



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE COVID-19 TANISI İLE
TAKİP EDİLEN HASTALARDA GELİŞEN VENTİLATÖR
İLİŞKİLİ PNÖMONİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ,
MİKROBİYOLOJİK ETKENLER VE PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hilal EKİCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2023



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE COVID-19 TANISI İLE
TAKİP EDİLEN HASTALARDA GELİŞEN VENTİLATÖR
İLİŞKİLİ PNÖMONİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ,
MİKROBİYOLOJİK ETKENLER VE PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hilal EKİCİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İlhami ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında, bilgisi ve tecrübeleri ile yol gösteren, tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlhami ÇELİK'e,

Uzmanlık eğitimimde bilgisi ve tecrübesi ile katkı sağlayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Üner KAYABAŞ'a,

Tez yazma sürecinin tüm aşamalarında destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Esmâ ERYILMAZ EREN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik tecrübe ve bilgisinden faydalandığım idari sorumlumuz Dr. Öğr. Üyesi Ayşin Kılıç TOKER'e

Asistanlığımın ilk gününde itibaren kendilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Zehra BEŞTEPE DURSUN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini ve bilgilerini bizimle paylaşan kliniğimizin tüm uzmanlarına,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlığı daha çekilir ve eğlenceli yapan, asistan arkadaşlarıma,

Klinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta sorumlu hemşiremiz Nurcan KOÇAK ve Hem. Şerife DURSUN olmak üzere tüm hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her döneminde destek olan anne ve babama,

Bana ikinci bir aile olan ve desteklerini esirgemeyen kayınvalidem ve kayınpederime,

Hayatın tüm zorluklarına beraber göğüs gerdiğim, büyük sabır ve özveriyle her zaman yanımda olan eşim Mehmet EKİCİ'ye,

Sarıldığımda tüm yorgunluğumu unutturan, hayatımın neşesi olan canım oğlum Mete EKİCİ'ye en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal EKİCİ

Kayseri 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER ve RESİM LİSTESİ.....	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.2. Sars-CoV-2 ve Covid-19 Pandemisi	6
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Bulaş Yolu.....	6
2.2.3. Patofizyoloji	7
2.2.4. Risk faktörleri	10
2.2.5. Klinik.....	13
2.2.5.1. COVID-19’da İnvaziv Mekanik Ventilasyon	14
2.2.5.2. Trakeostomi	14
2.2.5.3. COVID-19 Kaynaklı Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)	15
2.2.6. COVID-19 tanımlı Kritik Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar	15
2.2.6.1. COVID-19 İlişkili Sepsis ve Septik Şok.....	15
2.2.6.2. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE-II skoru)	16
2.2.7. COVID-19 ve Sekonder Enfeksiyonlar	17
2.2.8. Varyantlar.....	18
2.2.9. Tanısal Yöntemler.....	19
2.2.9.1. Moleküler ve Serolojik Testler.....	19
2.2.9.2. Radyolojik Bulgular.....	20
2.2.9.3. Laboratuvar Bulguları.....	22

2.2.10. Tedavi	24
2.2.10.1. Antiviral Tedavi	24
2.2.10.2. İmmunmodölatör tedaviler	28
2.2.10.3. Kortikosteroidler	28
2.2.10.4. JanusKinaz (JAK) inhibitörleri	30
2.2.10.5. Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör inhibitörü	31
2.2.10.6. COVID-19 monoklonal antikorlar	31
2.2.10.7. Konvelesan plazma	32
2.2.10.8. Antikoagölan Tedavi.....	32
2.2.11. Tedavi protokolleri.....	33
2.2.12. Koruyucu önlemler	34
2.2.13. Aşılar	35
2.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP).....	36
2.3.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Tanımı ve Epidemiyolojisi	36
2.3.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Patogenezi	36
2.3.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Etkenler	37
2.3.4 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Tanısı.....	38
2.3.5. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Şüphe.....	38
2.3.6. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Radyolojik Görünüm.....	38
2.3.7. VİP mikrobiyolojik tanı.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışma Tasarımı	41
3.2. Çalışma Popölasyonu	41
3.3. Çalışma Protokolü.....	42
3.4. Örneklem Büyüklüğü	43
3.5. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR.....	74
7. KAYNAKLAR	76

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APACHE II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUS	: Akciğer Ultrasonu
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BCO	: Buzlu Cam Opasitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	: Coronavirus Disease-2019 (Koronavirüs hastalığı 2019)
CRP	: C-Reaktif Protein
CTD	: C-terminal Alanı
DIK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	: Diabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DPP4	: Dipeptidil Peptidaz 4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
DVT	: Derin Ven Trombozu
ERGIC	: Endoplazmik Retikulum-Golgi ara bölmesi
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FiO₂	: Fraksiyone Oksijen
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HT	: Hipertansiyon
ICTV	: Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi
IFN	: İnterferon
IL-1	: İnterlökin 1
IL-10	: İnterlökin 10
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6

İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
JAK	: Janus Kinazlar
KAH	: Kronik Akciğer Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDH	: Laktat dehidrogenaz
mAb	: Monoklonal antikorlar
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MDR	: Çoklu ilaca dirençli mikroorganizma
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)
MIP-1a	: Makrofaj Enflamatuvar Protein-1a
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
İMV	: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
NTD	: N-terminal Alanı
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminde
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistemi
RBD	: Reseptör Bağlanma Alanını
RdRp	: RNA Bağımlı RNA Polimeraz
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S protein	: Spike Protein
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2
SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SpO₂	: Pulse Oksimetre ile Ölçülen Oksijen Satürasyonu
TCZ	: Tosilizumab

TLR	: Toll-Benzeri Reseptör
TMPRSS-2	: Tip-2 Transmembran Serin Proteaz
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
VİP	: Ventilator İlişkili Pnömoni
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VTE	: Venöz Tromboemboli
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Şiddetli COVID-19 için risk faktörleri.....	12
Tablo 2. COVID-19’da Sık Görülen Semptomlar	13
Tablo 3. APACHE II skorelama sistemi	17
Tablo 4. Toraks BT Sınıflaması	21
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri	45
Tablo 6. Hastaların klinik özellikleri ve aldığı immünsüpresif ilaçlar	46
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yoğun bakımda 14. günde ölen ve sağ kalan hasta gruplarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 8. VİP gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 9. VİP olan hastalardan ölenler ile sağ kalan grupların özellikleri	57
Tablo 10. VİP gelişen hastalarda ölen ve sağ kalan gruptaki etkenler	59
Tablo 11. VİP hastalarda tespit edilen mikroorganizmaların direnç oranları.....	61

ŞEKİLLER ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1.	SARS-CoV2'nin Şematik Yapısı	3
Şekil 2.	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) Reseptörü ile Sars-CoV-2 Etkileşimi ve hücrel proteaz TMPRSS2 kullanımı	4
Şekil 3.	Virüsün yaşam döngüsü.1.Virüs, çoğunlukla havayolu epitel hücrelerinde ve damar endotel hücrelerde bulunan konak transmembran serin proteazı ile hedef hücre reseptörü olan ACE2'ye bağlanır. 2.Bu bağlanma zar füzyonuna yol açar ve viral genomu konak sitoplazmasının içine alınmasını sağlar. 3. ve 7. aşamalar viral replikasyonun birleşmeye, olgunlaşmaya ve virüs salınımindaki diğer adımlarını göstermektedir	5
Şekil 4.	SARS-CoV-2'nin enfekte bireyden duyarlı kişilere bulaş yolu.....	7
Şekil 5.	SARS-CoV-2 patogenezi. Virüs, Spike proteininin giriş reseptörü olan ACE2'ye tutunarak konak hücreye girer. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun mekanizmaları arasında (1) doğrudan virüs aracılı hücre hasarı; (2) viral girişle ilgili ACE2'nin azalmasının bir sonucu olarak RAAS'de düzensizlik, bunun sonucunda anjiyotensin I ve anjiyotensin II yıkımında azalma meydana gelir; (3) endotel hücre hasarı ile tromboz ve inflamasyon olur; (4) virüs tarafından interferon sinyalinin inhibisyonu, T hücre azalması ve özellikle IL-6 ve TNF α olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin neden olduğu immün yanıt ve hiper inflamasyonun meydana getirir.	8
Şekil 6.	COVID-19 hastalığı klinik fazları. İlk maruziyetten sonra hastalar tipik olarak 5 – 6 gün içinde belirtiler gelişir. Hafif enfeksiyonu olan kişilerde, başlangıçtaki bağışıklık yanıtı enfeksiyonu kontrol altına alabilmektedir. Şiddetli hastalıkta, artan bağışıklık yanıtı organ hasarına, yoğun bakıma gidişe veya ölüme yol açar. Viral yük enfeksiyonun ilk haftasında en üst düzeye ulaşır, daha sonra kademeli olarak azalırken antikör (IgG) yanıtı artar ve yaklaşık 14. günde tespit edilebilir düzeye gelir	14
Şekil 7.	COVID-19'da sitokin fırtınası	16
Şekil 8.	Olası Vaka Algoritması	20
Şekil 9.	COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar	24
Şekil 10.	COVID-19 hastalarında faza göre tedavi önerileri.....	33
Şekil 11.	Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı. .	51

Şekil 12. VİP gelişen ve gelişmeyen hastaların kortikosteroid tedavisi kullanım oranları	52
Şekil 13. İmmüsupresif ilaçların total dozlarına göre VİP gelişimi	52
Şekil 14. Etkenlerin dağılımı.	59
Resim 1. Hastalara ait akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri	22



**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE COVID-19 TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA GELİŞEN VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ İÇİN RİSK
FAKTÖRLERİ, MIKROBİYOLOJİK ETKENLER VE PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çin'in Wuhan şehrinde, 2019 yılı sonlarına doğru pnömoni vakalarında artış görülmesi üzerine yapılan araştırmalarda hastalık etkeninin daha önce insanlarda saptanmamış yeni bir koronavirüs (2019 novel Corona Virus; 2019-nCoV) türü olduğu saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de ise pandemi ilan edilmiştir.

Literatürde COVID-19'da ARDS gelişimi ve mekanik ventilatör ihtiyacı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Yoğun bakımda yatan hastalarda risk faktörlerini saptamak ve verilen immünsüpresif tedavi ventilatör ilişkili pnömoniyi (VİP) ön görmede yol göstericidir. Yerel epidemiyolojinin saptanması VİP tedavisinde önemli bir basamaktır.

COVID-19 tanılı yoğun bakımda mekanik ventilatörde takipli 311 hastada VİP gelişimi için risk faktörlerini belirlemek, VİP gelişen hastalarda mortalite için risk faktörlerini belirlemek ve izole edilen etkenlerin direnç oranlarını belirlemek üzere 01.07.2021-30.07.2022 tarihleri arasında retrospektif gözlemsel kohort bir çalışma olarak gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya nazo-orofarengeal örnekte SARS CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptanan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, risk faktörleri ve altta yatan ek hastalıkları, yatış süreleri, laboratuvar değerleri, aldıkları immünsüpresif ve antimikrobiyal tedaviler değerlendirildi. Hastalar yoğun bakım yatışının 14. gününde ölenler ve sağ kalanlar olarak iki gruba ayrılarak risk faktörleri değerlendirildi. VİP gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında risk faktörleri değerlendirildi. Etkenler ve antimikrobiyal direnç oranları saptandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $72,6 \pm 11,9$ yıl ve %62,7'si erkek (195/311) idi. Hastaların çoğunun 60-75 yaş grubu %43,7 (136/311) grubunda olduğu gözlenmiştir. En sık tespit edilen komorbid durumlar; hipertansiyon %48,6 (151/311) ve diabetes mellitus %33,1 (103/311) olmuştur.

Yoğun bakım ünitesine yatışın 14.gününde sağ kalan grupta metilprednizolon kullanımı 36/50 kişi ile daha fazla ($p=0,019$), kullanılamayan günü ortalama $11,3 \pm 8,7$ gün ile daha uzun ($p < 0,001$) ve toplam doz $620,8 \pm 591,3$ mg daha fazla ($p < 0,001$)

bulunmuştur. Yine ölen hastaların %13'ü (34/261), sağ kalanların %28'ine (14/50) pulse steroid verilmişti (p=0,007).

VİP gelişen hastaların %26,9'unda (28/104) KOAH vardı ve VİP gelişmeyenlere (%14,5, 30/207) göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,008). VİP gelişen hastaların metilprednizolon kullanım günü ortalama $8,5 \pm 7,9$ gün (p < 0,001) ve toplamda $495,4 \pm 560$ mg dozunda (p < 0,001) daha yüksek bulunmuştu.

VİP gelişen hastaların hastane yatışının 14. günündeki laboratuvar bulguları incelendiğinde sağ kalan grupta kreatinin değeri ortalama $1,0 \pm 1,1$ mg/dL ile daha düşük bulunmuştur (p=0,021). Yine bu gruptakilerin C-reaktif protein değeri $69,2 \pm 67,4$ mg/dl ile daha düşük saptanmıştır (p=0,024).

VİP gelişen hastalarda 14. günde verilen antibiyoterapi irdelendiğinde başta makrolid %59,6 (62/104), üçüncü kuşak sefalosporinler %36,5 (38/104), beta laktam/beta laktamaz inhibitörü %33,7 (35/104) kullanımını tespit edilmiştir

İzole edilen bakterilerin %96,3'ünü Gram-negatif bakteriler oluştururken, %3,7'sini Gram-pozitif bakteriler oluşturmaktadır. En sık izole edilen Gram-negatif patojen *Acinetobacter baumannii* %62,5 (n=35), Gram-pozitif patojen ise *Enterococcus spp.* %3,7 (n=2) idi. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı *Acinetobacter spp.* suşlarında %100 ve *K. pneumoniae* suşlarında %83,3 oranında direnç saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarının tümü karbapenemlere dirençliydi

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastalarda 14. günde sağ kalan hastaların daha fazla kortikosteroid tedavi almış olduğu deksametazon kullanılan gün, günlük doz ve total dozun da daha yüksek olduğu tespit edildi. Hipertansiyon ve KOAH varlığı VİP gelişimi için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Metilprednizolon kullanım günü ile toplam dozu, tosilizumab ve pulse steroid kullanımı VİP gelişen grupta daha fazla tespit edilmiştir. VİP gelişen hastaların 14. günde sağ kalan hasta grubunda deksametazon ve metilprednizolon kullanım günü daha uzun bulunmuştur. COVID 19 pnömonisi ile MV'de takip edilen hastalarda VİP gelişimi ve mortalite açısından komorbid hastalıklar iyi değerlendirilmelidir. İmmünsüpresif tedavinin VİP gelişimine neden olabileceği akılda tutularak hasta bazlı tedaviler seçilmelidir. YBÜ'lerinde görülen enfeksiyon etkenleri arasında artan *Acinetobacter baumannii* oranı ve karbapenem direnci göz önüne alınarak antibiyotik seçimi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, VİP, YBÜ

**RISK FACTORS, MICROBIOLOGICAL AGENTS, AND PROGNOSIS
ASSESSMENT FOR VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN
PATIENTS MONITORED WITH COVID-19 DIAGNOSIS IN THE
INTENSIVE CARE UNIT**

ABSTRACT

Introduction and Purpose: In the late 2019, an increase in pneumonia cases in the city of Wuhan, China led to research revealing a novel coronavirus, previously unrecognized in humans, known as the 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). The World Health Organization (WHO) declared it a pandemic on March 11 at 2020.

In the literature, there are many studies on the development of ARDS and the need for mechanical ventilation in COVID-19. Identifying risk factors in critically ill patients and providing immunosuppressive treatment can be instructive in predicting ventilator-associated pneumonia (VAP). Determining local epidemiology is a crucial step in VAP treatment.

A retrospective observational cohort study was conducted between July 1, 2021, and July 30, 2022, to identify risk factors for the development of VAP in COVID-19-diagnosed patients in the intensive care unit, determine risk factors for mortality in patients with VAP, and assess the resistance rates of isolated pathogens.

Materials and Methods: The study included patients aged 18 and over who tested positive for SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) in naso-oropharyngeal samples. Demographic information, risk factors, underlying comorbidities, length of stay, laboratory values, immunosuppressive, and antimicrobial treatments were evaluated. Patients were divided into two groups: those who survived at the 14th day of ICU admission and those who died. Risk factors were assessed between patients who developed VAP and those who did not. Isolated pathogens and antimicrobial resistance rates were determined.

Results: The average age of the patients was 72.6 ± 11.9 years, and 62.7% were male (195/311). Most patients were in the 60-75 age group, accounting for 43.7% (136/311). The most commonly identified comorbidities were hypertension (48.6%) and diabetes mellitus (33.1%).

In the group of patients who survived at the 14th day of ICU admission, the use of methylprednisolone was higher (36/50) ($p=0.019$), and the duration of use (average 11.3 ± 8.7 days) and total dose (620.8 ± 591.3 mg) were longer ($p<0.001$). Additionally,

13% of the deceased patients (34/261) were given pulse steroids, compared to 28% of the survivors (14/50) ($p=0.007$).

Among patients who developed VAP, 26.9% had COPD, which was significantly higher than the non-VAP group (14.5%, 30/207) ($p=0.008$). The mean duration of methylprednisolone use (8.5 ± 7.9 days) and total dose (495.4 ± 560 mg) was higher in patients who developed VAP ($p<0.001$).

When the 14th-day laboratory findings of patients who developed VAP were examined, the group that survived had lower creatinine values (average 1.0 ± 1.1 mg/dL) ($p=0.021$). Additionally, their C-reactive protein value was lower (69.2 ± 67.4 mg/dL) ($p=0.024$).

Regarding antibiotic therapy given on the 14th day in patients who developed VAP, macrolides were the most commonly used (59.6%), followed by third generation cephalosporins (36.5%) and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors (33.7%).

Gram-negative bacteria accounted for 96.3% of isolated bacteria, while Gram-positive bacteria made up 3.7%. The most commonly isolated Gram-negative pathogen was *Acinetobacter baumannii* (62.5%), and the Gram-positive pathogen was *Enterococcus spp.* (3.7%). Resistance to third-generation cephalosporins was observed in 100% of *Acinetobacter spp.* strains and 83.3% of *K. pneumoniae* strains. All *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, and *E. coli* strains were resistant to carbapenems.

Conclusion: In the patients included in the study, it was found that patients who survived on the 14th day received more corticosteroid treatment, with higher dexamethasone use days, daily doses, and total doses. Hypertension and COPD were identified as risk factors for VAP development. Longer duration of methylprednisolone use, total dose, tocilizumab, and pulse steroid use were observed in the VAP group. Patients with VAP had longer dexamethasone and methylprednisolone use days on the 14th day. Comorbid diseases should be well evaluated in terms of VAP development and mortality in patients with COVID-19 pneumonia monitored with MV. Individualized patient-based treatments should be selected, considering the potential of immunosuppressive treatment to cause VAP. Given the increasing prevalence of *Acinetobacter baumannii* strains and carbapenem resistance in ICUs, antibiotic selection should be made carefully.

Keywords: COVID-19, VAP, ICU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan Şehrindeki birkaç yerel hastanede 2019 yılı sonlarında, 'etiyojisi bilinmeyen bir viral pnömoni' tespit edilmiştir. Etkenin "Şiddetli Akut Solunum Sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olduğu belirlenen bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü tarafından, Şubat 2020'de "Koronavirüs Hastalığı-2019 Coronavirus Disease-2019" olarak isimlendirmiştir. DSÖ tarafından Mart 2020'de pandemi olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise 11 Mart 2020' de ilk vaka görülmüştür (1).

Koronavirüsler özellikle soğuk algınlığı kliniğinden, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome; MERS) ve Akut Solunum Sendromu gibi şiddetli hastalıklara kadar çeşitli kliniklerde karşımıza çıkabilir. HKUI COV, HCOVNL63, HCOV-OC43, HCOV229E koronavirüs alt tipleri bir kişiden diğerine hızla yayılarak kişiden kişiye bulaşarak soğuk algınlığı kliniğine yol açar. İnsanlara bulaşma ihtimali olan, hayvanlarda yayılarak şiddetli hastalıklara yol açan koronavirüsün farklı alt tipleri de mevcuttur. Misk kedilerinden (SARS-COV) ve tek hörgüçlü develerden (MERS-COV) bu hastalıklar insanlara yayılabilmektedir (1).

COVID-19 taşıyıcısı, burundan ve ağızından saçılan damlacıklarla enfekte olmayan kişiye hastalığı bulaştırır. Hafif olan damlacıklar havada asılı olarak kalır. Bu yüzden hastalığın toplumda yayılmasını önlemek için kişiler arasındaki mesafenin bir metreden fazla olması gerekmektedir (1).

SARS-CoV-2 virüsün kuluçka süresi 2-14 gün arasında olup enfekte kişilerde görülen semptomlar kişiden kişiye değişmektedir. Ateş, yorgunluk, burun tıkanıklığı, koku ve/veya tat alma duyusunun kaybı en sık görülen semptomlardır. Öksürük ve sindirim sistemi bozukluklarına neden olabilmektedir. Asemptomatik enfeksiyon ya da hafif semptomatik enfeksiyondan risk faktörlerine sahip kişilerde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar giden bir tabloda ortaya çıkabilmektedir (2).

COVID-19 pnömonisinde mortaliteyi etkileyen bir dizi fazla risk faktörü tespit edilmiştir. Özellikle diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları, yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (3).

COVID-19'a bağlı ARDS gelişen hastalarının yaklaşık %25'i, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip ve tedavi edilmiştir (4). Yoğun bakımda ölüm oranı yaklaşık %60 saptanırken, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ölüm oranı %24-80 ile daha yüksek saptanmıştır (5).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), en az 48 saat mekanik ventilasyonda takip edilen hastalarda gelişen, pulmoner parankimin enfeksiyonudur (6). Antimikrobiyal tedavideki gelişmelere, destekleyici bakıma ve önleyici tedbirlere rağmen VİP gelişen hastaların mortalitesi yaklaşık %13'tür. VİP ,yoğun bakımda takip edilen hastaların yaklaşık %10'unun klinik seyrini etkileyen bir morbidite ve mortalite nedenidir (7).

Çok merkezli bir çalışmada COVID-19 ile takipli hastalarda VİP ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu insidansı daha yüksek saptanmıştır (8). COVID-19 ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalarında VİP gelişimi daha sıktır (9). VİP gelişen COVID-19 hastalarında mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (10).

COVID-19 hastalarında VİP gelişimi ile ilgili fazla sayıda çalışma olmasına karşın bu hastaların prognozu merkezlerin lokal direnç durumlarına ve ekibin deneyimine göre değişebilir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda etkili tedavilerin sayısı az olduğundan, yerel epidemiyoloji, hastaların risk sınıflaması ve enfeksiyon kontrol önlemleri VİP tedavisinde önemlidir (11).

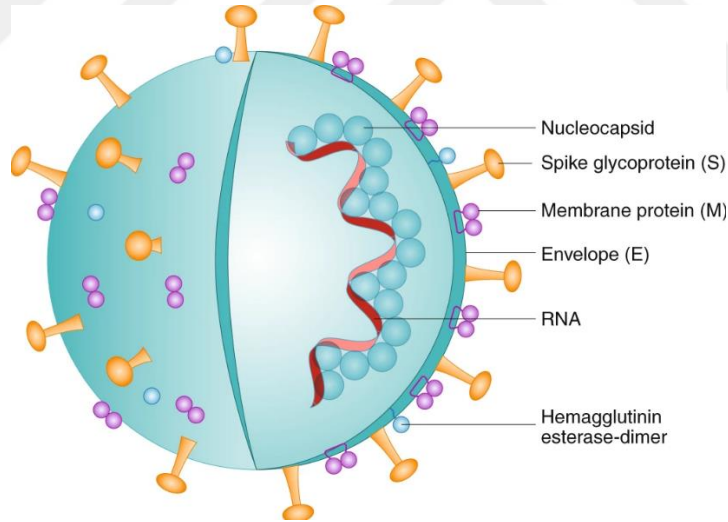
Bu çalışmada; COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği nedeni ile mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda, hastane yatışının 14. gününde mortalite gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi, ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi, VİP gelişen hastalarda, mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve izole edilen etkenler ile antimikrobiyal direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae familyası, Coronavirinae alt familyası ve Coronavirus cinsine aittir. Virüs, zarflı (sarmal nükleokapsid), 100-130 nm çapında, lineer, pozitif polariteli ve tek sarmallı RNA'ya sahiptir. Virüsün genomu 29,727 nükleotid uzunluğundadır. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından Alfa, Beta, Gamma ve Delta cinsi olmak üzere dörde ayrılmıştır. İnsan koronavirüsleri Alfa ve Beta koronavirüs cinsi içinde yer almaktadır (12). İnsan popülasyonlarında yaygın olarak tespit edilen koronavirüsler HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV ve HKU1'dir (13).

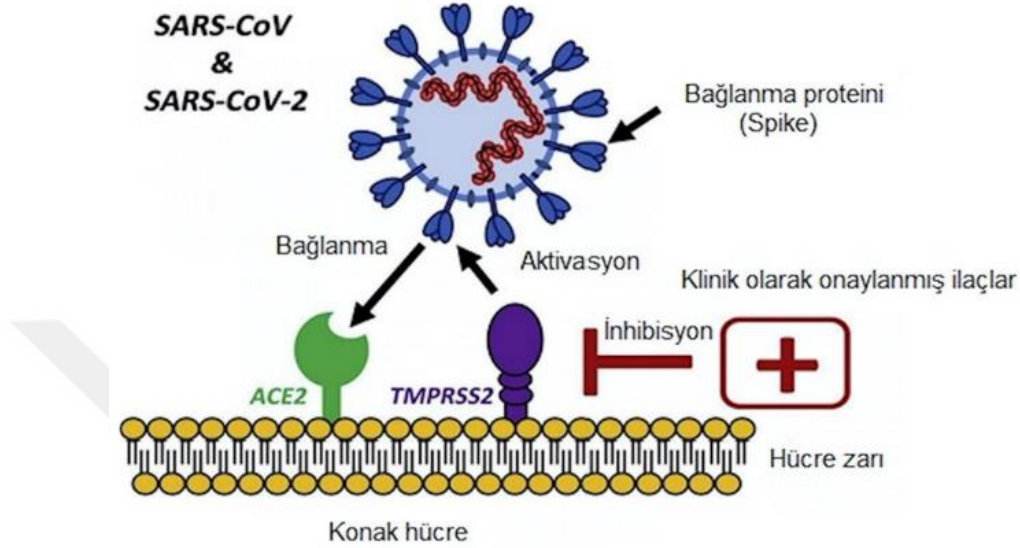
Koronavirüsler sivri çıkıntılara sahip olması ile diğer virüslerden ayrılır. Elektron mikroskopunda taç şekline benzetilmesinden dolayı "coronavirüs" ismi verilmiştir. Virüsün yüzeyinde uzunluğu 23 nm olan, yaklaşık 48 sivri uç (25-50) veya peplomer bulunur. (14). SARS-CoV2'nin şematik yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. SARS-CoV2'nin Şematik Yapısı (15).

SARS-CoV-2, Spike (S), Zarf (E), Membran (M) ve Nükleokapsid (N) proteinleri olmak üzere dört yapısal protein içerir (16). Spike proteininin, hücrelere viral giriş için gerekli olan S1 ve S2 olarak adlandırılan iki alt birimi mevcuttur. S1, konak hücre membran reseptörüne bağlanmayı sağlayan reseptör bağlanma alanını (RBD) içerirken, S2, virüs ile konak hücre membranlarının füzyonunda görev alır. S1 alt birimi, her ikisi de doğrudan konak hücre reseptörleriyle etkileşime giren N-terminal alanı (NTD) ve C-

terminal alanı (CTD) olmak üzere iki farklı birime sahiptir (17, 18). S1 alt birimi bir konak hücre membran reseptörüne bağlandığında yarı kararlı prefüzyon trimeri olan S proteinini kararsızlaştırır, S2 alt birimi konformasyonel değişikliklere uğrayarak kararlı hale gelir ve konak hücre membranıyla füzyon gerçekleşir (19) (Şekil 2) .



