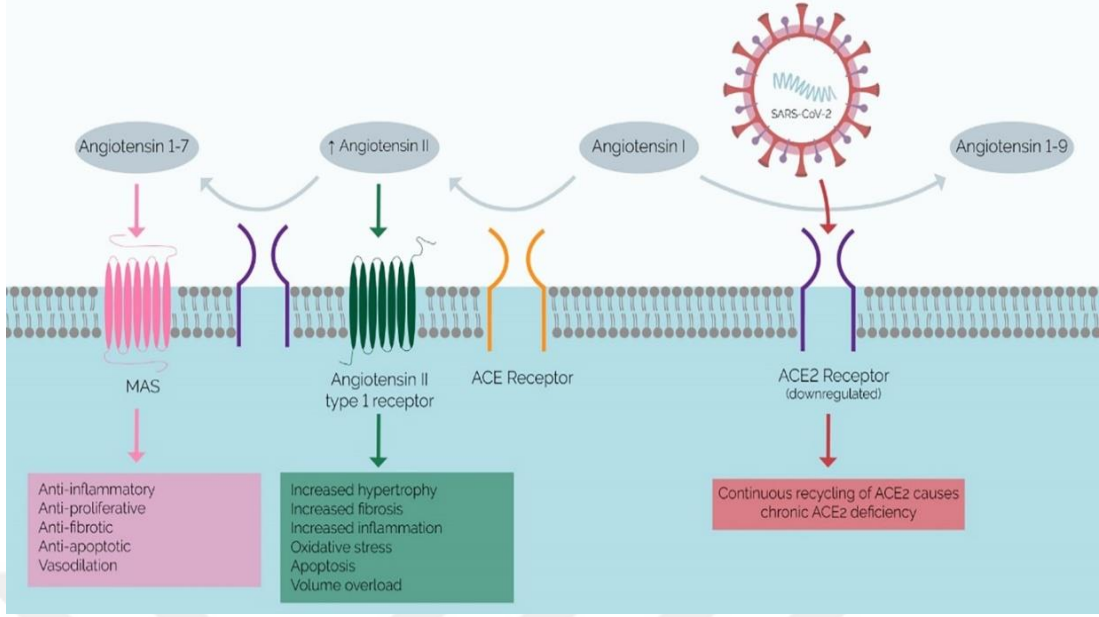
SARS-CoV-2 'ye karşı ilk doğal immün yanıt 2 tür mekanizma ile olur. Bağışıklık hücreleri üzerinde bulunan patern tanıma reseptörlerinin (PRR), patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMPs) tanınmasıyla direkt olarak gerçekleşebilir. PRR'lerin salınan hasar-ilişkili moleküler paternlerini (DAMPs) içeren hücre içeriğini tanınmasıyla indirekt olarak gerçekleşebilir. Bu tanıma sonrası başlayan çeşitli yolların aktivasyonu ile antiviral etkili tip I ve III interferonlar (IFN'ler) yanında, proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlekin-1, IL-6 ve IL-18 gibi sitokinlerin salgılanmasına katkı sağlanır (51). Özellikle tip I IFN, SARS-CoV-2'nin temizlenmesinde kritik öneme sahiptir. Etkili bir doğal immün yanıt ile iyi bir interferon tepkisi geliştiren hastalar muhtemelen virüsü hızla ortadan kaldırır.

Yüksek viral yük ile enfekte olanlarda ve zayıf veya gecikmiş interferon yanıtına sahip olanlarda, virüs akciğerlere ilerleyerek tip II pnömositleri ve alveolar makrofajları enfekte edebilir (52). Güçlü bir IFN-I ve III yanıtının geliştirilememesi ve aynı zamanda yüksek düzeyde kemokinlerin tetiklenmesi, kan monositlerinin enfekte akciğer dokusuna toplanmasıyla sonuçlanır (53). Bu evrede "makrofajlar bir Truva atı görevi görebilir" ve özellikle pulmoner parankimi içinde viral tutunmayı mümkün kılar (54). SARS-CoV-2 ile enfekte makrofajların metabolizması yeniden programlanarak, daha fazla sitokin üretimine neden olur. Bu makrofajlar, IL-8, IL-1 β

ve TNF-a dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri ve çeşitli kemokinleri salgılayarak daha fazla monosit göçüne ve makrofaj farklılaşmasına sebep olup, hiperinflamatuvar durumun daha da kötüleşmesine neden olur (55).

Makrofajların akciğer parankiminde kontrolsüz toplanması ve aktivasyonunun, şiddetli COVID-19 patogenezinde merkezi bir rol oynadığı görülmektedir. Kazanılmış bağışıklık, virüse maruz kalmış hücreleri yok eden, aktif makrofajların aşırı birikmesini önleyen aktif CD8 (+) sitotoksik T hücreleri, Natural Killer (NK) T lenfositleri ve virüse spesifik antijenlere karşı antikor üreten B hücreleri vasıtasıyla SARS-CoV-2'ye karşı savunmada önemli bir rol oynar. Şiddetli COVID-19 hastalarında CD8⁺ ve NK T hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma vardır (56). Proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-6) aşırı üretimi, T hücresi fonksiyon bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (57). Ayrıca, SARS-CoV-2'nin akciğer epitel hücrelerindeki spike proteininin hücre içi ekspresyonu, NK hücrelerinin aktivasyonunu ve degranülasyon yeteneklerini azaltır (58). Bildirilen bu özellikler şiddetli Covid-19'un patogenezini açıklayabilir. Ayrıca Şiddetli COVID-19 hastalarında görülen T hücresi fonksiyon bozukluğu, ikincil bakteriyel ve mantar enfeksiyonları riskinin artmasına neden olur (59).

Pulmoner hasarın patogenezi açıklayan farklı çalışmalarda mevcuttur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, hücrelere giriş yolu olarak kullandığı ACE2 seviyelerinde bir azalmaya ve anjiyotensin II yolu yoluyla sinyalleri güçlendiren Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminde (RAAS) bozulmaya neden olur. COVID-19 ile sonuçlanan kronik ACE2 eksikliği, anjiyotensin II birikmesine ve anjiyotensin 1-7 eksikliğine neden olur, bu da inflamasyonu ve fibrozisi teşvik ederek ciddi inflamatuvar ve dolaşım fonksiyon bozukluğuna neden olur (Şekil-4) (60). Üst solunum yolları ve alveolar pnömositlere ek olarak, ACE2 reseptörleri aynı zamanda endotel, gastrointestinal ve böbrek dokularından da izole edilmiştir, bu da çoklu sistem tutulumlarını açıklamaktadır (61).



Şekil-4: SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Mekanizması ve Önerilen RAAS Dengesizliği (60)

Endotel hücrelerinin SARS-CoV-2 ve psödovironlarla enfeksiyonu ve düzensiz bağışıklık sistemi endotele zarar vererek kanın pıhtılaşmasını aktive eder. Sonuç olarak mikro ve makro trombüslerin oluşmasıyla ciddi bir endotelite neden olur (62). Ayrıca, ACE-2 reseptörlerinin trombositler üzerinde bulunması şiddetli COVID-19 hastalığının masif trombosit agregasyon karakteristiğine katkıda bulunabilir. Trombosit aktivasyonu pro-trombotik duruma katkıda bulunur ve inflamatuvar yanıtı artırır (63).

COVID-19 hastalarında dolaşımdaki serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT) seviyeleri yüksektir; bu muhtemelen artan trombosit aktivasyonunun ve pulmoner dolaşım tarafından uzaklaştırılmamasının sonucudur (64). Seviyesi yükselen serotonin, pulmoner, renal ve serebral vazokonstriksiyon ile ilişkilidir ve şiddetli COVID-19 olan hastalarda görülen ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğunu ve renal kan akışındaki azalmayı kısmen açıklayabilir (65). Serotoninin trombosit agregasyonunu artırarak ilerleyen bir immüno-trombotik döngü yaratır (66) ve pulmoner fibrozisi teşvik ederek ve şiddetli COVID hastalarında gelişen ilerleyici fibrozise katkıda bulunabilir (67).

2.1.5. Klinik

Hastalar herhangi bir semptom göstermeyebilir (olguların %80'i bu şekildedir) (15). Üst solunum yolunun tutulduğu hafif grip benzeri hastalıktan, pnömoninin görüldüğü orta/ağır bir klinik, solunum yetmezliği ve diğer sistem tutulumlarına bağlı hayatı tehdit eden komplikasyonlar ile sonuçlanabilen kritik vakalar şeklinde geniş bir spektruma sahiptir (16). En sık görülen semptomlar ateş, yorgunluk, kuru öksürük ve ishaldir. Hastalık hafif, orta derece, ağır ve kritik olarak sınıflandırılabilir (68).

Hafif hastalığa sahip olan hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvurabilirler. Bunlar hafif ateş, kuru öksürük, burun tıkanıklığı, kas ağrısı ve halsizlik gibi semptomlardır. Bu grupta nefes darlığı gibi ciddi semptomlar gözlenmez ve radyografi özellikleri de yoktur. Covid-19 vakalarının çoğunluğu hafif hastalık kategorisindedir (69). Bu vakalar hızla ciddi veya kritik vakalara dönüşebilir.

Orta derece hastalığı olanlar öksürük, nefes darlığı ve taşipne gibi solunum semptomlarıyla başvururlar (69). Ancak ciddi hastalığın hiçbir belirti ve semptomu mevcut değildir.

Ağır hastalığı olanlar şiddetli pnömoni, ARDS, sepsis veya septik şok ile başvururlar. Klinik belirtiler şiddetli nefes darlığı, taşipne (solunum sayısı > 30/dakika), solunum sıkıntısı, $SpO_2 \leq \%93$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ ve/veya 24 ila 48 saat içinde %50'den fazla akciğer infiltrasyonu gelişimidir. Hastalığın şiddetli formlarında bile ateş hiç saptanmayabilir veya orta derecede olabilir (69). Ayrıca hastaların %5'inde solunum yetmezliği, kardiyak hasar, septik şok veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezin (CDC)'den toplanan veriler kritik hastalarda vaka ölüm oranının %49 olduğunu ileri sürmektedir (69). Diyabet(%7,3), solunum yolu hastalığı(%6,5), hipertansiyon(%6), kardiyovasküler hastalık(%10,5) ve onkolojik hastalıklar(%5,6) gibi komorbid hastalıkları olanlarda vaka ölüm oranı daha yüksektir. Komorbiditesi olmayan hastalarda vaka ölüm oranı daha düşüktür (%0,9)(68).

ARDS'nin gelişimi yeni başlayan veya kötüleşen solunum yetmezliğini gösterir. Klinik bulgulardan sonraki bir hafta içinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. PaO_2/FiO_2 değerine göre hafif, orta, şiddetli olarak ayrılabilir. Başvuru

sırasındaki ALT (alanin transaminaz) ve AST (aspartat transaminaz) seviyeleri klinik bozulma ile ilişkilidir. Başvuru sırasındaki yüksek seviyeler ARDS'nin hızlı klinik bozulmaya neden olur (69). Klinik ve solunumsal kriterlerin yanı sıra akciğer röntgeni, akciğer tomografi taraması ve akciğer ultrasonu tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Göğüs röntgeninin hafif opasiteleri algılamak için daha düşük duyarlılığa (%59) sahip olduğu unutulmamalıdır.

Covid-19 ve sepsis hastaları en kritik grupta olanlardır. Eşlik eden çoklu organ fonksiyon bozukluğu, enfeksiyona karşı verilen düzensiz konak tepkisinin sonucudur. Organ fonksiyon bozukluğunda şiddetli nefes darlığı, düşük oksijen saturasyonu, idrar çıkışında azalma, taşikardi, hipotansiyon, değişen zihinsel durum gibi belirtiler görülebilir (69).

2.1.6. Tanı

COVID-19 kesin tanısı solunum yolu numunelerinde SARS-CoV-2 RNA testleri ile konulmaktadır. Semptomların görülmesinden iki üç gün öncesinden başlayarak ilk hafta nazofarenks sürüntü numuneleriyle ya da diğer üst solunum yolu örneklerinde viral RNA saptanabilir. Düşük virüs yükü olan örneklerde özgüllük ve duyarlılık sorunları görülebilir. SARS-CoV-2 RNA testlerinin duyarlılığı yapılan çalışma ve deneyimlere göre %55-75 arasında bildirilmektedir ve test negatifliğinin COVID-19'u dışlamayacağı bilinmelidir. Viral RNA pozitifliğinin de aktif ve enfeksiyöz virüs varlığının kanıtı olmadığı unutulmamalıdır. Antikor testleri ise kişinin virüs ile karşılaşmış olduğunu gösterir. IgA, IgG ve IgM antikorlarının semptomların görülmesinden sonraki 5 gün ile 14 gün arasında saptanabildiği, 14. günden sonra ve 21. günde birçoğunun pozitifleştiği bildirilmektedir. IgM ve IgA testlerinde yalancı pozitifliğe daha sık rastlanır (70).

SARS-CoV-2 tespit teknolojileri temel olarak spesifik viral nükleik asitleri (moleküler test), proteinleri (antijen testi) veya anti-SARS-CoV-2 antikorlarını (serolojik test) hedefler (71).

Nükleik asit bazlı tespit SARS-CoV-2 viral RNA sını saptamak için en yaygın kullanılan testtir. Nazofaringeal sürüntü numuneleri bu testler için en güvenilir kaynak olarak kabul edilir ve tükürük (%85), burun sürüntüleri (%86) ve boğaz sürüntüleri

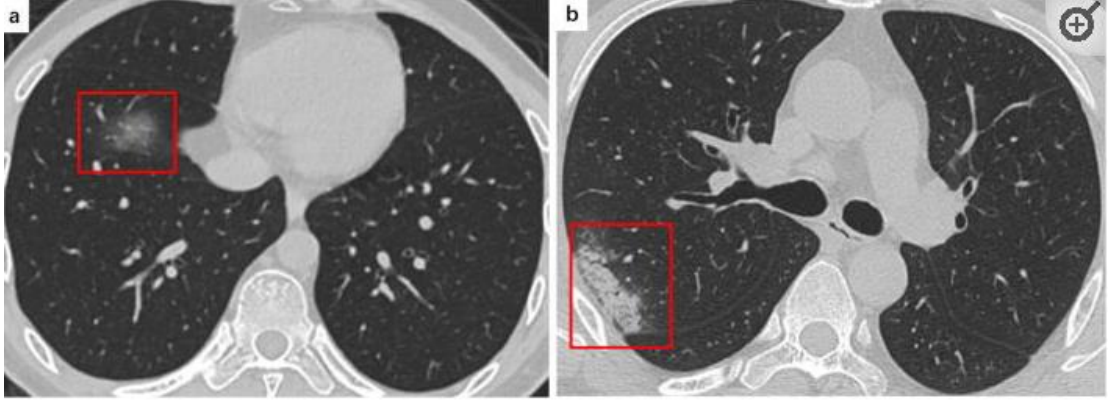
(%68) gibi diğer kaynaklardan elde edilen örneklerle karşılaştırıldığında en yüksek duyarlılığa (%97) sahiptir (72). Ek olarak, hızlı, sağlam ve ucuz bir teknik olarak geliştirilen döngü aracı izotermal amplifikasyon (LAMP) testi geleneksel Real-Time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tabanlı tanıya güvenilir bir alternatif olarak kabul edilmektedir (73). Yeni nesil gen dizileme (NGS) yöntemleri de viral varlığın tespiti için kullanılabilir. NGS platformları doğru ve güvenilir olmasına rağmen, daha yüksek maliyet ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle pratik uygulamaları genellikle sınırlıdır (74).