Şekil 2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) Reseptörü ile Sars-CoV-2 Etkileşimi ve hücresel proteaz TMPRSS2 kullanımı (20)

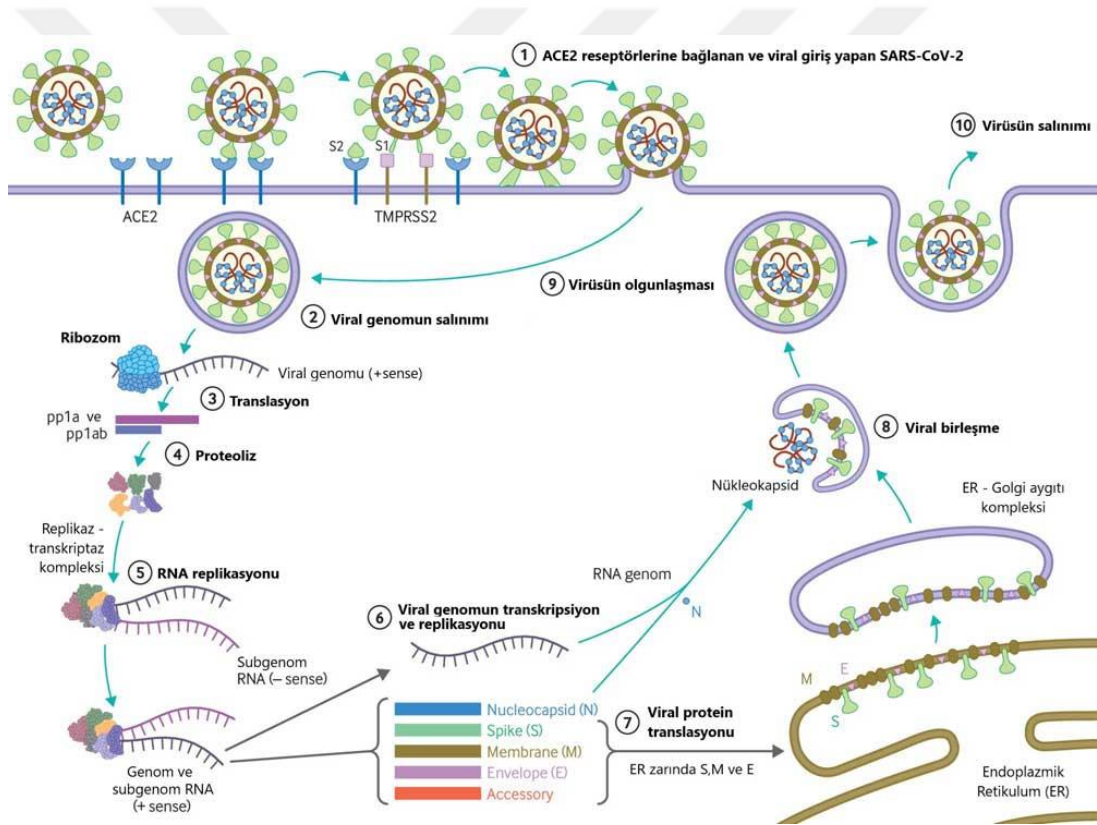
Hangi konağın enfeksiyona duyarlı olduğunun belirlenmesinde ve patogeneizde en önemli faktörün membran füzyon aşamasında viral RBD ve konak hücre reseptörü arasındaki afinite derecesidir (21). ACE2 reseptörleri, arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde, akciğerlerdeki arteriyel düz kas hücrelerinde ve böbrek parietal epitel hücrelerinde olduğu kadar kalp, kolon, barsak, deri, lenf düğümleri, karaciğer, safra kanalları ve beyin olmak üzere birden fazla dokuda eksprese edilen tip I hücre zarı protein reseptörleridir (21). ACE2 reseptörlerinin vücuttaki geniş dağılımı, SARS-CoV-2'nin organotropizmi hakkında bilgi vermektedir (22).

Membran füzyonundan sonra viral genom replikasyonu konak hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir (23). Yeterli miktarda yeni genomik RNA ve yapısal protein üretildikten sonra, parçalar bir araya getirilir ve oluşan yeni virionlar konak hücreden salınır (Şekil 3).

M proteinini, virion zarfında en fazla bulunan ve virüse şeklini veren glikoproteindir ve konak sitoplazması içinde üretilen parçaların Endoplazmik Retikulum-Golgi ara

bölmesi (ERGIC) lümeninde bir araya getirilmesinde rol oynar (24). M proteininin bazı aminoasitlerinin enfekte konağın serumu ile etkileşime girdiği görülmüştür. Bu nedenle konağın immün yanıtını arttırdığı düşünülmektedir.

N proteini ise M proteini aracılığıyla virion zarf içerisine girmeden önce RNA genomunu şekillendirir. (25). E proteini, iyon kanalı görevi gören bir viroporin olmakla birlikte, CoV'lerin konak hücre içindeki yaşam döngüsündeki rolleri halen net değildir. E proteinlerinin virüs morfogenezi ve konak hücreden tomurcuklanmada önemli fakat tam anlaşılamamış bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. E proteininin yokluğunda anormal şekilde viral kapsidler oluşmaktadır (26). Yeni virionlar, hücre içi zarlarla tomurcuklanarak birleştirilir ve veziküller yoluyla konak hücreden salınır (24) (Şekil 3).



Şekil 3. Virüsün yaşam döngüsü. 1. Virüs, çoğunlukla havayolu epitel hücrelerinde ve damar endotelyal hücrelerde bulunan konak transmembran serin proteazı ile hedef hücre reseptörü olan ACE2'ye bağlanır. 2. Bu bağlanma zar füzyonuna yol açar ve viral genomu konak sitoplazmasının içine alınmasını sağlar. 3. ve 7. aşamalar viral replikasyonun birleşmeye, olgunlaşmaya ve virüs salınımındaki diğer adımlarını göstermektedir (19).

2.2. Sars-CoV-2 ve Covid-19 Pandemisi

2.2.1. Epidemiyoloji

İlk insan koronavirüsü (B814) influenza benzeri kliniği olan bir hastada, 1965 yılında Tyrrell ve Bynoe tarafından izole edilmiştir (27). Şiddetli akut solunum sendromu (SARS), 2002 Kasım ayı ortalarında Çin'de görülmüştür. Bildirilen vakalarda ortalama inkübasyon süresi 6,4 gün (2-10 gün) olarak saptanmıştır. Uzun inkübasyon süresinin, asemptomatik taşıyıcıların hastalığı küresel olarak yaymasında etkili olduğu düşünülmektedir. Küresel kümülatif veriler 2003 Haziran ayında yayınlanmış olup, bu verilerde; 8422 vaka ve 916 ölüm (ölüm oranı: %11) olduğu raporlanmıştır. Damlacık ya da enfekte yüzeylerle direk temas yollarıyla bulaşmaktadır. Hastalığın klinik belirtileri influenza benzeri tablodan, öksürük, dispne, ateş, solunum zorluğu ve ölüme kadar değişebilmektedir (28).

Çin Wuhan kentinde yapılan bir çalışmada, 2 Ocak 2020 tarihi itibarıyla hastaneye yatırılan ve SARS-CoV-2 tespit edilen 41 hastanın 27'sinin (%66) Huanan deniz ürünleri pazarında bulundukları tespit edilmiştir. Bu nedenle ara konağın vahşi yaşam formlarından biri olduğu ön görülmüştür. Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2, *Rhinolophus affinis* yarasalarından izole edilen bir yarasa CoV RaTG13 ile %96,2 oranında nükleotid homolojisini olduğu saptanmıştır (1, 29).

SARS-CoV-2'nin bulaşıcılık oranı SARS-CoV/MERS-CoV'ye göre yüksek ancak toplumdan kazanılmış koronavirüsler ile benzer düzeydedir. Patojenitesi ise toplumdan kazanılmış koronavirüslerden yüksek, SARS-CoV/MERSCoV'den daha düşüktür (29).

2.2.2. Bulaş Yolu

SARS-CoV-2 bulaşı, virüs içeren solunum damlacıklarına yakın temas yoluyla maruz kalmak veya virüsü taşıyan presemptomatik, asemptomatik veya semptomatik kişilerden doğrudan bulaş yoluyla olmaktadır (30).

SARS-CoV-2'nin cansız yüzeylerde yüzeylerde canlılığını sürdürmesi ile kontaminasyon ile bulaş olmaktadır (31). Çeşitli çalışmalarda, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların dışkılarında canlı virüsün tespit edilmiştir. Bu da fekal-oral bulaşma

olasılığını göstermektedir (32). Kişilerde semptomların ortaya çıkmasından 24 ila 48 saat önce ve hafif/orta dereceli vakalarda semptomların başlamasından sonra 7 ila 12 gün boyunca virüs salınımı olabilir. Ciddi vakalarda bu süre 2 haftadan uzun sürer ve 6 ila 8 hafta boyunca PCR testi pozitif saptanabilir. (33). Çok merkezli retrospektif bir çalışmada ortalama viral atılım süresi 20 gün olarak bildirilmiş en uzun süren viral atılım ise 37 gün olarak tespit edilmiştir. İmmüsupresif bazı hastalarda ise semptomların başlamasından sonraki birkaç ay boyunca solunum örneklerinden enfeksiyöz virüs izole edilebilmektedir. Fakat bu kişilerin bulaştırıcı olmadığı düşünülmektedir (34) (Şekil 4).

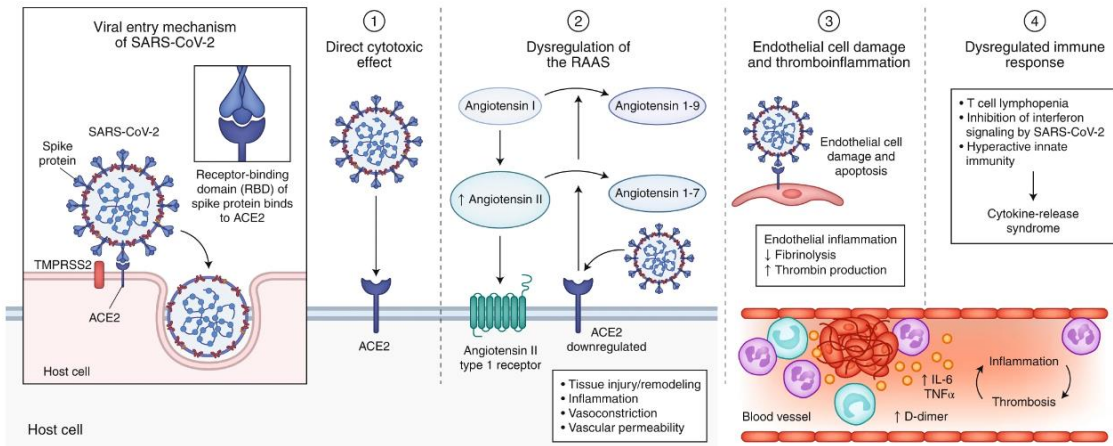
Şekil 4. SARS-CoV-2'nin enfekte bireyden duyarlı kişilere bulaş yolu (35).

SARS-CoV-2, 4 ana yapısal protein ve 16 yapısal olmayan protein içerir (36). Spike proteini S1 alt birimi, bir reseptör bağlanma alanına (RBD) ve bir N-terminal alanına (NTD) bölünerek konak hücreye viral girişi sağlar (37). Karboksil (C)-terminal S2 alt birimi, virüs-hücre zarı füzyonundan sorumlu bir sitoplazmik alan içerir (38).

2 enfeksiyonu, ACE2 düzeyinde azalmaya ve anjiyotensin II'nin aktifleştirilen Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminde (RAAS) artışa neden olarak hücrede iskemi, ödem, apoptoz, hiperkoagülabilité gibi sonuçlara neden olur (39).

Spike proteininin S1 alt ünitesi giriş sürecini başlatırken S2 alt ünitesi ise membran füzyonundan sorumludur. Konak hücre membranında transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) olarak adlandırılan proteaz, Spike proteinin trimerini yıkarak füzyon proteininin oluşumunu sağlar. Böylece membran füzyonu gelişerek viral RNA hücre içine aktarılır. Hücre içindeki transkripsiyon, translasyon ve viral olgunlaşma döneminin ardından tomurcuklanarak konak hücreden salınır (40).

Erken evrede virüs doğrudan doku hasarına sebep olur. Geç fazda, enfekte olmuş konak hücreleri, T lenfositleri, monositleri ve nötrofilleri uyarak bağışıklık yanıtı oluşturur. Tümör nekroz faktörü- α (TNF α), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), IL-1 β gibi sitokinler, IL-8, IL-12 ve interferon (IFN)- γ salınır. Şiddetli COVID-19 hastalığına bu 'sitokin fırtınası' yol açar. Bunun nedeni bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ve dolaşımdaki yüksek sitokin seviyeleridir. Sonuçta artmış lokal ve sistemik bir inflammatuar yanıt oluşur (41) (Şekil 5).



Şekil 5. SARS-CoV-2 patogenezi. Virüs, Spike proteininin giriş reseptörü olan ACE2'ye tutunarak konak hücreye girer. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun mekanizmaları arasında (1) doğrudan virüs aracılı hücre hasarı; (2) viral girişle ilgili ACE2'nin azalmasının bir sonucu olarak RAAS'de düzensizlik, bunun sonucunda anjiyotensin I ve anjiyotensin II yıkımında azalma meydana gelir; (3) endotel hücre hasarı ile tromboz ve inflamasyon olur; (4) virüs tarafından interferon sinyalinin inhibisyonu, T hücre azalması ve özellikle IL-6 ve TNF α olmak üzere proinflammatuar sitokinlerin üretiminin neden olduğu immün yanıt ve hiper inflamasyonun meydana getirir (42).

SARS-CoV-2'nin Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi

Virüs, ACE2 reseptörü ile tip 2 alveolar epitel hücrelerine girer. Pnömositlerden interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IFN- β ve IFN- λ , makrofaj enflamatuar protein-1a (MIP-1a) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi çeşitli sitokinlerin salınımına neden olur. Bu proinflamatuar sitokinler CD4+ ve CD8+ T hücrelerini aktifleştirerek akciğer hasarında rol oynar. Hastalık seyrinde görülen endotel hasarı alveoler-kapiller oksijen transportunda bozulmayla sonuçlanır.

Şiddetli COVID-19 hastalarında artan damar geçirgenliğin artışında ve akciğer ödemi gelişmesindeki mekanizmalar şöyle özetlenebilir (43);

- Doğrudan viral hasar ve mikrovasküler mikrotrombüs birikimi ile endotelit,
- Virüsün ACE2 reseptörlerine bağlanmasının artması sonucunda RAAS'ın düzensizliği,
- Kallikrein-bradikinin yolunun aktivasyonu ile vasküler geçirgenliğin artması,
- SARS-CoV-2'nin Toll-Benzeri Reseptöre (TLR-7) bağlanması ile akciğer fibrozisine aracılık eden pro-IL-1 β 'nin salınmasına neden olur (44).

SARS-CoV-2'nin Akciğer Dışı Organ Sistemleri Üzerindeki Etkisi

SARS-CoV-2'nin ana hedefi solunum sistemi olmasına rağmen, gastrointestinal sistem, hepatobilier, kardiyovasküler, renal ve merkezi sinir sistemleri gibi diğer sistemleri de etkileyebilir. SARS-CoV-2 kaynaklı organ fonksiyon bozukluğu doğrudan viral toksisite, vaskülitin neden olduğu iskemik hasar, tromboz, immün düzensizlik ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) düzensizliği gibi mekanizmalar sonucu oluşmaktadır (45).

COVID-19'da kardiyak tutulum sıktır. Miyokard hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörleri, miyokarda doğrudan sitotoksisiteye neden olarak miyokardit gelişimine yol açar. IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler aynı zamanda vasküler inflamasyon, miyokardit ve kardiyak aritmi gelişimine katkıda bulunur (46).

Akut koroner sendrom, hastalığın en önemli kardiyak etkisidir. Proinflamatuvar sitokinler, koroner plak destabilizasyonuna, mikrotrombogeneze ve azalmış koroner kan akımına neden olarak bu durumu tetikler (39).

COVID-19'da karşılaşılan en yaygın laboratuvar anormalliklerinden biri olan lökopeninin mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır. Virüsün doğrudan etkisi ile ACE 2 aracılı lenfosit yıkımı, proinflamatuvar sitokinlere bağlı lenfosit apoptozu ve virüsün lenfatik organ tutulumunu içeren çeşitli ön görümler mevcuttur (47).

Trombositopeni, COVID-19'da sık görülen bir anormalliktir. Sıklıkla trombositlerin virüs aracılı yapımının baskılanması, otoantikör oluşumu ve trombosit tüketimiyle sonuçlanan pıhtılaşma aktivasyonu dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır (48). Trombositopeni ve nötrofili hastalığın ciddiyetini gösterir (45). COVID-19'un pıhtılaşmayı sitokin kaynaklı inflamatuvar yanıtın sonucu olarak arttırdığı düşünülmektedir. Pıhtılaşmanın artmasının doğrudan viral hasar veya vasküler endotelde sitokin kaynaklı hasar nedeniyle trombositlerin, monositlerin ve makrofajların aktivasyonuna yol açarak, von Willebrand faktörü ve Faktör VIII ekspresyonunun artmasıyla trombin ve fibrin pıhtısı oluşumu ile olduğu tahmin edilmektedir (49). Diğer mekanizmalar arasında mononükleer fagosit kaynaklı protrombotik sekele, renin-angiotensin sistemi (RAS) yollarındaki bozukluklar ve kompleman aracılı mikroanjiyopati yer almaktadır (48).

2.2.4. Risk faktörleri

Yaş

Başta gelişmiş ülkeler olmak üzere, 65 yaş ve üzeri nüfus giderek artmaktadır. Bu durumun gelişiminde artan eğitim düzeyi, sağlık alanındaki gelişmeler, tedaviye kolay ulaşım ve doğurganlıktaki düşüş temel nedenlerdir.

İlerleyen yaşla akciğerde fonksiyonel rezidüel kapasite artmaktadır. Bununla birlikte alveoler ventilasyonun homojen olmayan şekilde gerçekleşmesi, hava hapsinde artış, senil amfizem, siliyer fonksiyonlarda bozulma, solunum merkezinin hipoksiye duyarlılığının azalması beklenen değişikliklerdir (50). İlerleyen yaşla birlikte immün sistemde yaşlanmakta, enfeksiyon ve kanserlere yatkınlıkta artış, aşılardan etkisinde azalma ve yara iyileşmesinde gecikme görülmektedir (51).

Cinsiyet

Yapılan çalışmalar COVID-19'un erkeklerde daha ciddi hastalığa ve daha yüksek ölüm oranlarına neden olduğunu göstermektedir. Erkek cinsiyette öncelikli olarak, kronik iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve kronik pulmoner hastalık gibi komorbiditelerin varlığı, sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıkların insidansının daha yüksek oluşu ve mesleki maruziyetin daha sık görülmesi erkek cinsiyetin COVID-19 için kötü prognostik faktör olarak nitelendirilmesine sebep olmuştur (52). Komorbiditeye sahip ileri yaş erkeklerin kadınlara, gençlere ve komorbiditesi bulunmayanlara göre daha ciddi hastalık açısından dikkatle izlenmesi gerekebilir (52).

Virüsün patogeneğinde rol oynayan TLR7, TLR8, ACE2, CD40L, CXCR3, TASL genleri X kromozomu üzerinde kodlanarak bağışıklık yanıtının oluşumunu etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada genlerdeki mutasyonlar COVID-19 için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu durum erkeklerde artan duyarlılığı açıklayabilir (53).

Sigara

Sigara kardiyovasküler hastalık, kanser ve KOAH gibi birden fazla komorbiditeye yol açmaktadır (54). Sigara kullanımı ile oluşan solunum fonksiyon bozukluğu sonucu, öksürük, balgam ve hırıltı gibi semptomların sık olduğu saptanmıştır. (55). Sigara kullananlarda ACE2 gen ekspresyonunun ve reseptör düzeylerinin arttığı, bunun sonucunda hastalığa yakalanma ihtimalinin yükseldiği tahmin edilmektedir (56).

Komorbid hastalıklar

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalığı ve malignite gibi komorbiditeye sahip olanlar riskli grup tanımlanmıştır. Obezitede (Beden Kitle İndeksi >30) risk faktörleri arasında gösterilmiştir (57). Obezite, azalmış solunum kapasitesi ve enflamatuvar yolakların aktivasyonu ile immün cevapta azalmaya yol açarak riski arttırmaktadır (58).

Yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan 6560 COVID-19 hastası incelenmiş, mortalitede artış, ciddi hastalık, ARDS ve YBÜ ihtiyacında artış ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (59). COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi alan 1482 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %89,3'ünde en az bir komorbidite tespit edilmiş, hastaların %49,7'sinde hipertansiyonun bulunduğu ve ilk sırada olduğu bildirilmiştir (60).

Salgının erken dönemlerinde İtalya'dan yapılan bir çalışmada diyabetin COVID-19 insidansını artırmadığını, ancak hastalık seyrini etkilediğini göstermiştir (61). Bağışıklık yanıtındaki azalma sonucunda DM ile takipli kişilerde solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı arttığı için SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski de yükselmektedir (62).

Viral solunum yolu enfeksiyonları, KOAH alevlenmelerine neden olmaktadır (63). KOAH hastalarında daha sık COVID-19 hastalığı saptanmamakla birlikte COVID-19 nedeniyle hastanede takip edilen KOAH hastaları daha fazla YBÜ ünitesinde takip edilmiş ve daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (64). SARS-CoV-2'nin kliniği ile KOAH'ın akut alevlenmesi karışabilmektedir bu nedenle prognozu kötüleştirebilmektedir. Sigaranın kardiyovasküler hastalık insidansını artırmasından dolayı KOAH hastalarında bu iki hastalık birlikteliği sıktır ve kötü prognoza yol açmaktadır (65) (Tablo 1).

Tablo 1. Şiddetli COVID-19 için risk faktörleri (66)

Yaş ≥ 65
Astım
Diabetes Mellitus, tip 1 ve tip 2
HIV
Serebrovasküler hastalık
Maligniteler
Kronik akciğer hastalığı
Kronik böbrek hastalığı
Kistik fibrozis
Kronik karaciğer hastalığı
Kalp hastalıkları
Nörolojik hastalıklar
Obezite ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve fazla kilo ($BMI 25 \text{ ila } 29 \text{ kg/m}^2$)
Hamilelik
Sigara kullanımı
Primer immün yetmezlikler
Solid organ veya Hematopoetik kök hücre nakli
Orak hücre hastalığı veya talasemi
Tüberküloz
Kortikosteroidlerin veya diğer immünsüpresif ilaçların kullanımı
Madde kullanımı

2.2.5. Klinik

Koronavirüs ile enfekte olan kişinin hastalık semptomları 2-14 gün aralığında ortaya çıkmaktadır (67). Hastaların %2,5'inde semptomlar 2,2 gün içinde ortaya çıkar. Enfekte olan hastaların ise %97,5'i 11,5 gün içinde semptom gösterdiği bildirilmiştir. Bazı yayınlar, klinik belirti vermeden hastalığa maruz kalanların sayısının beklenenden daha yüksek (%20-70) olduğunu ve bu kişilerin hastalığın yayılımı açısından önemli olduğunu göstermektedir (68). COVID-19'nun birçok viral hastalıkta da olabilen non spesifik semptomları mevcuttur. En yaygın görülen semptomlar kuru öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik, miyaljiler, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, burun akıntısıdır. Tat ve koku alma bozuklukları COVID-19'a özgü semptomlar olmamakla birlikte hastalık için karakteristiktir. COVID-19 solunumsal semptomlar olmadan sadece gastrointestinal sistem ve nörolojik semptomlarla da ortaya çıkabilir. Hastalığa ait belirtiler hastalığın şiddetine göre değişebilmektedir (69, 70) (Tablo 2).

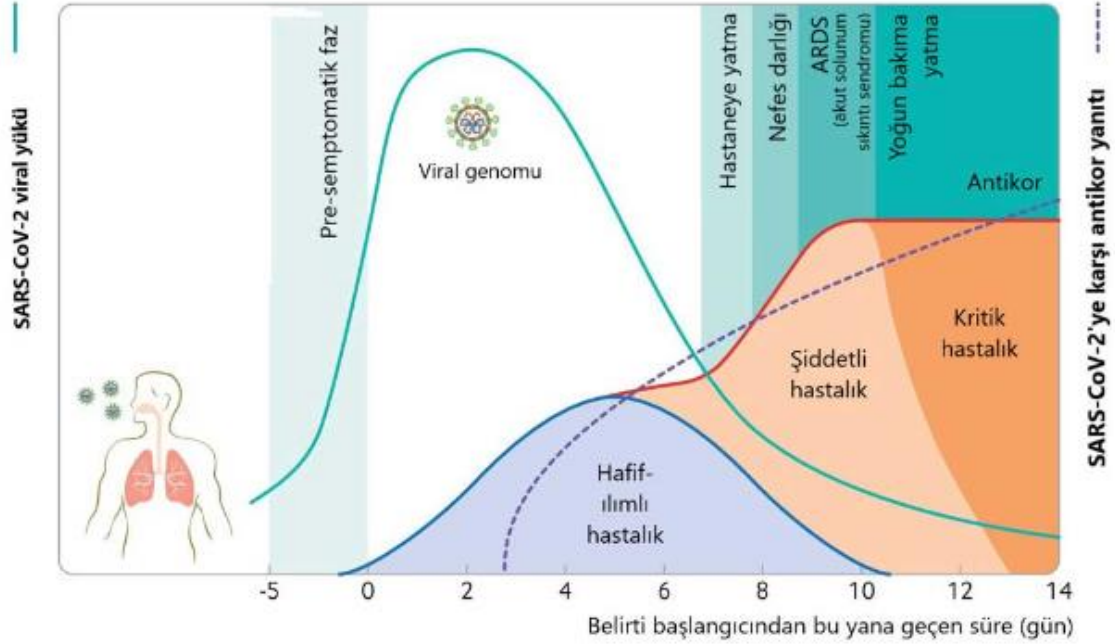
Tablo 2. COVID-19'da Sık Görülen Semptomlar

Semptomlar	%
Ateş	83
Öksürük	81
Nefes darlığı	31
Miyalji	11
Boğaz ağrısı	5
İshal	2
Bulantı kusma	1

DSÖ tarafından COVID-19 hastaları hastalığın şiddetine göre hafif, orta, şiddetli ve kritik hastalık olarak sınıflandırılmıştır:

Hafif hastalık; pnömoni ve hipoksi olmayan COVID-19 hastalarını, **orta şiddette hastalık;** ateş, öksürük, nefes darlığı gibi pnömoni belirtileri olan ancak şiddetli pnömoni belirtileri olmayan hastaları kapsamaktadır. **Şiddetli hastalık;** oksijen saturasyonu (SpO_2) < % 90 ve şiddetli solunum sıkıntısı belirtilerinden (yardımcı solunum kaslarının kullanımı, solunum hızının (SH)> 30 nefes/dakika) en az birinin bulunduğu pnömonili hastaları, **kritik hastalık** ise ARDS, sepsis, septik şok, tromboz gibi hayatı tehdit edici durumlarla komplike olmuş şiddetli viral pnömonili hastaları içermektedir (71). Yapılan çalışmalarda; COVID-19'lu hastaların %81'inde hafif ila orta

şiddette %14'ünde şiddetli, %5'inde ise kritik hastalık geliştiği bildirilmiştir (72) (Şekil 6).



Şekil 6. COVID-19 hastalığı klinik fazları. İlk maruziyetten sonra hastalar tipik olarak 5 – 6 gün içinde belirtiler gelişir. Hafif enfeksiyonu olan kişilerde, başlangıçtaki bağışıklık yanıtı enfeksiyonu kontrol altına alabilmektedir. Şiddetli hastalıkta, artan bağışıklık yanıtı organ hasarına, yoğun bakıma gidişe veya ölüme yol açar. Viral yük enfeksiyonun ilk haftasında en üst düzeye ulaşır, daha sonra kademeli olarak azalırken antikor (IgG) yanıtı artar ve yaklaşık 14. günde tespit edilebilir düzeye gelir (73).

2.2.5.1. COVID-19'da İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Yoğun bakımda hasta takibinin en sık rastlanan nedeni mekanik ventilasyon ihtiyacıdır (74). Ventilatörlerde oluşturulan hava akımının yüz maskesi veya endotrakeal tüp ile hastaya verilerek pozitif basınçlı mekanik ventilasyon yapılır. Yüz maskesi yardımıyla yapıldığında non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), endotrakeal tüp veya trakeostomi tüpü ile uygulandığında ise İMV olarak isimlendirilir.

2.2.5.2. Trakeostomi

Mekanik ventilatörden ayrılamama ve hava yolu ödemi gibi durumlarda trakeostomi gerekir (75). COVID-19 ile takipli ciddi hastaların yaklaşık %10'undan daha azoranda trakeostomi gerekmektedir. Trakeostominin ne zaman yapılması hususunda net

bir karar yoktur. İki haftadan uzun MV'detakip edilen hastalarda trakeostomi düşünölmelidir (76).

2.2.5.3. COVID-19 Kaynaklı Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)

ARDS, kardiyojenik ödem ya da volüm yükü ile açıklanamayan son bir haftada gelişen veya artan solunum sıkıntısı, hipoksemik solunum yetmezliği veya PaO_2/FiO_2 oranı 300'ün altında olması ve yapılan görüntölemelerde bilateral alveolar opasitelerin eşlik etmesidir. COVID-19 pnömonisi ARDS'nin temel nedenidir. Berlin sınıflamasına göre ARDS üç farklı şekilde derecelendirilir:

1. Hafif ARDS: PaO_2/FiO_2 oranı 201 ile 300 arasında,
2. Orta ARDS: PaO_2/FiO_2 oranı 101 ile 200 arasında,
3. Ağır ARDS: PaO_2/FiO_2 oranı <100 (77).

Yoğun bakım ünitesine alınan COVID-19 hastalarının yaklaşık 2/3'ü (%63) IMV alırken 3/4'ü (%75) ARDS ile takip edilmiştir. Yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarının ölüm oranı %40, IMV uygulananların ise %59'udur; COVID-19 ile ilişkili ARDS'de ölüm oranı %45'tir ve COVID-19'dan ölenler arasında ARDS insidansı %90'dır. (78).

2.2.6. COVID-19 tanılı Kritik Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar

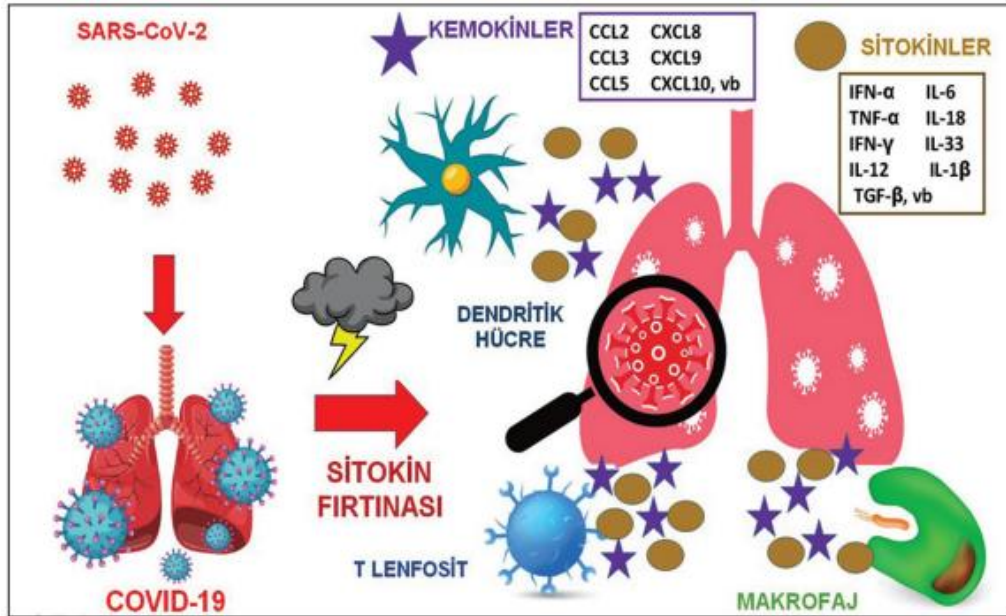
Akut böbrek hasarı deliryum, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kardiyomiyopati, ensefalopati, ani kardiyak ölüm, aritmi ve artmış tromboz en çok görölen komplikasyonlardır. Sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliği, barotravma ile pnömotoraks da akılda tutulması gereken komplikasyonlar arasındadır (79).

2.2.6.1. COVID-19 İlişkili Sepsis ve Septik Şok

Sepsis, enfeksiyona karşı artmış konak cevabı sonucu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri içeren hayatı tehdit edici organ disfonksiyonudur. Şiddetli dispne, idrar çıkışında azalma, oksijen satürasyon düşüklüğü, taşikardi, hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, cilt lekeleri ve mental fonksiyon bozukluğu olması organ disfonksiyonunu düşündürmektedir. Diğer homeostatik bozuklukların laboratuvar sonuçları arasında asidoz, laktat yükselmesi, hiperbilirubinemi, trombositopeni ve koagülopati belirtileri yer alır. Septik şoklu hastaların kan basıncı, verilen sıvı hacmine rağmen sürekli olarak düşmektedir. Serum laktat düzeyi >2 mmol/L olabilir. 2016 yılında

Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skorunda (SOFA) iki veya daha fazla puan artışı organ disfonksiyonu olarak değerlendirilmiştir (80).

Tam olarak hangi mekanizmaların sitokin salınım sendromunu başlattığı anlaşılamasa da, COVID-19'da ARDS ve çoklu organ yetmezliğine sebep olarak mortalitenin sorumlularından biridir (81). Sitokin fırtınasını gösteren laboratuvar bulguları arasında; nonspesifik olanlar CRP, prokalsitonin ve IL-6 artışı olarak, trombositopeni, fibrinojen düşüklüğü, D-dimer yüksekliği, LDH, AST ve ALT yüksekliği ve hiperferritinemi gösterilebilir. Antisitokin ajanlar, konvelesan plazma terapisi, kök hücre tedavisi, kortikosteroidler, klorokinler, IL-6 inhibitörü olan tocilizumab gibi alanlar tedavide kullanılabilir (82) (Şekil 7).



Şekil 7. COVID-19'da sitokin fırtınası

2.2.6.2. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE-II skoru)

APACHE II toplam puanı, akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumuna hastanın acil veya elektif operasyon geçirip geçirmediği de eklenerek hesaplanır. APACHE II'de en yüksek puan 71'dir. Toplam artışı ile mortalite de artar (83). Hastaların

yoğun bakım takibinin ilk 24 saatindeki en kötü sonuçlar ile hesaplama yapılır. APACHE II skrolama sistemi Tablo 3'te gösterilmiştir

Tablo 3. APACHE II skrolama sistemi

Fizyolojik Ölçüler	Yüksek Olağandışı Değer					Düşük Olağandışı Değer			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Vücut Isısı (Axiller) °C	≥ 41°	39-40,9°		38,5-38,9°	36-37,4°	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9°
Ortalama Arteriyel Basıncı (mmHg) (s+2d)/3	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Kalp Hızı (Ventriküler yanıt)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Solunum Hızı	≥ 50	35 - 49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon A-aDO ₂ veya PaO ₂ (mmHg) a.FiO ₂ ≥ 0,5 kayıt A-AdO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Arteriyel PH	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Serum Sodyumu	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Serum Potasyumu	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Serum Kreatinin	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematokrit	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Beyaz Kan Hücre Değerleri (WBC)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow Koma Skalası (GCS) Skor=15									
(A) Total Akut Fizyoloji Skoru (APS) 12 Bireysel değişken puan toplamı									

(B) YAŞ PUANLARI

(Yaş puanlarını aşağıdaki gibi veriniz)

Yaş	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

(C) KRONİK SAĞLIK PUANLARI

Hastanın ciddi bir organ sistem yetmezliği veya immünkompromise olması durumunda puanları şu şekilde veriniz:
a.operatif olmayan veya acil postoperatif hastalar için - 5 puan veya
b. Seçilmiş postoperatif hastalar için - 2 puan

(A) APS Puanları

(B) Yaş Puanları

(C) Kronik Sağlık Puanları

APACHE II SKORU =

(A) + (B) + (C)

2.2.7. COVID-19 ve Sekonder Enfeksiyonlar

COVID-19 ile takip edilen ciddi hastalarda; pnömoni, kateter enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu sıklık sırasına göre karşılaşılan sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır (84). Ventilator ilişkili pnömoni, hastane ilişkili enfeksiyonların yarısında saptanmaktadır. ARDS hastalarında gelişen nazokomiyal pnömoni COVID-19 hastalığının seyrini ağırlaştırmaktadır. VİP gelişimi mekanik ventilator takibini ve mortaliteyi arttırmaktadır. Yoğun bakımda ARDS'ye neden olan diğer etkenler ile karşılaştırıldığında COVID-19'da %60 gibi bir oranda pnömoni eşlik etmektedir (8). Servislerde COVID-19 hastalığının başlangıç fazında antimikrobiyal tedavilerin yüksek oranda verilmesi, artmış mukus üretimi, uzamış NİMV, mikroaspirasyonların artması ve klirensindeki bozulmanın bir sonucu olarak pnömoni sıklığının arttığı düşünülmektedir. VİP gelişiminde tedavide kullanılan steroidler, hastalığın patofizyolojisi ve ARDS rol oynamaktadır. Yoğun bakımlarda enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanışındaki aksaklıklar ve artan hasta sayılarının bu durumun gelişimine katkı sağlamaktadır.

2.2.8. Varyantlar

Pandemi sırasında SARS-CoV-2'nin çeşitli varyantları tanımlanmış olup DSÖ tarafından yapılan epidemiyolojik verilere göre beş SARS-CoV-2 VOC (endişe verici varyantlar) bildirilmiştir (80). Bu varyantlar hastalığın popülasyon içindeki dağılımını, klinik özelliklerini etkilemektedir (85).

- **Alfa (B.1.1.7)**

Aralık 2020'nin sonlarında, Birleşik Krallık'ta SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan hastalardan alınan numunelerin tam genom dizilimine dayalı olarak Alfa varyantı veya GRY (eski adıyla GR/501Y.V1) tespit edilmiştir (86).Alfa varyantının %43 ila %82 daha fazla bulaşıcı olduğu ve diğer SARS-CoV-2 varyantlarını geride bırakarak Birleşik Krallık'ta baskın SARS-CoV-2 varyantı olarak ortaya çıktığı raporlanmıştır (87).Başlangıçta yapılan bir vaka kontrol çalışması, diğer mevcut varyantlarla karşılaştırıldığında B.1.1.7 varyantıyla hastaneye kaldırılma riskinde veya buna bağlı ölüm oranlarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Ancak daha sonraki çalışmalar, B.1.1.7 varyantı ile enfekte olmuş kişilerin, dolaşımdaki diğer varyantlarla enfekte olmuş kişilere kıyasla daha şiddetli hastalık geçirdiğini vurgulamaktadır (69).

- **Beta (B.1.351)**

Beta varyantı veya çoklu Spike mutasyonlarına sahip GH501Y.V2, ikinci COVID-19 enfeksiyonu dalgasına neden olmuştur. İlk olarak Ekim 2020'de Güney Afrika'da tespit edilmiştir (88). SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351), Ocak 2021'in sonunda ABD'de saptanmıştır. Bu varyantın bulaşma riski artmış ,monoklonal antikor tedavisi ve aşılama sonrası serumlar nedeniyle nötralizasyonunun azalmış olduğu raporlanmıştır (89).

- **Gama (P.1)**

Gama varyantı veya GR/501Y.V3, Aralık 2020'de Brezilya'da tanımlandı ve ilk olarak Ocak 2021'de ABD'de tespit edildi. Bu varyantın Spike proteininde on mutasyon mevcuttu (90). Önceki varyantlardan 3-4 kat daha yüksek viremi seviyelerine yol açtığı ve tahminen 1,1 ila 1,8 kat daha yüksek ölüm oranından sorumlu olduğu tahmin ediliyor (89).

- **Delta (B.1.617.2)**

Delta varyantı ilk olarak Ekim 2020'de Hindistan'da saptandı ve Nisan 2021'de Hindistan'da görülen ölümcül ikinci COVID-19 enfeksiyonu dalgasından sorumlu tutuldu. 4321 BNT162b aşısı alıcılarından elde edilen plazma örneklerinde Delta varyantına karşı 3 kat ila 10 kat azalmış nötrleştirme aktivitesi bildirildi (91).

- **Omicron (B.1.1.529)**

Omicron varyantı, ilk kez 23 Kasım 2021'de Güney Afrika'da, COVID-19 vakalarının sayısındaki artışın ardından tespit edildi (92). Omicron, virüsün Spike proteinindeki 30'dan fazla değişiklik mevcuttu (93). Omicron varyantı vakalarda, diğer varyantlardan şiddetli semptomların ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastaların sayısının önceki dalgalara göre daha az olduğu bildirilmiştir. ABD'de ilk takibe alınan 43 Omicron vakası arasında hastaneye yatış ve ölüm bildirilmemiştir (94).

- **Eris (EG.5)**

EG.5 (Eris) ilk olarak 17 Şubat 2023'te Endonezya'da rapor edilmiştir. EG.5 (Eris) ve alt soyları, EG.5.1, EG.5.1.1 ve EG.5.2, XBB.1.5 (Kraken) ile aynı Spike amino asit profiline sahip olan XBB.1.9.2'nin soyundan gelmektedir. Laboratuvar deneylerinde, Spike protein mutasyonu ile nötralize edici antikordan kaçtığı gösterilmiştir (95).

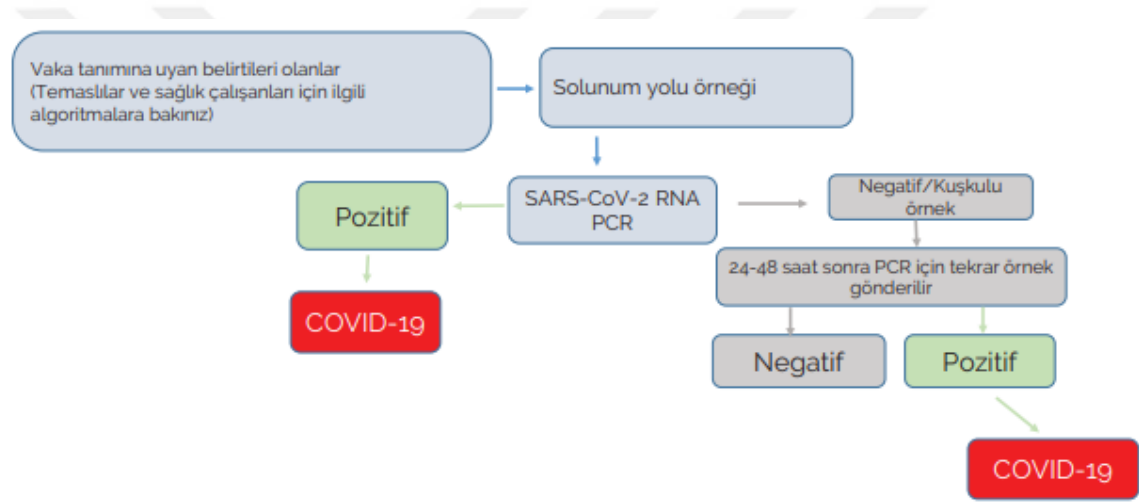
2.2.9. Tanısal Yöntemler

2.2.9.1. Moleküler ve Serolojik Testler

Standart tanı testi üst solunum yolu örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sını saptayan ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi olan nükleik asit amplifikasyon (NAAT) testidir (96). Hızlı RT-PCR tarama testleri de mevcuttur. Ancak bu testlerin duyarlılığının daha az olduğu bildirilmiştir. Pozitif bir NAAT çoğunlukla SARS-CoV-2 tanısını koydurur. Üst solunum yollarından alınan sürüntü örneğinden NAAT testi yapılmaktadır. Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) tanı testi için sağlık personeli tarafından alınan; nazofaringeal sürüntü, nazal sürüntü, nazal konka sürüntüsü, nazofaringeal aspirat kültürü, orofaringeal sürüntü, tükürük örnekleri alınmasını önermektedir (Şekil 8). Nazofaringeal, nazal orta konka ve nazal sürüntü örneklerinden antijen testi yapılabilmektedir. Üst solunum yolu örneklerinde SARS-

CoV-2 pozitifliği tespit edilmeyen ancak klinik şüphenin yüksek olduğu hastalarda alt solunum yolu örnekleri olan balgam örneği, entübe hastalarda endotrakeal aspirat örneği ya da bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinden virüs gösterilebilir (97).

SARS-CoV-2 antikorları serolojik testler ile tespit edilebilmektedir. Semptomları üç-dört haftadır devam eden hastaları ve geçirilmiş enfeksiyonun tespitinde yardımcı olmaktadır. Hastalarda semptom başlangıcından sonra serolojik testin pozitifleşme zamanını değerlendiren 173 hastanın dahil bir çalışmada, IgM 12 günde ve IgG 14 günde pozitif bulunmuştur. Hastalığın 15. günde IgM ve IgG sırasıyla %94 ve %80 oranında pozitif saptanmıştır. Bu nedenle serolojik yöntemler akut hastalık tanısında, antikor cevabının geç gelişmesi nedeniyle kullanılmamalıdır (98).



Şekil 8. Olası Vaka Algoritması (99)

2.2.9.2. Radyolojik Bulgular

Akciğer Grafisi

Hastalığın ilk aşamasında ve şiddetli olmayan klinikte normal saptanabilmektedir. Bilateral, periferik, alt zonlarda dağılım gösteren konsolidasyonlar ve buzlu cam dansitesinde opasiteler en sık saptanan radyolojik anormalliklerdir. Semptomlar görülmeye başladıktan on-on iki gün sonra akciğer grafisindeki bulgulara progresyon tespit edilmektedir. Spontan pnömotoraks nadirde olsa görülebilir.

Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi (BT)

BT duyarlılığı akciğer grafisinden daha yüksek olmakla birlikte genellikle viral pnömoni ile uyumlu buzlu cam dansiteleri ve /veya eşlik eden konsolide alanlar görülür.

Periferal yerleşimli bilateral ve alt loblarda tutulum saptanır. BT bulgularını inceleyen bir derlemede 2700 COVID-19 hastası incelenmiş bulgular ve görülme sıklıkları aşağıdaki gibidir;

COVID-19’da BT görüntüleme bulguları ve sıklıkları;

- Buzlu cam opasitesi (BCO) %83,
- Buzlu cam opasitesi ve karışık konsolidasyon %58,
- Plevral kalınlaşma %52,
- İnterlobüler septal kalınlaşma %48,
- Hava bronkogramları %46 oranında görülmektedir.

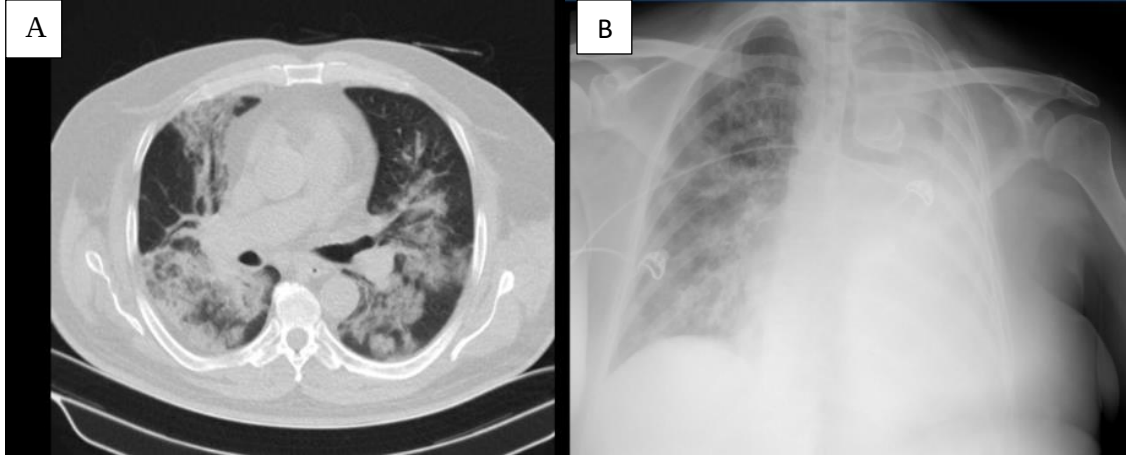
Plevral efüzyon, kaldırım taşı görünümü (buzlu cam opasiteleri ile üst üste gelen septal kalınlaşma), bronşektazi, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatiler daha az oranda tespit edilebilir. Bu görünümeler COVID-19 enfeksiyonuna spesifik olmayıp diğer viral pnömonilerde de saptanabilmektedir (100).

COVID-19 Pnömonisinin Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Derecelendirilmesi

. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri’ne göre hastalar BT bulgularına göre yine 4 kategoriye ayrılmışlardır (Tablo 4).

Tablo 4. Toraks BT Sınıflaması (99)

BT bulguları	Sınıflandırma
• BCO ve konsolidasyon birlikteliği • Periferal ve bilateral dağılım • Bilateral yerleşimli multifokal/diffüz dağılım • ‘halo sign’	Tipik BT bulgular
• Tipik BT bulgularının yokluğu VE • Tek BCO • Az miktarda küçük BCO ve konsolidasyon birlikteliği • Periferik yerleşim olmadan multifokal/diffüz dağılım	Belirsiz BT
Tipik veya olası BT bulgularının yokluğu VE • İzole lobar veya segmenter konsolidasyon • Plevral efüzyon ile interlobüler septal kalınlaşma • ‘three in bud’ görünümü ile ufak sentrilobüler nodüller	Atipik BT bulguları
• Pnömoni şüphesi içeren herhangi bir BT bulgusunun olmaması	Negatif BT bulguları



Resim 2. A: 60 yaş kadın hasta, DM, HT tanıları mevcut olup takip ve tedavinin 20.gününde taburcu olmuştur. **B:** DM, HT, KBY tanılarına sahip 76 yaş kadın hasta tedavinin 10.gününde hasta kaybedildi. (Kayseri Şehir Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği arşivinden alınmıştır)

2.2.9.3. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar parametrelerinden bazılarının şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lenfopeni, trombositopeni, artmış laktat dehidrojenaz, artmış karaciğer enzimleri, artmış inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein, ferritin), inflamatuvar sitokinler İnterlökin 6 (IL-6), Tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), artmış d-dimer düzeyleri, artmış protrombin zamanı, artmış troponin ve kreatinin fosfokinaz, akut böbrek hasarı parametreleri bu parametrelerden bazılarıdır. Kan lenfosit sayısının $500 /\text{mm}^3$ ve altında saptanması veya D-Dimer $>1000 \text{ ng/ml}$ bulunması kötü prognostik ölçütlerdir (101).

Lökosit ile ilgili yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında hem lökopeni hem de lökositoz görülebilmektedir. Başvuru anında, normal lökosit değerlerinin ve lökopeninin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu durum, şiddetli hastalıkla ilişkilidir (101).

Başvuru anında, lenfositopeni en sık görülen laboratuvar bulgularından biridir (102). Araştırmalar, COVID-19 seyri sırasında anti-enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımının lenfosit apoptozunu tetiklediğini ve bu durumun lenfositopeniye yol açtığını göstermektedir (103). Lenfositopeni, COVID-19 hastalarında hastaneye yatış ve hastalık ciddiyetinin etkili ve güvenilir bir göstergesi olarak belirlenmiştir (47). Trombositopeni insidansı YBÜ hastalarında %15-60 arasında değişkenlik gösterir (104). Trombositopeni sıklıkla sepsis, yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIK), masif kan transfüzyonu ve

kemoterapi ile ilişkilidir (105). YBÜ takibi sırasında trombosit seviyelerinin düşmesi aynı zamanda mortalite için bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (106).

Başvuru anında YBÜ hastalarında D-dimer düzeyi daha yüksektir; medyan D-dimer düzeyi 2,4 mg/l (0,6-14,4) iken, diğer hasta gruplarında daha düşüktür (medyan D-dimer düzeyi 0,5 mg/l [0,3–0,8], $p=0,0042$) (46). D-dimer, kötü prognostik faktör olarak kabul edilir ve antikoagülan tedavi kararında etkili bir laboratuvar testidir (107).

CRP, spesifik olmayan bir akut faz proteinidir ve karaciğerde IL-6 tarafından indüklenir. Bu protein, enflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi durumların hassas bir biyobelirtecidir (108). CRP'nin yükselmesi, tek başına veya diğer belirteçlerle birlikte, bakteriyel veya viral enfeksiyonları düşündürebilir (109). Prokalsitonin, mikrobiyal moleküllere yanıt olarak tiroidin C hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar bir polipeptittir ve kalsitonin prekürsörü olarak üretilmektedir (110). Prokalsitonin, normalde kanda düşük/normal oranlarda bulunur. Hızlı yükselmesi ve uzun yarılanma ömrü, enfeksiyöz hastalıkları öngörmekte avantaj sağlar. Bu özellik, viral enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlardan ayırmada, prognoz belirlemede ve antibiyoterapinin başarısını değerlendirmede rehberlik eder (110).

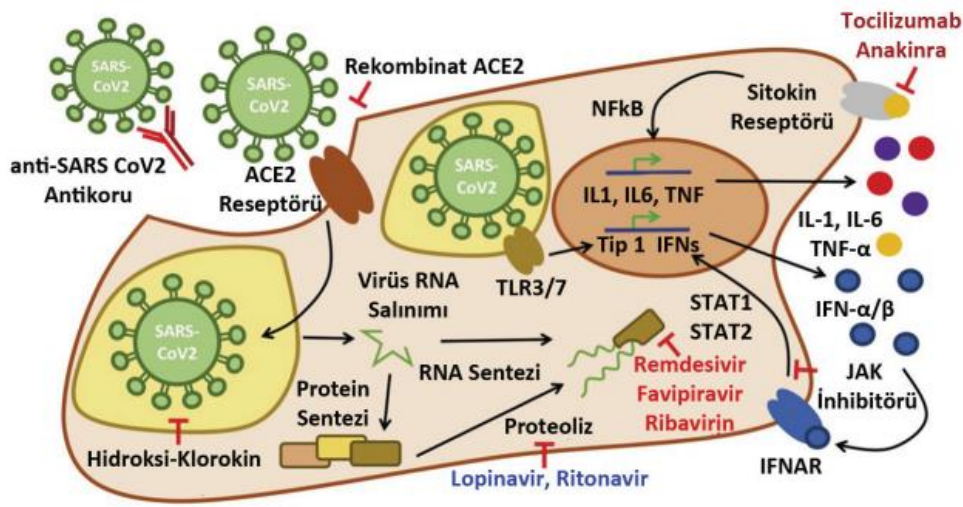
Yapılan mevcut araştırmalara göre, COVID-19 hastalarının %2-11'inde karaciğer hastalığı bulunmaktadır; hastalığın ilerlemesi sırasında ise %14-53'ünde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde anormal artışlar tespit edilmiştir (111). Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma, şiddetli COVID-19 vakalarında hafif hastalığı olanlara göre daha sık görülmektedir (112). Gastrointestinal sistem semptomları olan COVID-19 hastalarının yaklaşık %2-10'unda, dışkı numunelerinde viral RNA tespit edilmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'nin GİS hücrelerini enfekte edebildiği gösterilmiştir (32). Pnömoni ile ilişkili hipoksinin, sitokin fırtınasının, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında karaciğer hasarına sekonder yollarla neden olduğu gözlemlenmektedir (111).

Kreatinin, böbrek fonksiyonlarını gösteren bir belirteçtir. Podositler ve proksimal tübül hücrelerinde virüsün sitopatik etkisi için gerekli olan ACE2 reseptörü ve TMPRSS2 koreseptörleri mevcuttur. Böbrek hasarı rabdomiyolize ve şiddetli hipoksemiye sekonder sitokin fırtınası, nefrotoksik ilaçlar, immünkompleksin renal birikimi sonucu oluşabilir. Şiddetli ve kritik COVID-19 hastaları, yüksek kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin

seviyelerinin görüldüğü böbrek hasarı veya akut böbrek hasarı açısından izlenmelidir (113).

2.2.10. Tedavi

COVID-19 tedavisiyle ilgili güncel literatür, bazı ajanların tedaviye faydalı olduğunu göstermiş olabilir, ancak hiçbiri diğerine üstün değildir. Profilaktik ajan kullanımı önerilmez. Kritik hastalığa sahip bireylerde, komplikasyonların yönetimi ve destek tedavisi önceliklidir (Şekil 9).



Şekil 9. COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar (114).

2.2.10.1. Antiviral Tedavi

Favipiravir

Favipiravir, antiviral bir ön ilaç olarak görev yapan ve pürin (guanin) analogu olan bir bileşiktir. Bu ilaç aktif bir ajan haline geldiğinde, RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enziminin seçici ve güçlü bir şekilde inhibe edilerek RNA virüslerinde viral replikasyonu engellediği gösterilmiştir (115).

Cai ve ark.larının yaptığı araştırmada, COVID-19 hastalarında favipiravir ve lopinavir/ritonavir tedavileri, viral klirens, toraks BT bulgularındaki gerileme ve yan etki profili açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, favipiravir kullanımının olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir; viral klirens favipiravir grubunda 4 gün, lopinavir/ritonavir grubunda ise 11 gün olarak belirlenmiştir. Chen ve ark.larının yaptığı randomize

kontrollü çalışmada, COVID-19 tanısı alan hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba favipiravir (n=120), diğer gruba arbidol (n=120) tedavisi uygulanmış ve sonuçlar 7. günün sonundaki iyileşme durumu açısından değerlendirilmiştir. Orta şiddette hastalık seyrine sahip hastalarda klinik iyileşme farklılık gösterirken, şiddetli hastalık seyrine sahip hastalarda iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (116).

Favipiravir, ilk gün 1600 mg doz ile başlanarak ardından günde iki kez 4 gün boyunca 600 mg dozunda oral olarak kullanılır. En sık karşılaşılan yan etkiler arasında ishal, hiperürisemi, serum transaminaz (ALT, AST, ALP) ve total bilirubin düzeylerinde artış, ayrıca nötrofil düzeyinde azalma bulunmaktadır (117). Teratojenik etkileri nedeniyle, gebeler ve emzirenler için kullanımı önerilmemektedir. Favipiravir tedavisi, semptomların şiddetini veya virüsün yayılımını azaltmadığı rapor edilmiş olup, COVID-19 tedavisinde tavsiye edilmemektedir (118).

Remdesivir

Ebola virüsü tedavisinde ilk önce düşünülen remdesivir, favipiravir gibi nükleotid (adenozin) analogu olarak işlev gösterir ve antiviral etkinliği, RdRp enzimini inhibe ederek sağlar (119).

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 1062 katılımcı yer aldı. Hastalar, remdesivir tedavisi alan ve plasebo alan iki gruba rastgele olarak ayrıldı, ardından sonuçlar karşılaştırıldı. 15. ve 29. günlerde tüm nedenlere bağlı mortalite oranları incelendiğinde, remdesivir grubunda 15. gün sonunda %6,7 iken, plasebo grubunda %11,9 olarak belirlendi. 29. gün sonunda ise remdesivir grubu lehine anlamlı bir şekilde düşük bulundu (%11,4 remdesivir, %15,2 plasebo). Aynı çalışmada, remdesivir grubunda hastanede kalış süreleri, iyileşme süreleri ve yan etkiler açısından daha olumlu sonuçlar elde edildiği bildirildi (120).

FDA onaylı remdesivirin etkinlik analizlerini içeren meta-analizler, 28 günlük mortalite, ciddi advers olaylar, mekanik ventilasyonda kalma süreleri, hastane yatış süreleri, klinik iyileşme süreleri ve viral klirens gibi çeşitli sonlanım noktalarını değerlendirmişlerdir. Bu analizler, remdesivirin minimal olumlu etkisini veya hiç etkisinin olmadığını göstermiş olup, bu nedenle DSÖ, rutin remdesivir kullanımını standart bakım ve destek tedavileriyle birlikte önermemektedir. Ancak, seçilmiş hastalarda şiddetli kritik COVID-19 vakalarında intravenöz (iv) kullanılmasını

önermektedir (121). Önerilen doz 200 mg iv yükleme dozu ardından 5-10 gün boyunca 100 mg/gün iv'dir. Remdesivirin sadece iv olarak kullanılabilmesi, kullanımını sınırlayan bir faktördür. Ayrıca, karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST değerinin normalin 5 katından yüksek olması) ve böbrek fonksiyon bozukluğu (glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda) durumunda kullanımının kontrendike olduğu belirtilmiştir (121).

Molnupiravir

Molnupravir, beta-D-N-hidroksisitidin'e dönüşen bir ön ilaçtır. RNA polimeraza bağlanarak lethal mutasyonlara neden olur. Ayaktan takip edilen ancak şiddetli hastalığa ilerleme riski taşıyan hafif-orta şiddetli hastalarda kullanılmaktadır. Başka bir nedenle yatış endikasyonu olan ancak şiddetli COVID-19 hastalığına ilerleme riski olan hafif-orta şiddette COVID-19 hastalarına da molnupravir tedavisi verilebilir. Semptomların erken döneminde (tercihen ilk beş günde) beş gün süreyle kullanımı önerilmektedir. Hastalığın önlenmesi amacıyla veya tedavi amaçlı hastaneye yatış gerektiren hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Semptomları üç gündür olan, ayaktan takip edilen ve aşısız 1433 yetişkinin dahil olduğu randomize kontrollü bir çalışmada hastaneye yatış oranları molnupravir grubunda %9,7 iken plasebo grubunda %30 olarak saptanmıştır (122).