İmmü floresan analizler, immü kromatografik analizler, kemilüminesan immü nolojik testler ve Enzim Bağlantılı İmmü nosorbent Analizleri (ELISA) gibi antijen bazlı immü nolojik testler de SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tespiti için güvenilir yöntemlerdir. Ticari olarak temin edilebilen bu kitler genellikle nazofaringeal sürüntüler, burun sürüntüleri ve tükürük gibi çeşitli klinik örneklerle uyumludur ve esas olarak iki ana SARS-CoV-2 antijeninin (S ve N proteinleri) varlığını tespit ederler (75).

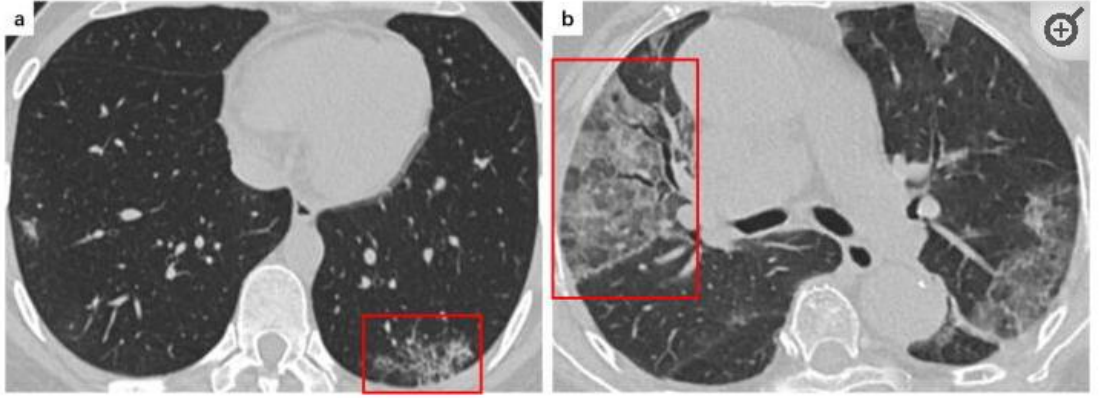
Covid-19 enfeksiyonunda antikor tepkileri genellikle enfeksiyondan yaklaşık iki hafta sonra yani viral nükleik asit ve antijen seviyelerinin azalmaya başladığı bir zamanda oluşmaktadır. Bu nedenle nükleik asitler ve antijen bazlı tespit tekniklerinin aksine, antikor bazlı tekniklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken tespiti için uygun olmadığı düşünülmektedir (76).

Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), yüksek özgüllüğü nedeniyle COVID-19'u tespit etmek için referans test olmuştur. Ancak örnek yetersizliği, türü, işlenmesi ve örnek alındığında enfeksiyonun uygun olmayan aşaması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu durumda, solunum durumu kötüleşen COVID-19 hastalarında veya orta, şiddetli klinik özelliklerle başvuran COVID-19 şüphesi olan hastalarda tanı koymak için görüntüleme, özellikle göğüs tomografisi endikedir (77). Olguların büyük çoğunluğunda (%98) bilateral tutulum vardır (78). Yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda tipik BT bulguları buzlu cam opasiteleri ve subsegmental konsolidasyondur (Şekil-5). Yoğun bakım hastalarında multilober ve subsegmental konsolidasyon tipik bulgulardır (17). Lezyonlar ağırlıklı olarak periferik yerleşimlidir.

Diğer BT bulguları arasında lineer opasiteler, “kaldırım taşı” görünümü, “ters halo işareti” sayılabilir (Şekil-6) (78).



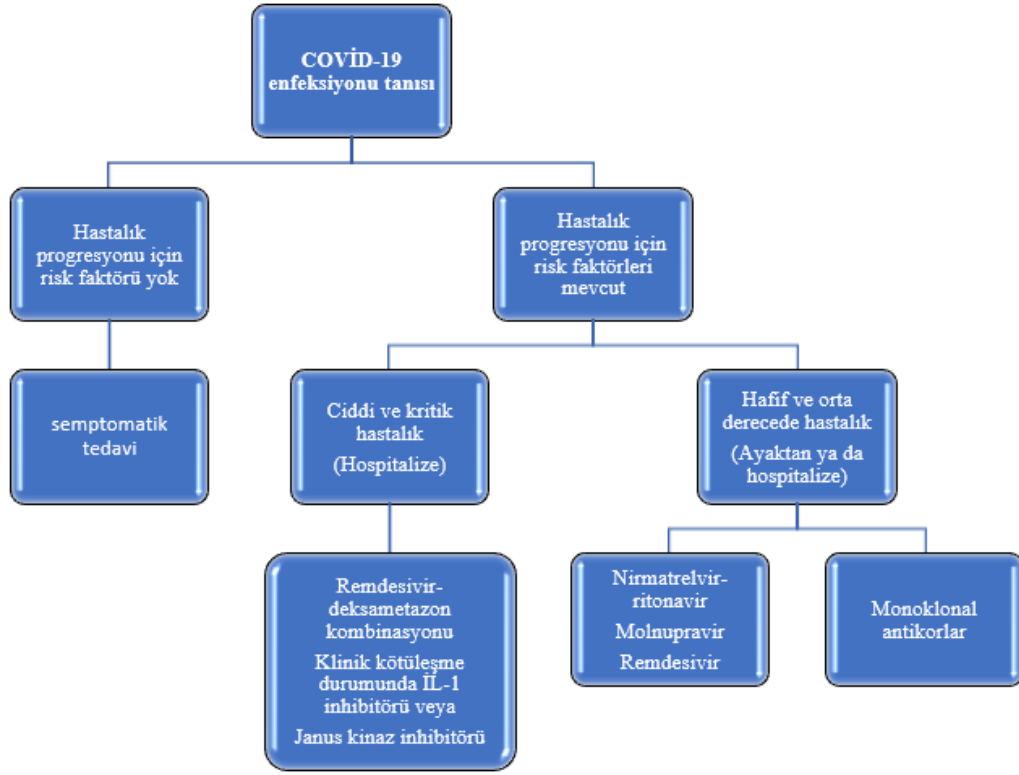
Şekil-5: a) sağ alt lobda (kırmızı çerçeve) saf buzlu cam. b) sağ lob subplevral bölgesinde konsolidasyonu gösteriyor (kırmızı çerçeve) (79)



Şekil-6: a) sol alt lobda ve subplevral alanda (kırmızı çerçeve) hafif retiküler desen görülüyor. b) sağ orta lobdaki (kırmızı çerçeve) çalgın kaldırım taşlarının işaretine benzeyen, buzlu cam opasitelerinin arka planına bindirilmiş ağ deseni görülüyor (79)

2.1.7. Tedavi

Şu anda hastalığın birincil tedavileri antiviral ilaçlar, immünomodülatörler, nötralize edici antikorlar, hücre ve gen tedavileridir (80). Tüm şiddet yelpazesindeki COVID-19 hastalığının tedavisinin özeti aşağıdaki tabloda özet olarak sunulmaktadır.



Şekil-7: Ayakta tedavi gören ve hastanede yatan hastalarda COVID-19 tedavisi (81)

MOVE-OUT ve EPIC-HR çalışmaları, ayakta tedavi gören hastalara reçete edilen iki oral anti-SARS-CoV-2 antiviral ilacı olan molnupiravir ve nirmatrelvir-ritonavirin etkinliğini değerlendirdi. Molnupiravir ve nirmatrelvir-ritonavir, semptomların başlangıcından sonraki 5 gün içinde hafif-orta şiddette COVID-19 hastalığı olan ve hastalığın ilerleme riski taşıyan aşılanmamış bireylere verildiğinde hastaneye yatış veya ölümü sırasıyla %30 ve %89 azalttı (82,83). Canlı virüs nötralizasyon analizleri molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir ve remdesivir'in BQ.1.1 ve XBB dahil omikron alt değişkenlerine karşı etkili olmaya devam ettiğini doğruladı (84). Nirmatrelvir-ritonavir ayakta tedavi ortamında önerilen tedavidir. Nirmatrelvir-ritonavirin ilaç etkileşimleri veya ciddi böbrek veya karaciğer yetmezliği nedeniyle kontrendike olduğu durumlarda, oral molnupiravir veya intravenöz remdesivir tercih edilmelidir.

Randomize çalışmalarda, sotrovimab ve tixagevimab-cilgavimab gibi monoklonal antikorlar, semptom başlangıcından sonraki 5-7 gün içinde hastalık

ilerlemesi riski taşıyan, hastaneye yatırılmamış, aşılanmamış hastalara uygulandığında ciddi hastalık, hastaneye yatış veya ölüme ilerlemeyi yaklaşık %50-80 oranında azalttığı gösterildi (85,86).

Şiddetli ve kritik COVID-19 hastalığının tedavisinde immünomodülatör ajanların kullanımı detaylı bir şekilde incelenmiştir (87). Güncel kılavuzlar, şiddetli COVID-19 hastalığında kortikosteroid, interlökin-6 inhibitörünü (örneğin tosilizumab) ve Janus kinaz inhibitörünü (örneğin barisitinib) önermektedir (88,89).

Kortikosteroidler, COVID-19 tedavisinde sağkalıma fayda sağlayan ilk ilaçlardı (90). Son çalışmalar, ciddi veya kritik hastalığı olan hastalarda standart kortikosteroid dozu (günde 6 mg deksametazon) ile daha yüksek dozlar (günde 10-20 mg deksametazon) arasındaki etkinliği karşılaştırdı ancak mortalite ve diğer klinik sonuçlarda anlamlı bir fark saptanmadı (91,92). Hızlı hastalık ilerlemesi ve sistemik inflamasyon kanıtı olan hastalarda interlökin-6 veya Janus kinaz inhibitörlerinin kortikosteroidde eklenmesi önerilir (93).

Antiviral tedaviler hamile kadınlarda randomize çalışmalarda nadiren değerlendirilmiştir. Molnupiravir, potansiyel embriyo-fetal toksisite nedeniyle gebelikte kontrendikedir (94). Hastanede yatan hamile kadınlarda Remdesivir kullanımı, olumsuz anne veya yenidoğan sonuçlarında bir artış olmaksızın iyi tolere edildi (95). Semptomların başlangıcından sonraki 7 gün içinde remdesivirin erken uygulanması, yoğun bakıma daha az başvuru, ciddi hastalığa ilerleme ve hastanede kalış süresinin daha kısa olmasıyla ilişkilendirilmiştir (96).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda antikor tedavisiyle kombinasyon halinde veya nimatrelvir-ritonavir ile kombinasyon halinde 30 güne kadar tekrarlanan ve uzun süreli remdesivir tedavilerinin viral temizlenmeyi başarıyla sağladığı rapor edilmiştir (97,98).

2.2. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN ENDOSKOPİK PATOLOJİLERİ

Gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi, bu sistem ile ilgili birçok hastalığın tanı ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan endoskopik görüntüleme ile

özofajit, gastrit, duodenit ve ülser gibi bulguların varlığını gösterebilir ayrıca alınan örnekler ile hücresel düzeyde patolojik aktif veya inaktif gastrit, intestinal metaplazi (İM), atrofi, displazi ve mide karsinomu gibi tanıları koyabiliriz.

2.2.1. Özofajit

Özofagusta endoskopik veya histopatolojik yöntemlerle tespit edilebilen hasarlanmanın varlığı, özofajit olarak tanımlanabilir. Özofajitin oluşmasındaki temel neden Gastroözofagiyal reflü (GÖR) yani mide içeriğinin özofagusa geri kaçması olayıdır. Reflü atakları tipik olarak yemekten sonra ortaya çıkar, kısa ömürlüdür, asemptomatiktir ve bir dereceye kadar fizyolojik kabul edilir (99). Gün boyunca sık aralıklarla tekrarlaması, uzun sürmesi ve özellikle atakların uyku sırasında görülmesi patolojik kabul edilebilir ve eroziv özofajite neden olabilir. GÖRH'nın patogeneğinde birçok faktör rol oynar. Patolojik gastroözofajiyaal reflünün oluşmasından, reflüyü kolaylaştırıcı mekanizmalar ile reflüye karşı koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sorumludur. Alt özofagus Sfinkter (AÖS) basıncı, özofajiyaal klirens, mukoza direnci, mide boşalım hızı, Helikobacter pylori (HP) bu mekanizmalarda rol alan faktörlerdir. Kronik/immünantijen aracılı bir hastalık olan Eozinofilik özofajit de özofagusta görülen hasarlanmanın nedeni olabilir. İlaç kullanımı, sistemik veya kimyasal durumlar, enfeksiyöz ve kostik ajanlar da özofajite yol açabilir.

Özofajit değerlendirilmesinde, güncel endoskopik evreleme olarak, “Los Angeles sınıflaması” kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre;

Grade A: Mukozal kıvrımlarda 5 mm veya daha küçük mukozal hasar bulunması

Grade B: Mukozal kıvrımlarda 5 mm'den daha büyük hasarlar bulunması, ancak kıvrımlar arası devamlılık olmaması

Grade C: Mukozal hasarın iki veya daha fazla sayıdaki mukozal kıvrım arasında devamlı olması, ancak çepeçevre değil

Grade D: Çepeçevre uzanan mukozal hasarlar, olarak derecelendirilmektedir

Disfaji, odinofaji ve retrosternal ağrı özofajitlerin temel semptomlarıdır.

2.2.2. Kandida Özofajiti

Enfeksiyöz özofajitin en sık nedeni kandidalardır. Kandida, gastrointestinal sistemde en sık orofarenksi, daha sonra ise özofagusu tutar. Kandida türleri içinde özofajitin en sık ve en virülen türü, Candida Albicans'dır.

Kandidal özofajit tipik olarak ileri derecede immünsüprese olan (CD4 sayısı <100 hücre/mikroL) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda görülür (100). Ayrıca hematolojik maligniteleri olan, hematopoietik hücre nakli alıcıları olan, solid organ kanseri olan ve sitotoksik kemoterapi gören hastalarda ve daha az sıklıkla inhale kortikosteroid kullanan hastalarda da görülür (101).

Özofajitli hastalarda en sık görülen şikayetler; disfaji, odinofaji ve retrosternal ağrıdır. Genellikle, orofarengiyal kandidiyazisle beraber görülür. Lezyonlar, en sık özofagusun 1/3'lük distal kısmındadır. Tanıda altın standart, biyopsi örneklerinin kültüründe üreme olması veya histopatolojik incelemede mantar elemanlarının görülmesidir. Orofarengiyal kandidiyazisle birlikte disfaji veya odinofaji varsa, özofajiyal kandidiyazis için tanı koydurucudur (102,103).

Kandidal özofajiti tespit edilen hastalar sistemik antifungal tedavi ile tedavi edilmelidir (104); asla topikal ajanlarla tedavi edilmemelidir (105). Genel tedavi süresi 14 ila 21 gündür (106). Oral tedavi alamayan ciddi hastalığı olan hastalarda intravenöz tedavi gerekebilir.

2.2.3. Gastrit

Gastrit mide mukozasının akut veya kronik enflamasyonudur. Hekimler hastanın dispeptik yakınmalarını genellikle gastrit olarak tanımlamaktadırlar. Oysa gastrit, patolojik inceleme sonucu konulması gereken bir tanı olmalıdır. Endoskopik işlem sonrası histokimyasal inceleme için alınan biyopsi örnekleri ile kesin gastrit tanısı konmasına rağmen; bu tanı, klinisyen, endoskopist ve patoloğlara göre farklı yorumlanabilmektedir (107). Endoskopistler, endoskopi sırasında saptadıkları mukozal düzensizlik, kızarıklık, ödem ve eroziv alanları "gastrit" terimi kullanarak açıklama yoluna gitmektedirler.

Gastrit tanısı genellikle dispeptik semptomlarının değerlendirilmesi için gastroskopi yapılan hastalardan alınan biyopsi örnekleriyle konur. Gastritin endoskopik özellikleri arasında eritem, mukozal erozyonlar, buruşuk kıvrımların yokluğu ve görünür damarların varlığı yer almaktadır. Gastritin histolojik bulguları ise, minimal inflamasyonlu epitelyal hiperplaziden, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile birlikte yaygın epitelyal hücre hasarına kadar geniş bir spektrumda değişebilir. Akut inflamasyonda nötrofilik infiltrasyon gözlemlenirken, kronik inflamasyon mononükleer hücrelerin, özellikle de lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve makrofajların oluşturduğu hücre grupları gözlemlenir. Gastriti değerlendirirken ve etiyolojiyi (örn. *H. pylori* veya otoimmün gastrit) belirlemeye çalışırken korpus ve antrumdan çoklu biyopsiler alınmalıdır. İdeal değerlendirme için beş biyopsi bölgesinden bir ila iki biyopsi alınır (antrumun büyük ve küçük eğriliği, korpusun büyük ve küçük eğriliği ve incisura angularis).

Gastrit genellikle enfeksiyöz ajanlardan (örn. *Helicobacter pylori*) kaynaklanır. Viral, parazit ve mantar kaynaklı enfeksiyöz nedenler de etken olabilir. Crohn, sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklar ve otoimmün nedenler gastrit nedeni olabilir. Bunlara ek olarak safra reflüsü, alkol, Non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİD), demir tuzları reaktif gastropatiye neden olurken, portal hipertansiyon ve gastrik antral vasküler ektazi vasküler gastropatiye neden olabilir. Sepsis, hipovolemi, yanık ise iskemik gastropati nedenidir.

Hastalık erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta, tüm yaşlarda görülebilir. Klinik olarak dispepsi, bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık gibi semptomlar görülür.

2.2.4. Duodenit

Bulbus duodeni mukozasında, fokal ya da yaygın olarak görülebilen, nodülerite ile eritematöz, ödemli veya erozyonlar halinde saptanan görünüm, duodenit olarak adlandırılmaktadır. Lezyonlar, eritem ve erozyon şeklinde mukozada sınırlı olabileceği gibi, polipoid ve granüler tarzda mukozadan kabarık şekilde de görülebilir. Duodenitin en önemli endoskopik bulgusu, lokalize veya yaygın olarak bulunan eritem alanlarının görülmesidir. Soluk görünen mukozal alanların içinde 1–3 mm eritem alanları görülmekte ve bu durum “tuz-biber” görünümü olarak adlandırılmaktadır.

Endoskopide görülen bu lezyonların biyopsilerinin yaklaşık yarısında, histolojik olarak polimorf nüveli lökositlerin hakim olduğu akut enflamasyon hali tespit edilmektedir.

Duodenit, yüksek asit sekresyonu, bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyöz ajanlar, kimyasal ajanlar, alerjenler, ilaçlar, otoimmünite gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir (108).

2.2.5. Gastrik ülser

Mide ülserleri, muskularis mukozaya penetre olan ve submukozaya uzanan lokal epiteliyal defektlerdir. Akut veya kronik olabilir. Asit pepsin etkisi ile mukozal savunma mekanizması arasındaki dengesizlik sebebiyle oluşmaktadır (109).

Modifiye Johnson sınıflandırmasına göre, beş tip mide ülseri tanımlanmıştır (110).

- **Tip 1 mide ülserleri;** küçük kurvaturda, insisura angulariste, korpus ve antrum mukoza sınırına yakın olarak yerleşir. Mide ülserlerinin en sık görülen tipidir. Tip 1 mide ülserleri, genellikle normal veya düşük asit salınımına sahip hastalarda görülür.
- **Tip 2 mide ülserleri;** aktif ya da sessiz duodenal ülserle birliktelik gösterir.
- **Tip 3 mide ülserleri;** prepilorik yerleşimlidir. Hem Tip 2 hem Tip 3 mide ülserleri, normal veya artmış mide asit sekresyonuyla birliktelik gösterir.
- **Tip 4 mide ülserleri;** gastroözofajiyel bileşkenin yakınında yerleşir. Bu hastalarda, asit sekresyonu normal ya da normalin altındadır.
- **Tip 5 mide ülserleri;** midede herhangi bir lokalizasyonda bulunabilir. Genellikle asetil salisilik asit veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımı sonucu ortaya çıkar

Benign mide ülserleri, sıklıkla 55–65 yaş arasında artar. Düşük sosyo-ekonomik düzeydeki toplumlarda daha fazla görülür. Benign mide ülserlerinin oluşum mekanizması, halen tam olarak bilinmemektedir. Benign mide ülserlerinin çoğu, midenin distal kısmında, insisura angularis yakınında bulunur. Aspirin ve NSAİD gibi mide mukoza bariyerini bozan ilaç alımı, asit ve pepsin salgılanmasındaki

anormallikler, safranin duodeno-gastrik reflüsü, H.pilori enfeksiyonu, alkol bağımlılığı, sigara kullanımı, uzun süreli kortikosteroid tedavisi gibi bazı durumlar, ülser oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

Japon endoskopi cemiyeti, erken mide kanserlerini üç tipe ayırmıştır. Bu tipler içinde Tip 2c ve Tip 3 erken mide kanserleri, makroskopik olarak malign ülserasyon gözlenir. Malign mide ülserleri, endoskopide çevre mide mukozasına göre hafif çöküntü gösteren, soluk mukoza görünümünde lezyon olarak görülebilirken; yüzeysel non-fibrotik akut ülserden, derin kronik ve fibrotik ülsera kadar değişen farklı morfolojik görünümlere sahip olabilir (111). Malign ülseri benign ülserden ayıran en önemli özellik, ülserin etrafındaki mukozanın görünümüdür. Ülser çevresinin testere dişi görünümünde olması veya çevre mukozada dar bir erozyon ya da depresyon alanı mevcudiyeti, malign ülseri düşündürmelidir (112,113).

Mide ülserlerinin tanısında endoskopi, %97'den daha fazla doğruluk oranı ile en uygun yöntemdir.

2.2.6. Duodenal ülser

Her ne kadar insidansı azalıyor gibi görünse de çok yaygın bir hastalık olmaya devam etmektedir. Duodenal peptik ülserin patogenezindeki en önemli faktör olan helicobacter pylori (HP), duodenum ülseri olguların %86–95'inde pozitifdir. H.pilori eradikasyonu, duodenal peptik ülser nüksünü ve komplikasyonlarını azaltır. Bu durum, ülser ile H.pilori arasındaki yakın ilişkiyi gösterir (114). Patogenezi ayrıca agresif faktörler (mukozayı erozyona uğratan ve sindiren gastrik sıvı) ile defansif faktörler (bikarbonat ve intakt epitel) arasındaki karşılıklı etkileşimle de ilişkilidir.

Peptik ülserlerin en sık görüldüğü yer, duodenal bulbustur. Duodenum ülserlerinin de %90'ı bulbusta yerleşir. Ülserler bulbusta, sıklıkla ön duvarda bulunur. Arka duvarda yerleşim gösteren ülser oranı %23–39 arasında değişmektedir; %10–35 alt ve üst duvarda birlikte bulunmaktadır. Duodenum ülserlerinin ancak %8'i apeksde yerleşim gösterir. Çeşitli serilerde, endoskopik değerlendirmelerdeki farklılıktan kaynaklı, yerleşim yeri birbirinden çok farklılık göstermektedir.

Duodenumda da, ülserlerin en sık yerleşim yeri olan bulbusta, maligniteler nadir olarak görülmektedir. Bu nedenle, endoskopik olarak değerlendirmede sıkıntı olmayan ve iyi görüntülenebilen ülserler her zaman biyopsi alınması gerekmeyebilir. Ayrıca, ülserden biyopsi almak, kanamanın tekrarlanmasına, darlığa neden olunmasına ve derin ön yüz ülserlerinde perforasyona neden olabilir. Prepilorik yerleşimli ülsere mide kanserleri de büyük duodenal ülserlerle karışır. Bu gibi durumlarda, dikkatli bir şekilde biyopsi alınmalıdır (115).

Duodenal ülserlerin çoğu, zımba deliği gibi yuvarlak görünür. Bu görünümün dışında da düzensiz, lineer, yama veya salam tip, mikst tip ülser görünümleri bulunmaktadır. Ülserlerin %60'tan fazlası yuvarlak tiptedir. Genellikle, ülser alanını çevreleyen 2–4 mm'lik eritem zonu bulunmaktadır. Ülser kenarlarında düzensizlik, genellikle nedbeleşme ile birlikte ve %5–10 olguda bulunmaktadır.

Dispeptik yakınmaların yanında, ülser duodenumun ikinci bölümünde olduğunda üst abdominal ağrı ve kanama kaynağı olabilir.

2.2.7. Üst Gastrointestinal kanama

Sindirim sisteminde ağızdan Treitz ligamentine (duodeno-jejunal bileşke) kadar olan bölgeden kaynaklanan kanamalar üst GİS kanaması olarak adlandırılır. Son zamanlarda, proton pompası inhibitörlerinin (PPI) ve H.pilori eradikasyon tedavilerinin sık olarak kullanımı nedeniyle, peptik ülser kaynaklı kanamaların sıklığı azalmaktadır. Buna rağmen mide ve duodenum ülserleri ile erozyonları en yaygın görülen üst GİS kanaması nedenleridir (116,117). Üst GİS kanamalarının %85'i, endoskopik yöntemler ile kontrol altına alınabilir. Üst GİS kanama ile hastanede takip edilen hastaların 1/3'ünde, başka komorbid hastalıklar mevcuttur ve bu hastaların 1/4'ü 70 yaşın üzerindedir. Endoskopik ve destekleyici tedavilerdeki önemli düzelmelere rağmen, özellikle ileri yaşta, mortalite %10 civarındadır.

Yüksek yaş, eşlik eden hastalıkların varlığı, kanama nedeni olarak varis kanaması, kusma ve/veya dışkıda kırmızı kan görülmesi, başvuru esnasında şok veya hipotansiyon olması, endoskopi sırasında aktif kanama olması, büyük ülserden (>0,2 cm) kanama olması, acil cerrahi girişim gerekliliği, transfüze edilen kan ünite sayısının artması akut üst GİS kanama için kötü prognostik faktörlerdir (115).

Forrest sınıflamasına göre üst GİS kanamaları endoskopik görünümüne göre şu şekilde sınıflanır;

- Forrest 1a, fişkırır tarzda aktif kanama varlığı,
- Forrest 1b, sızıntı tarzında aktif kanama varlığı,
- Forrest 2a, kanamayan görünür damar varlığı,
- Forrest 2b, yapışık pıhtı varlığı,
- Forrest 2c, düz pigmente lezyon varlığı,
- Forrest 3, zemini beyaz renkli krater, kanama bulgusu yok (118).

2.2.8. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori, ortalama 3,5 mikron uzunluğunda ve 0,5 mikron genişliğinde olan spiral şeklinde, mikroaerofilik, gram negatif bakteridir. HP sahip olduğu bakteriyel üreazı, hareketliliği ve mide epiteline yapışma yeteneği onun mide ortamında hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlar (119). Bakteriyel üreaz, mide lümenal üresini hidrolize ederek, mide asidini nötralize etmeye yardımcı olan ve organizmanın etrafında koruyucu bir tabaka oluşturan, mide mukus tabakasına nüfuz etmesini sağlayan amonyağı oluşturur (120). Üreaz, hayatta kalması ve kolonileşmesi için hayati önem taşır. Bol miktarda üretilir ve organizmanın toplam protein ağırlığının yüzde 5'inden fazlasını oluşturur. Bakteriyel üreaz aktivitesi klinik olarak önemlidir çünkü enfeksiyonu teşhis etmek için çeşitli invaziv ve invaziv olmayan testlerin temelini oluşturur. Spiral şekli, kamçısı ve ürettiği mukolitik enzimler, mukus tabakasından mide yüzey epiteline geçişini kolaylaştırır (121). *H. pylori* daha sonra spesifik reseptör aracılı adezyon yoluyla gastrik epitel hücrelerine bağlanır (122).

Helicobacter pylori dünya çapında ve her yaşta bireyde gösterilmiştir ve insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (123,124). Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, 30 yaş altı nüfusta yaklaşık %80 oranında *H.pilori* pozitifliği bildirilmektedir. HP enfeksiyonuna yakalanma riski, sosyoekonomik durum ve yaşamın erken dönemlerindeki yaşam koşullarıyla ilişkilidir. Konut yoğunluğu, aşırı kalabalık, kardeş sayısı, aynı yatağın paylaşılması ve akan suyun olmaması gibi faktörlerin tümü, HP enfeksiyonunun daha yüksek edinme oranıyla ilişkilendirilmiştir

(125). H.pylori'nin büyük olasılıkla dışkı/oral veya oral/oral maruziyet yoluyla kişiden kişiye bulaştığı tahmin edilmektedir.

Helicobacter pylori için teşhis testleri, üst endoskopinin kullanımına bağlı olarak invaziv (endoskopik) ve invaziv olmayan testler olarak ayrılabilir. H. pylori tanısı genellikle endoskopi sırasında kullanılan testler: biyopsi üreaz testi, histoloji ve çok daha az sıklıkla bakteri kültürüdür. Biyopsi üreaz testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yaklaşık yüzde 90 ve yüzde 95'tir (126). Akut üst GİS kanaması olan hastalarda veya PPI'ların, antibiyotiklerin veya bizmut içeren bileşiklerin kullanımıyla yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (127). H. pylori tanısı için histolojinin duyarlılığı yüzde 95, özgüllüğü yüzde 98'dir. Akut peptik ülser kanaması olan hastalarda ve PPI tedavisi gören hastalarda H. pylori'nin antrumdan korpusa proksimal migrasyonu nedeniyle histolojinin duyarlılığı azalabilir. Bakteri kültürünün özgüllüğü yüksek olmasına rağmen H. pylori'nin kültürü zor olduğundan duyarlılığı düşüktür. H. pylori tanısına yönelik invazif olmayan testler arasında üre nefes testi, dışkı antijen testi ve seroloji yer alır. Bunlardan üre nefes ve dışkı antijen testi aktif enfeksiyon testleridir. Aktif veya önceden enfeksiyonu olan hastalarda H. pylori serolojisi pozitif olabilir.

2.2.9. Gastrik atrofi

Gastrik atrofi, inflamasyona ek olarak mukozal incelme ve glandüler epitelin ilerleyici atrofisi sonucu parietal ve esas hücrelerin kaybı ile karakterize bir durumdur. Etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler, diyet ile ilişkili faktörler ve H.pilori varlığı, en önemli faktörler olarak belirlenmiştir. Endoskopik incelemede; soluk görümlü ve silik mukoza altında belirgin görümlü damarsal yapıların saptanması söz konusudur. H. pylori'ye sekonder oluşumunda daha çok antruma, otoimmün olması durumunda ise proksimalde görünmektedir.