Kemik ve kartilaj üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle 18 yaşından küçük bireylerde kullanılmamalıdır. Molnupiravirin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, mide bulantısı ve ishaldir. Hayvan deneylerinde fetal toksiteye yol açtığından gebelere önerilmez. Doğurganlık çağındaki kadınlarda tedavi sırasında ve son dozdan dört gün sonrasına kadar etkin kontrasepsiyon önerilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarla cinsel temas halindeki erkeklerde ise tedavi boyunca ve son dozdan üç ay sonrasına kadar etkin kontrasepsiyon önerilmektedir. Molnupiravirde hepatik ve renal doz ayarı bulunmamaktadır (123).

Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir ve ritonavir, şu anda HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleridir (124). Poliproteinlerin işlenmesinde proteinaz enziminin önemi anlaşıncı, SARS ve MERS üzerine yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda etkin oldukları gösterilmiş ve SARS-CoV-2'ye karşı antiviral ajan olarak potansiyel olarak kullanılabilecekleri düşünülmüştür (125). Lopinavir, aslında proteaz inhibisyonunu gerçekleştiren temel bir ajandır, ancak sitokrom p-4503A (CYP3A) inhibisyonu nedeniyle serum

konsantrasyonlarını artırarak sinerjistik bir etki oluşturması amacıyla ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (125). Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, 199 COVID-19 hastası 28 günlük mortalite bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermese de, lopinavir/ritonavir alan tedavi grubunda gastrointestinal advers olayların daha sık meydana geldiği belirlenmiştir (126). Ancak, lopinavir/ritonavir kombinasyonunun, DSÖ tarafından COVID-19 tedavisinde rutin olarak önerilmemesinin nedeni, azalmış mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyaı, klinik iyileşme süresi ve viral klirens gibi hasta açısından önemli sonuçlarda iyileşme gösteren bir kanıtın olmamasıdır.

Ritonavirle Güçlendirilmiş Nirmatrelvir (Pakslovid)

Nirmatrelvir virusun ana proteazını inhibe ederek viral replikasyon engellemektedir. Ritonavir ise güçlendirici olarak görev almaktadır. Ayaktan takip edilen ancak şiddetli hastalığa ilerleme riski olan hafif-orta şiddetli hastalarda kullanımı önerilmektedir. COVID-19 dışı bir sebeple hastane yatışı gereken ve şiddetli hastalık açısından risk taşıyan hafif-orta şiddetli hastalarda da kullanılabilir.

Semptom başlangıcından sonraki beş gün içinde kullanımına başlanmalıdır. Kullanım dozu 12 saat arayla birer tablet (300 mg nirmatrelvir/100 ritonavir) beş gün süreyle devam edilmelidir. İlaç etkileşimleri açısından dikkat edilmelidir. Renal doz ayarısı gerektirmektedir, glomerüler filtrasyon hızı 30'dan düşük olanlarda ise kullanımından kaçınılmalıdır (123) Amerika'da yaklaşık 44 000 hastayla yapılmış bir çalışmada hastaların %28,1'ine Nirmatrelvir artı ritonavir %71,9'una plasebo tedavisi verilmiştir. Nirmatrelvir artı ritonavir alan hastalarda hastaneye yatış (düzeltilmiş risk oranı, 0,60 [CI, 0,44 ila 0,81]) ve ölüm (düzeltilmiş risk oranı, 0,29 [CI, 0,12 ila 0,71]) oranı daha düşük bulunmuştur (127).

Yapılan bir çalışmada nirmatrelvir-ritonavir ve tedavisiz gruplar arasında kardiyak dahil incelenen post COVID durumların çoğunda riski azaltmada etkili bulunmamıştır. Sadece Venöz tromboemboli (VTE) ve pulmoner embolizmi (PE) içeren kombine tromboembolik olaylar nirmatrelvir-ritonavir tarafından azaltılmıştır (128).

2.2.10.2. İmmunmodölatör tedaviler

İnterlökin-1 inhibitörleri

İnterlökin-1, COVID-19 hastalık şiddetiyle ilişkili proinflatuar bir sitokindir. Bununla birlikte IL-1 reseptör antagonisti ajanların COVID-19 tedavisindeki rolü net değildir. İtalya ve Yunanistan’da yapılan randomize bir çalışmada artmış düzeyde soluble urokinase plasminogen activator reseptör 13 saptanan hastalarda 10 günlük anakinra tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. 28 günün sonunda klinik iyileşme ve mortalite üzerinde olumlu katkısı olduğu bildirilmiştir (129). İtalya’da yapılan bir başka kohort çalışmasında hiperinflatuar fazdaki COVID-19 hastalığında anakinranın sağkalım üzerinde olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir (130).

T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde anakinranın günde bir veya iki kez 100 mg subkutan veya şiddetli kliniğe sahip hastalarda günde üç kez 200 mg intravenöz uygulanabileceği önerilmiştir.

İnterlökin-6 inhibitörleri

Anti-enflatuvar etkili bir ajan olan tosilizumab, IL-6 inhibisyonu üzerinden etkisini gösterir ve proenflatuvar sitokinlerin aşırı salınımına bağlı olarak gelişen sitokin fırtınasını engelleyebilir (131). Xu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kritik hastalığa sahip COVID-19 hastalarında tosilizumab tedavisinin oksijen ihtiyacında azalma, BT bulgularında düzelme, lenfositopeni ve CRP yüksekliğini düzeltme, semptomların iyileşme sürelerini kısaltma gibi olumlu sonuçları vurgulayarak tosilizumabın etkili bir terapi olduğunu göstermiştir (132). T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'nin önerisi doğrultusunda, kritik hastalık geçiren veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) geliştiren hastalarda tosilizumab kullanılmaktadır (132).

2.2.10.3. Kortikosteroidler

COVID-19’a bağlı kritik hastalıkta, düzensiz bir bağışıklık yanıtına bağlı olarak yüksek ölüm oranına sahip olma eğilimindedir. Kortikosteroidler, uygunsuz yanıtı hafifleterek mortalite oranlarının düşmesine katkıda bulunabilir; ancak kullanımları, zamanlamaları ve dozlarıyla ilgili hala belirsizlikler bulunmaktadır (133). Erken

dönemlerde, mümkünse glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır; ancak zorunlu durumlarda septik şok ve ARDS geliştiğinde kullanımları önerilmektedir (133). Yapılan meta-analizler, kısa ve uzun dönem mortaliteler ile majör advers olaylar açısından kortikosteroid tedavisinin üstünlüğünü kanıtlayamamış, ancak septik şoklu hastalarda YBÜ kalış ve sepsis sürelerini kısalttığını göstermiştir. Bu nedenle rutin uygulama önerilmemekte, sepsis ve septik şok durumunda düşük kanıt düzeyinde ve düşük dozlarda kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (200 mg/gün hidrokortizon, iv). COVID-19 hastalarında ARDS gelişmemişse ve solunum yetmezliği tablosunda mekanik ventilatör ihtiyacı varsa yine rutin uygulama önerilmemektedir (133).

İngiltere'den yayımlanan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada, deksametazonun COVID-19 hastalarındaki 28 günlük mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sonuçlar, oksijen veya mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan COVID-19 pnömonili hastalarda 28 günlük mortalitenin anlamlı bir şekilde azaldığını gösterirken, solunum desteği ihtiyacı olmayan hastalarda deksametazon tedavisinin herhangi bir katkısı olmadığını göstermektedir (134).

Yeterli sayıda kanıta dayalı bilgi olmadığından dünyanın birçok yerindeki klinik uygulamalar birbirinden farklıdır. Özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda, glukokortikoid tedavilerinin sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlerde önerildiği bilinmektedir (121, 135). Erken kullanımın, gecikmiş kullanıma göre sağkalım ve komplikasyonlar üzerinde daha belirgin bir etkisi olduğu vurgulanmaktadır (133).

DSÖ, şiddetli ve kritik hastalığa sahip COVID-19 vakalarında deksametazon tedavisinin 28 günlük mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane kalış sürelerini belirgin bir şekilde azalttığı gerekçesiyle rutin glukokortikoid tedavisini önermektedir. Önerilen doz, günlük 6 mg deksametazondur. Bu dozun eşdeğerleri arasında, 150 mg hidrokortizon (8 saatte bir 50 mg), 40 mg prednizon (günde bir), 32 mg metilprednizolon (6 saatte bir 8 mg veya 12 saatte bir 16 mg) bulunmaktadır (121).

Steroidler tedavisi sırasında; hiperglisemi, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, oral kandida enfeksiyonu, mukormikoz, aspergilloz, Hepatit B reaktivasyonu ve gastrointestinal sistem kanaması gibi yan etkiler görülebilmektedir.

T.C Sağlık Bakanlığı Ulusal COVID-19 rehberinde hipoksemisi olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon tedavisinin 10 gün kullanılması ancak bu tedaviye rağmen oksijen ihtiyacı veya inflamasyon bulguları artan hastalarda, daha yüksek dozda glukokortikoid tedavisinin (pulse ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) 3 güne kadar verilebileceği belirtilmiştir.

2.2.10.4. JanusKinaz (JAK) inhibitörleri

Baricitinib ve tofacitinib bu grupta yer alan başlıca tedavi seçenekleridir. Sitokin aracılı inflamasyonda rol alan janus kinaz (JAK) yolağını inhibe ederek etki gösterirler. Baricitinib tarafından inhibe edilen bazı konak proteinlerinin Ebola, Hepatit C virüsü ve SARS-CoV-2 gibi virüslerin endositozunda rol aldığı düşünülmektedir. Baricitinib kullanımıyla ilgili yapılan klinik çalışmalarda üst solunum yolu enfeksiyonu, tromboz, lenfopeni, trombositopeni, kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi yan etkiler gösterilmiştir (136). Baricitinib, yüksek akımlı nazal oksijen ve non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği gerektiren şiddetli hastalıkla 4 mg dozunda 14 gün süreyle steroid tedavisine ek olarak kullanılabilir (137). İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) desteği alanlarda ise kullanımı tartışmalıdır (138). Kortikosteroidlerin yaygın kullanımından önce yapılan çalışmalarda Baricitinib ve remdesivir kombinasyonunun mortalite üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir (139). Kontrendikasyon nedeniyle deksametazon alamayan hastalarda önerilmektedir ancak bu kombinasyonun deksametazona eşdeğer bir katkı sağlayıp sağlayamayacağı şüphelidir (138).

Tofacitinib romatoid artrit, psoriatik artrit ve ülseratif kolitte kullanılan FDA onaylı bir diğer JAK inhibitörüdür. Tofacitinib 2x10 mg 14 gün süreyle kullanımında en fazla yarar yüksek akımlı nazal oksijen alan hastalarda gösterilmiştir (140). Baricitinib'e benzer şekilde sitokin aracılı inflamasyonu baskılayarak etki göstermektedir. JAK inhibitörü alan hastaların veri eksikliği sebebiyle tosilizumab veya diğer anti-IL6 tedavilerle birlikte kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca bu hastalarda artmış tromboemboli riski açısından dikkatli olunmalıdır (138).

2.2.10.5. Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör inhibitörü

GM-CSF veya GM-CSFR inhibisyonu, orta ve şiddetli COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası ve inflamatuvar miyeloid hücre dokusu infiltrasyonu için fayda sağlayabilir. GM-CSF inhibisyonu, miyeloid hücreler tarafından çoklu proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını etkileyebileceğinden geniş immünomodülatör etkiye sahiptir. GM-CSF bazlı tedaviler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (141).

2.2.10.6. COVID-19 monoklonal antikorlar

COVID-19'da monoklonal antikorlar temas öncesi profilaksi, temas sonrası profilaksi ve ayaktan hasta tedavisinde yer almaktadır. Monoklonal antikorlar kullanılacağı zaman bölgedeki varyantlar göz önüne alınmalıdır. Aşıya karşı ciddi yan etki gelişmiş kişilerde veya aşıya immün yanıtsızlık riski olan immunsuprese bireylerde temas öncesi profilakside uygulanmalıdır. Temas öncesi profilakside tixagevimab ve cilgavimab (300 mg, 300 mg im) önerilmektedir (123). Temas öncesi profilaksi çalışmasında tixagevimab ve cilgavimab kullanımının asemptomatik hastalığa ilerlemeyi engellediği gösterilmiştir (142). Omicron varyantına etkinliğinin azalmakla birlikte devam ettiği varsayılmaktadır. Temas sonrası profilaksi ise şiddetli hastalığa ilerleyebileceği düşünülen aşısız veya aşıya immün yanıtsızlık riski olan temaslı bireylerde endikedir. Yapılan çalışmalarda duyarlı varyant ile temas sonrası casirivimab ve imdevimab (600 mg, 600 mg iv/sc) kullanımının semptomatik hastalığa ilerlemeyi azalttığı bildirilmiştir (143). Temas sonrası 96 saat içinde uygulanmalıdır. Bölgesel predominant varyant duyarlı olmadıkça temas sonrası profilakside casirivimab ve imdevimab rutin önerilmemektedir.

Monoklonal antikorlar, profilaktik kullanımının yanı sıra ayaktan hastaların tedavisinde de alternatif bir tedavi ajanıdır. Şiddetli hastalığa ilerleme riski olan ayaktan hasta tedavisinde bamlanivimab ve etesevimab (700 mg, 1400 mg iv), casirivimab ve imdevimab (600 mg, 600 mg iv/sc), sotrovimab (500 mg iv) kullanılabilir. Omicron varyantına casirivimab ve imdevimab ile bamlanivimab ve etesevimab tedavilerinin etkisiz olduğu düşünülmektedir. Bebtelovimab, Omicron BA.2'ye etkili bulunmuştur ancak veri eksikliği nedeniyle endikasyonu diğer alternatiflerin

kullanılmadığı durumlar olarak sınırlandırılmıştır (144). Beta ve Gama varyantına bamlanivimab ve etesevimab duyarlılığı oldukça azdır (145).

2.2.10.7. Konvelesan plazma

Konvelesan plazma yöntemi, bir enfeksiyon etkeni ile enfekte olup iyileşen hastaların o etkene karşı ürettikleri antikorların aferez ile alınması ve enfekte hastaya verilmesi yoluyla pasif bağışıklık sağlama işlemidir (146). Yapılan bir meta-analizde yaklaşık 11 bin hasta incelenmesine rağmen, konvelesan plazma tedavisinin COVID-19 hastalarında mortalite (RR:1.02 , %95CI:0.92-1.12), hastane yatış süresi (HR:1.07, %95CI:0.79 – 1.45), mekanik ventilasyon süresi (RR:0.81, %95CI:0.42 -1.58) üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur. Sitokin fırtınası belirtileri varsa, konvelesan plazma terapisi önerilmemektedir (147).

Yapılan başka bir çalışmada 475 hasta incelenmiş nötralize edici antikor titresi en az 1:160 olan iyileşen donörlerden alınan plazmanın COVID-19 kaynaklı ARDS hastalarına invazif mekanik ventilasyonun başlamasından sonraki 5 gün içinde uygulanması, 28. günlük mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (148).

2.2.10.8. Antikoagülan Tedavi

COVID-19'da hiperkoagülopatinin mekanizması tam olarak anlaşılamamış fakat Virchow triadı olarak bilinen endotel hasarı, staz ve hiperkoagülopati sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çok merkezli 66 makaleyi içeren bir meta analizde VTE sıklığının servis hastalarında %7,9 (%95 GA: 5,1–11,2) ve YBÜ hastalarında %22,7 (%95 GA: 18,1–27,6) olduğu saptanmıştır (149). Eylül 2020'de Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği tarafından yayımlanan COVID-19 hastalarında venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi, tanısı ve tedavisine ilişkin kılavuzda, hastanede yatan veya kritik hastalığa sahip hastalara, belirgin bir kontrendikasyon olmadığı durumlarda rutin antikoagülasyon profilaksisi önerilmektedir. Antikoagülasyon profilaksisinde tercih edilen seçenekler düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuxs olmalıdır. Unfraksiyone heparin, direkt oral antikoagülanlar veya antiplatelet ajanlar profilakside kullanılmamalıdır. Eğer kanıtlanmış bir VTE durumu varsa, profilaksi yerine tedavi dozlarına geçilmelidir. DMAH altında rekürren VTE durumunda, tedavi dozu %25-30

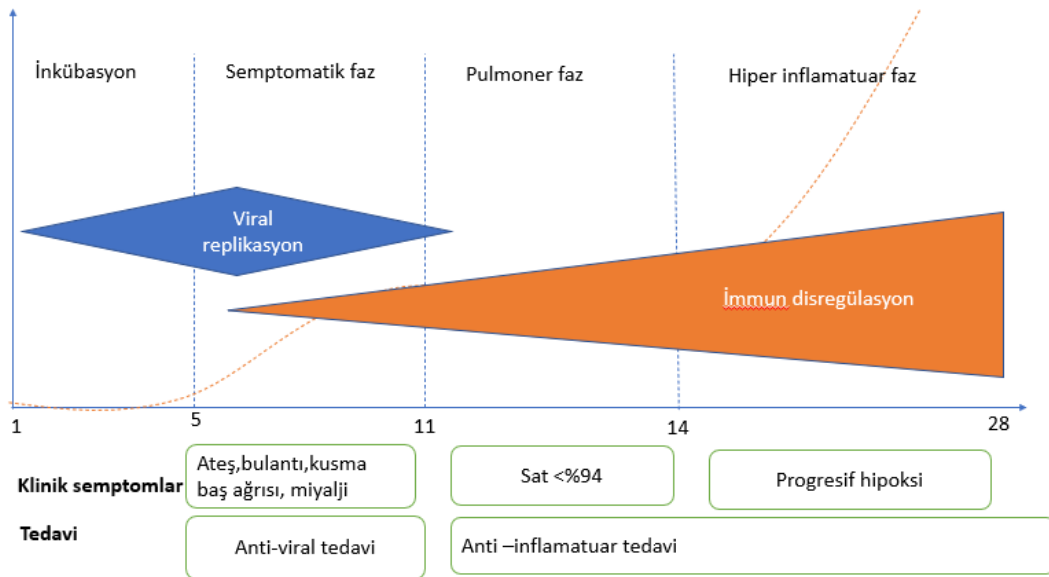
oranında artırılmalıdır. Direkt oral antikoagülan kullanımı sırasında VTE rekürrensi gösteren COVID-19 hastalarının antikoagülasyonu, DMAH ile gerçekleştirilmelidir (150).

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberine göre, hastanede yatan tüm hastalara aktif kanama veya trombositopeni durumu yoksa, rutin tromboprofilaksi önerilmektedir. Ajan seçimi, DSÖ önerileriyle benzerdir. Koagülopati etkin bir şekilde yönetilebilmesi için öncelikle hastalarda koagülopatinin varlığının araştırılması tavsiye edilmektedir. Düşük riskli hasta grubunda tromboprofilaksi tedavi süreleri 14-30 gün olarak belirlenirken, D-dimer değerleri 2 kat ve üzerinde seyrediyorsa, antikoagülan profilaksisinin >45 güne uzatılması gerekmektedir (151).

2.2.11. Tedavi protokolleri

COVID-19 hastalarında bakteriyel süper enfeksiyon olmadığı sürece rutin olarak ampirik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Fakat COVID-19 pnömonisi ile bakteriyel pnömoniye klinik özelliklerinden ayırt etmek zor olduğundan, klinik şüphe varsa hastalar toplum kökenli pnömoni gibi tedavi edilebilir (68).

COVID-19 enfeksiyonunda hastalığın doğal klinik seyrinde gözlenen 3 ayrı aşamaya göre farklı tedaviler uygulanmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10. COVID-19 hastalarında faza göre tedavi önerileri (152).

Erken Enfeksiyon (Faz I): Faz I döneminde öksürük, halsizlik, baş ağrısı gibi semptomlar mevcuttur. Bu aşamada virüs, burun boşluğu başta olmak üzere üst solunum yollarında çoğalmaktadır. Bu dönemde semptomları tedavi etmek ve bağışıklık sistemini güçlendirmek amaçlanmaktadır. Semptomatik tedavide, analjezik ve antipiretik ajanlar kullanılarak baş ağrısı, ateş ve miyalji semptomlarını hafifletmek hedeflenmelidir (153).

Pulmoner Faz (Faz II): Pnömoni semptomlarının görüldüğü evredir. Viral giriş veya replikasyonu önlemek için antiviral ilaçlar ve monoklonal antikorlar tedavide kullanılabilir. Hafif ila orta şiddette COVID-19 ile enfekte yetişkinlerde veya şiddetli hastalık için risk faktörü olan hastalarda monoklonal antikorlar kullanılır (154).

Hiperinflamatuvar (Faz III): Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve çoklu organ yetmezliğinin geliştiği evre hiper inflamasyon fazıdır. Deksametazon, monoklonal antikorlar, tosilizumab gibi diğer immün modülatör ajanlar ile bağışıklık yanıtını baskılamak tedavide ana hedeftir (152).

2.2.12. Koruyucu önlemler

COVID-19 tanılı hastaların olduğu sağlık kuruluşlarında, standart enfeksiyondan korunma ve kontrol önlemleri uygulanmalıdır. Bu önlemler, tüm hastaların kanları, vücut sıvıları, sekresyonları ve vücut atıklarının potansiyel olarak enfekte kabul edilmesiyle alınan tedbirleri içermektedir. Sağlık hizmeti çalışanlarını enfeksiyondan korumayı ve hastadan hastaya veya çevreye yayılmasını önlemeyi amaçlayan standart önlemler, tıbbi tanıya veya enfeksiyon durumuna bakılmaksızın tüm hastaların bakımında temel enfeksiyon kontrol önlemlerini içerir (155).

COVID-19 virüsü ile enfekte bir kişinin öksürdüğünde veya hapşırdığında ortaya çıkan damlacıklar, yakın temasta olan kişiyi potansiyel enfeksiyon kaynağı yapabilir. Damlacıkların virüsün yaşayabileceği yüzeylerde bulunabilmesi nedeniyle, enfekte bir kişinin yakın çevresi ile temas da bir bulaşma yolu olabilir. Bu nedenle, COVID-19 virüsünün bulaşma yollarına özgü damlacık ve temas izolasyonu önlemlerine ek olarak standart önlemlere uyulmalıdır. Damlacık izolasyonu önlemleri, 5 mikrondan daha büyük parçacık damlacıkları ile bulaşan ciddi hastalığı olan veya hastalık şüphesi bulunan hastalar için alınmalıdır. Temas izolasyonu önlemleri ise hasta veya hastanın çevresindeki

araç gereçlerle direkt temasla kolayca bulaşabilen ciddi hastalığı olan veya hastalık şüphesi bulunan hastalar için gereklidir (155).

2.2.13. Aşılar

SARS-CoV-2'nin yol açtığı COVID-19, global çapta iki milyondan fazla can kaybına sebep olmuş, uluslararası düzeyde büyük ekonomik ve sosyal zorluklara neden olmuştur. Daha fazla morbidite ve mortaliteyi önlemek için etkili bir aşı geliştirilmesi gerekmektedir (156).

Pfizer/BioNTech (BNT162b2): ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 16 yaş ve üzeri kişiler için onay almış mRNA aşısıdır. Hastalara 3-8 hafta arayla iki doz aşılama önerilmektedir. Rapel 5 ay sonra önerilir. 2020 yılında 152 merkezde yapılan bir çalışmada 3 hafta arayla iki doz uygulanan BNT162b2 aşısının COVID-19'a karşı %95 etkili olduğu saptandı (157).

Moderna (mRNA-1273): Diğer bir mRNA aşısıdır. 6 ay ila 17 yaş arası çocuklar için acil kullanım izni 18 yaş ve üzeri kişiler için FDA onayı almıştır. 4 -8 hafta arayla iki doz aşılama, sonrasında yarı dozda rapel önerilmektedir (158).

Sinovac: Viral yüzey bileşenlerinin antijenitesinin korunması için genellikle kimyasallar tarafından inaktif hale getirilen SARS-CoV-2'yi içerir. Çok sayıda yüzey antijenik bileşene sahip tüm virüsün varlığı nedeniyle, bu aşılar çeşitli immünolojik tepkilere neden olur. Bununla birlikte, canlı zayıflatılmış aşılar göre daha az reaktogeniktirler ve daha zayıf bir bağışıklık yanıtı üretirler. Hem canlı zayıflatılmış hem de inaktif aşı preparatlarının üretim süreci, canlı virüs preparatlarının işlenmesini gerektirir (159).

Novavax Protein/alt birim aşıları: Alt birim aşıların aktif bileşenleri, SARS-CoV-2'nin bağışıklık koruyucu antijenleri olarak adlandırılan immünojenik proteinleridir. Aşıyla enjekte edildiğinde antijen görevi gören S veya RBD proteinleridir. Canlı virüsün işlenmesi gerekmediği için alt birim aşı üretim süreci daha güvenli ve basittir. Bununla birlikte bir dezavantajları, daha güçlü bir bağışıklık tepkisi elde etmek için genellikle etkili adjuvanlara ihtiyaç duymalarıdır ve bazen adjuvanlar, aşılar da güçlü alerjik reaksiyonlara neden olabilir (159).

Oxford–AstraZeneca: SARS-CoV-2 genlerini/antijenlerini hedef konak dokulara iletmek için canlı rekombinant virüs vektörlerine dayanmaktadır. Vektör, SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyonu taklit eden, yaşayabilir, ancak zararsız, çoğalmayan bir "taşıyıcı" virüstür ve rekombinant protein aşılardan daha güçlü bir hücresel bağışıklık tepkisi oluşturduğu düşünülmektedir. Bu aşıda vektör şempanze adenovirüsünün değiştirilmiş bir versiyonudur (160).

TURKOVAC (ERUCOV-VAC): İnaktif virüs aşısıdır. Aralık 2021'de Acil Kullanım Onayı almıştır.

CoronaVac: Ülkemizde 13 Ocak 2021 tarihinde ilk acil kullanım onayı almış inaktif bir aşıdır (161).

2.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP)

2.3.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Tanımı ve Epidemiyolojisi

VİP, İMV'de 48 saatten uzun kalan hastalarda gelişen pulmoner parankimin enfeksiyonudur. İMV'deki hastalarda en sık görülen nazokomiyal enfeksiyondur. Non-infeksiyöz nedenlerle yoğun bakıma alınan invaziv mekanik ventilatöre bağlı hastaların üçte birinde VİP tespit edilmiştir (162). VİP insidansı çalışmalara göre %5 ile %40 arasında değişmektedir. Kuzey Amerika'da bin ventilatör günü başına düşen VİP oranları 1-2.5 olarak raporlanırken, Avrupa'da bu oranlar daha yüksek olup, EU-VAP/CAP çalışmasında bin ventilatör gününde 18.3 olarak belirtilmiştir (163). Düşük-orta gelirli ülkelerde ise VİP oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu farkların nedeni; VİP tanısında kullanılan kriterlerin standart olmaması, merkezlerin tanısal imkanlarının ve mikrobiyolojik örnekleme yöntemlerinin farklı olması olarak düşünülmektedir.

2.3.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Patogenezi

Orofaringeal ve daha az oranda gastrointestinal sistem mikroorganizmalarının alt solunum yollarına mikroaspirasyonu, enfeksiyonun temel kaynağını oluşturur (164). Sağlıklı bireylerin yaklaşık %45'i uyku sırasında aspire eder; bu oran, kritik hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek olarak belirlenmiştir (165). Endotrakeal tüp, orofaringeal sekresyonların akciğerlere aspirasyonunu kolaylaştırmaktadır. Akciğere

ulaşan mikroorganizmaların sayısı, virölansı ve bireyin immün yanıtı, pnömoni gelişiminde anahtar faktörlerdir. Hastanede yatan hastalar genellikle hastane ortamındaki mikroorganizmalarla kolonize olur; yapılan çalışmalar, kritik hastaların %75'inin ilk 48 saat içinde kolonize olduklarını göstermiştir (166). Mekanik ventilatörler, ventilatör devreleri ve ventilatör su rezervuarları hastalarla doğrudan ilişkilidir ve inokülasyona neden olabilir. Endotrakeal ve trakeostomi tüpleri, sağlık personelinin elleri ile kontamine olduğunda inokülasyona yol açabilir. Ayrıca, başka bir odaktan kaynaklanan bakteriyeminin pnömoni gelişiminde etkisi olabilir.

2.3.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Etkenler

VİP; çeşitli patojenlerden kaynaklanır ve polimikrobiyal olabilir. Sıklıkla aerob gram negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) ve gram pozitif koklar (*Staphylococcus aureus*) etken olarak saptanır (167). Immünsupresif hastalarda, virüsler ve mantarlar da etken olabilir. Tipik olarak, sağlıklı ve önceki antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda, erken başlangıçlı VİP vakalarında etken genellikle normal orofaringeal flora iken, geç başlangıçlı VİP durumlarında (hastane yatışının ilk dört günü içinde değilse) etken genellikle çoklu ilaç direncine sahip patojenlerdir. Hastane başvurusundan önceki üç ay içinde antibiyotik kullanımı, önceden dirençli patojen mikroorganizma üremesi ve kolonizasyonu gibi risk faktörleri olan hastalarda dirençli patojenlere karşı dikkatli olunmalıdır.