2.2.10. Gastrik intestinal metaplazi

Gastrik intestinal metaplazi oksintik ya da antral mukozadaki foveolar, glandüler ve yüzey epitelin intestinal epitel ile yer değiştirmesi olarak tanımlanmaktadır (128). Gastrik karsinom patogenezinde intestinal metaplazi (İM) ara basamak olup prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir (129). Karsinom giden

süreçte displazi gelişmesinden hemen önceki histolojik adımı temsil edebilir. H. pylori enfeksiyonu ya da safra reflüsü sonucu oluşabilir, ayrıca radyasyon ile deneysel olarak indüklenebilir (130,131)

Gastrik intestinal metaplazi tanısından endoskopik bulgulara dayanarak şüphelenilebilir, ancak histoloji ile kesin tanısı konur. İM 'nin endoskopik görünümü, pürüzlü bir yüzeye neden olan düzensiz, karışık yama tarzı pembe ve soluk mukoza alanlarıyla çevrelenmiş küçük gri-beyaz, hafif kabarık plaklar şeklindedir. İM tespiti için yüksek kaliteli endoskopi muayenesine ihtiyaç vardır.

Gastrik intestinal metaplazi patolojik sınıflama olarak 3 gruba ayrılır (132):

- ✓ **Tip-1 İM:** Komplet İM olarak da bilinir. Bu tipte goblet hücreleri, paneth hücreleri ve enterositler izlenir. En sık görülen İM formu olup sıklıkla ülser-kronik gastrit gibi durumlara eşlik etmektedir.
- ✓ **Tip-2 İM:** İnkomplet İM olarak bilinir. Diferansiyasyon gösteren kolumnar tipte epitel varlığı ile tipiktir. Absorptif hücrelerden eksik olan bu İM tipinde goblet hücreleri görülebilir.
- ✓ **Tip-3 İM:** Malignite varlığında etraf mide dokusunda en sık görülen İM tipidir.

Gastrik intestinal metaplazinin mide kanserine ilerleme riskini azaltmaya yönelik genel önlemler arasında H. pylori'nin ortadan kaldırılması, sigaranın bırakılması, alkol kullanımının azaltılması yer alır. H. pylori'nin ortadan kaldırılması İM'yi tersine çevirmese de mide kanserine ilerlemeyi yavaşlatabilir.

2.2.11. Gastrik epitelyal displazi

Gastrik adenokarsinomun doğrudan öncüsü olarak kabul edilen gastrik displazi, bazal membranla sınırlı sitolojik ve mimari özelliklerle tanımlanan neoplastik bir lezyondur. Dokuda invazyon kanıtı olmaksızın histolojik olarak neoplazi varlığı olarak tanımlanabilir (133). Endoskopik olarak düz, polipoid (yani "adenom") veya çökmüş bir lezyon olarak ortaya çıkabilir (134,135).

Mide displazisinin risk faktörleri mide adenokarsinomu ile aynıdır. Genellikle kronik atrofik gastrit veya bağırsak metaplazisinin arka planında gelişir ve H. pylori enfeksiyonuyla güçlü bir şekilde ilişkilidir (136).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, mide epitelyal displazisi (glandüler intraepitelyal neoplazi olarak da adlandırılabilir) iki dereceye ayrılır: düşük ve yüksek dereceli displazi (137). Düşük dereceli displastik lezyonlar minimal mimari düzensizlik gösterirken, yüksek dereceli displazi daha belirgin bir mimari düzensizlik gösterir. Düşük dereceli displazinin kalıcı olma riski %20-50, yüksek dereceli displazi'ye dönüşme riski ise %1-10 arasındadır. Genellikle endoskopik ve histopatolojik takiplerde %40-75 oranında kendiliğinden regrese olarak kaybolmaktadır (138). Dolayısıyla endoskopik incelemede >2 cm'den büyük ve basık-düz özellik taşıyan lezyonların agresif şekilde tedavi edilmesi önerilir (139). Düşük dereceli displazinin invaziv karsinoma ilerleme oranları % 0-23 iken yüksek dereceli displazinin % 60-80'dir (140).

2.2.12. Mide kanseri

Mide tümörlerinin %90-95'i malign, kalan %5-10'u ise benign tümörlerdir. Malign mide tümörlerinin ise, %95'i epitelyal tümör (karsinom) kalanı ise lenfoma ve gastrointestinal stromal tümörlerdir. Midenin diğer nadir malign tümörleri arasında; malign karsinoid tümör, karsinosarkomlar, hemanjiyoperisitoma, nörojenik sarkom, fibrosarkom, liposarkom vardır.

Mide mukoza epitelinden insitu olarak başlayıp giderek derinleşir. Atrofi/hiperplazi, metaplazi, displazi ve son olarak kanser hücresi oluşur. Mide tümörleri lokalizasyon olarak; %30 antrum, %30 korpus, %30 fundus-kardia ve %10 diffüz olarak yerleşim göstermektedir (141,142). Gen ekspresyon çalışmalarına göre, mide kanserleri Diffüz tip (undifferansiye) mide kanseri ve İntestinal tip (iyi differansiye) mide kanseri olarak 2 farklı moleküler tipe ayrılabilir (143). Diffüz tip mide kanserinde ana neden genetikdir, bunlardan en önemlisi E-cadherin ekspresyonunun kaybıdır. E-cadherin, intersellüler bağlantıların sağlanmasında ve epitelyal dokuların organizasyonunda, anahtar hücre protein rolündedir. İntestinal tip mide kanseri ise genel olarak HP ile ilişkilidir ve prognozu daha iyidir.

Mide kanseri dünya çapında kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir. Hastaların çoğunun ileri evrelerde başvurması nedeniyle ölüm oranları yüksektir. Bununla birlikte, dünya çapında mide kanseri ölümlerinde istikrarlı bir düşüş yaşanmakta olup, düşüş oranı bölgelere göre değişmektedir. Mide kanserinin görülme sıklığı dünya çapında coğrafi bölgelere göre değişmektedir. En yüksek görülme oranları Güney Amerika'nın And bölgeleri, Doğu Asya ve Doğu Avrupa'da iken, en düşük oranlar Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika ile Güneydoğu Asya'dadır.

Mide kanseri için en önemli risk faktörleri H. pylori enfeksiyonu ve aile öyküsüdür. Sigara, alkol gibi yaşam tarzı faktörleri, az sebze içeren yüksek tuzlu ve nitroso bileşiklerinden zengin diyet, obezite, geçirilmiş gastrik cerrahi, bazı kalıtsal kanser sendromları çeşitli risk faktörleri içerisinde sayılabilir.

Kesin tanısı Gastroskopi, Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve BT ile biyopsi alınarak konur. Tanı almış hastalarda tümör yayılımını ise PET-CT yapılarak değerlendirilir. Dünyada ve ülkemizde endoskopinin yaygın kullanımı ile de mide kanserine erken tanı koyulma sıklığı artmaktadır.

2.3. COVID-19'UN GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

Covid-19 ile gastrointestinal sistem arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma ve görüş mevcuttur. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna aracılık eden ACE2 reseptörünün, akciğer AT2 hücrelerinin yanı sıra yemek borusu üst ve katmanlı epitel hücrelerinde ve ileum ve kolondaki emici enterositlerde eksprese edildiğini gösterildi. Bu bulgunun GİS belirtileriyle ilişkili olabileceği ileri sürüldü (144-145). Farklı çalışmalarda mide, duodenum ve rektal dokularının yanı sıra özofagus ülserlerinde de SARS-CoV-2 RNA'nın bulunduğu ciddi Covid-19 vakaları göstermiştir (146). SARS-CoV-2, inflamatuvar yanıt yoluyla sindirim sisteminde doğrudan veya dolaylı hasara neden olabilir (147).

Covid-19 hastalığın kendisi, eşlik eden enfeksiyonlar, antimikrobiyallerin kullanımı ve viral kaynaklı inflamasyonun bir sonucu olarak proinflamatuvar mediyatörlerdeki artış bağırsak florasındaki değişikliklere neden olabilir (148).

Bağırsak sistem mikrobiyotasının bileşimi ve işlevindeki değişiklikler, ortak mukozal bağışıklık sistemi yoluyla solunum yolunu etkileyebilir ve solunum yolu flora bozuklukları da bağışıklık düzenlemesi yoluyla sindirim sistemini etkileyebilir. Bu, bağırsak-akciğer eksenini etkisidir (149,150). Bu etki muhtemelen COVID-19'u takiben sindirim semptomlarının neden ortaya çıktığını açıklayabilir.

Virüsün doğrudan sitopatik etkisi, inflamasyon, intrahepatik immün aktivasyon, mikrovasküler tromboz, hepatik konjesyon, bağırsak karaciğer ekseninin bozulması, ilaç toksisitesi, çoklu ilaç etkileşimleri gibi çok faktörlü nedenler, COVID-19 sırasında karaciğer hasarına yol açabilir (151-152).

Covid-19'un neden olduğu gastrointestinal semptomların oranları %11 ile %53 arasında değişmekte olup, hastalarda genel olarak iştah kaybı, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi semptomlardan en az biri görülmektedir (153). Şiddetli hastalığı olan hastaların, şiddetli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında karın ağrısı yaşama olasılığının daha yüksek olduğu ve ayrıca GİS tutulumunun, karaciğer fonksiyonu ile ilişkili anormal serum biyobelirteç seviyelerine sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğu da gözlemlendi (144-154).

COVID-19 hastalarının %20'sinde viral RNA'nın solunum yolundaki negatif dönüşümünden sonra bile GİS'de pozitif kalan viral RNA'sı vardır (155). Dolayısıyla COVID-19'un solunum yolu enfeksiyonu geçtikten sonra bile gastrointestinal sistem anatomisi ve fizyolojisinde uzun vadeli değişiklikler üretmesi mümkün olabilir (155).

Histolojide özofagusta ara sıra lenfosit infiltrasyonu ve midede kısmi epitelyal bozulma, nekroz ve mukozal dökülme görülebilir. Küçük kan damarlarında genişleme ve tıkanıklık, mide ve ince bağırsağın lamina propria ve submukozasında ödem olabilir. Mide ve bağırsaklarda immün hücre (lenfositler, monositler ve plazma hücreleri) infiltrasyonu görülebilir (155). COVID 19 nedeniyle ölen bir hastanın yapılan otopsisinde mide-bağırsak mukozasında histolojik olarak dejenerasyon, nekroz ve değişen derecelerde mukozal yayılım tespit edilmiştir (156). Patoloji örneklerinin ACE II için boyanmasında mide ve bağırsak epitel hücrelerinde ve daha nadir olarak özofagus skuamöz epitel hücrelerinde pozitif alanlar tespit edilmiş. Ayrıca mide, duodenal ve rektal glandüler epitel hücrelerin sitoplazmasında viral

nükleokapsid proteini tespit edildi (155). Bu bulgular sindirim sistemine doğrudan virüs saldırısının göstergesi olabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Bu çalışmamız S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07.04.2023 tarihli toplantısında 95 sayılı karar onayı ile etik kurul izni alınarak yapılmıştır. Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 12.05.2023 tarih ve 55 sayılı akademik kurul kararına istinaden tez konusu onayı alınmıştır.

3.2. Hasta popülasyonu

Hastaların öncesinde Covid-19 enfeksiyonu geçirip geçirmediğini, hastalardan daha önce alınmış olan nazofaringeal sürüntü örneklerinin Real Time PCR testi ile analizi sonucu elde edilen veriler doğrultusunda belirledik. Tek merkezli retrospektif çalışmamızda ülkemizde Covid-19 vakalarının görülmeye başladığı 2020 Mart ayı itibariyle ve pandeminin devam ettiği 2021 ve 2022 yıllarında S.B.Ü. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde gastroskopi yapılan hastalardan randomize olarak seçilen 18 yaş ve üstü COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş 279 hasta kontrol grubu olarak, 18 yaş ve üstü COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 278 hasta araştırma grubu olarak alınmıştır. Çalışmamıza dahil edilme ve hariç tutma kriterleri aşağıdaki gibidir.

Çalışmaya dahil edilme kriteri

- 2020-2022 yılları arasında hastanemiz Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde gastroskopi yapılan hastalar
- 18 yaş ve üstü olmak
- Kontrol grubu olarak COVID-19 geçirmemiş olmak
- Araştırma grubu olarak COVID-19 geçirmiş olmak

Çalışmadan hariç tutma kriterleri

- Mide Kanseri öyküsü olanlar,
- Karaciğer sirozu olanlar,
- Mide operasyonu geçirenler,

- Kanama diyatezi olanlar,
- Biyopsiyi kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı

3.3. Çalışma verileri

Çalışmadan çıkacak sonuçların alt grup değerlendirmelerinin yapılabilmesi ve çalışmanın daha anlamlı olabilmesi için, çalışmaya katılan erkek ve kadın sayısının benzer olmasına, yaş gruplarının orantılı dağılımına dikkat edilmiştir. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki süreler baz alınarak gruplandırma yapılmış, enfeksiyonun kısa ve uzun vade de etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, başvuru semptomları, laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Halk sağlığı yönetim sistemi (HSYS) üzerinden hastaların endoskopi yapılmadan önce COVID-19 enfeksiyonu geçirip geçirmediği kaydedildi. Gastroskopisi yapılan ve biyopsi örneği alınan tüm hastaların verilerinden özofajit (ES), kandida özofajiti (CE), endoskopik gastrit (EG), endoskopik duodenit (ED), gastrik ülser (GU), duodenum ülseri (DU), aktif gastrointestinal kanama bulguları (GİK), patolojik aktif gastrit (PAG), patolojik inaktif gastrit (PIG), patolojik duodenit (PD), atrofi (ATR), intestinal metaplazi (IM), displazi (DIS), Helikobakter pylori (HP), mide kanseri (mide Ca) saptananlar kaydedildi.

3.4. İstatiksel analiz

2020 Mart ayı itibariyle 2021 ve 2022 yılında gastroskopi yapılan hastalardan covid geçirmiş olan 1000 hasta evreninden %5 hata payı ile %80-%99 arasında güven seviyelerinde örneklem büyüklükleri hesaplanmıştır. 2020 Mart ayı itibariyle 2021 ve 2022 yılında gastroskopi yapılan hastalardan covid geçirmiş olan 1000 hasta evreninden %5 hata payı %95 Güven Seviyesinde 278 hasta örneklem büyüklüğü olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubunun aynı dönem gastroskopi yapılan covid geçirmemiş olan hastalardan hasta/kontrol 1/1 oranında seçilmesi planlanmıştır.

Tablo 1: Örneklem büyüklüğü analizi

Kabul Edilebilir Hata +/- =	5%				
Evren Büyüklüğü =	1000				
Güven Seviyesi	80%	90%	95%	98%	99%
Önerilen Örneklem Büyüklüğü	141	214	278	352	400

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırılacak. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2020 Mart itibariyle 2021 ve 2022 yıllarında hastanemiz Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde gastroskopi yapılan 279 kontrol grubu, 278 araştırma grubu olmak üzere 557 hasta dahil edildi. Kontrol grubu hastaların %49,1'i erkek (n=137), %50,9'u kadındı (n=142). Araştırma grubu hastaların %48,9'u erkek (n=136), %51,1'i kadındı (n=142).

Hastaların yaş grupları 18-44 arası genç, 45-59 orta yaşlı, 60 ve üstü yaşlı grup olarak belirlendi. Kontrol grubu hastaların %40,1'i genç (n=112), %31,2'si orta yaşlı (n=87), %28,7'si yaşlı (n=80) gruptandı. Araştırma grubu hastaların %32,7'si genç (n=91), %35,6'sı orta yaşlı (n=99), %31,7'si yaşlı (n=88) gruptandı.

COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki süreler baz alınarak yapılan gruptandırmada, Covid-19 enfeksiyonu sonrası 1 ay içinde endoskopi olanlar araştırma grubunun %19,8'i (n=55), 1-6 ay içinde endoskopi olanlar %20,1'i (n=56), 6-12 ay içinde endoskopi olanlar %20,1'i (n=56), 12-24 ay içinde endoskopi olanlar %20,1'i (n=56), 24 aydan fazla süre içinde endoskopi olanlar %19,8'ini (n=55) oluşturmaktadır. 6 aylık süre baz alınarak yapılan gruptandırmada ise Covid-19 enfeksiyonu sonrası ilk 6 ay içinde endoskopi olanlar araştırma grubunun %39,9'u (n=111), 6 aydan fazla süre içinde endoskopi olanlar %60,1'ini (n=167) oluşturmaktadır.

Tablo 2: Covid negatif ve covid pozitif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

	Toplam		Covid				p
	n	%	Negatif		Pozitif		
			n	%	n	%	
Özofajit (E)	97	17,4	55	19,7	42	15,1	0,152
Candida Özofajit (CE)	8	1,4	2	0,7	6	2,2	0,176
Endoskopik gastrit (EG)	530	95,2	267	95,7	263	94,6	0,548
Endoskopik Duodenit (BU)	151	27,1	55	19,7	96	34,5	<0,001
Gastrik Ülser (GU)	26	4,7	13	4,7	13	4,7	0,993
Duodenal Ülser (DU)	44	7,9	19	6,8	25	9,0	0,340
Gastrointestinal Kanama (GİK)	41	7,4	18	6,5	23	8,3	0,410
Patolojik inaktif gastrit (PİG)	196	35,2	82	29,4	114	41,0	0,004
Patolojik aktif gastrit (PAG)	336	60,3	186	66,7	150	54,0	0,002
Patolojik duodenit (PD)	5	0,9	5	1,8	0	0,0	0,061
İntestinal metaplazi (İM)	102	18,3	49	17,6	53	19,1	0,647
Displazi (DİS)	4	0,7	3	1,1	1	0,4	0,624
Atrofi (Atr)	28	5,0	12	4,3	16	5,8	0,432
Helicobakter Pylori (HP)	387	69,5	205	73,5	182	65,5	0,040
Mide tm (MC)	10	1,8	6	2,2	4	1,4	0,752

Covid pozitif hastaların Endoskopik duodenit (BU), Patolojik inaktif gastrit (PİG) saptanma oranı negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Patolojik aktif gastrit (pag), Helicobakter pylori (HP) oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$ $p = 0,004$ $p = 0,002$ $p = 0,040$).

Tablo 3: Covid pozitif ve covid negatif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Covid Pozitif Hastalar					Covid Negatif Hastalar				
	Erkek		Kadın		p	Erkek		Kadın		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Özofajit (E)	25	18,4	17	12	0,136	32	23,4	23	16,2	0,133
Candida Özofajit (CE)	3	2,2	3	2,1	0,957	2	1,5	0	0,0	0,240
Endoskopik gastrit (EG)	125	91,9	138	97,2	0,052	130	94,9	137	96,5	0,513
Endoskopik Duodenit (BU)	52	38,2	44	31	0,204	30	21,9	25	17,6	0,368
Gastrik Ülser (GU)	11	8,1	2	1,4	0,008	9	6,6	4	2,8	0,137
Duodenal Ülser (DU)	20	14,7	5	3,5	0,001	14	10,2	5	3,5	0,026
Gastrointestinal Kanama (GİK)	18	13,2	5	3,5	0,003	10	7,3	8	5,6	0,571
Patolojik inaktif gastrit (PİG)	52	38,2	62	43,7	0,358	38	27,7	44	31,0	0,552
Patolojik aktif gastrit (PAG)	75	55,1	75	52,8	0,697	94	68,6	92	64,8	0,498
Patolojik duodenit (PD)	0	0	0	0	-	2	1,5	3	2,1	1,000
İntestinal metaplazi (İM)	25	18,4	28	19,7	0,777	29	21,2	20	14,1	0,120
Displazi (DİS)	1	0,7	0	0	0,489	3	2,2	0	0,0	0,117
Atrofi (Atr)	10	7,4	6	4,2	0,263	8	5,8	4	2,8	0,213
Helicobakter Pylori (HP)	93	68,4	89	62,7	0,317	103	75,2	102	71,8	0,526
Mide tm (MC)	3	2,2	1	0,7	0,362	5	3,6	1	0,7	0,115

Covid pozitif hastalarda erkek cinsiyette Gastrik ülser, Duodenal ülser, Gastrointestinal kanama oranı kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,008 p=0,001 p=0,003).

Covid negatif hastalarda erkek cinsiyette Duodenal ülser oranı kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,026).

Tablo 4: Covid pozitif ve covid negatif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Covid Pozitif Hastalar						p
	18-44 (Genç)		45-60 (Orta yaş)		60+ (Yaşlı)		
	n	%	n	%	n	%	
Özofajit (E)	17	18,7	15	15,2	10	11,4	0,393
Candida Özofajit (CE)	0	0,0	0	0,0	6	6,8	0,001
Endoskopik gastrit (EG)	88	96,7	94	94,9	81	92,0	0,406
Endoskopik Duodenit (BU)	34	37,4	40	40,4	22	25,0	0,068
Gastrik Ülser (GU)	3	3,3	3	3,0	7	8,0	0,238
Duodenal Ülser (DU)	9	9,9	11	11,1	5	5,7	0,404
Gastrointestinal Kanama (GİK)	3	3,3	7	7,1	13	14,8	0,018
Patolojik inaktif gastrit (PİG)	36	39,6	41	41,4	37	42,0	0,940
Patolojik aktif gastrit (PAG)	53	58,2	55	55,6	42	47,7	0,341
Patolojik duodenit (PD)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
İntestinal metaplazi (İM)	10	11,0	18	18,2	25	28,4	0,012
Displazi (DİS)	0	0,0	0	0,0	1	1,1	0,316
Atrofi (Atr)	0	0,0	4	4,0	12	13,6	<0,001
Helicobakter Pylori (HP)	59	64,8	69	69,7	54	61,4	0,483
Mide tm (MC)	0	0,0	1	1,0	3	3,4	0,162
	Covid Negatif Hastalar						p
	18-44 (Genç)		45-60 (Orta yaş)		60+ (Yaşlı)		
	n	%	n	%	n	%	
Özofajit (E)	18	16,1	21	24,1	16	20,0	0,364
Candida Özofajit (CE)	0	0,0	1	1,1	1	1,3	0,524
Endoskopik gastrit (EG)	112	100	84	96,6	71	88,8	<0,001
Endoskopik Duodenit (BU)	24	21,4	18	20,7	13	16,3	0,648
Gastrik Ülser (GU)	2	1,8	4	4,6	7	8,8	0,080
Duodenal Ülser (DU)	9	8,0	4	4,6	6	7,5	0,608
Gastrointestinal Kanama (GİK)	3	2,7	3	3,4	12	15,0	0,001
Patolojik inaktif gastrit (PİG)	30	26,8	22	25,3	30	37,5	0,165
Patolojik aktif gastrit (PAG)	80	71,4	64	73,6	42	52,5	0,006
Patolojik duodenit (PD)	3	2,7	1	1,1	1	1,3	0,738
İntestinal metaplazi (İM)	8	7,1	18	20,7	23	28,8	<0,001
Displazi (DİS)	1	0,9	0	0,0	2	2,5	0,378
Atrofi (Atr)	1	0,9	6	6,9	5	6,3	0,051
Helicobakter Pylori (HP)	86	76,8	67	77,0	52	65,0	0,126
Mide tm (MC)	0	0,0	2	2,3	4	5,0	0,035

Covid pozitif hastalarda yaş gruplarında Candida özofajit, Gastrointestinal kanama, İntestinal metaplazi, Atrofi tanı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001 p=0,018 p=0,012 p<0,001). Yaşlılarda Kandida özofajit ve Atrofi oranı genç ve orta yaşlılara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Candida p=0,013 p=0,010 Atrofi p<0,001 p=0,019). GI kanama, İntestinal metaplazi yaşlılarda gençlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,007 p=0,003).

Covid negatif hastalarda yaş gruplarında endoskopik gastrit, gastrointestinal kanama, patolojik aktif gastrit, intestinal metaplazi, mide tm tanı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001 p=0,001 p=0,006 p<0,001 p=0,035). 60+yaş grubunda Endoskopik gastrit, Patolojik aktif gastrit oranı düşük, Gastrointestinal kanama, İntestinal metaplazi, Mide tm oranları yüksekti.

Tablo 5: Covid pozitif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki sürelerle karşılaştırılması

	Covid Pozitif Hastalar										p
	0--1		1--6		6--12		12--24		24+		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Özofajit (E)	8	14,5	10	17,9	5	8,9	11	19,6	8	14,5	0,571
Candida Özofajit (CE)	2	3,6	1	1,8	2	3,6	0	0,0	1	1,8	0,696
Endoskopik gastrit (EG)	47	85,5	56	100	54	96,4	51	91,1	55	100	0,001
Endoskopik Duodenit (BU)	14	25,5	23	41,1	16	28,6	24	42,9	19	34,5	0,226
Gastrik Ülser (GU)	2	3,6	1	1,8	3	5,4	5	8,9	2	3,6	0,540
Duodenal Ülser (DU)	4	7,3	6	10,7	3	5,4	11	19,6	1	1,8	0,019
Gastrointestinal Kanama (GİK)	8	14,5	6	10,7	0	0,0	7	12,5	2	3,6	0,006
Patolojik inaktif gastrit (PİG)	22	40,0	21	37,5	15	26,8	23	41,1	33	60,0	0,010
Patolojik aktif gastrit (PAG)	27	49,1	33	58,9	40	71,4	29	51,8	21	38,2	0,009
Patolojik duodenit (PD)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
İntestinal metaplazi (İM)	8	14,5	14	25,0	11	19,6	9	16,1	11	20,0	0,667
Displazi (DİS)	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,395
Atrofi (Atr)	4	7,3	4	7,1	3	5,4	3	5,4	2	3,6	0,945
Helicobakter Pylori (HP)	34	61,8	40	71,4	45	80,4	35	62,5	28	50,9	0,449
Mide tm (MC)	2	3,6	1	1,8	0	0,0	1	1,8	0	0,0	0,454

COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki sürelerle göre ayrılan gruplarda Endoskopik gastrit, duodenal ülser, Gastrointestinal kanama, Patolojik inaktif gastrit, Patolojik aktif gastrit oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001 p=0,0019 p=0,006 p=0,010 p=0,009).

Tablo 6: Covid pozitif hastaların endoskopik bulgularının ve endoskopik biyopsi sonuçlarının COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki sürelerle göre karşılaştırılması (6 aylık süre baz alınarak yapılan karşılaştırma)

	Covid Pozitif Hastalar				p
	0-6		>6		
	n	%	n	%	
Özofajit (E)	18	16,2	24	14,4	0,674
Candida Özofajit (CE)	3	2,7	3	1,8	0,611
Endoskopik gastrit (EG)	103	92,8	160	95,8	0,276
Endoskopik Duodenit (BU)	37	33,3	59	35,3	0,732
Gastrik Ülser (GU)	3	2,7	10	6,0	0,204
Duodenal Ülser (DU)	10	9,0	15	9,0	0,994
Gastrointestinal Kanama (GİK)	14	12,6	9	5,3	0,032
Patolojik inaktif gastrit (PİG)	43	38,7	71	42,5	0,531
Patolojik aktif gastrit (PAG)	60	54,1	90	53,9	0,979
Patolojik duodenit (PD)					
İntestinal metaplazi (İM)	22	19,8	31	18,6	0,794
Displazi (DİS)	1	0,9	0	0,0	0,399
Atrofi (Atr)	8	7,2	8	4,8	0,397
Helicobakter Pylori (HP)	74	66,7	108	64,7	0,732
Mide tm (MC)	3	2,7	1	0,6	0,305

COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki süre 6 aydan az olan hastalarda görülen Gastrointestinal Kanama oranı, > 6ay olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,032).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda COVID-19 geçiren hastalardaki virolojik hasarın neden olabileceği endoskopik bulgular ile histolojik hastalığı tespit etmeyi ve Covid-19'un gastrointestinal sistem (GIS) üzerindeki etki belirsizliğinin ortadan kaldırılmasına destek olmayı amaçladık. Çalışmamızda en önemli sonuç olarak Covid-19 geçirmiş hastalarda Endoskopik duodenit (ED) görülme oranının, enfeksiyonu geçirmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu tespit ettik.

COVID-19'un solunumla ilgili belirtileri geniş çapta tanımlanmış olsa da GIS üzerindeki etkisi belirsizliğini koruyor. Covid-19'un GIS üzerine etkisini araştıran pek çok çalışmaya rağmen COVID-19 hastalarında gastrointestinal endoskopik ve histolojik bulgulara ilişkin veriler eksiktir (9). Covid-19 ve endoskopik bulgular ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu ilk pandemi salgını sırasında yapılmış olup, seçilen genel hasta popülasyonunun acil olması veya gastrointestinal kanamayı dışlamak ve tedavi etmek için yapılması nedeniyle; ayrıca çoğu çalışmada histolojik numunelerin vakaların yalnızca küçük bir kısmında alınması nedeniyle, elde edilen sonuçların Covid-19'un GIS ile ilişkisini kanıtlama gücü yetersizdir (157). Bizim çalışmamız ise seçilen hasta grubunun demografik verilerine göre karşılaştırma yapma imkanı sunmakta; ayrıca hastalığın kısa, orta ve görece uzun vadede ki etkilerini tespit etmeye olanak sağlamaktadır.

Çalışmamızı yaparken aynı endoskopi ünitesinde işlem yapılan hasta popülasyonundan oluşturduğumuz kontrol grubu ile coğrafi farklılıktan ve araştırdığımız bulguların geniş insidans aralığında olmasından doğabilecek veri uyumsuzluğunun önüne geçmeyi hedefledik.

Batı toplumlarında üst GIS endoskopisi yapılan hastaların %15-25'inde özofajit bulunduğu rapor edilmiştir (158). Asya'da yapılan çalışmalarda ise %0.8-16.3 gibi çok daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmekte ve batılılaşmayla beraber sıklığın giderek arttığı iddia edilmektedir (158). Benzer şekilde İstanbul Tıp Fakültesinde 9421 üst GIS endoskopisi değerlendirdiğinde %16 reflü özofajit saptanmıştır (159). Çalışmamızda oluşturduğumuz kontrol grubunda ise özofajit görülme oranı %19.7 olup, erkeklerde bu oran %23.4, kadınlarda %16.2'dir. Kontrol grubunda genç yaşta

özofajit görülme oranı %16.2, orta yaşta %24.1, yaşlı grupta ise %20 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda elde ettiğimiz bu veriler genel verilerle uyumlu olup, cinsiyet ve yaş grupları arasında özofajit görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Araştırma grubumuz olan Covid-19 geçiren hastalarda ise özofajit görülme oranı %15.1 olup, erkeklerde bu oran %18.4, kadınlarda %12'dir, genç yaştakilerde özofajit görülme oranı %18.7, orta yaşta %15.2, yaşlı grupta ise %11.4 olarak tespit edilmiştir. Bu verileri kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda Covid-19 geçiren hastalarda özofajit gelişme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadığı tespit edilmiştir. Ek olarak Covid-19 geçiren hastaların cinsiyete, yaş gruplarına ve Covid-19 ile endoskopi zamanı arasında geçen süreler gere göre yapılan karşılaştırmalarda özofajit görülme oranlarında anlamlı farklılık yoktur. Massironi S ve arkadaşlarının pandeminin ilk zamanlarında yaptıkları endoskopik prosedürlerin uygulanmasına ve endikasyona ilişkin herhangi bir verinin verilmediği Covid-19 pozitif olan 24 kişilik bir çalışmada özofajit görülme oranı %20.8 bulunmuş (9), çalışmaya giren hasta sayısının az olmasına rağmen kendi verilerimizle uyumlu görülmüştür.