Edinilmiş genişlemiş spektrumlu beta laktamaz veya AmpC beta laktamaz nedeniyle üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençli Enterobacteriaceae türleri, karbapenem dirençli Acinetobacter türleri ve artan kolistin dirençli mikroorganizmalar ciddi sorun oluşturmakta ve tedavide güçlükler neden olmaktadır. Mantarlar da nadiren etken olmakla birlikte Candida türleri solunum yollarından en sık izole edilen mantarlardır. Alt solunum yollarında kolonize olan Candida türlerinin bakteriyel VİP gelişimine katkıda bulundukları ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu riskinde artışa neden oldukları tespit edilmiştir (168). Aspergillus türleri özellikle *Aspergillus fumigatus* geç başlangıçlı VİP 'de izole edilebilir. Özellikle İnfluenza, SARS-CoV-2 ile invaziv aspergilloz ilişkisini gösteren yayınlar vardır (169, 170). Bağışıklığı

baskılanmış hastalarda *Sitomegalovirus* ve *Herpes Simplex Virus* reaktivasyon pnömonileri karşımıza çıkmaktadır.

2.3.4 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Tanısı

VİP tanısı hastalarda en az 48 saat mekanik ventilasyondan sonra yeni başlayan ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($\leq 35^{\circ}\text{C}$), yeni başlayan solunum sekresyonu veya sekresyonda artış olması, lökositoz veya lökopeni, dakika ventilasyonunda artış, arteriyel oksijenasyon düşüşü, hedef kan basıncını korumak için artan vazopressör infüzyon gereksinimi, akciğer grafisi veya bilgisayarlı toraks tomografide yeni veya ilerleyici infiltrasyondan ikisini geliştirmesi olarak kabul edildi (171).

2.3.5. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Klinik Şüphe

Yeni başlamış ateş ya da hipotermi, takipne, dispne semptomları, artmış pürülan sekresyon, hemoptizi, ral ya da ronküsün fizik muayenede duyulması, azalmış solunum sesleri ve bronkospazm varlığında, VİP tanısı düşünülmelidir. Hastaların ventilatör ayarlarında bozulmalar, tidal volümde azalma ya da inspiratuar basınçlarda artma, lökositozda artış ve hipokseminin derinleşmesi gibi laboratuvar bulguları tanıda yol gösterici olabilir.

VİP tanısı için C-reaktif protein, prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin tek başına kullanılmaması önerilmektedir (172, 173). Lökositoz ya da lökopeni, oksijenizasyonda bozulma, yeni gelişen vazopresör ihtiyacı durumlarında VİP'den şüphelenilmelidir. Bu bulgular sadece VİP'ye özgü olmadığından, ayırıcı tanıda pulmoner ödem, pulmoner hemoraji, atelektazi, mukus tıkaç ve tromboemboli olasılıkları değerlendirilmelidir. Özetle, VİP tanısı için tek bir klinik kriter, biyobelirteç ya da skor bulunmamaktadır. Tanıdan şüphelenildiğinde alt solunum yollarından mikrobiyolojik örnekler alınmalıdır. Mikrobiyolojik örnek göndermeden önce radyolojik bulguların ortaya çıkmasını beklemek, tanıda gecikmelere yol açabilir.

2.3.6. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) Radyolojik Görünüm

Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) tanısı koymak için hastada saptanmış radyolojik kriterlerin olması gerekmektedir. Yeni gelişen, progresyon gösteren veya persiste eden pulmoner infiltrasyonların varlığı tespit edilmelidir. Posteroanterior akciğer

grafilerinin tanı koymada düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (172, 174, 175). BT'nin daha yüksek duyarlılığa sahip olması, bir alternatif olabilir. Ancak kritik hastaların BT çekilmesi için transportu riskli olabilir. Akciğer ultrasonografisinin kullanılabilirliği ile ilişkili son zamanlarda yapılan çalışmalar mevcuttur; ancak tanıdaki duyarlılığı ve özgüllüğü net olarak konmamıştır (176).

2.3.7. VİP mikrobiyolojik tanı

Mikrobiyolojik örneklerin ideal olarak antibiyoterapiye başlamadan önce veya antibiyoterapi alan hastalarda antibiyotik değişikliği yapılmadan önce alınması gereklidir. Periferik kan kültürleri ve alt solunum yolu örnekleri birlikte alınmalıdır. Araştırmalar, kullanılan örnekleme yönteminin invaziv ya da non-invaziv olması, kültürlerin kantitatif ya da non-kantitatif olarak hangisinin yapılması gerektiği konusunda çeşitli önerilere sahiptir. Amerikan Toraks Derneği ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzları, entübe hastalarda mikrobiyolojik tanının daha hızlı uygulanabilmesi ve non-invaziv bir yöntem olması sebebiyle endotrakeal aspirat örneklerinin alınması ve yarı kantitatif kültür yapılması önerisinde bulunmaktadır. Klinik sonuçlara bakıldığında, invaziv yöntemlerle karşılaştırıldığında bronkoalveoler lavaj (BAL) gibi non-invaziv yöntemlerin üstünlüğü bildirilmemiştir. Hastaya en uygun olan yöntem merkezin imkanları doğrultusunda tercih edilmelidir (177).

Gram boyamada polimorfonükleer lökositlerin ve diğer hücre tiplerinin mikroskopik incelemesi yapılabilir. Bakteri morfolojisinin tanımlanması olası bir patojeni için ampirik tedaviye yön verebilir. Kültürde sadece pulmoner patojen olabilecek bakteriler dikkate alınmalıdır. Solunum yolu numunelerinin örnekleme yöntemine göre patojen mikroorganizma olarak raporlanması için belirlenen eşik değerler şu şekildedir: endotrakeal aspirat için $>1.000.000$ (10^6) cfu/ml, BAL ve mini-BAL için >10.000 (10^4) cfu/ml. Bu eşik değerler, mikroorganizmaların kolonizasyonu nedeniyle yanlış pozitif sonuçları önlemek amacıyla belirlenmiştir (177).

Erişkinlerde VİP Önlenmesi

Başlangıçta mümkünse entübasyondan kaçınılmalı, non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulamaları daha çok tercih edilmelidir. Hasta maruziyeti minimize edilerek ekstübasyon erken dönemde gerçekleştirilmeli ve hastalar mümkün olduğunca invaziv mekanik ventilasyona (İMV) az maruz bırakılmalıdır.

Aspirasyonu önleme stratejileri arasında hastanın pozisyonunun düzenlenmesi, başın yüksek pozisyonunda tutulması, sedasyonun minimal tutulması, subglottik sekresyonların aktif bir şekilde yönetilmesi, endotrakeal tüp basıncının uygun aralıkta tutulması ve doğru pozitif ekspirasyon sonu basınç uygulamaları önemlidir (178). Özellikle enteral beslenme alan hastalarda sırt üstü pozisyonun, aspirasyon ve pnömoni riskini artırabileceği gösterildiğinden, yatak başının otuz ila kırk beş derece arasında tutulması önerilir (179). Subglottik drenaj uygulamalarının yoğun bakım süresi, antibiyotik kullanımı ve mortalite üzerindeki etkileri henüz kesin değildir (180).

Gastrik tüp ile beslenen hastalarda, mide rezidüel hacminin belirli aralıklarla kontrol edilmesi, beslenme infüzyon hızının arttırılmadan önce izlenmesi, yaygın bir klinik uygulamadır. Mide içeriğinin artışıyla kusma ve mide içeriğinin aspirasyonunun azaltılması, pnömoni gelişimini önlemede etkili olabilir (181, 182). Stres ülser profilaksisinde kullanılan farmakolojik ajanların VİP gelişim riskini artırabileceğine dair yapılan çalışmalar bulunmaktadır (183).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma Kayseri Şehir Hastanesi, yoğun bakım ünitelerinde retrospektif gözlemsel bir kohort çalışması olarak yapılmıştır. Bu çalışmada 01.07.2020-31.07.2021 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, solunum yolu örneklerinden çalışılan (nazofaringeal sürüntü, balgam, alt solunum yolu örneği) SARS-CoV-2 PCR testi en az bir kez pozitif olan COVID-19 tanısı almış, 18 yaş ve üstü mekanik ventilatörde takip edilmiş 339 hasta retrospektif olarak irdelenmiştir. Çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.08.2023, Protokol no:889)

3.2. Çalışma Popülasyonu

1 Temmuz 2020 – 31 Temmuz 2021 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde COVID-19 tanısıyla entübe 339 hasta takip edilmiştir. Bu hastalardan 28'i entübasyon süresi 48 saatin altında olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterleri karşılayan 311 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Nazo-orofarengeal sürüntü örneğinde COVID-19 RT-PCR test sonucu pozitif olması
2. 18 yaş ve üstü olması
3. Hastanın Kayseri Şehir Hastanesinde COVID-19 pnömonisi tanısıyla Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatörde takipli olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. COVID-19 RT-PCR negatif olan hastalar
2. Ayaktan takip edilen COVID-19 hastaları
3. YBÜ yatışında bakteriyel pnömonisi olan hastalar
4. Ventilatörde takip edilme süresi 2 günden az olan hastalar

3.3. Çalışma Protokolü

COVID-19 tanısı, nazofaringeal sürüntü örneklerinin gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif saptanmasıyla konuldu. COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastanede takibi yapılan hastalarda demografik bilgiler, risk faktörleri ve eşlik eden komorbid hastalıklar, yatış süreleri, APACHE II skoru, aldıkları antienflamatuvar ajanlar, aldıkları antibiyoterapiler ve süreleri belirlendi. Yatış günü ve 14.gün laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, AST, ALT, LDH, CRP, PRC, D-Dimer) kaydedildi. ETA kültür üremeleri ve duyarlılık sonuçları ile hasta prognozu kaydedildi.

Çalışmada COVID-19 nedeni ile entübe edilen hastalar, VİP gelişen ve gelişmeyen gruplar olarak ikiye ayrıldı. Burada, VİP gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi için analiz yapıldı. VİP tanısı hastalarda en az 48 saat mekanik ventilasyondan sonra aşağıdaki belirti ve semptomlardan ikisini geliştirmesi:

- 1- Yeni başlayan ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($\leq 36^{\circ}\text{C}$);
- 2- Yeni başlayan solunum sekresyonu veya sekresyonda artış olması;
- 3- Lökositoz veya lökopeni;
- 4- Dakika ventilasyonunda artış;
- 5- Arteriyel oksijenasyon düşüşü;
- 6-Hedef kan basıncını korumak için artan vazopressör infüzyon gereksinimi;

7-Akciğer grafisi veya bilgisayarlı toraks tomografide yeni veya ilerleyici infiltrasyon olarak kabul edildi (171) .

VİP gelişen grup incelenerek hastaların özellikleri, VİP etkenleri, tedaviler ve antibiyotik direnç oranları ortaya kondu. Sonraki aşamada YBÜ yatışının 14. gününde hastalar ölenler ve sağ kalanlar olarak iki gruba ayrıldı. Son olarak ise, VİP gelişen hastalar, prognoza göre, ölenler ve sağ kalanlar olarak iki grupta incelenerek mortaliteyi etkileyen risk faktörleri analiz edildi. Hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi, mortalite gelişip gelişmemesi ve hastanede yatış süresi ile yapıldı.

3.4. Örneklem Büyüklüğü

Örnek büyüklüğü G power analiz yönteminde 0.90 güç seçilerek hesaplanmış olup toplam örneklem büyüklüğü 140 olarak bulunmuştur.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY: USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test analizi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapıldı. Parametrik veriler; ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Student's t testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan veriler ise; ortanca (çeyrekler arası aralık (IQR)) şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. P değeri $\leq 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 01.07.2020-31.07.2021 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ve solunum yolu örneklerinden çalışılan (nazofarengeal sürüntü, balgam, alt solunum yolu örneği) SARS-CoV-2 PCR testi en az bir kez pozitif olan COVID-19 tanısı almış, 18 yaş ve üstü mekanik ventilatörde takip edilmiş 339 hasta retrospektif olarak irdelenmiştir. Bu hastalardan 28'i entübasyon süresi 48 saatin altında olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterleri karşılayan 311 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $72,6 \pm 11,9$ yıl idi. Hastaların %62,7'si erkek (195/311) idi. Hastaların çoğunun 60-75 yaş grubu %43,7 (136/311) grubunda olduğu gözlenmiştir. Ortalama APACHE II skoru $12,8 \pm 8,2$ (median=10, 1-49) iken hastaların %32,2'sinde bir komorbid durum öyküsü mevcut olup %43,4'ünde iki veya daha fazla komorbidite bulunmaktaydı. Sıklık sırasına göre mevcut komorbid durumlar; hipertansiyon %48,6 (151/311), diabetes mellitus %33,1 (103/311), KOAH %18,6 (58/311), koroner arter hastalığı %18,6 (58/311), solid tümör %12,2 (38/311) ve kronik böbrek yetmezliği %12,2 (38/311) idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış süresi ortalama $17,9 \pm 10,5$ gün (median: 16, 3-79) iken yoğun bakım yatış süresi ortalama $13,7 \pm 9,0$ gün (median: 11, 3-65) idi. Hastaların mekanik ventilasyon (MV)'da kalma süresi ortalama $7,6 \pm 7,7$ (median: 4, 3-65) gün olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların %33,4'ünde ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP) saptanmıştır. VİP tanısı alana kadar mekanik ventilatörde geçen süre ortalama $6,5 \pm 5,4$ (median: 4, 3-31) gün idi.

Hastaların %16,1'ine trakeostomi açıldı. Hastaların %83,6'sında santral venöz kateter ve %98'inde üriner kateter mevcuttu. Yoğun bakım takibi esnasında hastaların %16,8'inde dekübit ülseri gelişti. Hastaların %83,9'u 14. günde kaybedildi. Yaş grupları incelendiğinde 18-45 yaş hasta grubunun %80'i (4/5) ölmüş olup diğer gruplar arasında en düşük mortaliteye sahipti. Ölen hastaların %13,1'i 60 yaş altında, %86,9'u 60 yaş ve üzerinde idi. Tüm hastaların ancak %2'si taburcu edildi.

COVID-19 tedavisi amacıyla hastaların %77,2'sine kortikosteroid verilmiş olup bunların %32,5'ine yalnızca deksametazon, %56,6'sına yalnızca metilprednizolon verilmişti. Bu hastaların %13,5'i hem deksametazon hem metilprednizolon tedavisi

almıştı. Hastaların %17,7'si tosilizumab, %15,4'ü pulse steroid tedavisi almıştı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 5 ve 6'da sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

	Sayı n=311	Yüzde %
Yaş, Ort ± SD	72,6±11,9	
18-45 yaş	5	1,6
45-59 yaş	37	11,9
60-75 yaş	136	43,7
75 yaş ve üzeri	133	42,8
Cinsiyet, erkek	195	62,7
Komorbiditeler		
Hipertansiyon	151	48,6
Diabetes mellitus	103	33,1
KOAH	58	18,6
Koroner Arter Hastalığı	58	18,6
Solid tümör	38	12,2
Kronik Böbrek Yetmezliği	38	12,2
Bir komorbid hastalık varlığı	100	32,2
İki komorbid hastalık varlığı	84	27,0
İkiden fazla komorbid hastalık varlığı	51	16,4
HT ve DM	26	30,9
HT ve KOAH	14	16,6
HT ve KAH	11	13,0
HT ve KBY	6	7,1
DM ve KAH	5	5,9
DM ve KOAH	5	5,9
DM ve KBY	4	4,7
KAH ve KBY	3	3,5
HT ve Solid tümör	3	3,5
KOAH ve KAH	2	2,3
KOAH ve Solid tümör	2	2,3
DM ve Solid tümör	2	2,3
KBY ve Solid tümör	1	1,1

* HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, Ort ± SD: ortalama ± Standart deviasyon

Tablo 6. Hastaların klinik özellikleri ve aldığı immunsüpresif ilaçlar

Hastalara ait klinik parametreler	Sayı n=311	Yüzde %
APACHE II, Ort $\pm$ SD, Median (min-max)	12,8 $\pm$ 8,2 10,0 (1-49)	
Mekanik ventilasyon günü, Ort $\pm$ SD Median (min-max)	7,6 $\pm$ 7,7 4 (3-65)	
VİP	104	33,4
Trakeostomi	50	16,1
Santral venöz kateter	260	83,6
Üriner kateter	304	98
Dekübit	52	16,8
Diğer (göğüs tüpü, vb.)	19	6,1
Mortalite 14.gün	261	83,9
Hastanede yatış günü, Ortalama $\pm$ SD Median (min-max)	17,9 $\pm$ 10,5 16 (3-79)	
VİP tanısı alana kadar mekanik ventilatörde geçen süre, Ort $\pm$ SD Median (min-max)	6,5 $\pm$ 5,4 4 (3-31)	
YBÜ yatış günü, Ort $\pm$ SD Median (min-max)	13,7 $\pm$ 9,0 11 (3-65)	
Yaş gruplarına göre mortalite		
18-45 yaş (n=5)	4 (1,3)	80
45-59 yaş (n=37)	36 (11,8)	97,3
60-75 yaş (n=136)	133 (43,6)	97,8
75 yaş ve üzeri (n=133)	132 (43,3)	99,2
Toplam mortalite	305 (100)	98,0
İmmunsüpresif tedavi		
Kortikosteroid	240	77,2
Deksametazon	101	32,5
Metilprednizolon	176	56,6
Deksametazon ve Metilprednizolon	42	13,5
Pulse steroid	48	15,4
Tosilizumab	55	17,7

* VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Ort $\pm$ SD: ortalama $\pm$ Standart deviasyon

Çalışmaya dahil edilen hastalarda MV sonrası 14. günde mortalite oranları değerlendirilmiş olup hastalar ölen ve sağ kalan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Ölen hasta grubunun yaş ortalaması $72,9 \pm 12,1$ yıl idi ($p=0,751$) (Tablo 3). Bu dönemde 75 yaş ve üzeri hastaların %87,5'i kaybedilmiş olup diğer gruplara oranla en yüksek mortalitenin saptandığı grup olmuştur ($p=0,251$). Ölen hastaların %62,8'i 164/311 erkek idi ($p=0,911$). Ölen hastaların ortalama APACHE II skoru $13,2 \pm 8,7$ (median=11,0, 1-49) ile yaşayan hastaların APACHE II skoru ortalamasından $10,6 \pm 5,0$ (median=10,0, 3-27) yüksekti ($p=0,539$).

MV ile takipli hastalarda 14. günde ölen hasta grubunun %85,6'sında en az bir komorbidite bulunmaktaydı ($p=0,382$). Ölen ve sağ kalan hasta gruplarında en sık bilinen komorbidite hipertansiyon idi ($p=0,218$). Ölen ve yaşayan hastaların sahip olduğu komorbiditeler açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Ölen hasta grubunun %74,3'üne, yaşayan hastaların %86'sına COVID-19 tedavisi amacıyla steroid verildi. Ölen hastaların %32,6'sına deksametazon, %53,6'sına metilprednizolon ve %11,9'una (31/261) hem metilprednizolon hem de deksametazon verilmişti. Sağ kalan hastaların ise %30'una deksametazon, %72'sine metilprednizolon ve %22'sine (11/50) hem metilprednizolon hem de deksametazon verilmişti.

Ölen hastaların ortalama deksametazon kullanım süresi $7,2 \pm 4,1$ (median=7, 1-16) gün iken günlük $12,3 \pm 5,1$ (median=8, 8-32) mg dozunda ve total $93,7 \pm 70,4$ mg (median=80, 8-312) dozunda almışlardı. Sağ kalan hastalar ortalama $10,9 \pm 7,2$ (Median=10, 1-20) gün deksametazon kullanmış, günlük doz ortalaması $13,3 \pm 4,9$ mg (median=16, 8-24) ve total doz miktarı ise $156,0 \pm 122,4$ mg (median=124, 8-480) idi. Ölen hasta grubunda deksametazon kullanım süresi daha uzundu ($p=0,003$).

Sağ kalan hastalarda, günlük ortalama $58,0 \pm 24,0$ mg (median=40, 20-120) metilprednizolon kullanıldığı saptandı ($p=0,399$). Sağ kalan grupta metilprednizolon kullanımı 36/50 kişi ile daha fazla ($p=0,016$), kullanılanım günü ortalama $12,9 \pm 8,1$ gün (median=12, 1-43) ile daha uzun ($p<0,001$) ve toplam doz $757,0 \pm 567,9$ mg (median=600, 40-2400) daha fazla ($p=0,002$) bulunmuştur. Yine ölen hastaların %13'ü (34/261), sağ kalanların %28'ine (14/50) pulse steroid verilmişti ($p=0,007$). Toplam kullanılan pulse steroid dozu ölen hasta grubunda ortalama $1033,0 \pm 687,6$ mg (median=750, 250-3750),

sağ kalan hasta grubunda ortalama $586,1 \pm 277,3$ mg (median=500, 120-1000) saptandı ($p=0,029$).

Ölen hastaların %18,4'üne tosilizumab verilmiş olup kullanılan ortalama doz $200,0 \pm 90,2$ mg (median=200, 80-400) idi. Sağ kalan hasta grubuna oranla ölen hastalarda daha fazla tosilizumab kullanıldığı saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,000$).

Hastanede toplam yatış süresi ölen hasta grubunda ortalama $15,4 \pm 8,0$ gün (median=14, 3-48), yoğun bakım yatış süresi ortalama $11,2 \pm 6,5$ gün (median=10, 3-38) idi ve sağ kalan gruptan daha kısa idi. ($p<0,001$). Ölen hastalarda ortalama mekanik ventilasyon süresi $4,9 \pm 2,8$ gün (median=3, 3-13) ile sağ kalan gruptan ortalama $21,5 \pm 10,1$ gün (median=18, 14-65) daha kısadır ($p<0,001$). Yine VİP gelişene kadar MV'de geçen süre ölen hasta grubunda ortalama $4,3 \pm 2,0$ gün (median=3, 3-12) ile sağ kalan hasta grubuna göre $11,0 \pm 7,3$ gün (median=9,5, 3-31) daha kısa bulunmuştur ($p<0,001$). Sağ kalanların %88,1'inde santral venöz kateter mevcuttu ($p=0,380$). Ölenlerin %18,9'unda (49/261) dekübit sağ kalanlara göre (%13,6, 7/50) yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,026$). Sağ kalanların %68'inde (34/50) VİP saptanmış olup ölenlere göre daha yüksekti ($p<0,001$).

Hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde ölen hasta grubunda ortalama kreatinin değeri $1,5 \pm 1,3$ mg/dL, sağ kalan hasta grubunda ortalama $0,9 \pm 0,3$ mg/dL ($p=0,007$) idi. Diğer laboratuvar bulgularından ortalama AST değeri $60,1 \pm 99,3$ U/L, ALT değeri $41,5 \pm 62,2$ U/L, ortalama prokalsitonin değeri $1,4 \pm 7,2$ µg/ml ve ortalama D-dimer düzeyi $2551,0 \pm 2696,2$ µg/L ile ölen hasta grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak bu farklar anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,549$, $p=0,407$, $p=0,308$). MV ile takipli hastalarda 14. günde sağ kalan ve ölen hasta grubunun karşılaştırılması Tablo 7'de sunuldu.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yoğun bakımda 14. günde ölen ve sağ kalan hasta gruplarının karşılaştırılması

	Sağ kalanlar n= 50 (%)	Ölenler n= 261 (%)	P
Yaş, ortalama± SD	71,4±10,9	72,9 ±12,1	0,751
18-45 yaş (n=5)	2 (4)	3 (1,1)	0,142
45-59 yaş (n=75)	11 (22,0)	64 (24,6)	0,703
60-75 yaş (n=135)	25 (50)	110 (42,1)	0,305
75 yaş ve üzeri (n=96)	12 (24,0)	84 (32,2)	0,251
Cinsiyet, erkek	31 (62,0)	164 (62,8)	1,000
APACHE II, ortalama± SD	10,6±5,0	13,2±8,7	
Median (min-max)	10,0 (3-27)	11,0 (1-49)	0,539
Komorbiditeler			
İki komorbid hastalık varlığı	34 (68,0)	202 (77,4)	0,205
Bir komorbid hastalık varlığı	14 (28,0)	82 (31,4)	0,363
İkiden fazla komorbid hastalık varlığı	20 (40,0)	120 (46,0)	0,382
Hipertansiyon	20 (40,0)	131 (50,2)	0,218
Diabetes mellitus	17 (34,0)	86 (33,0)	0,871
KOAH	9 (18,0)	49 (18,8)	0,539
Koroner Arter Hastalığı	9 (18,0)	49 (18,8)	0,539
Solid tümör	2 (4,0)	19 (7,3)	0,547
Kronik Böbrek Yetmezliği	3 (6,0)	35 (13,4)	0,164
İmmüsupresif tedavi			
Kortikosteroid	43 (86,0)	194 (74,3)	0,076
Deksametazon	15 (30,0)	85 (32,6)	0,722
Deksametazon kullanım süresi gün Ort ± SD	10,9±7,2	7,2±4,1	
Median (min-max)	10 (1-20)	7 (1-16)	0,003
Deksametazon günlük doz(mg), Ort ± SD	13,3 ±4,9	12,3±5,1	
Median (min-max)	16 (8-24)	8 (8-32)	0,481
Deksametazon toplam doz (mg), Ort ± SD	156,0±122,4	93,7±70,4	
Median (min-max)	124 (8-480)	80 (8-312)	0,057
Metilprednizolon	36 (72,0)	140 (53,6)	0,016
Metilprednizolon kullanım süresi (gün),Ort ± SD	12,9±8,1	7,5±4,7	
SD	12	7	<0,001
Median (min-max)	(1-43)	(1-26)	
Metilprednizolon günlük doz (mg), Ort ± SD	58,0±24,0	67,3±57,5	
Median (min-max)	40 (20-120)	60 (20-500)	0,399
Metilprednizolon toplam doz (mg), Ort ± SD	757,0±567,9	492,3±411,8	
Median (min-max)	600 (40-2400)	380 (40-2240)	0,002
Deksametazon ve Metilprednizolon	11 (22)	31 (11,9)	0,055
Pulse steroid	14 (28,0)	34 (13,0)	0,007
Pulse steroid toplam doz (mg), Ort ± SD	586,1±277,3	1033,0±687,6	
Median (min-max)	500 (120-1000)	750 (250-3750)	0,029
Tosilizumab	7 (14,0)	48 (18,4)	0,456
Total Tosilizumab Dozu (mg), Ort ± SD	182,8±37,2	200,0±90,2	
Median (min-max)	200 (100-200)	200 (80-400)	1,000

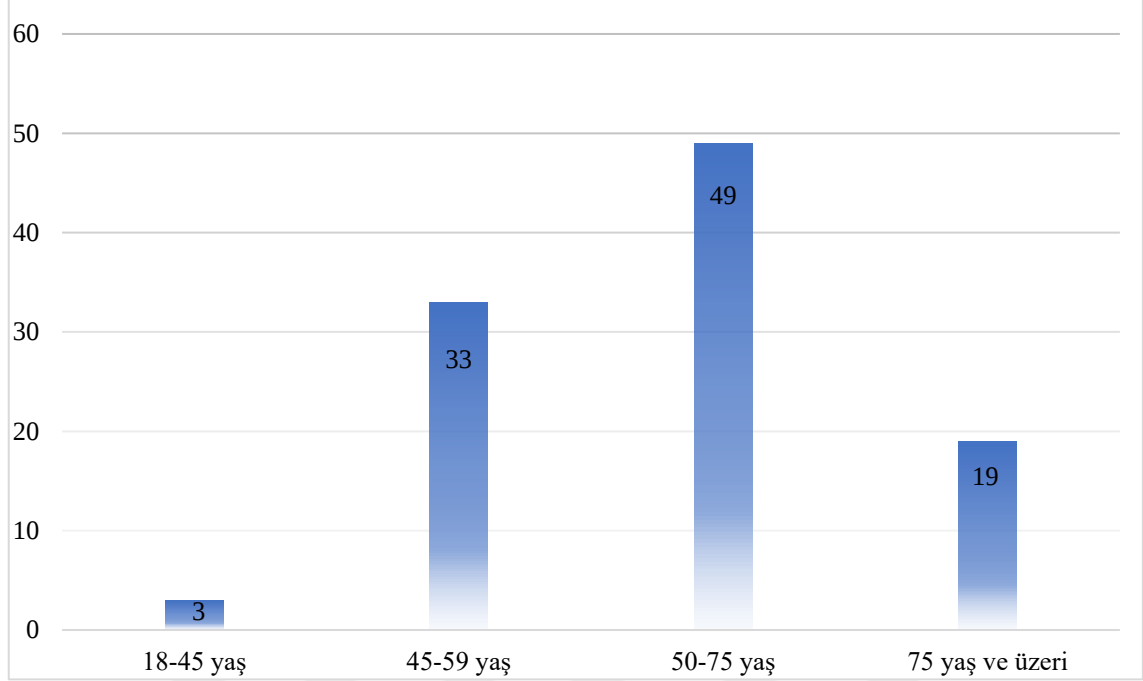
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yoğun bakımda 14. günde ölen ve sağ kalan hasta gruplarının karşılaştırılması (devamı)

Diğer değişkenler	Sağ kalanlar n= 50 (%)	Ölenler n= 261 (%)	P
Mekanik ventilasyon günü, Ort ± SD	21,5±10,1	4,9±2,8	
Median (min-max)	18 (14-65)	3 (3-13)	<0,001
Santral venöz kateter	44 (88.1)	200 (76.9)	0,380
Üriner kateter	49 (98.5)	257 (98.5)	0,340
Dekübit	7 (13.6)	49 (18.9)	0.026
Diğer (göğüs tüpü, vb)	1 (2.0)	15 (5.8)	0,596
Hastanede yatış günü, Ort ± SD	31,0±12,1	15,4±8,0	
Median (min-max)	28,5 (15-79)	14 (3-48)	<0,001
YBÜ yatış günü, Ort ± SD	26,5±9,8	11,2±6,5	
Median (min-max)	25 (14-65)	10 (3-38)	<0,001
VİP	34 (68,0)	70 (26,8)	<0,001
Mekanik ventilasyona kadar geçen süre, Ort ± SD	4,9±5,1	6,2±6,2	
Median (min-max)	3 (0-22)	5 (0-35)	0,171
VİP gelişene kadar MV kalma süresi, gün, Ort ± SD	11,0±7,3	4,3±2,0	
Median (min-max)	9,5 (3-31)	3 (3-12)	<0,001
Laboratuvar parametreleri Ort ± SD			
Beyaz küre sayısı×10 ⁹ /µL	10,86±5,61	9,77±5,66	0,234
Nötrofil sayısı /mm ³	8907,8±5503,9	8309,3±5628,3	0,490
Lenfosit sayısı/mm ³	1126,9±1016,9	977,1±1928,8	0,593
Monosit sayısı/mm ³	610,6±744,7	523,0±381,1	0,217
Hemoglobin g/dL	13,5±1,9	12,9±2,0	0,069
Trombosit sayısı /mm ³	223,2±92,3	202,7±87,4	0,134
Kreatinin, mg/dL	0,9±0,3	1,5±1,3	0,007
Aspartat aminotransferaz, U/L	51,5±39,3	60,1±99,3	0,549
Alanin aminotransferaz, U/L	34,1±25,1	41,5±62,2	0,407
Prokalsitonin, µg/ml,	0,4±0,7	1,4±7,2	0,308
Median	0,2	0,2	0,433
C-reaktif protein, mg/dl	117,4±82,1	111,9±84,6	0,673
D-dimer, µg/L	2175,1±2287,2	2551,0±2696,2	0,356

*KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Ort ± SD: ortalama ± Standart deviasyon

Çalışmaya dahil edilen hastalar VİP tanısı alan ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmış olup VİP tanısı alan grubun yaş ortalaması 69,1±12,1 yıl idi. VİP tanısı alan hastalar en fazla 60-75 yaş (49/104, %47,1) aralığında idi (Şekil 11). İleri yaş grubunda

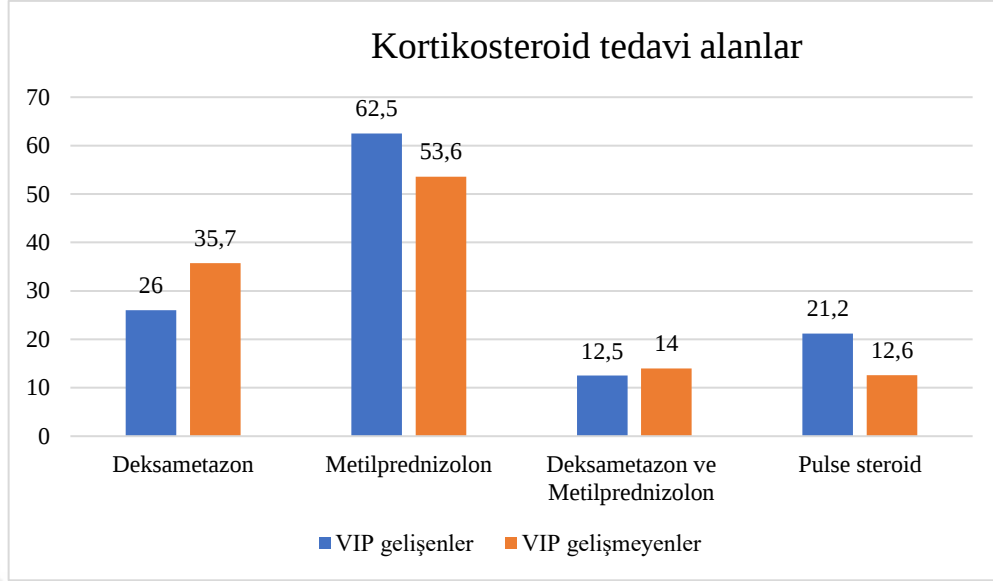
VİP gelişiminin daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$). VİP olan hastaların %63,4'ü (66/104) erkekti ($p=0,901$). APACHE II skoru ise VİP olan grupta $10,3 \pm 5,8$ (median=9, 2-31) olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$).



Şekil 11. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

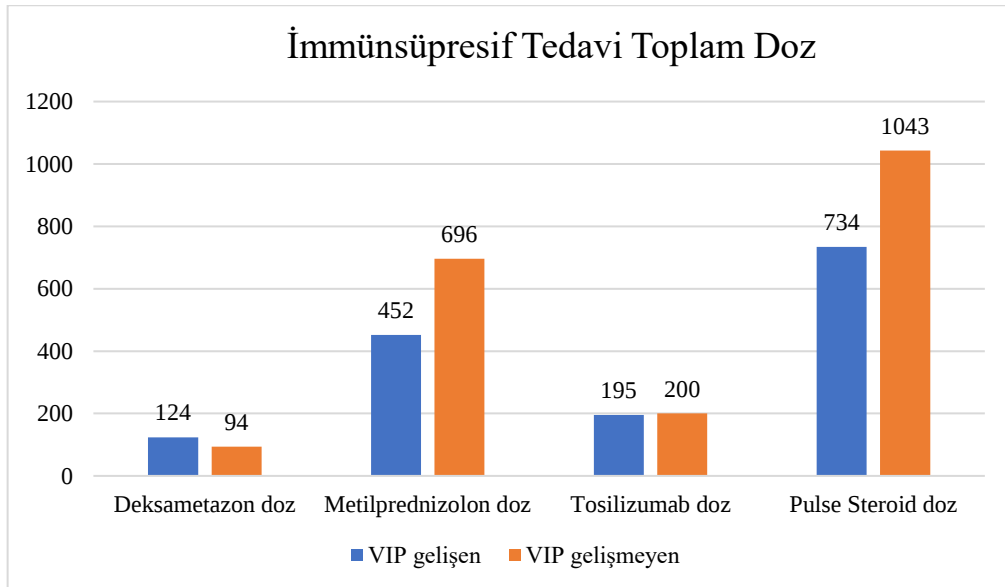
VİP olan hastaların %71,2'sinde en az bir komorbidite bulunmaktaydı ($p=0,167$). VİP olan ve olmayan her iki hasta grubunda en sık saptanan komorbidite hipertansiyon idi. VİP olmayan hastaların %52,7'sinde (109/207) hipertansiyon vardı ($p=0,041$). VİP gelişen hastaların %26,9'unda (28/104) KOAH vardı ve VİP gelişmeyenlere (%14,5, 30/207) göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,008$).

VİP gelişen hastaların %79,8'ine steroid verilmiştir ($p=0,432$). Bunların %26,0'ında deksametazon, %62,5'inde metilprednizolon kullanıldı ($p=0,082$). Hastaların %12,5'inde (13/104) hem metilprednizolon hem de deksametazon kullanıldı ($p=0,713$). VİP gelişen hasta grubunda ortalama deksametazon kullanım süresi $8,9 \pm 4,2$ gün (median=8,5, 2-20) olup günlük $13,6 \pm 6,2$ mg (median=16, 8-24) dozda olmak üzere daha yüksek bulunmuştur ($p=0,112$, $p=0,170$). VİP gelişen hasta grubunda deksametazon toplam dozu $124,0 \pm 103,0$ mg (median=80, 24-480) idi ve VİP gelişmeyen gruptan daha düşük bulunmuştu ($p=0,257$) (Şekil 12).



Şekil 12. VIP gelişen ve gelişmeyen hastaların kortikosteroid tedavisi kullanım oranları

VIP gelişen hastaların metilprednizolon kullanım günü ortalama $7,3 \pm 4,5$ gün (median=7, 1-23), günlük ortalama $69,5 \pm 57,2$ mg (median=80, 20-500) dozunda ve toplamda $452,7 \pm 365,3$ mg (median=360, 40-1680) dozunda daha yüksek bulunmuştu. İki grup arasında metilprednizolon kullanımı benzer idi ($p=0,136$). Metilprednizolon kullanılan gün ($p=0,003$) ve toplam doz ($p<0,001$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 13).



Şekil 13. İmmünsüpresif ilaçların total dozlarına göre VIP gelişimi

VIP gelişen hastaların %27,9'unda tosilizumab olup VIP olmayan hasta grubuna göre daha yüksek oranda kullanım saptanmıştır ($p<0,001$). Günlük tosilizumab dozu VIP

hasta grubunda ortalama $195,0 \pm 77,8$ mg (median=200, 100-400) saptanmış olup VİP olmayan gruptan daha düşük tespit edilmişti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,898$). VİP gelişen hastaların %21,2'si pulse steroid almış olup diğer gruba oranla daha yüksekti ($p=0,048$). VİP olan hastaların toplam pulse steroid dozu $743,8 \pm 396,6$ mg (median=750, 120-2000) olup VİP olmayan grubun $1043,2 \pm 754,1$ mg (median=750, 250-3750) idi ($p=0,107$).

Hastanede toplam yatış günü VİP gelişen grupta daha yüksek olup ortalama $21,3 \pm 12,6$ gün (median=18, 3-79) idi ($p<0,001$). Yoğun bakım yatış günü VİP gelişen hastalarda ortalama $17,5 \pm 10,9$ gün (median=14, 3-65), VİP olmayan hastalarda $11,8 \pm 7,3$ gün (median=10, 3-38) idi ($p=0,007$). VİP gelişen hastalarda mekanik ventilasyona kadar yatış süresi ortalama $4,9 \pm 5,1$ gün (median=3,0-22) idi ($p=0,020$). VİP gelişen hastaların %32,7'sinde trakeostomi saptanırken, VİP olmayan grubun %7,7'sinde trakeostomi bulunmaktaydı ($p<0,001$). MV sonrası 14. Gün mortalitesi hesaplandığında 14. Günde ölen hastalardan %67,3'ü VİP olan gruptaydı ($p<0,001$). Santral venöz kateter, dekübit ve üriner kateter bulunması açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) VİP olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. VİP gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının karşılaştırılması

	VİP gelişen hastalar n= 104 (%)	VİP gelişmeyen hastalar n= 207 (%)	p
Yaş, Ort $\pm$ SD	$69,1 \pm 12,1$	$74,4 \pm 11,4$	<0,001
18-45 yaş (n=5)	3 (2,9)	2 (1)	0,204
45-59 yaş (n=75)	33 (31,7)	42 (20,3)	0,026
60-75 yaş (n=135)	49 (47,1)	86 (41,5)	0,350
75 yaş ve üzeri (n=96)	19 (18,3)	77 (37,2)	<0,001
Cinsiyet, erkek	66 (63,5)	129 (62,3)	0,844
APACHE II Ort $\pm$ SD	$10,3 \pm 5,8$	$14,1 \pm 9,0$	<0,001
Median (min-max)	9,0 (2-31)	12,0 (1-49)	
Komorbiditeler			
İki komorbid hastalık varlığı	74 (71,2)	162 (78,3)	0,167
Bir komorbid hastalık varlığı	31 (29,8)	65 (31,4)	0,373
İkiden fazla komorbid hastalık varlığı	43 (41,3)	97 (46,9)	0,373
Hipertansiyon	42 (40,4)	109 (52,7)	0,041
Diabetes mellitus	32 (30,8)	71 (34,3)	0,533
KOAH	28 (26,9)	30 (14,5)	0,008
Koroner Arter Hastalığı	21 (20,2)	37 (17,9)	0,621
Solid tümör	5 (4,8)	16 (7,7)	0,333
Kronik Böbrek Yetmezliği	10 (9,6)	28 (13,5)	0,320

Tablo 8. VİP gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının karşılaştırılması (devamı)

İmmünesupresif tedavi	VİP gelişen hastalar n= 104 (%)	VİP gelişmeyen hastalar n= 207 (%)	p
Kortikosteroid	83 (79,8)	157 (75,8)	0,432
Deksametazon	27 (26,0)	74 (35,7)	0,082
Deksametazon gün, Ort ± SD	8,9±4,2	7,3±4,4	
Median (min-max)	8,5 (2-20)	7 (1-16)	0,112
Deksametazon günlük doz (mg), Ort ± SD	13,6±6,2	12,0±4,6	
Median (min-max)	16 (8-24)	8 (8-32)	0,170
Deksametazon toplam doz (mg), Ort ± SD	124,0±103,0	94,9±72,3	
Median (min-max)	80 (24-480)	80 (8-288)	0,257
Metilprednizolon alanlar	65 (62,5)	111 (53,6)	0,136
Metilprednizolon gün, Ort ± SD	7,3±4,5	10,7±7,4	
Median (min-max)	7 (1-23)	9,5 (1-43)	0,003
Metilprednizolon günlük doz (mg), Ort ± SD	69,5±57,2	62,2±48,0	
Median (min-max)	80 (20-500)	40 (20-500)	0,351
Metilprednizolon toplam doz, Ort ± SD	452,7±365,3	696,3±548,4	
Median (min-max)	360 (40-1680)	560 (80-2400)	<0,001
Deksametazon ve Metilprednizolon	13 (12,5)	29 (14,0)	0,713
Tosilizumab	29 (27,9)	26 (12,6)	<0,001
Tosilizumab toplam doz(mg), Ort ± SD	195,0±77,8	200,8±94,4	
Median (min-max)	200 (100-400)	200 (80-400)	0,898
Pulse steroid	22 (21,2)	26 (12,6)	0,048
Pulse steroid doz(mg), Ort ± SD	743,8±396,6	1043,2±754,1	
Median (min-max)	750 (120-2000)	750 (250-3750)	0,088
Diğer değişkenler			
Mekanik ventilasyon günü, Ort ± SD	12,6±10,3	5,1±4,2	
Median (min-max)	10 (3-65)	3 (3-27)	<0,001
Trakeostomi	34 (32,7)	16 (7,7)	<0,001
Santral venöz kateter	92 (89,1)	170 (82,5)	0,033
Üriner kateter	105 (98,9)	202 (97,9)	0,555
Dekübit	16 (15,9)	44 (21,3)	0,094
Diğer (göğüs tüpü, vb.)	5 (5,7)	12 (6,2)	0,835
Mortalite 14.gün	70 (67,3)	34 (32,7)	<0,001
Hastanede yatış günü, Ort ± SD	21,3±12,6	16,2±8,7	
Median (min-max)	18 (3-79)	14 (3-48)	<0,001
Mekanik ventilasyona kadar geçen süre, Ort ± SD	4,9±5,1	6,6±6,4	
Median (min-max)	3 (0-22)	5 (0-35)	0,020
YBÜ yatış günü, Ort ± SD	17,5 ±10,9	11,8 ±7,3	
Median (min-max)	14 (3-65)	10 (3-38)	0,007

*KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Ort ± SD: ortalama ± Standart deviasyon

Çalışmaya dahil edilen hastalardan VIP gelişen hasta grubu 14.günde sağ kalımlarına göre iki gruba ayrılmıştır (Tablo 4). Sağ kalan hasta grubunun yaş ortalaması $69,8 \pm 11,6$ yıl, ölenlerin yaş ortalaması $68,8 \pm 12,5$ yıl olarak saptanmıştır ($p=0,690$) Sağ kalan hastaların %58,8'i erkek olmakla birlikte cinsiyet grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında erkek hastaların %30,3'ü sağ kalmış olup (20/66) kadın hastalardan %36,8 (14/38) daha düşük sağ kalıma sahiptir ($p=0,521$). Kategorik yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). APACHE II skoru ölen hasta grubunda ortalama $10,5 \pm 6,5$ (median=9, 2-31), sağ kalan hasta grubunda ortalama $9,8 \pm 3,8$ (median=9,5, 3-22) saptanmıştır ($p=0,598$).

Gruplar arasında ek hastalıklar irdelendiğinde ölenlerin %68,9'unda en az bir komorbidite saptanmış olup, hastaların %72,1'inde iki ve daha fazla alt hastalık bulunmaktaydı (Sırasıyla $p=0,647$, $p=0,680$). Sağ kalan hasta grubunda en sık tespit edilen alt hastalık hipertansiyon idi ($p=0,833$). Diğer komorbiditelerde incelendiğinde tüm alt hastalıklar ölen hasta grubunda oransal olarak daha fazla bulunmaktaydı ancak bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştı ($p>0,05$).

Ölenlerin %78,6'ünde (55/70) kortikosteroid kullanılmıştı ($p=0,797$). Ölen hastaların %24,3'ünde (17/70) deksametazon, %61,4'inde (43/70) metilprednizolon ve %8,6'sında (6/70) hem metilprednizolon hem de deksametazon kullanılmıştı ($p>0,005$). Ölen hasta grubunda deksametazon kullanım günü ortalama $7,5 \pm 3,2$ gün (median=7, 2-14) ile daha düşük, günlük $14,1 \pm 6,6$ mg (median=16, 8-24) dozunda daha yüksek dozda ve totalde $107,7 \pm 78,0$ mg (median=80, 24-312) dozunda daha düşük dozda almış olup sadece deksametazon kullanım günü ile sağ kalan hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,024$).

Ölenlerin metilprednizolon kullanım günü ortalama $8,8 \pm 5,7$ gün (median=7, 1-26), günlük ortalama $78,0 \pm 68,5$ mg (median=80, 30-500) dozunda ve toplamda $636,8 \pm 481,4$ mg (median=560, 80-2240) dozunda daha düşük dozda bulunmuştur. İki grup arasında metilprednizolon kullanım günü arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$).

Ölen hastaların %32,9'u (23/70), sağ kalanların %17,6'sı göre tosilizumab almıştı ($p=0,105$). Ölen hastaların aldıkları tosilizumab dozu ortalama $199,0 \pm 85,6$ mg (median=200, 100-400) ile sağ kalan hastaların ortalama 180 ± 40 mg (median=200, 100-200) olarak saptandı ($p=0,935$). Ölen grubun %15,7'si (11/70) sağ kalanların %32,4'ü

pulse steroid almıştı ($p=0,072$). Ölen hastalarda toplam kullanılan pulse steroid dozu ortalama $886,3 \pm 452,2$ mg (median=750, 500-2000) olup sağ kalanlarda $587,00 \pm 264,8$ mg (median=625, 120-1000) saptanmıştır ($p=0,084$).

Hastanede yatış günü ölen olan grupta ortalama $15,5 \pm 6,5$ (median=14,5, 3-32) gündür ile daha kısadır ($p<0,001$). Yoğun bakım yatış günü ölen hastalarda ortalama $12,1 \pm 5,3$ gün (median=11, 3-26) saptanmış olup sağ kalanlara göre daha kısadır ($p<0,001$) MV günü ölen hasta grubunda $7,3 \pm 3,1$ gün (median=7, 3-13) ile daha kısadır ($p<<0,001$).

Hastane yatışının 14. günündeki laboratuvar bulguları incelendiğinde sağ kalan grupta beyaz küre sayısı ortalama $13,4 \pm 5,1 \times 10^9 / \mu\text{L}$, nötrofil sayısı ortalama $12,2 \pm 5,1 / \text{mm}^3$ ile daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$). Sağ kalan hastalarda kreatinin değeri ortalama $1,0 \pm 1,1$ mg/dL ile daha düşük bulunmuştur ($p=0,021$). Yine bu gruptakilerin C-reaktif protein değeri $69,2 \pm 67,4$ mg/dl ile daha düşük saptanmıştır ($p=0,024$).

VİP gelişen hastalarda 14. günde verilen antibiyoterapi irdelendiğinde; sırasıyla makrolid %59,6 (62/104), sefalosporinler %36,5 (38/104), beta laktam/beta laktamaz inhibitörü %33,7 (35/104), kinolon %17,3 (18/104), karbapenem %15,4 (16/104), glikopeptit %10,6 (11/104), kolistin %1,9 (2/104), diğer %1 (1/104) olarak tespit edilmiştir. VİP hasta gruplarında en sık kullanılan antibiyotik grubu makrolidler olup ölen ve sağ kalan hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Antibiyotiklerin kullanım sıklıkları tablo 9'da verilmiştir. Ampirik antibiyotik değişimi ölenlerin %91,4'ünde yapılmış olup sağ kalan grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,282$).

Tablo 9. VİP olan hastalardan ölenler ile sağ kalan grupların özellikleri

	Sağ kalanlar grubu n=34 (%)	Ölenler grubu n=70 (%)	p
Yaş, Ort ± SD	69,8±11,6	68,8±12,5	0,690
18-45 yaş (n=3)	2 (5,9)	1 (1,4)	0,203
45-59 yaş (n=33)	9 (26,5)	24 (34,4)	0,422
60-75 yaş (n=49)	17 (50)	32 (45,7)	0,681
75 yaş ve üzeri (n=19)	6 (17,6)	13 (18,6)	0,681
Cinsiyet, erkek	20 (58,8)	46 (65,7)	0,909
APACHE II Ort ± SD	9,8±3,8	10,5±6,5	
Median (min-max)	9,5 (3-22)	9,0 (2-31)	0,598
Komorbiditeler			
İki komorbid hastalık varlığı	23 (67,6)	51 (72,9)	0,647
Bir komorbid hastalık varlığı	11 (32,4)	20 (28,6)	0,582
İkiden fazla komorbid hastalık varlığı	12 (35,3)	31 (44,3)	0,680
Hipertansiyon	13 (38,2)	29 (41,4)	0,756
Diabetes mellitus	9 (26,5)	23 (32,9)	0,508
KOAH	7 (20,6)	21 (30)	0,310
Koroner Arter Hastalığı	8 (23,5)	13 (18,6)	0,555
Solid tümör	1 (2,9)	4 (5,7)	0,535
Kronik Böbrek Yetmezliği	3 (8,8)	7 (10)	0,849
İmmünsüpresif tedavi			
Kortikosteroid	28 (82,4)	55 (78,6)	0,797
Deksametazon	10 (29,4)	17 (24,3)	0,576
Deksametazon gün Ort ± SD	11,4±4,9	7,5±3,2	0,024
Median (min-max)	10 (4-20)	7 (2-14)	
Deksametazon günlük doz (mg), Ort ± SD	12,8±5,5	14,1±6,6	0,604
Median (min-max)	12 (8-24)	16 (8-24)	
Deksametazon toplam doz (mg), Ort ± SD	154,6±139,3	107,7±78,0	0,458
Median (min-max)	80 (64-480)	80 (24-312)	
Metilprednizolon	22 (64,7)	43 (61,4)	0,831
Metilprednizolon gün	14,1±8,9	8,8±5,7	0,003
	14 (2-43)	7 (1-26)	
Metilprednizolon günlük doz (mg), Ort ± SD	54,8±23,2	78,0±68,5	0,093
Median (min-max)	40 (20-120)	80 (30-500)	
Metilprednizolon toplam doz (mg), Ort. ± SD	800,0±645,6	636,8±481,4	0,431
Median (min-max)	560 (120-2400)	560 (80-2240)	
Deksametazon ve Metilprednizolon	7 (20,6)	6 (8,6)	0,082
Tosilizumab	6 (17,6)	23 (32,9)	0,105
Total Tosilizumab Dozu, (mg), Ort. ± SD	180,0±40	199,0±85,6	0,935
Median (min-max)	200 (100-200)	200 (100-400)	
Pulse steroid	11 (32,4)	11 (15,7)	0,072
Pulse steroid toplam doz (mg), Ort ± SD	587,00±264,8	886,3±452,2	0,084
Median (min-max)	625 (120-1000)	750 (500-2000)	

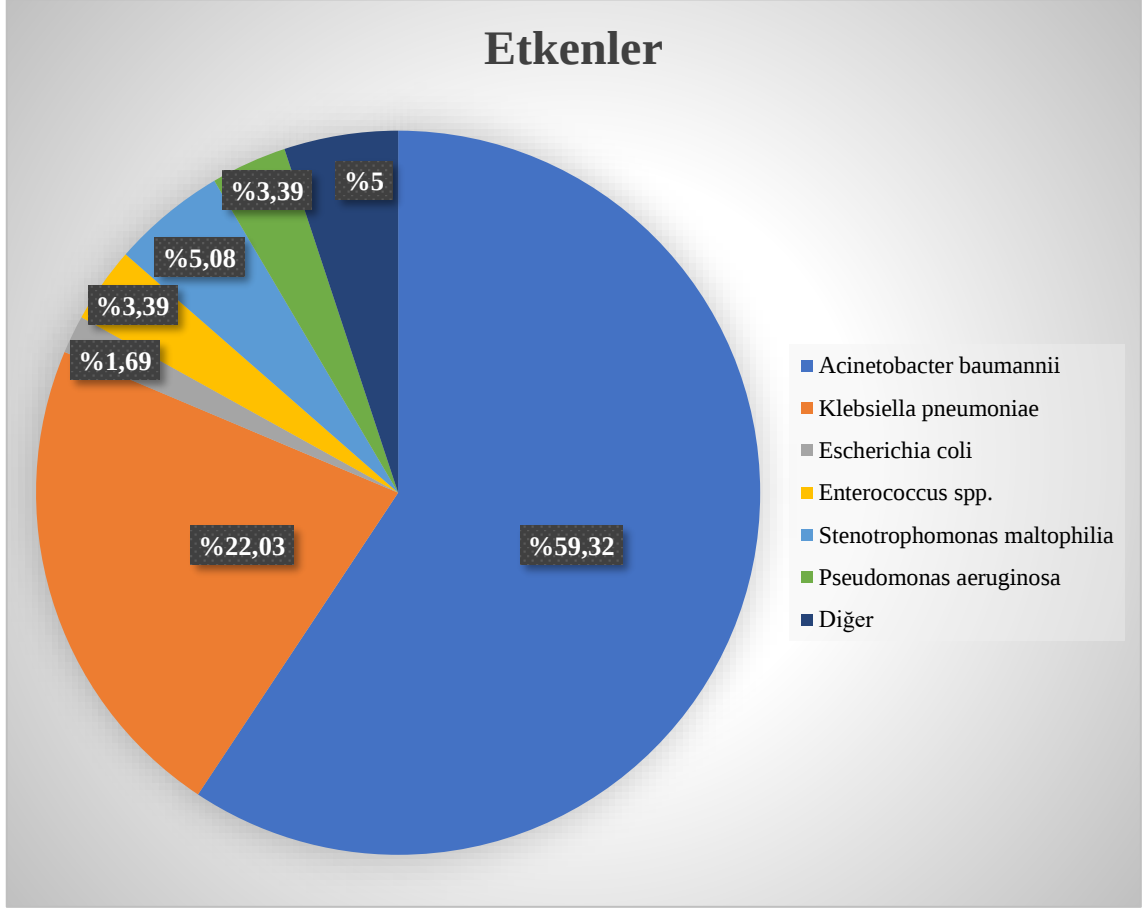
Tablo 9. VİP olan hastalardan ölenler ile sağ kalan grupların özellikleri (devamı)

Diğer değişkenler	Sağ kalanlar grubu n=34 (%)	Ölenler grubu n=70 (%)	p
Mekanik ventilasyon günü, Ort ± SD	23,4±11,6	7,3±3,1	<0,001
Median (min-max)	20 (14-65)	7 (3-13)	
Hastanede yatış günü, Ort ± SD	33,2± 13,9	15,5 ±6,5	<0,001
Median (min-max)	30 (15-79)	14,5 (3-32)	
Mekanik ventilasyona kadar geçen süre, Ort ± SD	5,2±5,8	4,8±4,9	0,941
Median (min-max)	3,5 (0-22)	3 (0-19)	
YBÜ yatış günü, Ort ± SD	28,6±11,0	12,1±5,3	<0,001
Median (min-max)	27,5 (14-65)	11 (3-26)	
Laboratuvar Parametreleri Ort ± SD			
Beyaz küre sayısı×10 ⁹ /µL	13,4± 5,1	18,1 ±7,2	0,002
Nötrofil sayısı /mm ³	12,2±5,1	16,8±7,1	0,002
Lenfosit sayısı/mm ³	591,4±436,8	661,3±418,6	0,437
Monosit sayısı/mm ³	549,1±318,3	547,1±318,3	0,979
Hemoglobin g/dL	11,3±1,9	11,9±2,2	0,221
Trombosit sayısı /mm ³	201,8±89,7	178,7±94,0	0,272
Kreatinin, mg/dL	1,0±1,1	1,6±1,3	0,021
Aspartate aminotransferaz, U/L	33,9±18,1	41,9±47,5	0,606
Alanine aminotransferaz, U/L	35,8±24,1	49,0±99,9	0,400
Prokalsitonin, µg/ml	0,5±0,7	2,5±6,1	0,301
C-reaktif protein, mg/dl	69,2±67,4	113,4±95,2	0,024
D-dimer, µg/L	3317,1±2385	5373,2±4556	0,073
Ampirik antibiyotik			
Sefalosporin	12 (35,3)	26 (37,1)	0,854
Beta Laktam/ Beta Laktamaz inhibitörü	10 (29,4)	25 (35,7)	0,523
Karbapenem	7 (20,6)	9 (12,9)	0,305
Glikopeptit	4 (11,8)	7 (10,0)	0,784
Makrolid	19 (55,9)	43 (61,4)	0,589
Polimiksin B/E	-	2 (2,9)	0,320
Kinolon	7 (20,6)	11 (15,7)	0,538
Diğer (metronidazol, vs)	1 (2,9)	-	0,149
Ampirik antibiyotik değişimi	33 (97,1)	64 (91,4)	0,282

*KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Ort ± SD: ortalama ± Standart deviasyon

VİP gelişen hastaların %56,7'sinde (n=59) ETA'da üreme saptandı. ETA'da üreme olan hastaların %64,4'ü ölen hasta grubunda yer almaktaydı. Tüm mikroorganizma üremeleri ölen hasta grubunda (38/70) sağ kalanlara göre (21/34) daha fazlaydı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,673). Ölen hasta grubunda en sık üreyen mikroorganizma *Acinetobacter baumannii* %28,5 (20/38) olup ikinci sıklıkta

%11,4 (8/38) ile *Klebsiella pneumoniae* saptanmıştır (p=0,199, p=0,635) (Şekil 14). VIP sonrası 14. gün ölen ve sağ kalan hasta gruplarının özellikleri Tablo 10’de sunulmuştur.



Şekil 14. Etkenlerin dağılımı.