Kandida özofajitin görülme yaşı ortalama 55,5'tir. Çeşitli çalışmalar genel popülasyonda özofagus kandidiyaz insidans oranlarının %0,32 ila %5,2 arasında değiştiğini göstermiştir. HIV pozitif hastalarda görülme sıklığı %9,8'dir. Bununla birlikte, muhtemelen diyabet gibi eşlik eden hastalıklar veya antibiyotikler ve kortikosteroidler gibi ilaçlar nedeniyle HIV negatif hastalarda görülme sıklığı artıyor gibi görünmektedir (160-162). 2015-2019 yılları arasındaki üst GİS endoskopisi yapılan 2862 kişilik çalışmada endoskopik olarak özofagusda fulgal enfeksiyon %1.2 (n=33) olarak tespit edildi (163). Çalışmamızda oluşturduğumuz kontrol grubunda ise kandida özofajiti görülme oranı %0.7 olup, erkeklerde bu oran %1.5, kadınlarda %0'dır. Kontrol grubunda genç yaştakilerde kandida özofajiti görülme oranı %0, orta yaşta %1.1, yaşlı grupta ise %1.3 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda elde ettiğimiz bu veriler genel verilerle uyumludur. Araştırma grubumuz olan Covid-19 geçiren hastalarda ise kandida özofajit görülme oranı %2.2 olup, erkeklerde bu oran %2.2, kadınlarda %2.1'dir ve aralarında anlamlı bir farklılık yoktur. Araştırma grubunda genç ve orta yaşlı grupta kandida özofajiti görülmezken, yaşlı grupta kandida özofajiti %6.8 oranında görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı

bir fark ortaya çıkmıştır. Bu verileri kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda Covid-19 enfeksiyonunun yaşlı hastalarda kandida özofajiti görülme sıklığında artışa neden olduğu fakat genel hasta popülasyonunda kandida özofajiti görülme sıklığında artışa neden olmadığı kanaatine varılmıştır. Yaşlı hastalarda halihazırda azalmış olan immün yanıt ile beraber eşlik eden Covid-19 enfeksiyonunun immün sistemi baskılayıcı etkisi ve enfeksiyon nedeniyle kullanılabilen antibiyotik ve kortikosteroidlerin etkisi; kandida özofajitinin Covid-19 pozitif yaşlı grupta artan insidansını açıklayabilir. COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasındaki sürelerle göre yapılan karşılaştırmada kısa, orta ve görece uzun vadede Covid-19 enfeksiyonu sonrası kandida özofajiti görülme oranında bir anlamlı bir fark yoktur.

Gastrit prevalansı, coğrafi bölgeye, hastanın yaşına ve sosyoekonomik durumuna bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Gelişmekte olan ülkelerde %80'den fazla ve gelişmiş ülkelerde %40'tan az oranda görülmektedir (164). Türkiye'de yapılan çalışmalarda gastritin görülme sıklığının bölgelere göre farklılık gösterebildiği, bazı bölgelerde görülme sıklığının %80 olduğu bildirilmiştir (165). Çalışmamızda oluşturduğumuz kontrol grubunda ise endoskopik gastrit görülme oranı %95.7 olup, erkeklerde bu oran %94.9, kadınlarda %96.5'tir ve aralarında anlamlı bir fark yoktur. Kontrol grubunda genç yaştakilerde endoskopik gastrit görülme oranı %100, orta yaşta %96.6 olarak tespit edilmiş, yaşlı grupta ise %86.6 ile diğer yaş gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Kontrol yaşlı grubundaki endoskopik gastrit oranının düşük çıkması istatistiksel olarak her ne kadar anlamlı ise de klinikte karşılığı yoktur. Aslında bu verinin, çalışmamızda kısıtlı sayıda hasta kullanmış olmamız ve toplumdaki endoskopik gastrit insidansının geniş aralığı göz önüne alındığında genel veriler ile uyumlu olduğu görülmektedir. Araştırma grubumuz olan Covid-19 geçirmiş hastalarda ise endoskopik gastrit görülme oranı %94,6 olup, erkeklerde bu oran %91.9, kadınlarda %97.2'dir. Araştırma grubunda genç yaşta endoskopik gastrit görülme oranı %96,7, orta yaşta %94.9, yaşlı grupta ise %92 olarak tespit edilmiştir. Araştırma grubunun COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasında geçen sürelerle göre yapılan karşılaştırılmasında, geçen sürenin 0-1 ay olduğu grupta gastrit görülme oranı %85,5 ile istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmiştir. Sürenin 1-6 ay arası olduğu grupta %100, 6-12 ay arası %96,4, 12-24 ay arası %91,1, 24 ay ve üstü grupta ise %100'lük oran görülmüştür. 0-1 ay arasındaki bu

düşüklük çalışmada kullanılan kısıtlı hasta sayısından ve endoskopik gastrit insidansının geniş olmasından dolayı klinik olarak anlamlı değildir. Ayrıca COVID-19 ve endoskopi zamanı arasında geçen süre 6 ay olarak baz alındığında aradaki sürenin 0-6 ay olduğu grupta %92,8 oranında endoskopik gastrit görülürken, 6 ay ve üstünde bu oran %95,8 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu verileri kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda Covid-19 geçiren hastalarda endoskopik gastrit gelişme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadığı, hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda, endoskopik gastrit görülme oranlarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Kontrol ve araştırma grubunda %95 lere varan yüksek oranlarda endoskopik gastrit görülmesi, endoskopi yapılan hastaların yaklaşık hepsinde dispeptik semptomları varlığı ve çoğunun klinik olarak gastrit ön tanısıyla işleme alınmasıyla ilgilidir. Ayrıca kontrol grubuna yapılan endoskopik biyopsiler sonucu Patolojik inaktif gastrit görülme oranı (%29,4) ve Patolojik aktif gastrit görülme oranı (%66,7) toplamının aynı gruptaki endoskopik gastrit oranına denk gelmesi, araştırma grubu içinde aynı ilişkinin geçerli olması araştırmamızın endoskopik gastrit, patolojik inaktif ve aktif gastrit prevalansında veri uyumsuzluğunun olmadığını desteklemektedir. Endoskopik gastritin dolayısıyla Patolojik aktif ve inaktif gastritin geniş prevalans aralığı ve çalışmadaki kısıtlı hasta sayısından dolayı çalışmada elde edilen; covid pozitif hastaların Patolojik inaktif gastrit (PIG) oranının yüksek çıkması, Patolojik aktif gastrit (PAG) oranının düşük çıkması, covid negatif hastalarda 60+ yaş grubunda Patolojik aktif gastrit (PAG) oranının düşük çıkması ve COVID-19 enfeksiyonu ile endoskopi zamanı arasında geçen süreler göre yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklar çıkmasının klinik olarak bağlayıcılığı yoktur. İstatistik verileri ile klinik yorum arasındaki çatışma, bu alanda yapılmış olan çalışma yetersizliğinden kaynaklanmakta olup, bu konuda geniş kapsamlı çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Pandemi ile birlikte Covid-19'un GİS üzerine etkisi için yapılan çalışmalarda; mide ve duodenal epitel hücrelerinin sitoplazmasında Sars-Cov-2 viral nükleokapsid proteini tespit edilmesi (155), duodenuma doğrudan virüs saldırısının göstergesi olabilir. Pandeminin ilk zamanlarında gastrointestinal semptomları olan ve kapsül

endoskopi uygulanan Covid-19 hastalarını içeren prospektif bir çalışmada vakarın tümünde gastrit ortaya çıkarken, %72.7 olguda bağırsak mukozasında inflamasyon tespit edilmesiyle Sars-Cov-2'nin neden olabileceği hasarlı sindirim mukozasının gözlemlendiği düşünülmüştür (166). Pandeminin ilk zamanlarında acil endoskopi gerektiren Covid-19 enfeksiyonu olan hastalar, enfeksiyonun mide ve duodenum da dahil olmak üzere gastrointestinal dokular üzerindeki etkilerini değerlendirme fırsatı sağladı. Bu tür çalışmalar, yüksek oranda gastrik ve duodenal ülser ve erozif/ülseratif gastroduodenopati prevalansı ile devam eden gastrointestinal mukozal hasarı buldu (157). Kendi çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olan araştırma grubu hastalarda Endoskopik duodenit görülme oranı %34,5 tespit edilmiş olup, bu oran kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Araştırma grubu erkek hastalarda Endoskopik duodenit görülme oranı %38,2, kadınlarda ise %31 dir. Genç hasta grubunda %37,4, orta yaşta %40.4, yaşlı grupta ise %25 Endoskopik duodenit görülme oranı tespit edilmiştir. Covid-19 geçirmiş olan hastaların cinsiyete, yaş gruplarına ve Covid-19 enfeksiyonu ile endoskopi zamanı arasında geçen sürelerle göre yapılan karşılaştırmalarda Endoskopik duodenit görülme oranlarında anlamlı farklılık yoktur. Kontrol grubunun verileri ise, genel veriler ile uyumlu bulunmuştur. Ağan ve arkadaşlarının yaptığı 5 yıllık seri 5286 hastalık çalışmada %23,4 oranında duodenit-eroziv duodenit tespit edilmiştir (167). 2006-2012 yılları arasında üst GİS endoskopisi yapılan 7703 hastalık bir çalışmada %9,7 bulbit, %3.2 bulboduodenit saptanmıştır (168). Kendi kontrol grubumuzda ise Endoskopik duodenit görülme oranı %19,7 saptanırken, erkeklerde bu oran %21.9, kadınlarda %17.6'dır. Kontrol grubunun genç hastalarında %21,4, orta yaşta %20.7, yaşlı grupta ise %16.3 oranında Endoskopik duodenit görüldüğü tespit edilmiştir. Bu verilerle kontrol grubunda cinsiyet ve yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Peptik ülser, mide veya duodenum mukozasında muskularis mukozadan duvarın daha derin katmanlarına uzanan bir defektir. Peptik ülserler içinde duodenum ülseri mide ülserine göre 3-4 kat daha sıktır. Genel olarak yaş ilerledikçe peptik ülser insidansı artmaktadır. Önceki yıllarda duodenal ülserde erkek/kadın oranı 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1'e kadar düşmüştür. Gastrik ülser ise erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir. Ülkemizde 2006-2012 yılları arasında üst GİS endoskopisi

yapılan 7703 vakalık bir çalışmada gastrik ülser oranı %3.7, duodenal ülser oranı %6.78 saptanmıştır (168). Kendi çalışmamızda kontrol grubunda Gastrik ülser görülme oranı %4.7 olup, kadınlarda %2.8, erkeklerde ise bu oran %6.6 ile kadınlara göre artmış olarak bulunmuştur. Genç yaş grubunda oran %1.8, orta yaşta %4.6, yaşlı grupta %8.8 bulunmuştur. Kontrol grubunda Duodenal ülser görülme oranı %6.8 olup, erkeklerde bu oran %10.2, kadınlarda %3.5 olarak tespit edilmiş, erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. Genç yaş grubunda oran %8, orta yaşta %4.6, yaşlı grupta %7.5 bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Kontrol grubunda elde ettiğimiz bu verilerin genel verilerle uyumlu olduğu görülmektedir. Araştırma grubundaki Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olan hastalardaki veriler incelendiğinde; Gastrik ülser görülme oranının %4.7 olduğu, erkeklerde bu oranın %8.1 ile kadınlara (%1.4) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandığı görülmüştür. Genç yaştaki grupta gastrik ülser görülme oranı %3.3, orta yaşta %3, yaşlı grupta %8'dir. Araştırma grubundaki hastalarda duodenal ülser görülme oranı %9 olup, erkeklerde bu oran 14.7, kadınlarda %3.5 olarak belirlenmiş ve erkeklerde görülen yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırma grubunun yaş grupları ve COVID-19 enfeksiyonu ile endoskopi zamanı arasında geçen 6 aylık sürenin baz alındığı gastrik ülser ve duodenal ülser karşılaştırmaları, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm veriler analiz edildiğinde Covid-19 geçiren hastalarda peptik ülser gelişme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadığı tespit edilmiştir

Pandeminin ilk zamanlarında yapılan endoskopiler çoğunlukla gastrointestinal kanamayı dışlamak ya da tedavi etmek için yapıyordu. Bu nedenle Covid-19'un GİS etkisini araştıran çoğu çalışma Covid-19 hastalığıyla, gastrointestinal (GI) kanama arasındaki bağlantıya odaklanmıştır. Yalın Avrupa Açık Araştırması SARS-CoV-2 (LEOSS) kaydına kayıtlı 4128 COVID-19 hastası ve COKA kaydındaki 1216 hasta ile yapılan araştırmada GI kanaması olan kümülatif sayıda 97 hasta (%1,8) belirlendi. LEOSS kaydındaki 4128 hastanın 66'sında (%1,6) Gİ kanama vardı. COKA kayıtlarında 31 hastada (%2,5) GI kanama gelişti. Sonuç olarak, bu çalışmada sunulan veriler, COVID-19 hastalarında gastrointestinal kanama insidansının, benzer ortamlarda veya diğer klinik senaryolarda, COVID-19 olmayan hastalarla karşılaştırıldığında farklı olmadığını göstermektedir. Hastalığın kritik aşamasında,

terapötik dozda antikoagülasyon alınması, Gİ kanama riskinde önemli bir artışla ilişkilendirilmişti (169). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gastrointestinal kanama için bir risk faktörü olduğuna ve COVID-19 hastalarında gastrointestinal kanama oranına ilişkin mevcut kanıtlar sınırlıdır. Trindade AJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 11.158 hastadan 314'ünde gastrointestinal kanama tespit edildi. Gİ kanamanın nokta prevalansı %3 idi. GI kanaması için tanımlanabilir bir risk faktörü yoktu. Antikoagülasyon ilacı veya antiplatelet ajanların kullanımı, COVID-19 hastalarında artan gastrointestinal kanama riski ile ilişkili değildi (170). Bu kanama oranı, kritik hastalarda bildirilen %1,5 ila %5,5 aralığına düşer ve bu nedenle artmış gibi görünmemektedir (171). Görüldüğü gibi Covid-19 hastalarında GİS kanama riskinde artış olmadığını gösteren çalışmalar, hastalık seyriinde alınan antikoagülan ve kortikosteroid tedavisiyle, Gİ kanama ilişkisi için farklı tespitler yapmıştır. Kendi çalışmamızda kontrol grubunda Gİ kanama görülme oranı %6.5 olup, erkeklerde bu oran %7.3, kadınlarda %5.6'dır. Genç yaş grubunda GİS kanama görülme oranı %2.7, orta yaşta %3.4 bulunmuştur. 60 yaş ve üstü yaşlı grupta %15 bulunarak diğer gruplara oranla anlamlı yüksek saptanmıştır. Covid-19 geçirmiş olan araştırma grubunda ise GİS kanama görülme oranı %8.3 olup, erkeklerde bu oran %13.2, kadınlarda %3.5 tespit edilmiştir. Erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olan bu yükseklik, Covid-19 enfeksiyonunun erkeklerde daha şiddetli seyretmesi ve GİS kanamanın en sık sebebi olan peptik ülserin erkeklerde daha sık görülmesi ile açıklanabilir. Araştırma grubunda genç yaştakilerde görülen GİS kanama oranı %3.3, orta yaşta %7.1, 60 yaş ve üstü grupta %14.8 bulunarak, yaşlı grup için istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Genel verilerde ve kontrol grubumuzda da yaşlı grup için artmış GİS kanama sıklığı tespit edildiğinden, Covid-19 geçirmiş olmanın yaşlı grupta GİS kanama sıklığını arttırdığı yorumunu çıkaramayız. COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasında geçen süre 6 ay olarak baz alındığında aradaki sürenin 0-6 ay olduğu grupta GİS kanama geçirme oranı %12.6, 6 ay ve daha uzun sürenin geçtiği grupta ise oran %5.3 tespit edilerek, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca daha dar zaman aralıkları seçilerek yapılan karşılaştırmada sürenin 0-1 ay olduğu grupta GİS kanama oranı %14.5 ile anlamlı en yüksek oranda tespit edilmiştir. Covid-19 geçirmiş hastaların ilk aylarında artan GİS kanama oranı, hastalığın ilk zamanlarında kullanılan antikoagülan, antiplatelet veya

kortikosteroid tedavisine ve hastalığın ilk zamanlarının daha şiddetli seyrine bağlanılabilir. Sonuç olarak çalışmamızda Covid-19 geçirmiş olmanın genel olarak GİS kanama sıklığını arttırmadığı fakat enfeksiyonu geçiren hastalarda ilk aylarda daha sık GİS kanama geçirildiği tespit edilmiştir.

Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, 30 yaş altı nüfusta yaklaşık %80 oranında Helicobakter pylori (HP) pozitifliği bildirilmektedir. Ülkemizde de son yıllarda, üre nefes testi ile yapılmış olan TURHEP çalışmasında, HP prevalansı %81,6 olarak belirlenmiştir (172). Farklı bir çalışmada ise Ülkemizde HP enfeksiyonu %38.5 ile %78.5 arasında değişen prevalanslarda görülmektedir (173,174). Çalışmamızda kontrol grubumuzda HP görülme oranı %73.5 olup, erkeklerde bu oran %75.2, kadınlarda %71.8'dir. Genç grupta HP görülme oranı %76.8, orta yaşta %77, yaşlı grupta ise %65'tir. Kontrol grubumuzda elde ettiğimiz bu veriler genel veriler ile uyumlu olup, yaş ve cinsiyet alt gruplarında anlamlı bir farklılık yoktur. Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olan araştırma grubu hastalarında ise HP görülme oranı % 65.5 tespit edilerek istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır. Bu düşüklük HP'nin geniş prevalans aralığı göz önüne alındığında, aslında bu oranın genel verilerle uyumlu olduğu ve klinik olarak bir anlamı olmayabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte Covid-19 seyrinde alınan antibiyotik tedavisinin HP tedavisinde etkili olduğu dolayısıyla oranın düşük çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu belirsizliği ortadan kaldırmak için daha geniş kapsamlı, kişi bazlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırma grubumuzda erkeklerde HP görülme oranı %68.4, kadınlarda %62.7'dir. Genç grupta HP görülme oranı %64.8, orta yaşta 69.7, yaşlı grupta 61.4 olarak tespit edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu ve endoskopi zamanı arasında geçen sürelerle göre yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılıklar yoktur. Araştırma grubumuz için yapılan yaş, cinsiyet ve zaman için yapılan alt grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Gastrik atrofi, intestinal metaplazi (İM) ve displazi mide kanserine giden süreçte prekanseröz lezyonlar olarak görülmektedir. Prekanseröz lezyonların yaşla beraber görülme sıklığı artar. İM 'in küresel prevalansına ilişkin tahminler, mide kanseri insidansındaki farklılıklar nedeniyle büyük farklılıklar göstermektedir (175-177). Yüksek insidanslı bölgelerde İM prevalansı yüzde 19 ila 24 arasında

değişmektedir (178). İM prevalansı yaşla birlikte artar ve HP prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, erkeklerde ve halen sigara içenlerde daha yüksektir (176-179). Özdil ve ark. tarafından dispeptik yetişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada in testinal metaplazi sıklığı %17.8 olarak tespit edilmiştir (180). Genel popülasyonda gastrik displazinin sıklığı tam olarak tespit edilememiştir. Bu lezyonun prevalansı coğrafi olarak farklılıklar gösterir. Batılı toplumlarda %0.5 ile %3 arasında değişen bu oran, yüksek riskli toplumlarda %10- 20'ye çıkmaktadır (181). ERDEM ve ark. Dispepsili hastalarda midenin prekanseröz lezyonları ile karşılaşma riski çalışmasında üst GİS endoskopisi yapılan ardışık 285 hastada %8.4 atrofi, %21 intestinal metaplazi, %4.6 displazi tespit etmiştir (182). Çalışmamızda referans aldığımız kontrol grubunda İM görülme oranı %17.6 olup, erkeklerde bu oran %21.2 ile kadınlara göre artmış olarak bulunup, kadınlarda %14.1'dir. Yaş grubuna göre yapılan karşılaştırmada 60 yaş ve üstünde %28.8 ile diğer yaş gruplarına oranla anlamlı yükseklik mevcuttur. Kontrol grubunda Gastrik atrofi görülme oranı %4.3 olup, erkeklerde bu oran %5.8, kadınlarda %2.8'dir. Gastrik atrofi görülme oranı gençlerde %0.9, orta yaşta %6.9, yaşlı grupta %6.3 tür. Kontrol grubunda Displazi görülme oranı %1.1 olup, erkeklerde bu oran %2.2, kadınlarda %0 saptanmıştır. Displazi görülme oranı gençlerde %0.9, orta yaşta %0, yaşlı grupta %2.5 tur. Gastrik atrofi ve displazi görülme sıklığında kontrol grubumuzun yaş ve cinsiyete göre yapılan alt grup karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda kontrol grubundaki midenin prekanseröz lezyonları ile elde edilen bu veriler genel veriler ile uyumludur. Covid geçirmiş olan araştırma grubu hastalarında ise İM görülme oranı %19.1 olup, erkeklerde bu oran %18.4, kadınlarda %19.7'dir. Kontrol grubunda olduğu gibi Covid-19 geçirmiş olan 60 yaş ve üstü grupta da İM görülme sıklığı %28.4 ile anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Araştırma grubundaki hastalarda Displazi görülme sıklığı %0.7 olup tamamı erkeklerde görülmüştür. Yaş gruplarına göre yapılan analizde displazinin sadece yaşlı grupta %1.1 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Araştırma grubundaki Gastrik atrofi görülme oranı %5.8 olup, erkeklerde bu oran %7.4, kadınlarda %4.2'dir. Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş genç yaş grubunda atrofi görülmemiş olup, orta yaşta %4, 60 yaş ve üstü grupta %13.6 ile anlamlı yüksek saptanmıştır. Covid-19 geçirmiş yaşlı grupta Sars-Cov-2'nin gastrik atrofi gelişimini hızlandırdığı düşünülebilir. Bu verinin desteklenmesi için daha geniş kapsamlı ve çok merkezli prospektif çalışmalara

ihtiyaç vardır. Çalışmamızda midenin prekanseröz lezyonlarının görülme sıklığının COVID-19 enfeksiyonu ile endoskopi zamanı arasında geçen sürelerle göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak Covid-19 geçirmiş olmanın midenin prekanseröz lezyonlarının görülme sıklığını arttırmadığı tespit edilmiştir.

GLOBOCAN veri tabanından alınan verilere göre, 2018'de 74 yaşına kadar kümülatif mide kanseri riski erkeklerde yüzde 1,87, kadınlarda %0,79'du. Bununla birlikte, genç bireylerde erkek/dişi oranı yaklaşık olarak eşittir ve hatta dişi üstünlüğü göstermektedir (183). Çalışmamızda kontrol grubunda Mide kanseri (MC) görülme oranı %2.2 olup, erkeklerde bu oran %3.6, kadınlarda %0.7'dir. Gençlerde Mide kanseri vakası tespit edilmeyip, orta yaşta %2.3, yaşlı grupta ise %5 oranında görülerek yaşlılar için anlamlı yükseklik saptanmıştır. Kontrol grubumuz için tespit ettiğimiz bu veriler genel veriler ile uyumlu saptanmıştır. Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş araştırma grubu hastalarında ise Mide kanseri görülme oranı %1.4 olup, erkeklerde bu oran %2.2, kadınlarda %0.7'dir. Covid-19 geçirmiş genç grubunda mide kanserine rastlanmazken, orta yaşta %1, yaşlı grupta %3.4 oranı tespit edilmiştir. Covid-19 enfeksiyonu ile endoskopi zamanı arasında geçen sürelerle göre yapılan karşılatırmada mide kanseri görülme sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılığı yoktur. Çalışmamızda Covid-19 geçirmiş olmanın mide kanseri görülme sıklığını arttırmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamız her ne kadar diğer çalışmalara oranla daha uzun vadeyi kapsamaktaysa da Covid-19 geçirmiş hastalarda midenin prekanseröz lezyonlarının ve mide kanserinin tespiti için çok daha uzun zamana ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda Covid-19 hastalarının bir kısmında viral RNA'nın solunum yolundaki negatif dönüşümünden sonra bile GİS'de pozitif kalan viral RNA'sı nın olduğu gösterilmiştir (155). Dolayısıyla Covid-19'un solunum yolu enfeksiyonu düzeldikten sonra bile gastrointestinal sistemde uzun vadeli değişiklikler üretmesi mümkün olabilir (155). Mide kanserine giden sürecin uzun olması sebebiyle ilerleyen yıllarda bu konu üzerine yapılacak çalışmaların farklı sonuçlar verebileceği öngörülmelidir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Hasta sayısının göreceli olarak az olması, çalışmanın tek merkezli olması ve bireysel bazda Covid-19 seyrinde kullanılan tedavilerin bilinmemesi çalıŐmamızın kısıtlılıklarıdır.



7. SONUÇLAR

Çalışmamız geçirilmiş Covid-19'un duodenit gelişimine neden olabileceğini göstermekte ve Sars-Cov-2'nin duodenum kaynaklı hastalıklar üzerindeki davranışı ve etkisi hakkında ileride yapılacak çalışmalar için fikir vermektedir.

60 yaş ve üstü hastalarda, Covid-19'un immün sistemi baskılayıcı etkisi ve enfeksiyon nedeniyle kullanılabilen antibiyotik ve kortikosteroidlerin etkisiyle kandida özofajitinin arttığı sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde Covid-19 geçirmiş hastalarda, hastalığın ilk zamanlarında kullanılan antikoagülan, antiplatelet veya kortikosteroid tedavisine ve hastalığın ilk zamanlarının daha şiddetli seyrine bağlı olarak GİS kanama sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar Covid-19 seyrinde karşılaşma ihtimali yüksek olan komplikasyonlar hakkında bize fikir vermektedir.

Covid-19 geçirmiş olan bireylerde elde ettiğimiz düşük *Helicobakter Pylori* (HP) prevalansının hastalık seyrinde alınan antibiyotik tedavisine ya da *Helicobakter Pylori* (HP)'nin geniş prevalans aralığına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu belirsizliği ortadan kaldırmak için daha geniş kapsamlı, spesifik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak Covid-19 geçirmiş yaşlı grupta Sars-Cov-2'nin gastrik atrofi gelişimini hızlandırdığı düşünülebilir, bu durum bize mide kanserine ilerleyen süreçte Sars-Cov-2'nin etkisinin var olabileceği fikrini vermektedir. Bunun desteklenmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91((1):157–160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397.
2. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. <https://covid19.saglik.gov.tr/>
4. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):655-662. doi: 10.7326/M20-6976. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426.
5. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Jun 19 2020;69(24):759-765. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
6. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022; 28:583.
7. Liu, Kui1; Fang, Yuan-Yuan1; Deng, Yan1; Liu, Wei2; et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal* 133(9):p 1025-1031, May 5, 2020. | DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
8. Qian Q, Fan L, Liu W, Li J, Yue J, Wang M, Ke X, Yin Y, Chen Q, Jiang C. Direct evidence of active SARS-CoV-2 replication in the intestine. *Clin Infect Dis.* 2020
9. Massironi S, Viganò C, Dioscoridi L, Filippi E, Pagliarulo M, Manfredi G, et al. Endoscopic Findings in Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Lombardy, Italy. *Clin GastroenterolHepatol.* 2020 Sep;18(10):2375-2377. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.045.
10. Peleteiro B., La Vecchia C., Lunet N. Mide kanseri nedensellik ağında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun rolü. *Avrupa Kanseri Önleme Dergisi.* 2012; 21 (2):118–125. doi: 10.1097/cej.0b013e32834a7f66.
11. Wang HW, Kuo CJ, Lin WR, Hsu CM, Ho YP, Lin CJ, et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus.* 2016 May;29(4):392-9. doi: 10.1111/dote.12340. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25715747.
12. Antunes C, Sharma A. Esophagitis. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442012/>
13. Liang Q, Yao X, Tang S, Zhang J, Yau TO, Li X, et al. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology.* 2014 Dec;147(6):1350-62.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.036. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25173755.

14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
15. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May;63(5):706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32146694; PMCID: PMC7088568.
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He Jx et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
17. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
18. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
19. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
20. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
21. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1341-3.
22. <https://dergi.kbb-bbc.org.tr/current-issue/dunyada-ve-turkiye-de-cov-d-19-epidemiyojisi-985>
23. Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A., Dreyfus F., et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases Official Publication Infectious Diseases Society of America*. 2003;37:929–932.
24. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B*. 2020;10(5):766–788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.

25. Vijgen L., Keyaerts E., Moes E., Maes P., Duson G., Van Ranst M. Development of one-step, real-time, quantitative reverse transcriptase PCR assays for absolute quantitation of human coronaviruses OC43 and 229E. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43:5452–5456.
26. Ge X.-Y., Hu B., Shi Z.-L. Bat coronaviruses. *Bats and Viruses.* 2015:127–155.
27. Lee N., Hui D., Wu A., Chan P., Cameron P., Joynt G.M., et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1986–1994.
28. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L., et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J. Virol.* 2013;87:7790–7792.
29. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
30. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3. PMID: 16877062; PMCID: PMC7112330.
31. Biswas A., Bhattacharjee U., Chakrabarti A.K., Tewari D.N., Banu H., Dutta S. Emergence of novel coronavirus and COVID-19: whether to stay or die out? *Crit. Rev. Microbiol.* 2020:1–12.
32. J. Cui, F. Li, and Z. L. Shi, “Origin and evolution of pathogenic coronaviruses,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 17, no. 3, pp. 181–192, 2019, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
33. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273.
34. Yang, H. and Rao, Z. (2021). Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 685–700.
35. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells.* 2021 Apr 6;10(4):821. doi: 10.3390/cells10040821. PMID: 33917481; PMCID: PMC8067447.
36. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554.
37. Kuo L, Masters PS. Küçük zarf proteini E, farelerde koronavirüs replikasyonu için gerekli değildir. *J Virol.* 2003; 77 (8):4597–4608. doi: 10.1128/JVI.77.8.4597-4608.2003.