Tablo 10. VIP gelişen hastalarda ölen ve sağ kalan gruptaki etkenler

Etkenler	Sağ kalanlar n=34 (%)	Ölenler n=70 (%)	p
ETA’da üreme olanlar (n=59)	21 (61,7)	38 (61,8)	0,673
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (44,1)	20 (28,5)	0,199
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (14,7)	8 (11,4)	0,635
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	3 (4,3)	-
<i>Enterococcus spp.</i>	-	2 (2,9)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2 (2,9)	-
<i>Escherichia coli</i>	-	1 (1,4)	-
Diğer	1 (2,9)	2 (2,9)	-

ETA: Endotracheal Aspirat.

İzole edilen bakterilerin %96,3'ünü Gram-negatif bakteriler oluştururken, %3,7'sini Gram-pozitif bakteriler oluşturmaktadır. En sık izole edilen Gram-negatif patojen *Acinetobacter baumannii* %62,5 (n=35), Gram-pozitif patojen ise *Enterococcus spp.* %3,7 (n=2) idi. Florokinolonlara karşı direnç *E. coli*'de %100, *K. pneumoniae*'da %100 ve *Stenotrophomonas maltophilia* 'da, %50 olarak saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı *Acinetobacter spp.* suşlarında %100 ve *K. pneumoniae* suşlarında %83,3 oranında direnç saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarının tümü karbapenemlere dirençliydi. Kolistin direnci *Acinetobacter baumannii*'de %2,9 ve *Klebsiella pneumoniae*'de %25 olarak bulundu. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşlarında kolistin direnci saptanmadı.

Enterococcus spp. türlerinde vankomisin direnci saptanmadı. VİP'li hastalardan izole edilen suşların dağılımı ve antimikrobiyal direnç oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. VİP hastalarda tespit edilen mikroorganizmaların direnç oranları

Mikroorganizma n=56 (%)	AMP (%)	CIP/ LVX (%)	CRO /CAZ (%)	FEP (%)	TZP (%)	MEM/ IPM (%)	AMK (%)	CST (%)	TMP/SMX (%)	VAN (%)
<i>Acinetobacter spp.</i> , 35 (62,5)	-	27/27 (100)	31/31 (100)	1/1 (100)	34/34 (100)	34/34 (100)	32/34 (94,1)	1/34 (2,9)	29/33 (87,8)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , 13 (23,2)	3/3 (100)	13/13 (100)	5/6 (83,3)	1/1 (100)	13/13 (100)	13/13 (100)	11/13 (84,6)	3/12 (25)	12/13 (92,3)	-
<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i> , 3 (5,3)	-	1/2 (50)	1/1 (100)	-	-	1/1 (100)	-	-	1/3 (33,3)	-
<i>Enterococcus spp.</i> 2 (3,5)	1/1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	0/2 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 2 (3,5)	-	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)	-	1/1 (100)	0/1 (0.0)	1/1 (100)	0/1 (0.0)	-	-
<i>Escherichia coli</i> , 1 (1,7)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0.0)	1/1 (100)	-

AMP: Ampisilin, CIP: Siprofloksasin, LVX: Levofloksasin, CRO: Seftriakson CAZ: Seftazidim FEP: Sefepim TZP: Piperasilin/tazobaktam MEM: Meropenem, IPM: İmipenem, CST: Kolistin, TMP/SMX: Trimethoprim-sülfametoksazol, VAN: Vanomisin

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı 2019 yılı sonunda başlayıp hızla yayılmaya devam ederek önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. COVID-19 klinik olarak asemptomatik veya hafif enfeksiyondan hayatı tehdit eden ciddi formlara kadar geniş klinik bir spektrumda karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatörde takip edilen 311 hastada, ventilasyon ilişkili pnömoni gelişimi için risk faktörleri, VİP gelişen hastalardaki etkenler ve antimikrobiyal direnç durumları ile mortaliteyi etkileyen faktörler araştırıldı.

Wu C ve ark.'nın tarafından yapılan bir çalışmada 201 hastanın dahil edilmiş ARDS ve ölüm oranlarının ileri yaş ile ilişkisi değerlendirilmiş, yaş arttıkça immün yanıtın azalmasıyla ARDS gelişme riskinin ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (184). COVID-19'un klinik özelliklerini ve 90 günlük sonuçlarını ortaya koyan 4244 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada da benzer şekilde ileri yaş, kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışma grubu hayatta kalanlar ve ölenler olarak ikiye ayrılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ölen grupta yaş ortalamasının daha ileri olduğu, YBÜ'sine kabul sırasındaki invaziv mekanik ventilasyon oranlarının daha fazla olduğu ve daha fazla komorbiditeye sahip oldukları saptanmıştır (185). İleri yaşın, bölgeden bölgeye değişkenlik gösteren ölüm oranları üzerine de belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir. Demografik özellikleri nedeniyle diğer ülkelerden farklı olarak 65 yaş ve üzeri nüfusun tüm nüfusun yaklaşık %23'ünü oluşturduğu İtalya'da, özellikle salgının başlarında dikkatleri çeken yüksek ölüm oranlarının ülkedeki yaşlı nüfus yoğunluğu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (186). Amerika CDC Haftalık Morbidite ve Mortalite Raporu (MMWR) verilerine göre COVID-19 vakaları ve hastalığın şiddetinin yaş gruplarına göre yapılan analizlerinde 4.226 vakanın %31'inin 65 yaş ve üzeri olduğu, yine hastane yatışlarının % 45'i, YBÜ'ne kabul edilenlerin %53'ü ve COVID-19 ile ilişkili ölümlerin %80'inin 65 yaş ve üzeri hastalarda bildirildiği belirtilmiş, şiddetli hastalığın ise çoğunlukla 85 yaş ve üzeri yaşlılarda gözlemlendiğine vurgu yapılmıştır (187). Yaşları 19-98 arasında değişen 147 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, VİP gelişen hastaların ortalama yaşının $69,9 \pm 15,9$ yıl olduğunu göstermiştir (188). Bazı klinik çalışmalar ileri yaşın (≥ 60 yaş) VİP açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu

göstermişlerdir (189, 190). Bu çalışmada literatür ile benzer şekilde yaş ortalaması $72,6 \pm 11,9$ yıl idi. Hastaların çoğunun 60-75 yaş grubu grubunda olduğu tespit edilmiştir. MV sonrası 14. günde mortalite değerlendirildiğinde ölen hasta grubunun yaş ortalaması $72,9 \pm 12,1$ yıl idi. Bu dönemde 75 yaş ve üzeri hastaların %87,5'i kaybedilmiş olup diğer gruplara oranla en yüksek mortalitenin saptandığı grup olmuştur. Çalışmaya alınan hastalar VIP tanısı alan ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmış olup VIP tanısı alan grubun yaş ortalaması $69,1 \pm 12,1$ yıl idi. Literatür ile benzer şekilde VIP gelişen hastalar en fazla 60-75 yaş (49/104, %47,1) aralığında saptandı.

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada 200 hastanın dahil edilmiş, erkek cinsiyet, daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (191). Wuhan'da yapılan COVID-19'dan ölen 168 hastanın incelendiği bir çalışmada, ölen hastaların %75'nin erkek olduğu gösterilmiştir (192). COVID-19 nedeniyle ölen 85.418 hasta incelenmiş, erkek cinsiyette ölüm oranlarının daha yüksek olduğu ve ölen kadınların erkeklere kıyasla ileri yaşta olduğu bildirilmiştir (193). Erkeklerdeki kötü sonuçların ACE2 reseptörlerindeki cinsiyet farklılıklarından kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bu çalışmada literatür ile benzer şekilde tüm hastaların %62,7'si (195/311), çalışmaya alınan hastalarda MV sonrası 14. günde mortalite değerlendirildiğinde yine ölen hastaların %62,8'i (164/311) ve VIP gelişen hastaların %63,4'ü (66/104) erkek idi. VIP gelişen hasta grubu 14.günde sağ kalımlarına göre iki gruba ayrıldığında sağ kalan hastaların %58,8'i erkek olmakla birlikte cinsiyet grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında erkek hastaların %30,3'ü sağ kalmış olup (20/46) kadın hastalardan %36,8 (14/24) daha düşük sağ kalıma sahipti.

Zou ve ark. tarafında yapılan bir çalışmada APACHE II skorunun SOFA skoruna göre COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin etmede daha iyi olduğunu göstermişlerdir (194). APACHE II skoru hesaplanırken YBÜ'sinde takibin ilk 24 saati içindeki en kötü değerler hesaplamaya alınmaktadır (195). Bu çalışmada ortalama APACHE II skoru $12,8 \pm 8,2$ (median=10, 1-49) bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalarda MV sonrası 14. günde mortalite değerlendirildiğinde ölen hastalarda APACHE II skoru ortalaması yaşayan hastaların APACHE II skoru ortalamasından yüksekti. APACHE II skoru VIP olan grupta daha düşük saptandı. Bu durum ağır hastaların VIP olacak süre kadar YBÜ'sinde kalmadığı şeklinde yorumlanabilir. APACHE II skoru yine literatür ile benzer şekilde ölen hasta grubunda sağ kalan hasta grubundan daha yüksek saptanmıştır.

Simons ve ark.'nın (196) tarafından yapılan 233 çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizin sonuçları, sigara içen COVID-19 hastalarında hastane yatış oranlarının, oksijen ihtiyacı, YBÜ ihtiyacı ve hastalık ciddiyetinin anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermiştir, ancak çalışmada sigara içenlerde SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığının içmeyenlere kıyasla artış göstermediği görülmüştür. Bu çalışmada sigara kullanım bilgilerinin hasta dosyalarında kaydedilmemesinden dolayı sigara kullanımının etkisi değerlendirilememiştir.

İtalya'da COVID-19 ile takipli 355 hastanın mortalitesini etkileyen faktörler incelenmiş ve sadece 3 hastada (%0,8) hiçbir komorbiditenin olmadığı bildirilmiştir (9). Aynı çalışmada komorbidite sayılarına göre yapılan incelemeyle %25,1 hastada tek, %25,6 hastada 2, %48,5 hastada ise 3 ve daha fazla komorbidite varlığı gösterilmiş, ve komorbidite sayısı arttıkça mortalite riskinin de arttığı gösterilmiştir (186). COVID-19 ile takipli 1305 yatarak tedavi gören hastanın incelenmesiyle elde edilmiş veriler, ileri yaş ve artan sayıda komorbidite varlığının hastane içi mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (57). Bu çalışmada hastaların %32,2'sinde bir komorbid durum öyküsü mevcut olup %43,4'ünde iki veya daha fazla komorbidite bulunmaktaydı. Sıklık sırasına göre mevcut komorbid durumlar; hipertansiyon, diabetes mellitus %33,1, KOAH, koroner arter hastalığı %18,6, solid tümör, kronik böbrek yetmezliği idi. MV ile takipli hastalarda 14. günde ölen hasta grubunun %85,6'sında en az bir komorbidite bulunmaktaydı. Yine VIP olan hastaların %71,2'sinde en az bir komorbidite saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan VIP gelişen hasta grubu 14.günde ölen ve sağ kalan grup arasında ek hastalıklar değerlendirildiğinde ölenlerin %68,9'unda en az bir komorbidite saptanmış olup, hastaların %72,1'inde iki ve daha fazla alt hastalık bulunmaktaydı.

Literatürde 656 hastanın dahil edildiği bir meta-analizin sonuçlarında, başvuru anında herhangi bir komorbiditeye sahip hastaların yüzdesini %36,8 (%95 CI, %24,7-48,9) olarak, sıklık sırasına göre ise ilk sırada olmak üzere hipertansiyon varlığı yüzdesini %18,6 (%95 CI, %8,1-29,0) olarak bildirmişlerdir (197). Sang ve ark.'ları (241) COVID-19'da sekonder enfeksiyonların görülme sıklığı ve hastalığın şiddeti üzerine etkilerini inceledikleri çok merkezli çalışmalarında özellikle YBÜ'nde takip edilmekte olan hastalarda sekonder enfeksiyon prevalansı artmış bulunmuş, sekonder enfeksiyon saptanan hastalarda en sık hipertansiyon olmak üzere komorbidite sıklığının da daha fazla

olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da literatür ile benzer şekilde en sık saptanan komorbidite hastaların %48,6'sında saptanan hipertansiyon olmuştur. MV ile takipli hastalarda 14. günde ölen ve sağ kalan hasta gruplarında, VİP gelişen ve gelişmeyenlerde ve VİP gelişen hasta grubunda 14.günde sağ kalan hasta grubunda en sık saptanan komorbidite literatür ile benzer şekilde hipertansiyon olmuştur.

İtalya'da YBÜ'nde takip edilmekte olan 1591 COVID-19 hastası ile retrospektif olarak yapılan bir çalışmada DM olanların sayısı 180 (%17) iken (198), New York'tan bildirilen 393 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sonuçlar, hastaların %25,2'sinde DM'nin eşlik ettiğini tespit etmişlerdir (64). Zhu ve ark.'ları (199) 7.337 COVID-19 hastasında tip 2 DM'nin varlığının sonuçlar üzerindeki etkisini karşılaştırdıkları çalışmada diyabetik grupta tüm nedenlere bağlı 28 günlük ölüm oranlarının diyabetik olmayan gruba göre 2,9 kat fazla olduğu, eşlik eden diğer komorbiditelerin ve mekanik ventilasyon ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, dispne, ateş ve yorgunluk semptomlarının daha sık görüldüğü, lenfosit sayısında azalma, CRP ve LDH yüksekliği ve IL-6 artışının diyabetin varlığıyla birlikte daha sık görüldüğü gösterilmiştir. DM olan bireylerde proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve oksidatif stres fazladır. SARS-CoV-2 virüsü DM olan hastalarda insülin direnci ve β -hücrelerinin yıkımı ile hiperglisemiye yol açar. Hiperglisemik ortamda furin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörünün artması ile SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişini artmaktadır. DM tanılı hastalarda T lenfositlerin, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinin azalması ve nötrofil, makrofaj fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak humoral bağışıklık yanıtı azalmaktadır. Hipergliseminin SARS-CoV-2 replikasyonunu ve mitokondride reaktif oksijen üretimini artırdığı gösterilmiştir. DM olanlarda , DM olmayanlara kıyasla CD3, CD4 ve CD8 dahil T-lenfosit alt tipleri daha düşük oranda tespit edilmiştir (200) . Hiperglisemiye bağlı kronik sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı gelişen inflamatuvar yanıtla artarak mikro sirkülasyon bozukluğuna yol açar. Bu durum yaygın damar içi pıhtılaşma, tromboembolizm ve multiorgan disfonksiyonu ile sonuçlanır. Ayrıca, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar gibi mikro ve makrovasküler komplikasyonlar da ölüm riskini arttıran diğer faktörlerdir (201) . Bu çalışmada literatür ile benzer olarak diabetes mellitus hastaların %33,1'inde tespit edilmiştir. Hastalar yoğun bakımda 14. gün mortalitesi ve VİP gelişimi açısından ile değerlendirildiğinde gruplar arasında DM varlığı açısından istatistiksel

anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum örneklem hacmimizin küçük olmasından dolayı bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak saptanmıştır. VİP olan hastalardan ölenler ile sağ kalan olarak gruplandığında ölenlerin %32,9’unda, sağ kalanların ise %26,5’sinde DM tespit edilmiştir.

COVID-19 mortalitesi ve malignite ilişkisi üzerine yayımlanan ilk çalışma, New York’ta hastalığa yakalanan 218 kanser hastası ile yapılmış olup sonuçlar artmış ölüm oranlarını göstermektedir. Toplam ölüm oranları çalışma grubunda %28 olarak bildirilirken, altta yatan akciğer kanseri olanlarda bu oran %55, hematolojik malignensi varlığında %37 ve solid organ tümörlerinde %25 olarak tespit edilmiştir (202). Lippi G ve ark. tarafından yapılan 1592 hastanın dahil edildiği bir meta-analize göre KOAH’ın varlığı, COVID-19’un kritik seyri açısından 5 kattan fazla risk artışı olduğu bulunmuştur (203). Bu çalışmada MV ile takipli hastalarda 14. günde ölen ve sağ kalan hasta grubunda, VİP gelişiminde ve VİP gelişen hastaların mortalitesi üzerine KAH, solid tümör ve KBY’nin istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Literatür ile benzer şekilde çalışmada MV ile takipli hastalarda 14. günde ölen hastalarda KOAH daha sık saptanmıştır. Yine KOAH, VİP gelişen hastalarda gelişmeyenlere (sırasıyla; %26,9,%14,5) göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

Şiddetli COVID-19 pnömonisinde görülen akciğer hasarı sadece virüs kaynaklı değil, aynı zamanda sitokinlerle ilişkilidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrinde viremik faz sonrasında monositler, makrofajlar, nötrofiller, akciğer endotel ve epitel hücrelerinden çok miktarlarda IL-6, IL-18, TNF- α , GM-CSF gibi inflamatuvar sitokinler salınmaya başlanır. COVID-19 hastalarına uygulanan tedavilerin amacı konağın oluşturduğu aşırı ve orantısız hiperinflamatuvar cevabı engellemektir (204). Bu çalışmada hastaların %77,2’sine kortikosteroid verilmiş olup bunların %32,5’ine yalnızca deksametazon, %56,6’sına yalnızca metilprednizolon verilmişti. Bu hastaların %13,5’i hem deksametazon hem metilprednizolon tedavisi almıştı. Hastaların %17,7’si tosilizumab, %15,4’ü pulse steroid tedavisi almıştı.

Pandeminin erken döneminde yapılan randomize kontrollü RECOVERY çalışmasında 2104 COVID-19 hastasına 6mg/gün dozunda 10 gün deksametazon verilmiş, 4321 hasta kontrol grubu olarak izlendiğinde özellikle MV tedavisi ihtiyacı olan hastalarda 28 günlük mortalite ve hastanede kalış süresinde azalma olduğunu

gözlemlenmişlerdir. Oksijen tedavisi almayan hastalarda mortalite ile ilişki gösterilmemiştir bu nedenle bu grupta steroid tedavisi önerilmemiştir (205). Türkiye’de COVID-19 tanılı 450 hastanın dahil edildiği retrospektif kontrollü bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Hastalara standart bakım tedavisi, yüksek doz steroid tedavisi (6 mg/gün deksametazon eşdeğeri) ve pulse-steroid tedavisi (250 mg/gün metilprednizolon) verilmiştir. YBÜ kalış süresi ortalaması standart bakım grubunda 9,0 (CI %95 6,0–12,0) gün, yüksek doz steroid grubunda 8,0 (CI %95 5,0–13,0) gün ve pulse steroid olan grupta 4,5 (CI %95 3,0–8,0) gün olarak saptanmıştır (206). Bir çalışmada kortikosteroid başladıktan sonra yoğun bakım ünitesine gidiş (%4,8'e karşı %14,4) ve mortalite (%9,5'e karşı %17,1) metilprednizolon alan grupta daha düşük olarak saptanmıştı (207). Bu çalışmada tüm sağ kalan hasta gruplarında daha yüksek metilprednizolon ve deksametazon kullanımı tespit edilmiştir. Bununla birlikte VİP olan hasta grubunda metilprednizolon kullanımı süresi ve toplam dozu daha yüksek tespit edilmiştir.

Yapılan bir meta-analizde yedi çalışma değerlendirilmiş ve şiddetli COVID-19 tedavisinde tosilizumab tedavisinin mortaliteyi azaltmadığı rapor edilmiştir (208). Öte yandan Rossi ve arkadaşları, erken ve düşük doz tosilizumab tedavisinin, COVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliği olan hastalarda standart tedaviye kıyasla mortaliteyi azalttığını gösterdi (209). IL-6 antagonistleri geçici fakat uzun süreli bir bağışıklık baskılayıcı duruma neden olur ve bu da VİP gibi bakteriyel süperenfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (210). Bu çalışmada pulse steroid ve tosilizumab kullanım oranı VİP gelişen grupta daha yüksekti. Bu duruma immünsüpresif tedavi kullanımının etkisi olduğu düşünülmektedir. Yine 14. gün mortalitesine bakıldığında literatür ile uyumlu olarak pulse steroid kullanım oranı sağ kalan grupta daha yüksek bulunmuştur.

Gamberini ve arkadaşlarının (255) VİP sıklığını araştırdıkları 391 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalarında VİP’nin 206 (%53) hastada geliştiği görüldü. Ippolito ve arkadaşlarının COVID-19 pnömonisinde VİP sıklığını inceledikleri meta-analizde tahmini VİP oranı bu hastalarda %45.4 (95% C.I. 37.8–53.2%; 2611/5593 hastalar; I² = 96%) olarak tespit edilmiştir (211). Ancak bu meta-analizde dikkati çeken nokta farklı araştırmalarda kullanılan VİP radyolojik kriterleri benzer olsa da klinik kriterler arasında farklılıklar olmasıdır. Araştırmacılar kendi ülkelerinin enfeksiyon kılavuzlarına ve merkezlerinde uygulanabilirliğine göre bu kriterleri modifiye

etmişlerdir, bazı çalışmalarda “ateş veya lökopeni/lökositozdan birinin varlığına ek olarak iki klinik kriter” ifadesi karmaşık olduğundan bu tanımın sadeleştirilerek “üç klinik kriterden birinin varlığı” olarak değiştirildiği saptanmıştır. Ek olarak tanının mikrobiyolojik olarak doğrulandığı çalışmaların sayısı azdır. Anlamlı patojen mikroorganizma üremesi için kabul edilen kantitatif eşik değerler çalışmalarda standart olsa da mikrobiyolojik örnek alma yöntemleri her merkezin imkanları doğrultusunda farklılıklara yol açmaktadır. Ayrıca kritik COVID-19 hastalarında mortalitenin %30 - 60 arasında olduğu literatürde bildirilmiştir (212). Razazi ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli çalışmada 90 ARDS eşlik eden COVID-19 hastası değerlendirilmiş ve VİP oranı %64 olarak bulunmuştur. VİP’in İMV’ün ortanca 8. gününde geliştiği saptanmıştır (9). Bu çalışmada literatüre göre daha az oranda VİP (%33,4) saptanmıştır. VİP oranı düşük olmasına rağmen mortalite oranı yüksek (%98) oranda olduğu görüldü. Ölüm oranı yüksekliğinin ileri yaş hasta yoğunluğunun fazla olması, komorbiditeler ve verilen immünsüpresif tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir Yoğun bakım ünitesinden takip edilen hastaların %86,9’unun 60 yaş ve üzerinde olması ölüm oranının yüksek bulunmasında etkilidir.

Yapılan bir çalışmada 352 kritik COVID-19 hastası dahil edilmiş ve mekanik ventilasyonun süresi 16 (IQR: 8–28) gün; yoğun bakımda kalış süresi 18 (IQR: 9-29) gündü ve 28 günlük mortalite %32,1 olarak saptanmıştır (213). Yapılan diğer bir çalışmada VİP tanısı alan hastaların yoğun bakımda kalış süresi iki kat daha fazla bulunmuştur (214). Bu çalışmada ise 14.günde ölen hasta grubunda hastanede toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi sağ kalan gruptan daha kısa bulunmuştu. Bu durum ölen hastaların daha kritik hastalığa sahip olduğunu ve mortalite hızının yüksek olduğunu göstermektedir. Ölen hasta grubunda ortalama mekanik ventilasyon süresi ve VİP gelişene kadar MV’de geçen süre sağ kalan hasta grubuna göre daha kısa bulunmuştur. Yine benzer şekilde VİP gelişen ve 14. günde ölen grubun YBÜ’ünde kalış ve İMV’de geçirilen süre daha kısa bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde hastanede toplam yatış günü VİP gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalar VİP gelişimi için daha uzun YBÜ yatışı ve İMV kalma süresi gibi risk faktörlerine sahiptirler. MV sonrası 14. Gün mortalitesi hesaplandığında 14. Günde ölen hastalardan %67,3’ü VİP olan gruptaydı. Yine VİP gelişimi literatür ile uyumlu olarak mortaliteyi arttıran bir neden olarak gösterilmiştir. Hastane yatışının 14. günde sağ kalanların %68’inde (34/50) VİP

saptanmış olup ölenlere göre daha yüksekti. Ölen hastaların VIP oranının yüksek olmaması mortalite hızının yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Hastalık şiddeti ve bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada, kritik hasta grubunda lökopeni %61,1 iken, hafif seyirli COVID-19 olgularında %28,1 olarak saptanmıştır (68). Kritik olmayan 1012 COVID-19 olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %75,3'ünde başvuru anında normal lökosit sayımı söz konusu iken, %23,7'nde lökopeni gösterilmiştir (215). Wang Z ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, $SpO_2 < \%90$ olan hastalarda lenfositopeni sıklığının $SpO_2 > \%90$ olanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (%79'a %32, $p=0,002$). Aynı çalışmada enflamasyonun belirteçleri olan LDH, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı da hastaneye yatırılan ve $SpO_2 < \%90$ olan grupta daha yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla %41, %67 ve %52) (216). Zu ve ark.'nın Çin'den bildirdikleri bir çalışmada, lenfositopeni veya lökopeni varlığının önemi üzerinde durulmuş, şüpheli temas ve Wuhan seyahat öyküsü ile birlikte ateş ve üst solunum yolu semptomları olan bir hastada özellikle lenfositopeni ve lökopeni de var ise mutlaka COVID-19 açısından değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (217). 9 çalışmanın dahil edildiği ve 1779 COVID-19 olgusunun incelendiği bir meta-analizin raporları, şiddetli hastalık ve düşük trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ayrıca alt grup analizinin yapıldığı çalışmada, hayatta kalan ve ölen hasta grupları karşılaştırılarak, ölen grupta trombositopeninin daha belirgin olduğu gösterilmiş, düşük trombosit sayıları 5 kattan fazla artmış kötü prognoz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($OR=5,1$; % 95 CI, 1,8-14,6) (68). Trombositopeni gelişiminde virüsle tetiklenen immün kompleksler tarafından trombositlerin aşırı aktivasyonu ve tromboz artışına bağlı tüketim olduğu varsayılmaktadır. Diğer bir görüş virusun kemik iliği istilası ve progenitör hücrelerin enfeksiyonuna bağlı megakaryositlerden trombosit üretiminin azalma olmasıdır. Ayrıca şiddetli ve kritik hastalık seyrinde görülen yaygın intravasküler koagülopati (DIK) gelişimine bağlı olarak trombositopeni sıklıkla tespit edilmektedir (218). Lenfositler ACE2 reseptörüne sahip olmaları nedeniyle virüs tarafından doğrudan enfekte edilebilmektedir. Bununla birlikte hastalık seyrinde görülen sitokin fırtınasına bağlı olarak beyaz küre ve lenfosit düzeyinde düşüş gözlenmektedir (219). Bu çalışmada hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde MV takibinde 14. günde ölen hasta grubunda beyaz küre sayısı ve lenfosit sayısı daha düşük saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine trombosit sayısı ölen

hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Literatür ile benzer olarak VIP gelişen hastalarda hastane yatışının 14. günündeki laboratuvar bulguları incelendiğinde sağ kalan grupta beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı daha düşük bulunmuştur.

COVID-19'u olan 8719 hastayı içeren 56 çalışmayla ilgili bir meta-analiz, WBC, CRP, PCT, ESR, IL-6 ve IL-10 olmak üzere daha yüksek enflamatuvar belirteç seviyelerinin COVID-19'un ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle hastalığın önemli prognostik faktörleri olarak kullanılabileceğini tespit etmiştir (220). Primer sonlanım noktasının ölüm olduğu 150 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, mortalitenin predüktörleri olarak ilişkilendirilen laboratuvar sonuçları olarak lökositler, lenfositler, trombositler, albümin, total bilirubin, BUN, kreatinin, miyogloblin, kardiyak troponin, CRP ve interlökin-6 değerlendirilmiş, taburcu edilen ve ölen hastalar arasında bu değerler anlamlı olarak farklı saptanmıştır (221). 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizin alt grup analizinin sonuçları, CRP yüksekliğinin hastalık ciddiyeti ve YBÜ ihtiyacını arttırdığını ancak mortalite üzerine etkili olmadığını göstermiş, çalışmada hastalık şiddeti için cut-off değer %51 sensitivite ve %88 spesifite ile 10 mg/l ve üzeri olduğu bildirilmiştir (222). Ruan ve ark.'ları ise Wuhan'da dahil ettikleri 150 COVID-19 hastasında mortalite prekürsörlerini incelemiş, hayatta kalanların ortalama CRP değerlerinin yaklaşık 40 mg/l olduğunu, hayatta kalamayanların ise 125 mg/l medyan değerleri ile mortalite açısından anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (221). Bu çalışmada ise hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde MV takibinin 14. günde ölen hasta grubunda kreatinin sağ kalan hasta grubundan daha yüksek idi. Diğer laboratuvar bulgularından AST, ALT, prokalsitonin ve D-dimer yine ölen hasta grubunda daha yüksekti. VIP gelişen hastaların hastane yatışının 14. günündeki laboratuvar bulguları incelendiğinde sağ kalan hastalarda kreatinin değeri daha düşük bulunmuştur. Literatür ile benzer şekilde sağ kalan gruptakilerin C-reaktif protein düzeyi daha düşük saptanmıştır.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarının değerlendirildiği bir araştırmada özellikle ileri yaştaki ve mekanik ventilatördeki hastalarda ampirik antibiyoterapi başlama oranının yüksek olduğu Langford ve arkadaşları tarafından 30 623 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde gösterilmiştir (223). COVID-19 hastalarında bakteriyel koenfeksiyonların incelendiği bir çalışmada sırası ile florokinolonlar ve sefalosporinlerin kullanılan antibiyotiklerin %74'ünü oluşturduğu saptanmıştır (224).

Literatüre benzer şekilde bu çalışmada kullanılan antibiyotikler sırasıyla makrolid, sefalosporinler, beta laktam/beta laktamaz inhibitörü, kinolon, karbapenem, glikopeptit, kolistin olarak tespit edilmiştir. Ancak bu antibiyotiklerin ne kadar süre verildiği ve tam olarak ne zaman başlandığına (tanı alır almaz, hastaneye kabulde ya da hastaneye kabulden sonra) ve endikasyonlarının neler olduğuna dair veriler sınırlıdır. Pandemi sürecinde pek çok klinik uygulamanın sınırlı bilimsel kanıt ve klinik deneyim ile yapıldığı ve bu uygulamalardan biri olan antimikrobiyallerin kullanımının da sıklıkla ampirik olduğu ve yalnızca antimikrobiyal başlanan COVID-19 hastalarının %10'unda sekonder bakteriyel enfeksiyonların kanıtlandığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (225).

Yapılan bir çalışmada VİP etkenleri değerlendirildiğinde en sık gram negatif basillerin izole edildiği ve bunların arasında *Enterobacter* sp ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın en sık etkenler olduğu tespit edilmiştir (9). Karataş ve ark.'nın Ege Üniversitesinde pandemi döneminde alt solunum yolunda üreyen baskın türün *A. baumannii* olduğunu, *E. coli*'nin yüzdesinin azaldığı gösterilmiştir (226). Ancak COVID-19 hastalarında görülen gram negatif bakteri profili bölgesel olarak çeşitlilik gösterebilmektedir. Örneğin Brezilya'da yapılan bir araştırmada kültürlerde baskın olan gram negatif bakterinin *K. pneumoniae* olduğu bulunmuştur (227). *A. baumannii* insidansı Nseir S. ve ark. (228) yaptığı çalışmada %4,4, Rouzè A. ve ark. (8) yaptığı çalışmada %7,3 ve Meaw TE ve ark. (229) yaptığı çalışmada %27,4 olarak bulunmuştur.

YBÜ hastalarında trakeal aspirat kültürlerinde üreyen etkenlerin pandemi sırasındaki dağılımını, pandemi öncesi dönemle karşılaştırılarak araştırıldığı yakın tarihli başka bir çalışmada *A. baumannii* oranı artarken, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oranlarında düşüş saptanmıştır (230). Bu çalışmada ise literatüre benzer şekilde izole edilen bakterilerin %96,3'ünü gram-negatif bakteriler oluştururken, gram-pozitif bakteriler %3,7'sini oluşturmaktadır. Literatürden farklı olarak en sık izole edilen Gram-negatif patojen *Acinetobacter baumannii* %62,5 olarak saptandı. *A. baumannii*'nin COVID-19'da uygulanan bulaş önlemlerinin, rutin enfeksiyon kontrol prosedürlerinde aksamaya yol açarak dirençli suşların yayılımını kolaylaştırmasıyla gelişmiş olabilir. Örneğin çift eldiven uygulaması, sağlık personelinde el hijyeni konusunda kafa karışıklığı yaratmış olabilir. Ayrıca YBÜ'de artan hasta yükü ortam sterilizasyonunda yetersizliğe sebep olup kolonizasyona fırsat yaratmış olabilir. Bunlara ek olarak bilindiği üzere *A.*

baumannii enfeksiyonlarında risk faktörlerinden olan mekanik ventilasyon, uzun süre antibiyotik ve steroid kullanımı kritik COVID-19 hastalarında sıklıkla uygulanmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarında ortalama mekanik ventilasyon süresini diğer YBÜ hastalarına göre yüksek bulan ve *A. baumannii*'nin oransal artışı bu verilere dayandıran çalışmalar bulunmaktadır

Gram negatif bakterilerin dağılımı değerlendirildiğinde dikkat çeken başka bir bakteri *S. maltophilia* olmuştur. *S. maltophilia* enfeksiyonlarının gelişiminde uzun süre antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon gibi risk faktörleri saptanmaktadır. Bu sebeple kritik COVID-19 hastalarında *S. maltophilia* enfeksiyonlarında artış görülebilir. Örneğin Yang ve ark. yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarının kültürlerinde %28 gibi yüksek bir oranda *S. maltophilia* tespit edilmiştir (231). (226). Bu çalışmada ise *S. Maltophilia* diğer çalışmalara göre daha düşük oranda (%5) tespit edilmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia*'nin florokinolonlara karşı direnç oranı %50, TMP-SMX %33 olarak tespit edilmiştir.

Sharifipour ve ark. COVID-19 hastalarında izole edilen *A. baumannii* suşlarının kolistin dışındaki antibiyotiklere yüksek seviyede dirençli olduğunu, kolistine ise %52 dirençli bulunduğunu bildirmişlerdir (232). Bu çalışmada *Acinetobacter baumannii*'nin kolistin direnci %2,9, Üçüncü kuşak sefalosporinlere ve karbapenemlere karşı direnç %100 olarak bulunmuştur.

Ji L. ve ark. COVID-19 hastalarında karbapenem dirençli *K.pneumoniae* oranını %76,6 olarak bildirmiştir (233). *K.pneumoniae*'nin karbapenem direnci ile ilgili İtalya'da yapılan başka bir çalışmada dirençli suşlar 2019'da %6,7 bulunmuşken, 2020'de pandemi sırasında %50 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (234). Bu çalışmada ise *K. Pneumoniae*'nin üçüncü kuşak sefalosporinlere ve karbapenemlere karşı direnci literatürle uyumlu şekilde yüksek, kolistin direnci ise daha düşük oranda bulundu. Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonları için en önemli risk faktörlerinin mekanik ventilasyon ve santral kateter uygulaması olması, COVID-19 hastalarında özellikle solunum yolu ve kan kültüründe üreyen dirençli suşları açıklamaktadır.

Bahçe ve ark. yaptıkları çalışmada *P.aeruginosa*'da seftazidim ve levofloksasin direncindeki artışa vurgu yapmışlardır (230). Yine diğer bir çalışmada Vijay ve ark. COVID-19 hastalarında karbapenem dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının arttığını

göstermişlerdir (235). Pandemi döneminde *P.aeruginosa* izolatlarının yüzdesinde belirgin düşüş saptanan başka bir araştırmada direnç profilinde değişim gözlenmemiştir (236).Bu çalışmada ise *P. aeruginosa*'da karbapenem ve kolistin direnci tespit edilmemiştir.

Literatürde 2022'de yayınlanan bir araştırmada *E. coli* izolatlarının amoksisilin klavulanat, seftriakson direncinin COVID-19 pandemisi sırasında arttığı ortaya konmuştur (237). Bu çalışmada ise *E.coli*'de kolistin hariç test yapılan diğer antibiyotiklerin tümüne direnç saptanmıştır.



6. SONUÇLAR

Yapılan bu çalışmada COVID-19 nedeniyle entübe olarak YBÜ’ünde takip edilen hasta grubunun çoğunlukla ileri yaş erkeklerden oluştuğu ve mortalitenin yüksek olduğu saptandı.

APACHE II skorunun mortaliteyi ön görmede yol gösterici olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalarda 14. günde sağ kalan hastaların daha fazla kortikosteroid tedavi almış olduğu deksametazon kullanılan gün, günlük doz ve total dozun da daha yüksek olduğu tespit edildi. Benzer durum metilprednizolon kullanım oranı, süresi, total dozu için de geçerli bulundu. Yine aynı şekilde pulse steroid kullanım oranı sağ kalan grupta fazlaydı ancak toplam dozun düşük olması mortalite üzerine immünsüpresif ajan dozunun etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ölen hastalarda tosilizumab kullanımı ve toplam dozu yaşayanlara göre yüksek bulundu. Tosilizumab tedavisinin daha ağır hastalara verildiği için bu durumun gözlemlendiği saptandı. Ölen hastalarda kreatinin değerinin daha yüksek saptanması, böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesinin hastalığın prognozunu kötü olacağı hakkında bilgi vermektedir.

VİP gelişen hastaların daha genç olması, ileri yaştaki hastaların VİP gelişim süresini tamamlamadan exitus olduğunu göstermiştir. Ancak yaş gruplarına bakıldığında 75 yaş ve üzeri grupta daha çok VİP tespit edilmesi bu gruptaki hastaların ileri yaşa bağlı bağışıklık yanıtının azalmasına ve daha fazla komorbid hastalığa sahip olması ile açıklanmaktadır. Hipertansiyon ve KOAH varlığı VİP gelişimi için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Metilprednizolon kullanım günü ile toplam dozu, tosilizumab ve pulse steroid kullanımı VİP gelişen grupta daha fazla tespit edilmiştir. VİP gelişen grupta hastanede toplam yatış süresi, YBÜ yatış süresi ve MV’de geçirilen süre daha yüksek tespit edilmiştir. Yine mortalite de VİP gelişen grupta daha yüksek tespit edilmiştir.

VİP gelişen hastaların 14. günde sağ kalan hasta grubunda deksametazon ve metilprednizolon kullanım günü daha uzun bulunmuştur. Yine hastanede yatış süresi, yoğun bakımda yatış süresi ve MV’de geçirilen süre sağ kalan grupta daha yüksekti. Bu durum ölen hastalarda ileri yaşın ve komorbid hastalıkların daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Ölen hasta grubunda WBC ve nötrofil sayının yüksek olması yoğun bakımda gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonların mortaliteyi artırıcı etkisinden kaynaklanabilir. Yine kreatinin değerinin ölen hasta grubunda daha yüksek saptanması

prognozda dikkat çekici olabilmektedir. CRP ölen hasta grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.

VİP ile takipli hastalarda gram negatif bakteri üremesi daha fazla olup ilk sırada *Acinetobacter baumannii* dikkati çekmektedir. Direnç oranlarında karbapenem direncinin yüksek olması kullanılan ampirik antibiyotikler ve yoğun bakımlarda değişen patojen oranlarını göstermektedir. Kullanılan antibiyoterapilerden ilk sıralarda makrolid ve sefalosporinlerin yer alması hastane yatışında verilen ampirik antibiyotikleri göstermektedir. YBÜ takipli hastaların çoğunda ampirik antibiyoterapi değiştirilmiştir.

Özet olarak, bu çalışmada COVID 19 pnömonisi ile MV’de takip edilen hastalarda VİP gelişimi ve mortalite açısından komorbid hastalıklar iyi değerlendirilmelidir. İmmünsüpresif tedavinin VİP gelişimine neden olabileceği akılda tutularak hasta bazlı tedaviler düşünülmelidir. YBÜ’lerinde görülen enfeksiyon etkenleri arasında artan *Acinetobacter baumannii* oranı ve karbapenem direnci göz önüne alınarak antibiyotik seçimi yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. 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(7798):270-3.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;109:102433.
3. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(6):1294.
4. Wicky P-H, d'Humières C, Timsit J-F. How common is ventilator-associated pneumonia after coronavirus disease 2019? *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2022;35(2):170.
5. Gündoğan K, Akbudak İH, Hancı P, Halaçlı B, Temel Ş, Güllü Z, et al. Clinical outcomes and independent risk factors for 90-day mortality in critically ill patients with respiratory failure infected with SARS-CoV-2: a multicenter study in Turkish intensive care units. *Balkan Medical Journal*. 2021;38(5):296.
6. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases*. 2016;63(5):e61-e111.
7. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(8):665-71.
8. Rouzé A, Martin-Loeches I, Poveda P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive care medicine*. 2021;47:188-98.
9. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser JW, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis

- in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Critical Care*. 2020;24:1-11.
10. Lamouche-Wilquin P, Souchart J, Pere M, Raymond M, Asfar P, Darreau C, et al. Early steroids and ventilator-associated pneumonia in COVID-19-related ARDS. *Critical Care*. 2022;26(1):1-9.
 11. Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Current opinion in critical care*. 2018;24(5):385-93.
 12. Woo PC, de Groot RJ, Haagmans B, Lau SK, Neuman BW, Perlman S, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023. *Journal of general virology*. 2023;104(4):001843.
 13. McBride R, Fielding BC. The role of severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus accessory proteins in virus pathogenesis. *Viruses*. 2012;4(11):2902-23.
 14. Baselga M, Moreo E, Uranga-Murillo I, Arias M, Junquera C. Ultrastructural analysis and three-dimensional reconstruction of cellular structures involved in SARS-CoV-2 spread. *Histochemistry and Cell Biology*. 2023;159(1):47-60.
 15. Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nature nanotechnology*. 2020;15(8):630-45.
 16. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *nature*. 2020;581(7807):215-20.
 17. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*. 2020;63:457-60.
 18. Yuan Y, He J, Gong L, Li W, Jiang L, Liu J, et al. Molecular epidemiology of SARS-CoV-2 clusters caused by asymptomatic cases in Anhui Province, China. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):1-13.

19. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
20. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(2):159-63.
21. Moore MJ, Dorfman T, Li W, Wong SK, Li Y, Kuhn JH, et al. Retroviruses pseudotyped with the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein efficiently infect cells expressing angiotensin-converting enzyme 2. *Journal of virology*. 2004;78(19):10628-35.
22. Hussein HA, Hassan RY, Chino M, Febbraio F. Point-of-care diagnostics of COVID-19: From current work to future perspectives. *Sensors*. 2020;20(15):4289.
23. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003;300(5624):1399-404.
24. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier P. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *Journal of virology*. 1994;68(10):6523-34.
25. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1102(1):26-38.
26. Siu Y, Teoh K, Lo J, Chan C, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *Journal of virology*. 2008;82(22):11318-30.
27. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 2020;50(Si-1):549-56.
28. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8:S9-S14.
29. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International journal of biological sciences*. 2020;16(10):1686.

30. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202.
31. Riddell S, Goldie S, Hill A, Eagles D, Drew TW. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology journal*. 2020;17(1):1-7.
32. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(4):335-7.
33. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372.
34. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2291-3.
35. CEBECİ İ, ŞAHİNER F. *Journal of Molecular Virology and Immunology*.
36. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends in immunology*. 2020;41(5):355-9.
37. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS pathogens*. 2018;14(8):e1007236.
38. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV— a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7(3):226-36.
39. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(7):811-8.
40. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
41. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients

- in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leucocyte Biology*. 2020;108(1):17-41.
42. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(7):1017-32.
 43. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(7):389-91.
 44. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, Kritas S. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-31.
 45. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*. 2018;44:1400-26.
 46. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 47. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):33.
 48. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis research*. 2020;194:101-15.
 49. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1514-6.
 50. Evers BM, Townsend Jr CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. *Surgical Clinics of North America*. 1994;74(1):23-39.
 51. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Williger D, Stout J, Messick G, Sheppard S, et al. Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. *Health Psychology*. 1985;4(1):25.

52. Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: are men vulnerable and women protected? *Case Reports*. 2020;2(9):1407-10.
53. Balı DFA, Gülen TA, Özmen E, Yüce ZT, Yıldız O, Turunç T, Kayabaş Ü. The Effect of Sex-Specific Genetic Factors on the Host Immune Response to COVID-19: A Pilot Study. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi*. 2022;44(6).
54. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Archives of internal medicine*. 2004;164(20):2206-16.
55. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax*. 1994;49(8):825.
56. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, Sheltzer JM. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Developmental cell*. 2020;53(5):514-29. e3.
57. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of internal medicine*. 2020;288(4):469-76.
58. Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: obesity and smoking. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2020;78:103411.
59. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*. 2020;21(2).
60. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(15):458.
61. Fadini G, Morieri M, Longato E, Avogaro dA. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;43:867-9.

62. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Molecular metabolism*. 2020;39:101044.
63. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The lancet*. 2007;370(9589):786-96.
64. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2372-4.
65. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):1915-21.
66. for Immunization NC. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2022.
67. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 Lineage....
68. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
69. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *bmj*. 2021;372.
70. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7. *Nature*. 2021;593(7858):270-4.
71. 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. *Eurosurveillance*. 2021;26(11):2100256.
72. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021;592(7854):438-43.

73. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *bmj*. 2020;371.
74. Singer BD, Corbridge TC. Basic invasive mechanical ventilation. *South Med J*. 2009;102(12):1238-45.
75. Miles BA, Schiff B, Ganly I, Ow T, Cohen E, Genden E, et al. Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: recommendations from the New York head and neck society. *Head & neck*. 2020;42(6):1282-90.
76. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Czaczkes C, Pelosi P, Castelnovo P, Cabrini L. Elective tracheostomy during mechanical ventilation in patients affected by COVID-19: preliminary case series from Lombardy, Italy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;163(1):135-7.
77. Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E, Fan E, Camporota L. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.
78. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Critical Care*. 2020;24(1):516.
79. Team CC-R, Team CC-R, Team CC-R, Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(12):343-6.
80. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2020.
81. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020;53:66-70.
82. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of infection*. 2020;80(6):607-13.
83. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain*. 2008;8(5):181-5.

84. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest*. 2021;160(2):454-65.
85. SARS-CoV WT. variants. May 25, 2022. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
86. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GB, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv*. 2021:2021.01. 25.427948.
87. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, Russell TW, Semple MG, Jit M, Edmunds WJ. Association of tiered restrictions and a second lockdown with COVID-19 deaths and hospital admissions in England: a modelling study. *The lancet infectious diseases*. 2021;21(4):482-92.
88. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y. V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nature medicine*. 2021;27(4):622-5.
89. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DdS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P. 1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372(6544):815-21.
90. Bolze A, Cirulli ET, Luo S, White S, Wyman D, Dei Rossi A, et al. Rapid displacement of SARS-CoV-2 variant B. 1.1. 7 by B. 1.617. 2 and P. 1 in the United States. *MedRxiv*. 2021.
91. Mlcochova P, Kemp S, Dhar MS, Papa G, Meng B, Mishra S, et al. SARS-CoV-2 B. 1.617. 2 Delta variant emergence, replication and sensitivity to neutralising antibodies. *BioRxiv*. 2021:2021.05. 08.443253.
92. Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature*. 2021;600(7887):21.
93. Gu H, Krishnan P, Ng DY, Chang LD, Liu GY, Cheng SS, et al. Probable transmission of SARS-CoV-2 omicron variant in quarantine hotel, Hong Kong, China, November 2021. *Emerging infectious diseases*. 2022;28(2):460.
94. Ren S-Y, Wang W-B, Gao R-D, Zhou A-M. Omicron variant (B. 1.1. 529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World journal of clinical cases*. 2022;10(1):1.

95. Parums DV. A Rapid Global Increase in COVID-19 is Due to the Emergence of the EG. 5 (Eris) Subvariant of Omicron SARS-CoV-2. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2023;29:e942244-1.
96. Patel A. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak—United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69.
97. Control CfD, Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons under investigation (PUIs) for coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
98. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(16):2027-34.
99. Bakanlığı TS. Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼đ¼, Covid-19 (SARS-CoV-2) rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). 2020.
100. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American college of radiology*. 2020;17(6):701-9.
101. Bakanlığı TS. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. Erişim (Erişim Tarihi: July 16, 2020). 2020.
102. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The lancet*. 2020;395(10223):470-3.
103. Organization WH. Global Health and Aging [Internet]. National Institute on Aging National Institutes of Health; 2011. 2015.
104. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2017;21(12):861.
105. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, Stross P, Garrard C, Littlewood T. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *British journal of haematology*. 1996;93(2):460-3.

106. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical care medicine*. 2000;28(6):1871-6.
107. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, Consales G. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ open research*. 2020;6(2).
108. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
109. Mooiweer E, Luijk B, Bonten MJ, Ekkelenkamp MB. C-Reactive protein levels but not CRP dynamics predict mortality in patients with pneumococcal pneumonia. *Journal of Infection*. 2011;62(4):314-6.
110. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert review of molecular diagnostics*. 2018;18(1):27-34.
111. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(5):428-30.
112. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:304-7.
113. Aroca-Martinez G, Avendano-Echavez L, Garcia C, Ripoll D, Dianda D, Cadena-Bonfanti A, Musso CG. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2023;192(2):923-7.
114. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical immunology*. 2020;215:108448.
115. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020;323(18):1824-36.
116. Chen C, Huang J, Yin P, Zhang Y, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020:2020.03.17.20037432.
117. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir—a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *Journal of virus eradication*. 2020;6(2):45-51.

118. Golan Y, Campos JAS, Woolson R, Cilla D, Hanabergh R, Gonzales-Rojas Y, et al. Favipiravir in Patients With Early Mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):e10-e7.
119. Valle C, Martin B, Touret F, Shannon A, Canard B, Guillemot JC, et al. Drugs against SARS-CoV-2: What do we know about their mode of action? *Reviews in medical virology*. 2020;30(6):1-10.
120. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-36.
121. Organization WH. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 31 March 2021. World Health Organization; 2021.
122. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509-20.
123. America IDSo. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America: Arlington, VA, USA. 2021.
124. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769-802.
125. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):556-63.
126. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England journal of medicine*. 2020;382(19):1787-99.
127. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 in a large US health system: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2023;176(1):77-84.
128. Ioannou GN, Berry K, Rajeevan N, Li Y, Mutalik P, Yan L, et al. Effectiveness of Nirmatrelvir–Ritonavir Against the Development of Post–COVID-19 Conditions

- Among US Veterans: A Target Trial Emulation. *Annals of Internal Medicine*. 2023.
129. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature medicine*. 2021;27(10):1752-60.
 130. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Della-Torre E, De Luca G, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(4):e253-e61.
 131. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of autoimmunity*. 2020;111:102452.
 132. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970-5.
 133. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernandez-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Critical Care*. 2021;25(1):1-13.
 134. Group RC. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2030-40.
 135. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2020:ciaa478.
 136. Jorgensen SC, Tse CL, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: a review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;40(8):843-56.
 137. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group,

- placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(12):1407-18.
138. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):305-15.
 139. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):795-807.
 140. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(5):406-15.
 141. Lang FM, Lee KM-C, Teijaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(8):507-14.
 142. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(23):2188-200.
 143. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(13):1184-95.
 144. IDSA. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2021.
 145. Food U. Drug Administration. Fact sheet for health care providers, emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab with imdevimab). 2021.
 146. Li J, Shao J, Wang C, Li W. The epidemiology and therapeutic options for the COVID-19. *Precision Clinical Medicine*. 2020;3(2):71-84.
 147. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *bmj*. 2020;371.

148. Misset B, Piagnerelli M, Hoste E, Dardenne N, Grimaldi D, Michaux I, et al. Convalescent Plasma for Covid-19–Induced ARDS in Mechanically Ventilated Patients. *New England Journal of Medicine*. 2023.
149. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020;4(7):e12439.
150. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020;158(3):1143-63.
151. Bakanlığı TS. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin Antiinflamatuvar Tedaviler. *Koagülopati Yönetimi*. 2020.
152. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*. 2020;39(5):405-7.
153. Zhang J-j, Dong X, Cao Y-y, Yuan Y-d, Yang Y-b, Yan Y-q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
154. Rizk JG, Forthal DN, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, et al. Expanded Access Programs, compassionate drug use, and Emergency Use Authorizations during the COVID-19 pandemic. *Drug discovery today*. 2021;26(2):593-603.
155. Berman AT, Snyder C, Frandsen G, Snyder S. *Kozier & Erb's Fundamentals of Nursing*, eBook, Global Eition: Pearson Higher Ed; 2016.
156. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KR, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *The lancet infectious diseases*. 2021;21(2):e26-e35.
157. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England journal of medicine*. 2020;383(27):2603-15.
158. Panel VEE. Vaccine Effectiveness Expert Panel-consensus narrative, 27 August 2021. 2021.

159. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet infectious diseases*. 2021;21(2):181-92.
160. Gray GC, Erdman DD. Adenovirus vaccines. *Plotkin's Vaccines*. 2018:121.
161. Bakanlığı TS. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat uygulamaları (GMP) Kılavuzu, Versiyon. 2017;1.
162. van Vught LA, Klouwenberg PMK, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *Jama*. 2016;315(14):1469-79.
163. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2017;36:1999-2006.
164. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients: a prospective study based on genomic DNA analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(5):1647-55.
165. Jaillette E, Girault C, Brunin G, Zerimech F, Behal H, Chiche A, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1562-71.
166. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory care*. 2005;50(6):725-41.
167. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(Supplement_1):S81-S7.
168. Azoulay E, Timsit J-F, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar J-R, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(1):110-7.

169. Schauwvlieghe AF, Rijnders BJ, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(10):782-92.
170. Lamothe F. Invasive aspergillosis in coronavirus disease 2019: a practical approach for clinicians. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2022;35(2):163.
171. Society AT, American IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388.
172. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):1-11.
173. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia in ICU. *Annals of intensive care*. 2018;8:1-7.
174. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama*. 2007;297(14):1583-93.
175. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992;101(2):458-63.
176. Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, Mongodi S. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia. *Annals of translational medicine*. 2018;6(21).
177. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal*. 2017;50(3).

178. Manzano F, Fernández-Mondéjar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Critical care medicine*. 2008;36(8):2225-31.
179. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014;35(8):915-36.
180. Caroff DA, Li L, Muscedere J, Klompas M. Subglottic secretion drainage and objective outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2016;44(4):830-40.
181. Montejo J, Minambres E, Bordeje L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive care medicine*. 2010;36:1386-93.
182. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Critical care medicine*. 2001;29(10):1955-61.
183. Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Respiratory care*. 2020;65(5):673-85.
184. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180(7):934-43.
185. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2021;47:60-73.
186. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323(18):1775-6.
187. COVID C, Team R, Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(13):382.
188. But A, Yetkin MA, Kanyilmaz D, Aslaner H, Baştuğ A, Aypak A, et al. Analysis of epidemiology and risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia

- attacks in intensive care unit patients. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(3):812-6.
189. Chang L, Dong Y, Zhou P. Investigation on risk factors of ventilator-associated pneumonia in acute cerebral hemorrhage patients in intensive care unit. *Canadian respiratory journal*. 2017;2017.
 190. Ding C, Zhang Y, Yang Z, Wang J, Jin A, Wang W, et al. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2017;17:1-10.
 191. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
 192. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA network open*. 2020;3(4):e205619-e.
 193. Charitos IA, Ballini A, Bottalico L, Cantore S, Passarelli PC, Inchingolo F, et al. Special features of SARS-CoV-2 in daily practice. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(18):3920.
 194. Zou X, Li S, Fang M, Hu M, Bian Y, Ling J, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019. *Critical care medicine*. 2020;48(8):e657.
 195. Goldhill D, Withington P. The effect of casemix adjustment on mortality as predicted by APACHE II. *Intensive care medicine*. 1996;22:415-9.
 196. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*. 2021;116(6):1319-68.
 197. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;34:101623.

198. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
199. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2020;31(6):1068-77. e3.
200. Sen S, Chakraborty R, Kalita P, Pathak MP. Diabetes mellitus and COVID-19: understanding the association in light of current evidence. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(28):8327.
201. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(1):11-30.
202. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer discovery*. 2020;10(7):935-41.
203. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respiratory medicine*. 2020;167:105941.
204. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):57.
205. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(8):693-704.
206. Batirel A, Demirhan R, Eser N, Körlü E, Tezcan ME. Pulse steroid treatment for hospitalized adults with COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021;51(5):2248-55.
207. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PloS one*. 2021;16(5):e0252057.
208. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;56(3):106103.

209. De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C, Rasia S, Mancinelli CR, et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: a retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine*. 2020;25.
210. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA internal medicine*. 2021;181(1):41-51.
211. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2021;10(5):545.
212. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The lancet respiratory medicine*. 2020;8(5):475-81.
213. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical characteristics and predictors of 28-day mortality in 352 critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Journal of epidemiology and global health*. 2021;11(1):98.
214. Wicky P-H, Dupuis C, Cerf C, Siami S, Cohen Y, Laurent V, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients Admitted in Intensive Care Units: Relapse, Therapeutic Failure and Attributable Mortality—A Multicentric Observational Study from the OutcomeRea Network. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(4):1298.
215. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(8):1063-8.
216. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):769-77.
217. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, Zhang LJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2):E15-E25.

218. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29.
219. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
220. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, Zhang J. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(47).
221. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(5):846-8.
222. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2020;14:1753466620937175.
223. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*. 2021;27(4):520-31.
224. Wu HY, Chang PH, Chen KY, Lin IF, Hsieh WH, Tsai WL, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(6 Pt 1):985-92.
225. Pettit NN, Nguyen CT, Lew AK, Bhagat PH, Nelson A, Olson G, et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):1-7.
226. Karataş M, Yaşar-Duman M, Tünger A, Çilli F, Aydemir Ş, Özenci V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2021;20:1-8.
227. Gaspar GG, Ferreira LR, Feliciano CS, Campos Júnior CP, Molina FMR, Vendruscolo ACS, et al. Pre-and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a

- tertiary hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2021;54:e0090-2021.
228. Nseir S, Martin-Loeches I, Povea P, Metzeldar M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Critical Care*. 2021;25(1):177.
 229. Meawed TE, Ahmed SM, Mowafy SM, Samir GM, Anis RH. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave. *Journal of infection and public health*. 2021;14(10):1375-80.
 230. Bahçe YG, Acer Ö, Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. *Microbial Pathogenesis*. 2022;164:105409.
 231. Yang S, Hua M, Liu X, Du C, Pu L, Xiang P, et al. Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit. *Microbes and infection*. 2021;23(4-5):104806.
 232. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):1-7.
 233. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, Zhang Y. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9(1):1-7.
 234. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9):2744.
 235. Vijay S, Bansal N, Rao BK, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Wattal C, et al. Secondary infections in hospitalized COVID-19 patients: Indian experience. *Infection and drug resistance*. 2021:1893-903.
 236. Coşeriu RL, Vintilă C, Mare AD, Ciurea CN, Togănel RO, Cighir A, et al. Epidemiology, Evolution of Antimicrobial Profile and Genomic Fingerprints of

Pseudomonas aeruginosa before and during COVID-19: Transition from Resistance to Susceptibility. *Life*. 2022;12(12):2049.

237. Al Sulayyim H, Ismail R, Hamid AA, Ghafar NA. Knowledge, attitude and practice of healthcare workers towards antibiotic resistance during the COVID-19 pandemic. *JAC-antimicrobial resistance*. 2023;5(3):dlad068.