38. Song HC, Seo M-Y, Stadler K, Yoo BJ, Choo Q-L, Coates SR, et al. Synthesis and characterization of a native, oligomeric form of recombinant severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *J Virol.* 2004;**78**(19):10328–10335. doi: 10.1128/JVI.78.19.10328-10335.2004.
39. de Haan CA, Rottier PJ. Coronavirüslerin toplanmasında moleküler etkileşimler. *Adv Virüs Res.* 2005; 64 :165–230. doi: 10.1016/S0065-3527(05)64006-7.
40. Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology.* 2015;**478**:75–85. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.005.
41. Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., & Thomson, E. C. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology,* 19(9), 409-424. doi: 10.1038/s41579-021-00573-0.
42. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
43. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 2022; 399:437.
44. Grint DJ, Wing K, Williamson E, McDonald HI, Bhaskaran K, Evans D, et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. *Euro Surveill.* 2021 Mar;**26**(11)
45. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *ArXiv.* 2021 Dec 01;
46. Burkard C, Verheije MH, Wicht O, van Kasteren SI, van Kuppeveld FJ, Haagmans BL, et al. Coronavirus cell entry occurs through the endo-/lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner. *PLoS Pathog.* 2014 Nov 6;**10**(11):e1004502. doi: 10.1371/journal.ppat.1004502. Erratum in: *PLoS Pathog.* 2015 Feb;**11**(2):e1004709. PMID: 25375324; PMCID: PMC4223067.
47. 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) 181:271–80.e8. 10.1016/j.cell.2020.02.052
48. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viol J.* 2019;**16**(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
49. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al.. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* (2020) 221:1762–9. 10.1093/infdis/jiaa150

50. Gu Y, Cao J, Zhang X, Gao H, Wang Y, Wang J, et al. Receptome Profiling Identifies KREMEN1 and ASGR1 as Alternative Functional Receptors of SARS-CoV-2. *Cell Res* (2022) 32(1):24–37. doi: 10.1038/s41422-021-00595-6
51. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
52. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. (2020) SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 182: 429–446.
53. Nie W, Yan H, Li S, et al. (2009) Angiotensin-(1-7) enhances angiotensin II induced phosphorylation of ERK1/2 in mouse bone marrow-derived dendritic cells. *Molecular Immunology* 46: 355–361.
54. Abassi Z, Knaney Y, Karram T, et al. (2020) The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe? *Frontiers in Immunology* 11: 1312.
55. Chua RL, Lukassen S, Trump S, ve diğerleri. (2020) COVID-19 şiddeti, tek hücre analiziyle tanımlanan hava yolu epitelyal-bağışıklık hücresi etkileşimleriyle ilişkilidir. *Doğa Biyoteknolojisi* 38: 970–979.
56. Giamarellos-Bouboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. (2020) Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe* 27: 992–1000.
57. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, et al. (2020) Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-10 is IL-6 dependent. *The Journal of Clinical Investigation* 130: 4694–4703.
58. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, et al. (2020) SARS-CoV-2 Spike 1 protein controls natural killer cell activation via the HLA-E/NKG2A pathway. *Cell* 9: 1975.
59. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, et al. (2021) Prevalence and outcomes of co-infections and superinfections with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 16: e0251770.
60. Shafqat A, Shafqat S, Salameh SA, Kashir J, Alkattan K, Yaqinuddin A. Mechanistic Insights Into the Immune Pathophysiology of COVID-19; An In-Depth Review. *Front Immunol*. 2022 Mar 24;13:835104. doi: 10.3389/fimmu.2022.835104. PMID: 35401519; PMCID: PMC8989408.
61. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. (2004) 203:631–7. 10.1002/path.1570
62. Varatharajah N (2020) *COVID-19 CLOT: What is it? Why in the lungs? Extracellular histone, “auto-activation” of prothrombin, emperipolesis, megakaryocytes, “self-association” of Von Willebrand factor and beyond*. Preprints.

63. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. (2020) SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology* 13: 120.
64. Jalali F, Rezaie S, Rola P, et al. (2021) *COVID-19 Pathophysiology: Are Platelets and Serotonin Hiding in Plain Sight?* Srsm.
65. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, et al. (2000) 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and the relevance to pulmonary arterial hypertension. *British Journal of Pharmacology* 131: 161–168.
66. Almqvist P, Skudder P, Kuenzig M, et al. (1984) Effect of cyproheptadine on endotoxin-induced pulmonary platelet trapping. *American Surgeon* 50: 503–505.
67. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES, et al. (2012) Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 152: 519–523.
68. Wang Y, Chen Y, Qin Q: Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures [Epub ahead of print]. *J Med Virol.* 2020, 10.1002/jmv.25748
69. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD: Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2020.
70. Erensoy S. COVID-19 pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(3):497-509.
71. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):524-540. doi: 10.1080/07853890.2022.2031274. PMID: 35132910; PMCID: PMC8843115.
72. Tsang NNY, So HC, Ng KY, et al.. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS- CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21,(9):1233–1245.
73. Kashir J, Yaqinuddin A.. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;141:109786.
74. Alpdagtas S, Ilhan E, Uysal E, et al.. Evaluation of current diagnostic methods for COVID-19. *APL Bioeng.* 2020;4(4):041506.
75. Di Domenico M, De Rosa A, Boccellino M.. Detection of SARS-COV-2 proteins using an ELISA test. *Diagnostics.* 2021;11(4):698.

76. Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, et al.. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (review). *Int J Mol Med*. 2021;47(6):100.
77. Rubin GD , Ryerson CJ , Haramati LB , et al. . The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society . *Radiology* 2020. ; 296 (1): 172 – 180 .
78. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al.Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020;295:200463.
79. *Eur Radiol*. 2020; 30(8): 4381–4389. Published online 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0
80. Niknam Z, Jafari A, Golchin A, Danesh Pouya F, Nemati M, Rezaei-Tavirani M, et al. therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *Eur J Med Res*. 2022 Jan 13;27(1):6. doi: 10.1186/s40001-021-00626-3. PMID: 35027080; PMCID: PMC8755901.
81. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 May; 29(3): 174–183. Published online 2023 Mar 14. doi: 10.1097/MCP.0000000000000953
82. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al.. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022; 386:509–520.
83. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al.. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386:1397–1408.
84. Imai M, Ito M, Kiso M, et al.. Efficacy of antiviral agents against Omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med* 2023; 388:89–91.
85. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, 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; 327:1236–1246.
86. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al.. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10:985–996.
87. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al.. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med* 2022; 28:39–50.
88. Bartoletti M, Azap O, Barac A, et al.. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28:222–238.

89. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 10.1.1.
90. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693–704.
91. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al.. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022; 182:906–916.
92. Langer-Gould A, Xu S, Myers LC, et al.. High-dose corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia: an observational study of comparative effectiveness. *Int J Infect Dis* 2022; 125:184–191.
93. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.
94. Rahmah L, Abarikwu SO, Arero AG, et al.. Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges. *Pharmacol Rep* 2022; 74:1255–1278.
95. Gutierrez R, Mendez-Figueroa H, Biebighauser JG, et al.. Remdesivir use in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35:9445–9451.
96. Eid J, Abdelwahab M, Colburn N, et al.. Early administration of remdesivir and intensive care unit admission in hospitalized pregnant individuals with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2022; 139:619–621.
97. Trottier CA, Wong B, Kohli R, et al.. Dual antiviral therapy for persistent COVID-19 and associated organizing pneumonia in an immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2023; 76:923–925.
98. Martinez MA, Chen TY, Choi H, et al.. Extended remdesivir infusion for persistent Coronavirus disease 2019 infection. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9:ofac382.
99. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:75.
100. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med*. 1991 Aug;151(8):1567-72. PMID: 1651690.
101. Samonis G, Skordilis P, Maraki S, et al. Oropharyngeal candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1998; 27:283.

102. Levine MS, Laufer I, Kressel HY, Friedman HM. Herpes esophagitis. *AJR Am Roentgenol* 1991;136:836–9.
103. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective endoscopic characterisation of CMV esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc* 1994;40:481–4.
104. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/candidiasis-0> (Accessed on March 27, 2023).
105. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clin Infect Dis* 1998; 26:259.
106. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e1.
107. Ruge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;36(3):228–33.
108. Wang CX, Liu LJ, Guan J, Zhao XL. Ultrastructural changes in nonspecific duodenitis. *World J Gastroenterol.* 2005;11:686-9
109. Friedman SL, Peterson WL. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.1596–616
110. Kitagawa Y, Dempsey DT. Stomach. In: Brunicaudi CF, editor. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2015. p.1035–95.
111. Fernando SS, Nakamura K. Japanese technique of early gastric cancer diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1986;81:757–63.
112. Sano T, Okuyama Y, Kobori O, Shimizu T, Morioka Y. Early gastric cancer. Endoscopic diagnosis of depth of invasion. *Dig Dis Sci* 1990;35:1340–4.
113. Fujii T, Yoshida S, Abe K, Saito D, Yamaguchi H, Oguro Y, Maruyama K, Ochiai A, Hirota T. “Very well differentiated tubular adenocarcinoma” of the stomach: its endoscopic and histopathological characteristics. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:128–34.
114. Arkkila PE, Seppälä K, Kosunen TU, Sipponen P, Mäkinen J, Rautelin H, Färkkilä M. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:93–101.
115. *Gastrointestinal Sistem Endoskopisi* © 2016 Türk Cerrahi Derneği. Duodenumun Endoskopik Değerlendirilmesi Faruk AKSOY

116. Dobrucalı A, Çağlar E. Akut Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Tanı ve Tedavi. [http://194 27 141 99/dosya-depo/ders-notlari/ahmet-dobrucali/Akut- gastrointestinal-kanamalarda-tani-ve-tedavi. pdf](http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/ahmet-dobrucali/Akut-gastrointestinal-kanamalarda-tani-ve-tedavi.pdf). Erişim Tarihi:10 11 2015.
117. Brock AS, Cook J, Ranney N, Rockey DC. A Not-So- Obscure Cause of Gastrointestinal Bleeding. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:556–65.
118. Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger&Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 7th ed. Feldman M, editor 2002;p 211–43.
119. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306.
120. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57.
121. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
122. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S.
123. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100:12S.
124. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
125. Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1:51.
126. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.
127. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:823.
128. Antonioli DA. Gastric carcinoma and its precursors. In: *Gastrointestinal Pathology*, Goldman H, Appelman HD, Kaufman N (Eds), United States and Canadian Academy of Pathology Monograph in Pathology No. 31, Williams & Wilkins, Baltimore 1990. p.144.
129. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec 15;52(24):6735-40. PMID: 1458460.

130. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235.
131. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796.
132. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985;26:1319-26.
133. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016 Mar;31(2):201–9
134. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res* 1990; 50:4731.
135. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut* 1999; 45:784.
136. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44:74.
137. Kushima R, Lauwers GY, Rugge M. Gastric dysplasia. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.71.
138. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:261-84.
139. Kim YJ, Park JC, Kim JH, et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. *Endoscopy* 2010;42:620-6.
140. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000
141. Dharmarajan S, Halpin VJ, Hawkins WG. Stomach. *The Washington Manual of Surgery*. 5th Edition. Washington, 2008;168-80.
142. Zinner MJ, Ashley SW. *Maingots Abdominal Operations*. 12th ed. London, 2013:463-89.
143. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012 Sep;3(3):251-61. doi: 10.3978/j. issn.2078-6891.2012.021. PMID: 22943016

144. Suresh Kumar VC, Mukherjee S, Harne PS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000417.
145. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-78. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
146. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997-1001.
147. Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; 395(10228): 949-950.
148. Perisetti A, Gajendran M, and Goyal H. Putative mechanisms of diarrhea in COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(13): 3054-3055.
149. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(5): 766-773.
150. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15(1): 55-63.
151. He Y, Wen Q, Yao F, et al. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43(1): 81-95.
152. Morgan K, Samuel K, Vandeputte M, Hayes PC, Plevris JN. SARS-CoV-2 Infection and the Liver. *Pathogens.* 2020;9
153. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Jalan R, Moreau R, Cornberg M, Berg T. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 mo of the pandemic. *JHEP Rep.* 2020;2:100169.
154. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27:377–390.
155. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
156. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19), China (Version 7) (in Chinese). Published online March 3. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
157. Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanti L, Ricciardiello L, Souza Lino A et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international

- multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021 Feb;8(1):e000578. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000578. PMID: 33627313; PMCID: PMC7907837.
158. Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S22-5.
 159. Mungan Z, Demir K, Onuk MD, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux disease in our country. *Turk J Gastroenterol* 1999;10:101-6.
 160. Alsomali MI, Arnold MA, Frankel WL, Graham RP, Hart PA, Lam-Himlin DM, et al. Challenges to "Classic" Esophageal Candidiasis: Looks Are Usually Deceiving. *Am J Clin Pathol.* 2017 Jan 01;147(1):33-42.
 161. Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, Nishijima T, Watanabe K, Aoki T, et al. Long-Term Trends in Esophageal Candidiasis Prevalence and Associated Risk Factors with or without HIV Infection: Lessons from an Endoscopic Study of 80,219 Patients. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133589.
 162. Choi JH, Lee CG, Lim YJ, Kang HW, Lim CY, Choi JS. Prevalence and risk factors of esophageal candidiasis in healthy individuals: a single center experience in Korea. *Yonsei Med J.* 2013 Jan 01;54(1):160-5.
 163. Akbaş E. Fungal infections of the esophagus: Single center experience. *Endoscopy Gastrointestinal* 2019;27:7-11.DOI: 10.17940/endoskopi.570941
 164. Stefano, K., Marco, M., Federica, G., Laura, B., Barbara, B., & Gioacchino, L. (2018). *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 89(Suppl 8), 72
 165. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
 166. Xie XP, Sheng LP, Han CQ, Jin Y, Bai T, Lin R, et al. Features of capsule endoscopy in COVID-19 patients with a six-month follow-up: A prospective observational study. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):246-252. doi: 10.1002/jmv.27308. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34460118; PMCID: PMC8662114.
 167. Cevheri Ağan Z. , Cindoğlu Ç. , Ağan V. , Uyanıkoğlu A. , Yenice N. Harran Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniğinde Özofagogastroduodenoskopi Yapılan Olguların Demografik Verilerinin Analizi: 5 Yıllık Seri (Özofagogastroduodenoskopi Sonuçlarımız). *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2019; 16(1): 101-104.
 168. Yücel Y, Aktümen A, Aydoğan T, et al. Upper gastrointestinal endoscopy: A retrospective analysis of 7703 cases. *Endoscopy Gastrointestinal* 2016;(24):1-3.

169. LEOSS study group. Gastrointestinal bleeding and endoscopic findings in critically and non-critically ill patients with corona virus disease 2019 (COVID-19): Results from Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 (LEOSS) and COKA registries. *United European Gastroenterol J.* 2021 Nov;9(9):1081-1090. doi: 10.1002/ueg2.12165. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34655180; PMCID: PMC8598966.
170. Trindade AJ, Izard S, Coppa K, Hirsch JS, Lee C, Satapathy SK, et al. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med.* 2021;289(6):887–94.
171. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2506–16.
172. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
173. Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 156-158
174. Sari YS, Sander E, Erkan E, Tunali V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of Helicobacter pylori in Istanbul, Turkey. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1706-11.
175. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology* 2020; 158:732.
176. Fennerty MB, Emerson JC, Sampliner RE, et al. Gastric intestinal metaplasia in ethnic groups in the southwestern United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:293.
177. Sipponen P, Kimura K. Intestinal metaplasia, atrophic gastritis and stomach cancer: trends over time. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6 Suppl 1:S79.
178. Tan MC, Mallepally N, Liu Y, et al. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Gastric Intestinal Metaplasia Among US Veterans. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:381.
179. Sonnenberg A, Genta RM. Changes in the Gastric Mucosa With Aging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:2276.
180. Ozdil K, Sahin A, Kahraman R, et al. Current prevalence of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori infection in dyspeptic adult patients from Turkey. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1563-6
181. Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, Rezai B, Mannello B, Ranaldi R. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 61-68.

182. ERDEM ve ark. Dispepsili hastalarda midenin prekanseröz lezyonları ile karşılaşma riski
AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ, 2005; 4 (2): 78-82
183. Kaneko S, Yoshimura T. Japonya'da mide kanseri görülme sıklığının histolojik tiplere göre
zaman eğilimi analizi, 1975-1989. Br J Kanser 2001; 84:400.

